

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Vaccins contre la méningite à méningocoques

#### D'hier à aujourd'hui, quelle évolution dans la prévention ?

de Penaranda de Franchimont, Quentin

*Award date:*  
2022

*Awarding institution:*  
Université de Namur  
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**Vaccins contre la méningite à  
méningocoques.**

**D'hier à aujourd'hui, quelle évolution  
dans la prévention?**

**Auteur:** de PEÑARANDA de FRANCHIMONT Quentin

**Promoteur:** Pr. MASEREEL Bernard

**Année académique 2021-2022**

**Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée**

*ATTESTATION DE NON-PLAGIAT*

Je soussigné

**de PEÑARANDA de FRANCHIMONT Quentin**

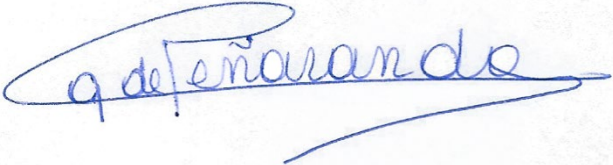
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé:

**Vaccins contre la méningite à méningocoques. D'hier à aujourd'hui, quelle évolution dans la prévention?**

Je suis conscient que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à **Hamme-Mille**, le 08/08/2022

Signature de l'Etudiant,



*« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».*

## **Remerciements:**

Ce mémoire est le fruit de plusieurs heures de travail et de réflexion qui, sans l'aide de nombreuses personnes, n'aurait pas pu aboutir à ses fins. Je tiens dès lors à témoigner toute ma gratitude à chacune d'entre elles.

Tout d'abord, je tiens à remercier tout particulièrement mon promoteur, le Professeur Bernard Masereel d'avoir accepté mon sujet et de m'avoir accompagné pendant un an et demi dans le bon déroulement de ce mémoire. Je le remercie pour le temps qu'il a passé à lire et corriger mon travail ainsi que pour ses précieuses recommandations afin d'améliorer au mieux le texte.

J'aimerais également remercier ma famille de m'avoir fait découvrir ce sujet qui m'a permis d'écrire ce mémoire. Merci également pour leur aide à la relecture de celui-ci, pour leur soutien et leurs encouragements.

Enfin, j'aimerais remercier le Professeur Xavier Marcelis, pharmacien d'industrie chez GSK, de m'avoir fourni des documents bien utiles mais également de m'avoir mis en contact avec des spécialistes du sujet.

## Table des matières

1. Liste des abréviations : .....	7
2. Introduction: .....	8
3. La méningite à méningocoques:.....	9
1. L'agent pathogène: .....	9
2. Epidémiologie : .....	10
a. Répartition dans le monde :.....	10
b. Les chiffres en Belgique :.....	10
c. Site d'installation et transmission :.....	11
3. Physiopathologie :.....	12
a. Etapes de la contamination :.....	12
4. Symptômes : .....	14
5. Diagnostic et lignes de force du traitement :.....	15
a. Diagnostic clinique :.....	15
b. Diagnostic bactériologique :.....	16
4. La vaccination : .....	17
1. L'importance de la vaccination :.....	17
2. Immunité chez l'enfant depuis la naissance :.....	18
a. Immunité innée:.....	18
b. Immunité adaptative :.....	19
i. Activation T indépendante :.....	20
ii. Activation par lymphocytes T CD4+:.....	21
1. Rappels immunologiques :.....	21
2. Cascade du complément :.....	23
3. Evolution de la vaccination contre la méningite à méningocoques au cours des siècles: 24	
a. Vaccins polysaccharidiques (non conjugués):.....	26
i. Les vaccins polysaccharidiques disponibles sur le marché belge :.....	28
1. Mencevax <sup>®</sup> : .....	29
2. Menomune <sup>®</sup> :.....	29
3. Vaccin méningococcique A+C <sup>®</sup> : .....	30
b. Vaccins conjugués :.....	30
i. Les vaccins conjugués disponibles sur le marché belge : .....	31
1. Les vaccins conjugués contre la souche C : .....	31
a. Menjugate <sup>®</sup> :.....	31
b. NeisVac-C <sup>®</sup> : .....	32
2. Les vaccins conjugués contre les souches A, C, W135 et Y :.....	33
a. Menveo <sup>®</sup> :.....	33

b. Nimenrix <sup>®</sup> : .....	34
c. MenQuadfi <sup>®</sup> : .....	34
ii. Examen plus approfondi des vaccins conjugués contre la méningite : .....	35
1. Méthode: .....	35
2. Résultats : .....	36
3. Discussion : .....	36
c. Souches vivantes atténuées ou souches inactivées : qu'en est-il ? .....	38
d. La question épineuse de la méningite B : .....	39
1. Bexsero <sup>®</sup> : .....	40
2. Trumenba <sup>®</sup> : .....	41
c. Et le futur? .....	41
i. GSK : comparaison du vaccin pentavalent avec des vaccins isolés : .....	42
1. Méthode : .....	42
2. Résultats : .....	42
3. Discussion : .....	44
5. Discussion générale : .....	45
6. Conclusion : .....	49
7. Annexes : .....	51
Annexe 1 : Vaccins polysaccharidiques non conjugués : .....	51
Annexe 2 : Vaccins conjugués contre la souche C: .....	52
Annexe 3 : Vaccins conjugués contre les souches A, C, W et Y : .....	53
Annexe 4 : Vaccins recombinants contre la souche B : .....	54
8. Apports personnels: .....	55
9. Bibliographie: .....	57

## 1. Liste des abréviations :

- **ADNr:** Acide DésoxyriboNucléique recombinant
- **ARNm:** Acide RiboNucléique messenger
- **BCR:** B-Cells Receptor
- ***C. diphtheriae:*** *Corynebacterium diphtheriae*
- **CMH:** Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CRM-197 (Protéine CRM-197):** Cross Reacting Material 197
- **CT scan:** Computer Tomography scan
- ***E.coli:*** *Escherichia coli*
- **fHBP:** factor H Binding Protein
- **GSK:** GlaxoSmithKline
- **hSBA:** human Serum Bactericidal Assay
- **IgA, IgG, IgM:** Immunoglobuline A, G, M
- **IL-1, 2, 4, 6:** Interleukine 1, 2, 4, 6
- **LCR:** Liquide Céphalo-Rachidien
- **MPSV4:** Meningoccal Polysaccharide Vaccine
- ***N. meningitidis:*** *Neisseria meningitidis*
- **NadA:** Neisseria Adhesin A
- **NCBA:** Neural Cell Adhesion Molecule
- **NHBA:** Neisserial Heparin Binding Antigen
- **NK:** Natural Killer
- **PCR:** Polymerase Chain Reaction
- **PorA:** Porine A
- **TLR:** Toll Like Receptor
- **TNF alpha:** Tumor Necrosis Factor alpha

## 2. Introduction:

« Imprévisibles, rares, graves, les méningites à méningocoques peuvent faire basculer la vie de votre enfant et de votre famille. Prévenir les méningites à méningocoques, c'est possible ! » (GSK, 2020) tel est le message fort envoyé par la firme pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) en 2019, lors d'une vaste campagne publicitaire. Effectivement, la méningite à méningocoques, provoquée par la bactérie *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), est un véritable problème de santé publique au niveau mondial. Bien que rare, elle est à même de provoquer de graves épidémies partout dans le monde. La morbidité et la mortalité de cette maladie sont de plus, très grandes. En 2019, 107 cas de méningites à méningocoques ont été signalés en Belgique (Jacquinet et al., 2019).

Fort heureusement, de nombreux vaccins ont été élaborés pour lutter au mieux contre cette maladie en instaurant une couverture vaccinale suffisante. Un des problèmes majeurs est que la bactérie qui provoque la maladie qui nous intéresse, se décline sous 13 souches différentes. Les souches les plus fréquentes responsables d'infections graves, sont celles A, B, C, W135 et Y (OMS, 2022). Il a dès lors fallu, avec beaucoup d'ingéniosité, essayer d'élaborer des vaccins contre celles-ci. Des vaccins monovalents, c'est-à-dire protégeant contre une seule souche, ont initialement vu le jour. D'autres vaccins, combinés ceux-ci, ont également été mis au point pour compléter cette protection.

Alors qu'au départ, les chercheurs utilisaient la sérothérapie à partir de sérum de cheval pour essayer d'immuniser les patients (Watier, 2009), cette pratique a été remplacée par l'usage de vaccins dits « polysaccharidiques ». L'élaboration de ce type de vaccin consiste à prélever un polysaccharide de la capsule de la bactérie de la souche qui nous intéresse, pour provoquer la production d'anticorps contre ce fragment. Ce type de vaccin a ensuite été abandonné, ou plutôt a été à la base d'une approche révolutionnaire sous la forme de vaccins conjugués, c'est-à-dire que le polysaccharide de la capsule de notre bactérie va être couplé à une protéine immunogène (CVE, 2022). L'utilité de cette révision apparaîtra au cours de ce mémoire.

Dès lors, après avoir effectué quelques rappels nécessaires à la bonne compréhension de la nature et du fonctionnement de l'agent pathogène provoquant la méningite à méningocoques et de la nature de la pathologie, nous parcourrons l'évolution de tous ces vaccins qui sont, pour la plupart, encore disponibles sur le marché belge. Nous étudierons le mode de fonctionnement de ceux-ci, leurs atouts ainsi que les difficultés qui ont été rencontrées. Nous terminerons cette étude en tournant notre regard vers un futur prometteur avec la conception de

nouveaux vaccins contre cette maladie, qui sont en cours d'élaboration et qui, espérons-le, arriveront assez vite sur le marché belge.

### 3. La méningite à méningocoques:

#### 1. L'agent pathogène:

Les méningites peuvent avoir des origines très variées. Régulièrement, elles sont d'origine virale mais elles peuvent également être d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire dans de plus rares cas. Des origines non infectieuses peuvent également être à la base de cette maladie, telles que l'apparition d'un cancer, la prise de certains médicaments, certaines maladies inflammatoires, ... La forme bactérienne, bien que moins fréquente (20-25% des cas), est souvent la plus grave. En effet, elle expose à des risques importants d'une maladie s'aggravant à un rythme accéléré et susceptible de mener à une issue fatale (Universalis, 2022).

Dans le cadre de ce mémoire, c'est uniquement la méningite à méningocoques qui sera couverte. Cette méningite est provoquée par une bactérie nommée *Neisseria meningitidis*. Celle-ci fait partie de la famille des *Neisseriaceae*, genre des *Neisseria*. C'est une bactérie à Gram négatif, constituée de 2 coques, d'où l'appellation de « diplocoque ». Elle est facilement reconnaissable au microscope par sa forme ressemblant à 2 grains de café accolés deux à deux. Elle est de plus, toujours immobile (MEVacP, 2022).

Elle possède souvent (mais pas toujours) une capsule polysaccharidique. Ce sont principalement les souches encapsulées qui provoquent les cas de méningites. Cette capsule est très avantageuse (pour la bactérie) en son rôle protecteur contre les cellules et molécules du système immunitaire de l'Homme. Plus précisément, elle joue un rôle antiphagocytaire. Elle possède également d'autres facteurs qui sont utiles à l'échappement vis-à-vis du système immunitaire. Il y a lieu de mentionner les pili, l'endotoxine et les sucres de la capsule. La capsule intervient également comme un facteur de virulence, notamment par son action immunogène (Institut Pasteur, 2020).

En fonction de la nature du polysaccharide présent au niveau de la capsule, il est possible de distinguer le sérotype du méningocoque. Habituellement, les souches de *N. meningitidis* sont divisées en 13 sérotypes. Ce sont principalement les sérotypes A, B, C, W135 et Y qui sont responsables des infections les plus graves (MEVacP, 2022).

*N. meningitidis*, telle que de nombreuses autres bactéries à Gram négatif, possède à la surface de sa paroi, des pili et plus précisément, des pili de type IV. Ces derniers vont permettre l'adhésion de cette bactérie aux cellules de l'hôte (*voir l'explication dans le chapitre « 3. Physiopathologie »*) (Denis et al., 2019).

## 2. Epidémiologie :

### a. Répartition dans le monde :

Bien que la méningite à méningocoques soit une maladie rare, elle existe partout dans le monde. Quoiqu'elle soit plutôt sporadique et relativement bien maîtrisée au niveau des pays industrialisés, de grandes épidémies existent encore dans certains pays d'Asie, en Amérique du Sud mais surtout au niveau d'une région d'Afrique appelée « la ceinture de la méningite ». Cette région s'étend de l'Ouest à l'Est, allant du Sénégal jusqu'à la Somalie. Tous les ans, entre décembre et juin (saison sèche), la méningite à méningocoques sévit à nouveau. Pour rappel, les souches les plus fréquentes sont celles A, B, C, W135 et Y (OMS, 2022).

Elle touche un public de tout âge, bien qu'un nombre plus important de cas se présente chez les enfants et plus précisément, chez ceux âgés de moins de 5 ans (environ la moitié des cas, vu la faible quantité d'anticorps en la possession de ces patients potentiels). Un pic un peu moins important, touche les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que les personnes âgées (OMS, 2022).

Dans le cadre de ce mémoire, l'exposé se restreindra au cas de l'Europe. Il ne couvrira pas le cas de l'Afrique (même si le choix de certains sérogroupes couverts par les vaccins, a été motivé par la situation en ce continent).

### b. Les chiffres en Belgique :

En Belgique, la dernière grande épidémie de méningite à méningocoques remonte à 2001. Elle concernait le séro groupe C. C'est grâce à l'apparition de la vaccination contre le séro groupe C que la prévalence de celui-ci a pu descendre à partir de 2002.

Depuis 2008, le nombre de cas est assez stable en Belgique. Par exemple, en 2018, il y a eu 116 cas de méningites à méningocoques, ce qui représente environ 1,02 cas pour 100 000 habitants. Ce sont principalement les enfants de moins de 5 ans qui ont été touchés, surtout ceux en-dessous de 1 an (Sciensano, 2022). En 2018, c'est le séro groupe B qui était le plus fréquent, représentant environ la moitié des cas. Derrière lui se retrouvent les sérogroupes C (environ 1/3

des cas). Grâce à la vaccination systématique à l'âge de 15 mois contre le séro groupe C, ce chiffre ne fait que descendre chaque année. Enfin, les chiffres concernant les sérogroupes W135 et Y, bien qu'assez stables, sont en augmentation ces dernières années en Belgique (à eux deux, ils représentent 1/3 des cas). Le séro groupe A a quasi complètement disparu en Belgique. Par contre, il est largement présent ailleurs, principalement en Asie et en Afrique (GSK, 2020).

#### c. Site d'installation et transmission :

Cette bactérie, très fragile, a besoin d'un milieu aérobie, d'un pH d'environ 7,3 ainsi que d'une température de 37 °C, afin de se développer. Toutes ces conditions sont réunies au niveau de la gorge et du nasopharynx chez l'être humain, endroit où la bactérie va s'installer. L'avantage de cette localisation est que la bactérie peut facilement pénétrer dans le corps pour contaminer la personne mais peut également très facilement en sortir pour infecter d'autres individus (Agence de la santé publique du Canada, 2022).

La bactérie est inoffensive quand elle se situe au niveau du nasopharynx. Elle présente la particularité d'y vivre en commensale avec toutes les caractéristiques biologiques y associées: elle est essentiellement soumise aux impératifs liés à la concurrence avec les autres bactéries exclusivement commensales. C'est lorsqu'elle « essaye » d'envahir le corps entier qu'elle devient dangereuse, passant alors à un mode parasite. En effet, elle va chercher à atteindre les méninges (et ainsi provoquer la méningite) ou alors rester dans la circulation centrale (et ainsi déclencher un processus de septicémie). Cette capacité d'envahir les muqueuses rhinopharyngées sans pour autant être pathogène - ou en d'autres termes de mener une vie commensale - est précisément une caractéristique spécifique de la bactérie. Il existe dès lors de nombreux individus qui sont porteurs asymptomatiques (environ 10 à 20 % des individus), c'est-à-dire qu'ils sont infectés par la bactérie sans pour autant, développer de symptômes cliniques (CDC, 2022).

Cette maladie est transmise par voie aérienne, à courte distance (moins d'un mètre), après un partage des sécrétions provenant de la gorge, ainsi que des sécrétions respiratoires, par exemple après que la personne malade a toussé, embrassé une personne, ou projeté des postillons, ... La période d'incubation de cette bactérie varie de 2 à 10 jours (en moyenne 3 à 4 jours) (GSK, 2020).

### 3. Physiopathologie :

Le système nerveux central, composé de l'encéphale et de la moelle épinière, est entouré par les méninges. Ces dernières sont constituées d'une série de membranes renfermant le liquide céphalorachidien (LCR), liquide qui permet d'amortir les chocs, protégeant ainsi le système nerveux central.

Plus précisément, les méninges comportent une structure en 3 parties. De l'extérieur vers l'intérieur se trouvent la dure-mère (accolée à l'os) puis l'arachnoïde et enfin la pie-mère (accolée au cerveau). La cavité entre la pie-mère et l'arachnoïde est appelée « espace subarachnoïdien ». C'est dans cet espace que se trouve le LCR.

Cependant, à la suite d'un contact avec un agent pathogène, il est possible que les méninges soient enflammées. C'est ce qui est appelé le syndrome méningé ou plus communément, la méningite (UPMC, 2021).

#### a. Etapas de la contamination :

##### 1. Pénétration de l'agent pathogène et fixation dans l'oropharynx :

A la suite d'un contact étroit, tel qu'un partage de sécrétions provenant de la gorge ainsi que de sécrétions respiratoires, par exemple après que le patient a toussé, embrassé une personne, a émis des postillons, ... la bactérie *N. meningitidis* va se placer chez la personne réceptrice au niveau de la gorge et du nasopharynx.

##### 2. Adhésion de la bactérie aux épithéliums respiratoires et atteinte systémique :

Elle possède la capacité d'adhérer aux épithéliums respiratoires grâce à ses pili. Cette action va induire la surexpression transitoire du gène pilC1 (production de pili de type 4) avant une répression plus tardive afin que ces pili soient relayés par un moyen de fixation intime par adhésines. De plus, cette adhésion va provoquer l'expression de Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) au niveau des cellules endothéliales et des monocytes, processus immunitaire auquel la bactérie oppose sa capsule et des mutations locales spécifiques (contre des défenses immunitaires acquises, développées en raison de présentations d'antigènes consécutives au stress immunitaire, notamment).

Elle pourrait ainsi demeurer sur l'épithélium pour mener une vie commensale. Elle peut cependant s'affranchir de ses pili pour se détacher, afin d'être transmise à d'autres personnes via les voies respiratoires, comme évoqué plus haut.

Dans certains cas, cependant elle va atteindre le sang après avoir traversé les épithéliums des voies respiratoires, cessant ainsi d'être commensale pour devenir pathogène. Elle pourrait ainsi déclencher une septicémie ou un purpura fulminans (comme évoqué plus loin). L'exposé se focalisera ici plutôt sur les aspects de propagation liés à la méningite, question à laquelle ce mémoire est consacré.

### 3. Invasion du LCR:

Une fois que la bactérie a atteint le sang, elle est susceptible de rejoindre les méninges et plus précisément, le LCR. C'est uniquement lorsqu'elle a atteint le LCR que la maladie porte le nom de « méningite ». Le mécanisme de passage de la bactérie du sang vers le LCR reste controversé. Les obstacles restent multiples tant en matière de transcytose, pour laquelle la présence d'une capsule joue un rôle très défavorable, que d'accès par déstabilisation de jonctions serrées nécessitant souvent une inflammation préexistante, laquelle n'a souvent pas été constatée, toutefois.

### 4. Multiplication de la bactérie :

Lorsque la bactérie a atteint le LCR, elle va pouvoir se multiplier sans trop de difficultés. Effectivement, le sang et le LCR occupent deux compartiments indépendants. Les médiateurs présents dans le sang tels que les cytokines, ... ne sont pas capables d'atteindre les méninges et inversement. Ce sont les macrophages présents dans les méninges qui doivent produire les cytokines en mesure de développer et de soutenir une défense immunitaire contre le méningocoque. Ils vont produire des TNF alpha, des interleukines 1 (IL-1) et des IL-6 qui vont engendrer une réaction inflammatoire.

La libération de ces cytokines dans le LCR va y faire affluer des polynucléaires. Elle va aussi augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique en raison du relâchement des jonctions serrées au niveau des capillaires du cerveau, d'où une augmentation de la pression intracrânienne. Ce n'est pas ce phénomène qui permet l'accès des méningocoques au LCR puisqu'il est consécutif, donc postérieur à l'inflammation qui y est provoquée par la bactérie (Inserm, 2018).

#### 4. Symptômes :

Cette infection est saisonnière. Elle apparaît principalement entre les mois de novembre et avril. Elle co-existe avec la grippe, d'où la confusion assez régulière entre ces deux maladies (OMS, 2022).

Après contamination par la bactérie *N. meningitidis*, il faut attendre une période d'incubation variant de 2 à 10 jours, avant de voir apparaître les premiers symptômes qui sont parfois difficiles à repérer tant ils sont légers. Bien souvent, ces symptômes sont confondus avec ceux d'un rhume banal ou d'une grippe. Il est important de traiter la maladie le plus tôt possible, dès l'apparition des premiers symptômes. En effet, cette maladie peut provoquer le décès du patient en à peine 24 à 48 heures. Dans d'autres cas, ce sont des séquelles irréversibles qui en résulteront, telles que la surdité ou d'autres d'ordre neurologique comme des problèmes moteurs, de l'épilepsie, des troubles de l'apprentissage, ... Les signes caractéristiques sont des céphalées violentes et généralisées, photophobie, confusions, raideur de la nuque, fièvre ou frissons, douleurs articulaires, musculaires, abdominales ou pectorales, respiration rapide, nausées et vomissements. Ces symptômes sont caractéristiques du syndrome méningé. Ils sont accompagnés d'une fièvre assez forte (pouvant atteindre 40 °C) ainsi que dans certains cas, de taches cutanées brun violacé diffuses sur l'ensemble du corps. L'apparition de ces taches peut indiquer la présence d'une septicémie à méningocoques, c'est-à-dire que le méningocoque a atteint la circulation sanguine pour provoquer une réaction inflammatoire généralisée. Les bactéries auront tendance à se multiplier dans la circulation sanguine. Dans le cas où elles adhèrent aux cellules épithéliales des vaisseaux sanguins et s'y installent en colonies, elles endommagent les parois de ceux-ci, les nécrosent et provoquent une hémorragie locale. Il s'agit alors de purpura fulminans et une hospitalisation d'urgence est nécessaire, étant donné un risque de choc septique fulgurant. Des signes neurologiques peuvent s'ajouter à ces symptômes, tels que des convulsions, le délire ou le coma (CDC, 2022; GSK, 2020; OMS, 2022).

Il faut être particulièrement attentif à ces symptômes chez les nourrissons. Les signes cliniques dans ce groupe d'âge sont assez difficiles à repérer car ils ne sont pas exactement identiques à ceux décrits ci-dessus. Effectivement, il est possible que les symptômes arrivent progressivement et non brutalement. De plus, il n'y a pas toujours de raideur dans la nuque chez les nourrissons. Les parents doivent être particulièrement attentif à tout comportement anormal chez leur enfant, d'autant plus que ces derniers n'ont pas l'occasion d'exprimer clairement leur douleur étant donné qu'ils n'ont pas encore commencé ou commencent seulement à acquérir le

langage oral. Un nourrisson atteint de méningite présente souvent une perte d'appétit, des pleurs intenses et stridents, de la diarrhée ou de la constipation, ont de la fièvre mais en conservant les extrémités des mains et des pieds froids. Ils deviennent également apathiques, somnolents, ... Il est important de réagir au plus vite dès que ces symptômes apparaissent, en contactant le pédiatre ou en se rendant directement aux urgences (Institut Pasteur, 2020).

Parmi les patients qui ne mourront pas de cette maladie, une personne sur cinq développera des complications ou séquelles à long terme. Parmi ces complications, les médecins constatent des convulsions, une perte de l'audition, des pertes de vision, de langage, des problèmes au niveau de la mémoire, voire des amputations de membres en cas de septicémie (OMS, 2022).

### 5. Diagnostic et lignes de force du traitement :

Afin de pouvoir affirmer que le patient souffre d'une méningite à méningocoques et, dans l'affirmative, d'agir de manière adaptée, il est important de procéder à un diagnostic clinique ainsi que bactériologique avant le traitement antibiotique spécifique, ce qui n'exclut pas une antibiothérapie empirique préalable que l'urgence justifie largement.

#### a. Diagnostic clinique :

Afin de détecter une suspicion de méningite chez le patient, le médecin va repérer différents signes cliniques spécifiques à la maladie. Premièrement, dans le cadre de méningites bactériennes, le médecin va noter la présence d'une céphalée intense, suivie très rapidement par une raideur au niveau de la nuque. Pour ce faire, le médecin va incliner doucement la tête du patient. En cas de méningite, le médecin va tout de suite sentir une certaine résistance à réaliser ce mouvement à cause du tonus musculaire qui sera alors plus important. Si ce signe est associé à de la fièvre élevée et à la présence de confusions, la triade clinique caractéristique de la méningite est complète. Cependant dans un peu plus de la moitié des cas, ces 3 signes ne sont pas nécessairement présents ensemble. D'autres signes peuvent être repérés par le médecin tel que les signes de Kernig ou ceux de Brudzinski.

Pour repérer le signe de Kernig, le médecin va demander à son patient de se coucher sur le dos, jambes tendues. Ensuite, il va essayer de fléchir à angle droit les jambes du patient vers le tronc. Si le patient ressent une douleur au niveau des lombaires ou effectue une flexion au niveau des genoux, il souffre fort probablement de méningite.

En vue du repérage du signe de Brudzinski, le patient doit être allongé sur le dos, jambes tendues. Le médecin va légèrement faire une flexion antérieure du cou du patient, ce qui va, dans le cadre du syndrome méningé, provoquer une flexion des hanches et des genoux. Si c'est le cas, il constate un nouveau signe révélateur de ce que le patient souffre de méningite (Institut Pasteur, 2020).

#### b. Diagnostic bactériologique :

Ensuite viendra le diagnostic bactériologique avec une analyse du LCR. Effectivement, lorsqu'on parle d'une méningite, la bactérie s'y est déjà logée. Dans certains cas, le prélèvement devra être précédé d'un Computer Tomography (CT) scan cérébral (immunodéficience, lésions neurologiques,...) qui précisera s'il peut être effectué sans contre-indication. Il se fait par ponction lombaire, dans l'espace entre la lombaire 4 et 5 (L4-L5) ou entre la lombaire 5 et la sacrée 1 (L5-S1).

Une fois prélevé, le LCR doit être analysé biochimiquement, cytologiquement ainsi que bactériologiquement et ce, sans délai. Effectivement, ce prélèvement dit « précieux » doit préférentiellement être acheminé au laboratoire dans les 15 minutes et peut être conservé entre 18°C et 25°C maximum pendant 24 heures. Il ne peut jamais être réfrigéré. En temps normal, ce liquide doit être clair comme de « l'eau de roche ». En cas de méningite, il sera assez trouble et purulent (CISSS des Laurentides, 2022).

Par conséquent, une culture bactérienne va être réalisée à partir du LCR. Il est également possible de faire une culture bactérienne à partir du sang du patient. En effet, en cas de septicémie, la bactérie se situera plutôt au niveau du sang. Plusieurs tests vont être réalisés, que ce soit une analyse microscopique, des tests de diagnostics rapides ou alors par PCR (Polymerase Chain Reaction). D'autres paramètres seront également relevés (classiquement les valeurs suivantes doivent attirer l'attention en matière de suspicion: concentration de glucose dans le LCR:  $< 40$  mg/dL ; ratio concentration de glucose dans LCR / concentration de glucose dans sérum  $\geq 0,4$  ; concentration de protéines dans le LCR  $> 200$  mg/dL ; numération de globules blancs :  $1000/\mu\text{L}$ ) (Merck & Co, 2022).

Tous ces tests permettront de détecter le sérotype ainsi que l'antibiotique le plus efficace pour éliminer la bactérie (avec prise en compte attentive des allergies éventuelles). Dans l'attente des résultats - sachant de plus que la ponction lombaire a éventuellement été retardée par un Computer Tomography scan (CT scan) préliminaire - il faut immédiatement administrer des anti-inflammatoires stéroïdiens (dexaméthasone, classiquement) ainsi qu'un traitement antibiotique empirique prenant en considération les allergies éventuelles (UMVF, 2012).

## 4. La vaccination :

### 1. L'importance de la vaccination :

Même si on essaye d'adopter une bonne hygiène pour se protéger de la bactérie, la vaccination reste le moyen le plus approprié pour se protéger efficacement. La vaccination joue un rôle essentiel au niveau de la santé de la population. En plus d'être sûrs et abordables financièrement, les vaccins occupent une place importante dans la prophylaxie de cette maladie. Effectivement, la vaccination permet à la fois de se protéger individuellement mais également de protéger les personnes autour de soi. Il est important d'atteindre une couverture vaccinale assez importante afin de prévenir le risque d'épidémies (Covireivac, 2022).

Actuellement il n'existe aucun vaccin protégeant les individus contre les 5 souches les plus communes de méningites (même si ce constat est susceptible de ne plus être valable dans un avenir proche). Les vaccins sont soit monovalents (protégeant dès lors juste contre une seule souche de la bactérie) ou dans certains cas, quadrivalents (CBIP, 2022).

L'utilité de la vaccination est de protéger sa propre personne mais également toutes celles qui nous entourent (à condition que la vaccination exerce un effet favorable sur le portage de la maladie). Cela va permettre de créer une couverture vaccinale qui, pour peu qu'elle connaisse une ampleur suffisante, va prévenir le risque de voir une épidémie se développer.

En d'autres termes, si un nombre suffisant de personnes sont vaccinées, tant les personnes vaccinées que celles non vaccinées vont être protégées. L'épidémie sera inexistante. C'est ce qu'il est convenu d'appeler l'immunité collective (Covireivac, 2022).

Il faut atteindre un certain pourcentage de la population immunisée pour permettre cette immunité de groupe. Ce pourcentage dépend de la contagiosité de l'agent pathogène. A titre d'exemple, le vaccin contre le méningocoque de type C nécessite une couverture vaccinale de 87 % pour éradiquer la maladie (Sciensano, 2022).

## 2. Immunité chez l'enfant depuis la naissance :

Afin de guider la réflexion dans le cadre de la question de recherche qui se pose, il est essentiel de se pencher sur l'immunité de l'enfant qui n'est pas une version en miniature de l'adulte. L'exposé se limitera aux aspects les plus pertinents dans le cadre de ce mémoire.

Les spécificités de l'immunité innée seront abordées. Il s'agit d'une protection contre une menace dont la détection du caractère infectieux joue un rôle fondamental. Les aspects adaptatifs de l'immunité de l'enfant seront ensuite examinés, d'autant plus que les sections ultérieures y feront abondamment appel dans le cadre de la vaccination (Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018; Kollmann, Marchant, & Way, 2020).

### a. Immunité innée:

De nombreuses cellules immunitaires, dont les cellules présentatrices d'antigènes et les neutrophiles, sont munis de récepteurs dits « Toll Like Receptors » (TLRs) détectant la présence de pathogènes et fournissant alors des réponses pro-inflammatoires. Ces réponses sont précisément diminuées chez les enfants en très bas âge (quelques mois). Dans le cadre de bactéries extracellulaires telles que les méningocoques, cette faiblesse requiert une attention accrue. De manière générale, la production de cytokines de ces cellules est réduite et leur chimiotactisme est également nettement diminué.

Une mention particulière doit être faite en ce qui concerne les cellules dendritiques quant à leur rôle de présentation professionnelle d'antigènes avec une présence faible de molécules de Complexe Majeur d'Histocompatibilité II (CMH II) et de costimulation. Il en sera question plus loin quant à l'intervention de mécanismes adaptatifs lancés par la perception d'une menace, mécanisme inné activant la cellule dendritique concernée vers une présentation de défense, non de tolérance ni provocatrice d'anergie.

Il sera à titre d'information cité que les cellules Natural Killer (NK) possèdent chez l'enfant, une capacité cytotoxique diminuée (3 fois inférieure à celle de l'adulte), même si cet aspect intervient moins dans le propos de ce mémoire.

Les molécules du complément ne peuvent traverser la barrière placentaire, de sorte qu'elles doivent être synthétisées en interne, processus qui démarre dès la vingtième semaine de vie utérine. Dans la pratique, la naissance se fait avec deux tiers du capital de l'adulte, pour déboucher sur une quantité similaire à celle de celui-ci dès un âge compris entre 12 et 18 mois. Les pathogènes extracellulaires - dont les méningocoques - s'en trouvent dès lors largement moins menacés. En particulier, chez des enfants de moins de 1 an, l'activation du complément est fort limitée lorsqu'elle passe par le biais d'anticorps (voie classique). Ce processus est néanmoins meilleur lorsque ce sont les molécules des bactéries elles-mêmes, qui interviennent (voie des lectines et voie alterne) (Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018).

#### b. Immunité adaptative :

L'immunité adaptative est largement liée à la nature des cytokines orientant la nature des lymphocytes T CD4+ effecteurs: Th1 (bactéries et virus) ou Th2 (parasites extracellulaires). Chez le nouveau-né, la réponse Th2 est largement dominante et le restera jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge de 2 ans. Vis-à-vis du méningocoque - comme d'autres bactéries, du reste - ce profil est évidemment défavorable à une défense forte.

Même si les lymphocytes T et B circulants, sont bien plus nombreux chez le nourrisson que chez l'adulte, ils sont naïfs, les lymphocytes-mémoire n'étant guère transmis par voie placentaire. Dès lors les immunoglobulines IgG apportés par cette voie, ainsi que les IgA venant du lait maternel, jouent un rôle essentiel. Jusqu'à 6 mois après la naissance, cette protection sera efficace avec une disparition progressive de ces immunoglobulines IgG maternelles entre le 6<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> mois de vie, la production autonome de ces immunoglobulines prenant le relais. A noter toutefois que les plasmocytes dits « à longue durée de vie » possèdent une durée de vie nettement plus faible chez l'enfant. Les récepteurs des lymphocytes B - B-Cells Receptors (BCR) - possèdent également des performances de communication fort basses.

Dans ce cadre, la distinction entre la réponse T indépendante (lymphocytes B activés de manière autonome) et la réponse liée à l'activation de lymphocytes B par l'intervention de lymphocytes T CD4+ (helpers) est essentielle (Levinson, Chin-Hong, Joyce, Nussbaum, & Schwartz, 2022).

### *i. Activation T indépendante :*

L'orientation d'anticorps vers une cible non peptidique est particulièrement intéressant dans le cadre des méningocoques en ce que ceux-ci résident dans des capsules polysaccharidiques. Certes, des protéines sont également accessibles et pourraient jouer le rôle d'antigènes cibles dans le cadre de la mise au point d'un vaccin. Ces protéines sont toutefois sujettes à de fréquentes mutations - il y a lieu de rappeler que les méningocoques sont essentiellement « conçus » pour mener une vie commensale prolongée nécessitant un bon échappement immunitaire - tandis que la capsule possède une constance de structure particulièrement intéressante dans le cadre de l'élaboration d'une immunisation durable.

Les polysaccharides de la capsule possèdent une taille suffisante pour déterminer la sélection et l'activation de lymphocytes B portant des récepteurs ajustés à ces polysaccharides sans l'intervention de lymphocytes T CD4+. A terme, il en résulte la production, par les plasmocytes résultant des lymphocytes B susmentionnés, d'anticorps IgM ciblant ces capsules.

Il est important que cette activation directe des lymphocytes B soit possible (polysaccharides de grande taille). En effet, les cellules présentatrices d'antigènes sont incapables de fixer des substances dépourvues de peptides afin d'effectuer leur présentation à un lymphocyte T CD4+ en vue de l'activation indirecte d'un lymphocyte B. Concrètement, le polysaccharide ne peut assurer que par lui-même, l'activation de celui-ci.

Il est essentiel de tenir compte de ce que ce mode direct d'activation n'est pas mûr avant que l'enfant atteigne l'âge de 2 ans. Ni la capsule d'un méningocoque, ni un vaccin sous forme de polysaccharide pur, ne pourrait faire démarrer un processus d'immunité adaptative par cette voie directe, avant que cet âge ne soit atteint (Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018; Levinson et al., 2022).

ii. Activation par lymphocytes T CD4+:

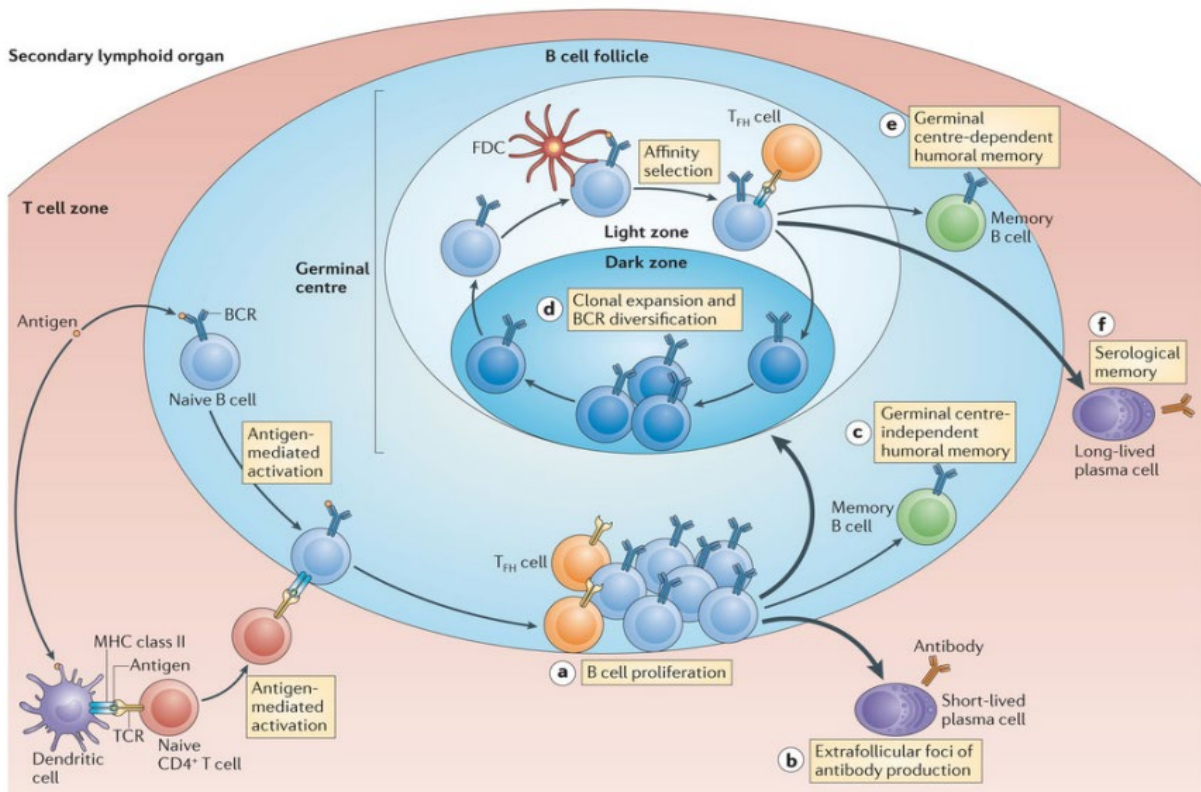
Il s'agit de l'activation des lymphocytes B bien connue dès lors que l'antigène est une protéine. C'est un peptide de celle-ci qu'une cellule présentatrice d'antigène fixe et présente à un lymphocyte T CD4+. Après rencontre avec un lymphocyte B et costimulation adéquate celui-ci sera activé.

Comme indiqué précédemment, les mécanismes de costimulation (récepteurs, ligands et cytokines – réponse Th1 plutôt que Th2) sont faibles chez l'enfant de moins de 2 ans et la durée de vie des plasmocytes est plus réduite avec, de plus, des récepteurs BCR moins performants, de sorte que les vaccinations basées sur des antigènes sous forme de polysaccharides, nécessitent de fréquents rappels ou plutôt de fréquentes revaccinations: voir plus loin (Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018).

1. Rappels immunologiques :

Il ne s'agit pas ici de décrire le déroulement complet des réactions immunitaires déclenchées par l'apparition d'un antigène donné, mais plutôt de se focaliser sur l'intervention des lymphocytes B et de décrire globalement les étapes les plus importantes depuis le premier contact de ces cellules avec l'antigène.

Figure 1: Présentation d'antigènes et activation des lymphocytes B (Levin, 2017).



1. Le lymphocyte B naïf dont les récepteurs s'accordent à l'antigène, entre en contact avec celui-ci. (*figure 1 : dans l'ellipse bleue à gauche*)

2. Soit il s'agit d'une présentation thymo-indépendante, soit thymo-dépendante.

3. Dans le premier cas (*Figure 1 : non intervention de « Antigen mediated activation »*), ce contact suffit à réaliser l'activation et aucun lymphocyte T CD4+ n'intervient.

1. Il y a une prolifération de lymphocytes B et des plasmocytes se forment directement pour délivrer des anticorps IgM de faible affinité (*figure 1: phases a, b; la phase c ne se déroule qu'en cas de présentation thymo-dépendante, ce qui ne se vérifie pas ici*).

4. Dans le second cas (*figure 1: « Antigen mediated presentation »*), le lymphocyte B (ayant phagocyté l'antigène) présente un peptide antigénique à des lymphocytes T CD4+, (issus de la prolifération de T CD4+ activés au préalable par un peptide de l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène : « *Dendritic cell* » sur la *figure 1*). Des mécanismes de costimulation (par contact entre récepteurs et l'entremise de cytokines appropriées) activent le lymphocyte B.

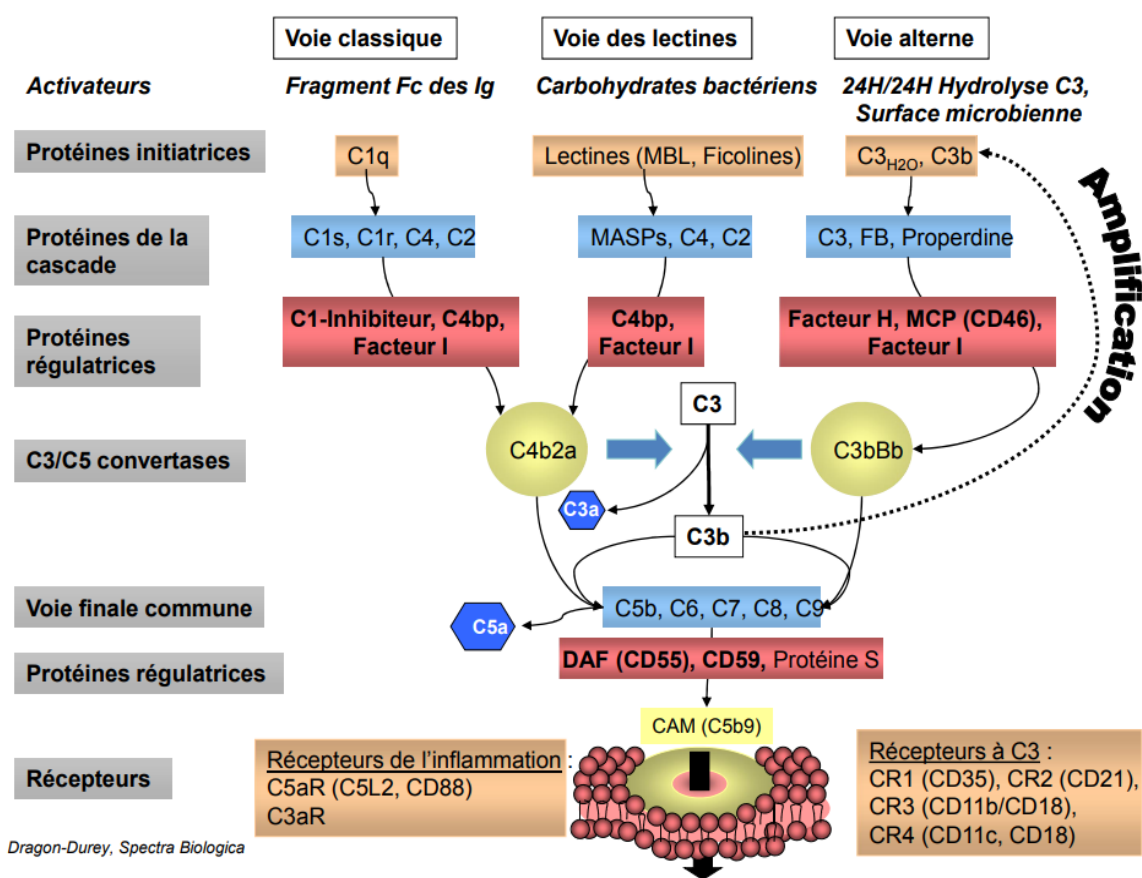
1. Il y a une prolifération de lymphocytes B. Si certains plasmocytes se forment directement pour délivrer des IgM (*figure 1 : phases a, b ; la phase c ne se déroule qu'en cas de présentation thymo-dépendante, ce qui se vérifie ici*), d'autres lymphocytes B développent un centre germinatif (*figure 1 : phase d*) et une maturation germinative développe des lymphocytes à récepteurs de haute affinité à idiotype soigneusement sélectionné et d'isotype commuté en IgG. Certains de ceux-ci délivrent des plasmocytes à IgG (*figure 1 : phase f*) tandis que d'autres constituent des lymphocytes B mémoires (*figure 1 : phase e*).

2. En cas d'apparition ultérieure d'un antigène identique ou apparenté, les cellules mémoires (lymphocytes B et lymphocytes T CD4+ correspondants) reconnaissent l'agression, passent par un processus de costimulation, entament une étape de maturation germinative (du moins pour les lymphocytes B) et prolifèrent. Des plasmocytes sont libérés et envoient des anticorps IgG à haute affinité. A noter que c'est parce que les antigènes ultérieurs ne sont parfois qu'apparentés (germe muté, par exemple) qu'une nouvelle maturation germinative a été mise en œuvre (Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018).

## 2. Cascade du complément :

L'immunité innée comporte notamment un système de protéines sériques fonctionnant en cascade amplificatrice. L'objectif poursuivi ici n'est pas d'en décrire le fonctionnement mais plutôt d'en évoquer les aspects pertinents avec la vaccination. La dénomination de cascade relève de la scission exergonique, dans le sérum, d'une protéine en deux sous-protéines lesquelles, à leur tour, provoquent des coupures exergoniques d'autres protéines en un processus d'amplification en chaîne puissant et engendrant au passage, divers effets immunitaires. Ces protéines jouent le rôle d'effecteurs immunitaires dans un processus d'immunité sérique acquise.

Figure 2: Cascade du complément (Dragon-durey, 2016):



La cascade du complément peut donner lieu à 3 types d'effets. Elle est capable de réaliser une opsonisation locale ou encore de déclencher une action en voie finale consistant en une inflammation défensive ou en la formation d'un complexe d'attaque membranaire pour détruire la cellule cible (*lyse osmotique: structure tubulaire au bas de la figure 2*). Cette voie finale implique les protéines dites de fraction finale, la C5, en particulier. Dans le cadre de la méningite, il convient d'être attentif aux patients déficients en C5 étant donné que ceux-ci sont immunitairement démunis vis-à-vis de cette maladie.

La manière la plus courante de déclencher une cascade de complément correspond à la voie classique, à savoir l'intervention d'un anticorps lançant le processus après s'être lié à son épitope (*figure 2 : « fragment Fc des Ig » en haut à gauche*). Rappelons que si les anticorps peuvent agir physiquement sur leur cible, c'est davantage par opsonisation et déclenchement d'acteurs spécifiques - macrophages et complément notamment - qu'ils jouent leur rôle défensif à l'instar d'un chien d'arrêt qui pointe le museau en direction du gibier, laissant aux chasseurs (complément souvent, macrophages ou polynucléaires selon le cas) le soin d'abattre celui-ci.

En référence à la figure il y a lieu de retenir dans le cadre de la vaccination, que les anticorps déclenchent le démarrage de la cascade par la voie classique et que c'est la lyse osmotique qui en sera l'effet principal.

Le complément fait l'objet d'une régulation très précise grâce à un ensemble de protéines dédiées, dont le facteur H (*intervenant dans l'amplification à droite de la figure 2*) qui modère la cascade (diminution du gain de l'amplification) lorsqu'il est proche du système. Comme il sera précisé plus loin, le méningocoque B recourt à un échappement immunitaire en instrumentalisant cette protéine afin de freiner la cascade du complément, lancée par un anticorps (Levinson et al., 2022).

### 3. Evolution de la vaccination contre la méningite à méningocoques au cours des siècles:

La méningite a été décrite pour la toute première fois en 1768 par Robert Whytt, un célèbre médecin écossais, devenu célèbre pour ses nombreuses publications en neurophysiologie et plus précisément pour ses recherches sur le système nerveux central.

Cependant, le microorganisme responsable de cette maladie n'avait alors pas encore été découvert.

En 1805, une première épidémie frappe Genève, en Suisse. D'autres épidémies de méningite vont ensuite petit à petit s'étendre au niveau des pays limitrophes de la Suisse, pour ensuite toucher l'ensemble de l'Europe et même s'exporter aux Etats-Unis. La bactérie touchera également le continent africain à partir de 1840. Depuis cette date, la méningite est endémique à ce continent. Chaque année, elle frappe l'Afrique, et plus précisément la ceinture de la méningite lors de la saison sèche, entre décembre et juin.

Il faut attendre 1885 pour que le médecin autrichien Anton Weichselbaum isole pour la première fois le pathogène responsable de la méningite. Il va nommer ce pathogène « *Diplococcus intracellularis meningitidis* » ou plus simplement « méningocoque ».

C'est en 1914 que Simon Flexner a découvert les atouts de la sérothérapie pour traiter la méningite. Ce processus consiste à contaminer (donc immuniser puisque l'animal est capable de guérir) préalablement un animal tel que le cheval. Ensuite, du sérum de cet animal immunisé va être prélevé pour être injecté chez les humains malades.

Quelques années après, plusieurs tentatives d'élaboration de vaccins à partir de bactéries entières mais tuées ont vu le jour. Ces vaccins avaient été conçus dans l'optique de réduire les risques d'épidémie de méningites à méningocoques, essentiellement en Afrique. Cependant, de nombreux problèmes ont vu le jour tels que la chaleur qui avait comme conséquence de dégrader les polysaccharides présents dans le vaccin (d'où l'élaboration d'une immunité contre des protéines qui, lors d'une attaque bactérienne ultérieure, se cachent sous la capsule polysaccharidique). De plus, la teneur en endotoxine bactérienne provoquait des réactions d'hypersensibilité. Vu que la prophylaxie via les vaccins ne semblaient pas être au point à cette époque, la chimioprophylaxie a été préférée via l'utilisation de sulfamidés.

Cependant, à partir des années 60, de nombreuses souches de méningocoques A (en Afrique) et B, C (aux Etats-Unis principalement) sont devenues résistantes aux sulfamidés, notamment chez les militaires américains. Ce problème a dès lors motivé les Etats-Unis à trouver un vaccin de toute urgence.

En 1966, Goldschneider, Gotschlich et Artenstein, en étudiant plus précisément l'immunité humorale, ont réussi à démontrer que les anticorps contre *N. meningitidis* étaient spécifiquement dirigés contre les polysaccharides de la capsule des méningocoques. Cette découverte a permis une grande avancée dans la recherche vaccinale contre la bactérie. En 1969, les 3 chercheurs ont eu l'idée d'utiliser un détergent intitulé « Cetavlon<sup>®</sup> », pour séparer les polysaccharides du reste de la bactérie. Ils ont remarqué que les polysaccharides des souches A, C, Y et W135 étaient immunogènes pour l'être humain, contrairement au polysaccharide de la souche B. C'est la naissance des premiers vaccins polysaccharidiques pour les souches A, C, Y et W135.

Il faut attendre 1970 pour enfin voir apparaître concrètement le tout premier vaccin contre cette maladie. Il s'agit d'un vaccin polysaccharidique. Il a été très fréquemment utilisé par l'armée américaine lors de la guerre du Vietnam. Toutes les nouvelles recrues ont reçu systématiquement ce vaccin. Cependant, ce type de vaccin présentait de multiples faiblesses qui vont être développées un peu plus loin.

En 2000 est apparu un nouveau type de vaccin: les vaccins conjugués. Ceux-ci possèdent notamment l'avantage de développer l'apparition de lymphocytes mémoires.

Dans les sections ci-dessous, des explications détaillées seront présentées sur ces différents vaccins. Elles soulèveront des notions déjà abordées plus haut tout en les approfondissant et les organisant sur le fil conducteur de la démarche de conception des vaccins successifs, consolidant la compréhension de l'enchaînement des décisions successives des chercheurs au cours de ce processus encore en développement.

Pour des raisons qui seront plus claires encore dans ce qui suit, il faudra exclure les vaccins à souches vivantes atténuées ou à souches inactivées pour préférer les formes polysaccharidiques, conjuguées ou à sous-unités (sérogroupe B), considérant dès lors des sous-classes adéquates. Les sections qui suivent examinent ces sous-classes en fonction des besoins qui se présentent (Atkinson, Gandhi, & Balmer, 2016; Bingen et al., 2017).

#### a. Vaccins polysaccharidiques (non conjugués):

Dans le corps humain les méningocoques sont des bactéries à Gram négatif se présentant dans la quasi-totalité des cas, sous une forme dite encapsulée. Elles sont abritées dans une structure: une capsule, composée de polysaccharides.

C'est précisément cette capsule qui est à l'origine de la classification des méningocoques selon une désignation alphabétique (A, B, C,...) accompagnée ou non de mentions alphanumériques spécifiques (MEVacP, 2022).

Dans le cadre des premiers essais quant à la vaccination contre les méningites à méningocoques, les premiers efforts se sont concentrés sur des cibles sous forme de protéines sous-capsulaires. Ces tentatives ont régulièrement débouché sur des résultats de qualité inférieure à celle à laquelle il était légitime de s'attendre. De fait c'est une diversité excessive de ces protéines due à un échappement immunitaire actif de la part des méningocoques qui explique les résultats insuffisants des tentatives d'immunisation.

La capsule étant d'évolution moins flexible, représente dès lors un objectif d'intérêt bien supérieur quant à la diversité antigénique incomparablement plus basse en résultant. De fait le système immunitaire, dans son volet adaptatif, prévoit la reconnaissance précise de motifs polysaccharidiques à l'aide d'anticorps. A l'origine de ce processus, les lymphocytes B dont les récepteurs reconnaissent les structures de manière éminemment fine et adaptative.

Les antigènes polysaccharidiques purs n'étant pas constitués de protéines, les cellules présentatrices d'antigènes ne sont pas en mesure de placer des peptides y associés sur leur CMH professionnel (CMH II), parce que les polysaccharides n'en comportent évidemment pas.

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ne peuvent dès lors participer à l'activation des lymphocytes B. C'est grâce à la taille importante des polysaccharides de la capsule que la stimulation des récepteurs BCR de ces lymphocytes B, possède une intensité suffisante pour déclencher une activation thymo-indépendante de ceux-ci. C'est l'activation directe des lymphocytes B décrite plus haut. Les plasmocytes qui en résulteront, engendreront essentiellement des anticorps de type IgM.

C'est ce mécanisme qui prévaut à l'acquisition naturelle d'une certaine immunité chez les personnes ayant été exposées à la bactérie, qu'elles aient été malades ou non. La même idée a été dès lors exploitée au cours de l'élaboration des premiers vaccins.

Prenons, pour fixer les idées, l'exemple du vaccin à polysaccharides MPSV4 (Meningococcal Polysaccharide Vaccine), ciblant les méningites ACWY. Il a été approuvé en 1978 aux Etats-Unis. A l'heure actuelle, des vaccins de ce type restent recommandés pour les personnes à haut risque et âgées de 56 ans ou plus. En ce qui concerne les patients plus jeunes, la préférence porte sur d'autres vaccins, en particulier des vaccins conjugués (voir plus loin). En aucun cas, ce vaccin ne convient pour des enfants d'un âge inférieur à 2 ans étant donné l'apparition tardive du mécanisme d'activation directe des lymphocytes B évoqué plus haut.

L'activation de caractère thymo-indépendant des lymphocytes B entraîne l'absence de maturation en centre germinatif et exclut dès lors, toute commutation isotypique. Les anticorps résultants, IgM et non IgG, possèdent une affinité limitée vis-à-vis de leurs épitopes.

D'autre part, en pratique tout au moins, le processus d'élaboration de la défense immunitaire n'atteint pas l'étape de la production de lymphocytes B mémoires.

Chez les enfants de moins de 18 mois, l'activation thymo-indépendante est très faible, rappelons-le, et ne commence à prendre de l'importance que dès l'âge de 2 ans, d'où les indications du vaccin en ce sens. Ceci contraste avec la menace de la maladie bien présente chez les enfants de moins de 2 ans, en particulier les nourrissons.

Concrètement, c'est pour ces raisons que la durée de l'immunisation de ce vaccin est mal définie et ne dépasse pas 3 ans (5 ans chez les personnes de 7 ans ou plus). C'est pour ces mêmes raisons qu'il ne convient pas aux enfants de moins de 2 ans.

Par ailleurs, l'absence de production de IgA - conséquence logique de l'activation thymo-indépendante - donne libre cours au portage par la muqueuse naso-pharyngée.

Enfin, certains avis envisagent les revaccinations (non des rappels puisque la fonction de mémoire immunitaire n'a pas été mise en place) comme à la base de l'établissement progressif d'une tolérance aux antigènes concernés, ce qui est diamétralement opposé à l'effet recherché.

Les vaccins polysaccharidiques possèdent néanmoins l'avantage d'un coût modéré (25 % de moins qu'un vaccin conjugué) et d'une bonne disponibilité, ce qui représente un atout essentiel dans le cadre de contrées défavorisées (Rondy et al., 2016).

#### *i. Les vaccins polysaccharidiques disponibles sur le marché belge :*

Ces vaccins sont relativement bien tolérés. Effectivement, très peu d'effets secondaires graves ont été relevés. Parmi les effets secondaires rapportés, les médecins mentionnent des rougeurs et faible douleur au niveau du site d'injection, de la fièvre, des vomissements ou de la diarrhée. Quelques réactions d'allergie peuvent également survenir.

Au niveau de leur efficacité, elle est de 85 à 100% à court terme chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans. Par contre elle n'est pas aussi bonne chez les nourrissons.

Actuellement, les vaccins polysaccharidiques simples ne sont plus utilisés en Belgique, donnant une préférence aux vaccins conjugués qui sont nettement plus efficaces (Voir Annexe I) (CVE, 2022).

### 1. Mencevax<sup>®</sup> :

Le Mencevax<sup>®</sup>, produit par les laboratoires de GSK Vaccines, est un vaccin polysaccharidique non conjugué, qui protégeait contre les souches A, C, W135 et Y. Ce vaccin contient des polysaccharides de la capsule de *N. meningitidis* de groupe A, C, W135 et Y. Une dose (0,5 ml) est suffisante, en injection sous-cutanée profonde (CVE, 2022).

Le Mencevax<sup>®</sup> avait été retiré du marché en octobre 2013. En mai 2017, il a été remis sur le marché mais avec une indication restreinte au vu de son caractère immunogène très faible. Ce vaccin va être utilisé uniquement pour protéger les voyageurs se rendant dans un des pays de la ceinture de la méningite en Afrique ou alors, pour les personnes qui comptent partir en pèlerinage à La Mecque (effectivement, en 2000, une forte épidémie de méningite de souche W135 a eu lieu à la suite de ce pèlerinage). En effet, la protection à court terme de ce type de vaccin est la seule recherchée dans ce cas-ci (CBIP, 2017; SPF, 2019).

Le vaccin doit être administré au moins 10 jours avant le départ et est valable pendant trois ans. L'avantage de se faire vacciner par ce type de vaccin plutôt que par un vaccin conjugué reposait surtout sur un enjeu financier (le Mencevax<sup>®</sup> coûtait à peine 32,99 €, contrairement aux vaccins conjugués qui se vendaient à 52,60 €). Pour les patients qui restent plus longtemps exposés au risque de contracter la maladie, une dose de « rappel » est nécessaire tous les 3 ans (CVE, 2022).

Cependant, en décembre 2019, la décision de définitivement abandonner le Mencevax<sup>®</sup> a été prise du fait de sa moins bonne réponse immunitaire chez les enfants et les immunodéprimés, ainsi que de la durée de son pouvoir protecteur trop courte (CBIP, 2019).

### 2. Menomune<sup>®</sup> :

Le vaccin Menomune<sup>®</sup> est un vaccin développé par les laboratoires Sanofi Pasteur. Tout comme le Mencevax<sup>®</sup>, ce vaccin protégeait contre les souches A, C, W135 et Y et contenait les mêmes doses de polysaccharides que le Mencevax<sup>®</sup>. La posologie est également d'une dose de 0,5 mL de vaccin à administrer par voie sous-cutanée. Une dose de revaccination peut être nécessaire au cas où la personne est exposée à la bactérie, 3 à 5 ans après la 1<sup>ère</sup> dose.

Ce vaccin était également uniquement réservé aux les voyageurs et aux pèlerins de La Mecque. Il a été retiré du marché en avril 2008 (CVE, 2022).

### 3. Vaccin méningococcique A+C<sup>®</sup>:

Enfin, le vaccin méningococcique A+C<sup>®</sup>, également produit par les laboratoires Sanofi Pasteur, est un vaccin contenant des polysaccharides des souches A et C, protégeant ainsi le patient uniquement contre ces souches. Une seule dose (0,5 mL) est nécessaire, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intramusculaire.

Il est possible d'administrer ce vaccin en même temps que ceux contre le tétanos, diphtérie, poliomyélite inactivé, bacille de Calmette-Guérin et le vaccin antityphoïdique polysaccharidique, à condition que l'injection soit effectuée sur un site d'injection bien distinct de celui ou ceux des autres vaccins.

En fonction de l'âge du patient lors de la première dose, une seconde dose peut être indiquée après 2 à 4 ans au cas où celui-ci est trop exposé à la bactérie.

En avril 2018, le laboratoire a décidé d'arrêter la commercialisation de ce vaccin (CVE, 2022).

#### b. Vaccins conjugués :

Le problème majeur des vaccins polysaccharidiques, rappelons-le, est que, bien que ceux-ci soient assez sûrs et efficaces chez les adultes et les enfants, ils sont très peu immunogènes chez les nourrissons (trop peu compétents en matière de réponse thymo-indépendante) alors que les méningites touchent en grosse partie ceux-ci. La solution à ce problème était d'essayer d'obtenir une réponse immunitaire thymo-dépendante plutôt que thymo-indépendante, d'où l'apparition des vaccins polysaccharidiques conjugués (Bingen et al., 2017; Gasparini & Panatto, 2011).

Un ensemble d'antigènes polysaccharidiques en liaison covalente avec une protéine, de préférence déjà « connue » par le système immunitaire du patient, constitue la source d'antigènes de ce vaccin. Il s'agit souvent d'une protéine anatoxine de la diphtérie ou du tétanos.

Un adjuvant tel que l'hydroxyde d'aluminium, est également présent. Il s'agit bel et bien de faire intervenir activement les lymphocytes T CD4+ et ce, par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigènes ayant suivi un processus de maturation afin de n'induire ni tolérance, ni anergie.

L'anatoxine a été choisie parmi celles se rapportant à un vaccin universellement administré, chez les enfants en bas âge tout au moins.

Le mécanisme thymo-dépendant nécessite la présence de peptides dans les antigènes puisque seuls ceux-ci peuvent être liés aux cellules présentatrices d'antigènes.

Grâce à son mode d'activation des lymphocytes B impliquant des lymphocytes T, il possède l'immense avantage de développer une immunité bien spécifique et de haute affinité. De plus, des lymphocytes mémoires s'installent, de sorte que la durée de cette immunité est longue et stable.

C'est surtout l'apport que les enfants en bas âge peuvent retirer de ce vaccin, qui lui donne une grande utilité dans le cadre de cet exposé. Ainsi la mise en place de la vaccination infantile contre la méningite à méningocoques (ici, il s'agissait de la méningite C) en Belgique, a attendu la disponibilité de vaccins conjugués.

En résumé, les vaccins conjugués peuvent protéger des enfants âgés de moins de 2 ans. Ils apportent une immunité plus durable et vont limiter le portage, conduisant à l'élimination de la bactérie dès sa tentative d'accès aux muqueuses naso-pharyngées (OMS, 2022).

#### i. Les vaccins conjugués disponibles sur le marché belge :

De nombreux vaccins conjugués sont disponibles sur le marché belge.

##### 1. Les vaccins conjugués contre la souche C :

(voir Annexe 2)

###### a. Menjugate<sup>®</sup>:

Le vaccin Menjugate<sup>®</sup> 10 µg est un vaccin développé par les laboratoires GSK Vaccines. C'est un vaccin conjugué monovalent étant donné qu'il protège uniquement contre la souche C. Ce vaccin contient un oligosaccharide de la capsule de *N. meningitidis* (souche C11). Ce sucre va être conjugué à la protéine Cross Reacting Material 197 (CRM-197) provenant de la toxine altérée (rendue inoffensive) de *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*), une bactérie pathogène qui provoque la diphtérie. A noter que bien que cette protéine soit présente, il ne faut pas négliger la vaccination habituelle contre la diphtérie. Elle ne constitue pas un vaccin antidiphtérique, mais plutôt un déclencheur de réaction, tenant compte d'une immunisation antidiphtérique précédemment installée, ainsi que, pour rappel, d'un moyen de fixation de l'antigène vaccinal à la cellule présentatrice d'antigène.

Ce vaccin peut être administré dès l'âge de 2 mois. En fonction de l'âge, la posologie est différente. Pour les nourrissons entre 2 et 12 mois, 2 doses (0,5 mL chacune) sont nécessaires, tandis qu'une seule dose suffit chez les enfants de plus de 1 an. Il est important de respecter un intervalle de minimum deux mois entre les doses.

Dans le cas où le patient a reçu sa primo-vaccination à un âge inférieur ou égal à 12 mois, une dose de rappel est recommandée. Si, au contraire, cette primo-vaccination a été effectuée chez un enfant âgé de plus de 1 an, aucune donnée scientifique ne permet de préconiser un tel rappel. Ce vaccin est injecté par voie intramusculaire profonde (CVE, 2022).

En décembre 2001, à la suite de l'apparition de vaccins conjugués contre le sérotype C, la Belgique a proposé une vaste campagne de vaccination contre celui-ci. Effectivement, à partir de 1997, les chiffres de contamination à la méningite de type C avaient fortement augmenté (environ 33% des cas puis 50% des cas en 2001). Alors que le sérotype C était le principal responsable des contaminations, aucun vaccin conjugué contre ce sérotype n'existait avant 2001. La Belgique a dès lors décidé en 2001 de proposer une vaccination gratuite pour tous les enfants nés entre le premier janvier 1997 et le 31 décembre 2000. Une option de vaccination contre le méningocoque de sérotype C sera alors proposée dans le carnet vaccinal à 13 mois pour tous les enfants nés après le 31 décembre 2000 (CBIP, 2002).

En septembre 2015, le vaccin Menjugate<sup>®</sup> va être remplacé par le vaccin NeisVac-C<sup>®</sup> (voir ci-dessous) (CBIP, 2015).

#### b. NeisVac-C<sup>®</sup>:

Le vaccin NeisVac-C<sup>®</sup> est un vaccin développé par Pfizer. C'est un vaccin conjugué contenant un polysaccharide de la bactérie de souche C (souche C11), qui a été conjugué à l'anatoxine tétanique.

Tout comme le Menjugate<sup>®</sup>, ce vaccin peut être administré à partir de l'âge de 2 mois. Plusieurs schémas sont à distinguer.

En matière de primovaccination, chez les nourrissons de 2 mois à 4 mois, 2 doses de 0,5 mL chacune doivent être administrées avec un intervalle d'au moins 2 mois. Si, par contre, le sujet est âgé de plus de 4 mois, c'est une dose unique de 0,5 mL qu'il doit recevoir.

Quant au rappel, il n'est requis que pour les sujets qui ont été primovaccinés entre 2 et 12 mois. Ils reçoivent cette dose de 0,5 mL entre 12 et 13 mois et 6 mois au moins après leur primovaccination.

Il est également conseillé d'administrer ce vaccin simultanément avec le vaccin contre le tétanos. Effectivement, lorsque ces deux vaccins sont administrés simultanément, la réponse immunitaire est de 100% alors que si ces 2 vaccins sont injectés à 1 mois d'intervalle, la réponse

immunitaire sera seulement de 95,7%. Ce vaccin s'administre par voie intramusculaire (CBIP, 2022; CVE, 2022).

## 2. Les vaccins conjugués contre les souches A, C, W135 et Y :

(voir Annexe 3)

### a. Menveo<sup>®</sup> :

Le Menveo<sup>®</sup>, quant à lui, est un vaccin développé par GSK Vaccines. C'est un vaccin conjugué quadrivalent protégeant contre les souches A, C, W135 et Y. Il est composé de 4 polysaccharides de *N. meningitidis*, polysaccharides provenant de la souche A, C, W135 et Y. Ces polysaccharides sont conjugués à la protéine CRM197 de la bactérie *C. diphtheriae*.

La posologie de ce vaccin est d'une seule dose (0,5 mL), administrée par voie intramusculaire. Afin d'être certain que la personne qui s'est fait vacciner, ait produit suffisamment d'anticorps, il faut que la vaccination ait eu lieu au moins un mois avant l'exposition potentielle à la bactérie. Les anticorps persistent dans le corps pendant 5 ans environ.

Un des avantages de ce vaccin est qu'il est assez efficace comme dose de rappel même si le patient a reçu précédemment un autre vaccin (que ce soit un vaccin conjugué ou polysaccharidique non conjugué).

Dans le cas particulier d'une exposition potentielle au méningocoque de séro groupe A, un rappel, 1 an après la primovaccination, est indiqué.

Ce vaccin répond très bien aux besoins d'un sujet en déficit de protéine de complément C5a (pathologie, traitement ayant un impact immunitaire) ou de properdine (protéine activant le système du complément)

Il a été remarqué une réponse immunitaire plus basse au niveau du séro groupe W135 lorsque le vaccin Menveo<sup>®</sup> est administré un mois après le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche. D'autres vaccins peuvent être administrés simultanément mais à des sites distincts (bras distinct également, si possible). En particulier, tel est le cas du Bexsero<sup>®</sup> (contre le méningocoque de séro groupe B) (CVE, 2022; RCP Menveo, 2021). Plus loin dans ce texte, cependant, la mention de futures perspectives traitera, ironie de l'histoire, d'un vaccin pentavalent MenABCWY<sup>®</sup> de

GSK aux études cliniques en cours de finalisation et combinant précisément Menveo<sup>®</sup> et Bexsero<sup>®</sup>, tous deux produits par ce fabricant.

#### b. Nimenrix<sup>®</sup>:

Le vaccin Nimenrix<sup>®</sup> est également un vaccin conjugué, protégeant contre les sérogroupes A, C, W135 et Y. Ce vaccin a été élaboré par Pfizer. Il est constitué de polysaccharides de la souche A, C, W135 et Y. Ces polysaccharides ont été conjugués à l'anatoxine tétanique. Ce vaccin peut être utilisé chez des patients à partir de 6 semaines.

Deux doses de vaccin sont nécessaires chez les nourrissons entre 6 semaines et 6 mois. Il est important qu'il y ait un intervalle de deux mois entre les deux doses. Une dose de rappel est alors nécessaire à 12 mois. Pour les autres tranches d'âge, une dose unique est suffisante. L'avantage de ce vaccin est que les anticorps restent relativement longtemps dans le corps (environ 10 ans après la vaccination).

Comme dans le cas de Menveo<sup>®</sup>, Nimenrix<sup>®</sup> est assez efficace comme dose de rappel, même si le patient a reçu précédemment un autre vaccin (que ce soit un vaccin conjugué ou polysaccharidique non conjugué).

Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.

Il répond très bien aux besoins d'un sujet en déficit de protéine de complément C5 ou C3 (Vidal, 2022).

#### c. MenQuadfi<sup>®</sup>:

Enfin, le vaccin MenQuadfi<sup>®</sup>, développé par Sanofi, a récemment reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA, le 18 novembre 2020, quelque temps après son homologation aux Etats-Unis par la FDA (Sanofi, 2020b). Cependant, ce vaccin n'est pas encore commercialisé en France ni en Belgique (EMA, 2020).

Il est indiqué dans la prévention des méningites de sérogroupes A, C, W et Y. Les polysaccharides ont été conjugués à l'anatoxine tétanique.

La Commission européenne a autorisé l'utilisation de ce vaccin à partir de 12 mois (Sanofi, 2020). Effectivement, ce vaccin a été testé sur plus de 6300 enfants en bonne santé,

âgés de 12 mois et plus et les résultats ont été satisfaisants. Une très bonne tolérance et une forte réponse immunitaire ont été relevées.

La première dose se donne vers 2 ans et une dose de rappel doit être administrée aux environs de 15 ans.

Le fonctionnement des vaccins conjugués dans le contexte de ce mémoire, mérite l'approche détaillée qui suit.

#### *ii. Examen plus approfondi des vaccins conjugués contre la méningite :*

Un modèle classique supposait que seuls les peptides soient reconnus par les lymphocytes T CD4+. Il a été revu lors de recherches impliquant une autre bactérie à polysaccharides capsulaires, le streptocoque de type III groupe B.

Il existe en effet des lymphocytes T CD4+ (qui seront appelés Tcarbs dans la suite de l'exposé) reconnaissant spécifiquement des hydrates de carbone et de la plus grande utilité dans le cadre de la vaccination contre les bactéries encapsulées (Avci, Li, Tsuji, & Kasper, 2012).

La réflexion abordée lors de cette étude, n'implique pas nécessairement que le même mécanisme intervienne dans le cas particulier des méningites. Elle souligne néanmoins que celui-ci doit au moins être envisagé.

#### 1. Méthode:

Dans l'objectif de sélectionner les Tcarbs, les auteurs de l'étude ont préparé deux antigènes conjugués différents, joignant des polysaccharides identiques (streptocoques de type III groupe B : S-IIIB avec des protéines différentes: ovalbumine (conjugué S-IIIB-OVA) ou anatoxine tétanique (conjugué S-IIIB-TT).

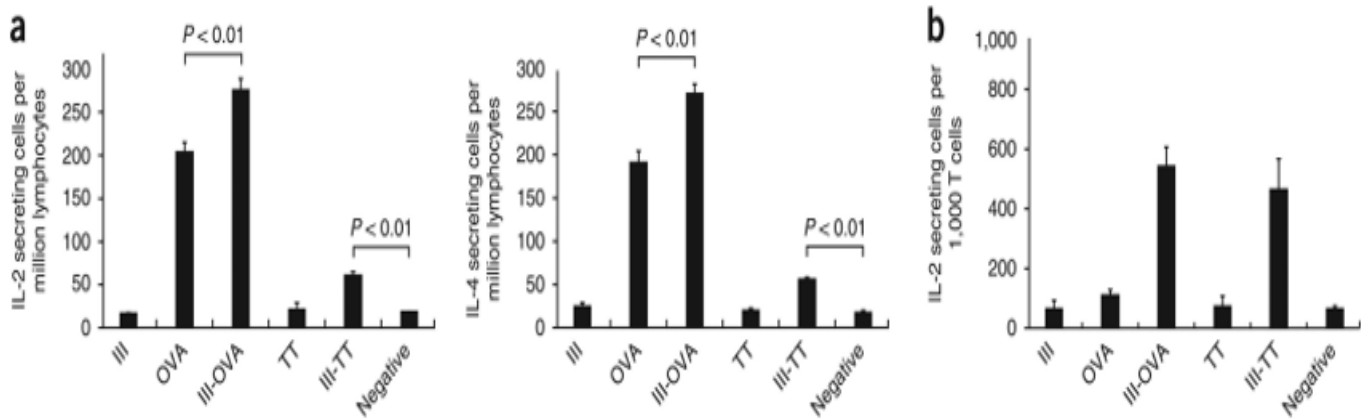
Pour résumer les expériences complexes réalisées, des souris sont exposées au S-IIIB-OVA, ce qui les conduit à développer des lymphocytes T : tant des lymphocytes anti OVA (CD4+) que d'autres lymphocytes anti S-III (Tcarbs). Les souris sont ensuite euthanasiées, les cellules spléniques sont prélevées (pour fournir des cellules présentatrices d'antigènes) et les lymphocytes T (CD4+ « classiques » et Tcarbs) sont extraits de ganglions lymphatiques.

A l'aide desdites cellules présentatrices d'antigènes, une culture des lymphocytes prélevés est effectuée.

Dans un second temps, les cultures sont exposées à l'antigène partageant le polysaccharide mais différant en terme de protéine (S-IIIB-TT) (Avci et al., 2012).

## 2. Résultats :

Figure 3 : Réactions selon l'exposition en primo-vaccination des souris (Avci et al., 2012):



Les lymphocytes T résultant de la première étape, sont exposés à chacun des 3 antigènes purs associés aux tests (OVA, TT, III), comme l'indique la section a) de la figure 3. Les mêmes confrontations antigéniques sont réalisées pour les lymphocytes T venant de la deuxième étape comme le montre la section b) de la même figure 3.

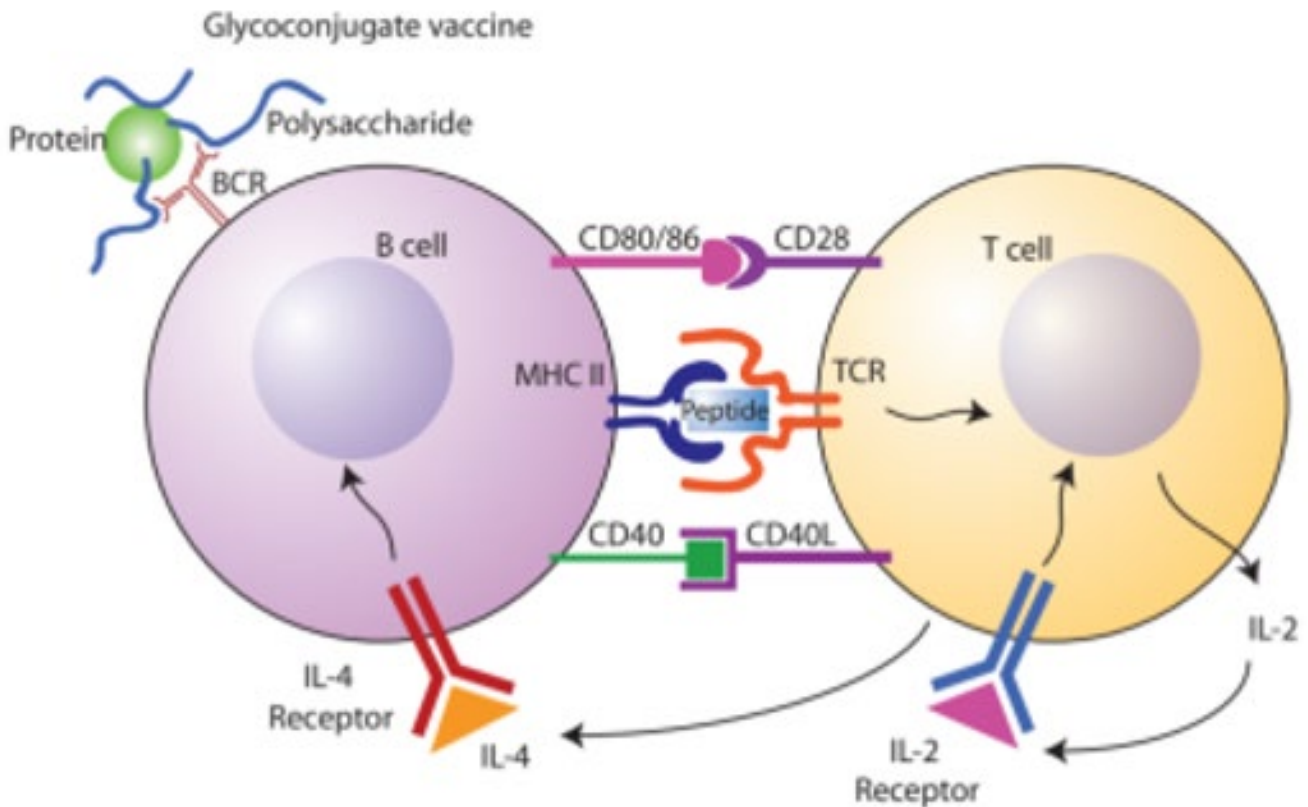
L'expérience montre bel et bien une réaction (mesurée à partir de l'émission en IL-2 et IL-4 des lymphocytes T) enrichissant le milieu en Tcarbs à la deuxième étape, établissant l'existence de ceux-ci. Le niveau de la p-valeur ( $p < 0,01$ ) confirme le caractère très significatif du constat (Avci et al., 2012).

## 3. Discussion :

Concrètement, la liaison covalente entre le polysaccharide et la protéine est tellement forte qu'elle se maintient dans l'endosome de la cellule présentatrice d'antigènes. La structure polysaccharidique est certes partiellement découpée dans l'endosome, de sorte qu'il en résulte un polysaccharide court lié à un peptide. La structure est ensuite liée au CMH II par le biais de sa portion peptide tandis que c'est la portion polysaccharidique qui agira sur le récepteur du lymphocyte Tcarbs. Celui-ci activera ensuite par costimulation, un lymphocyte B ayant rencontré la bactérie encapsulée.

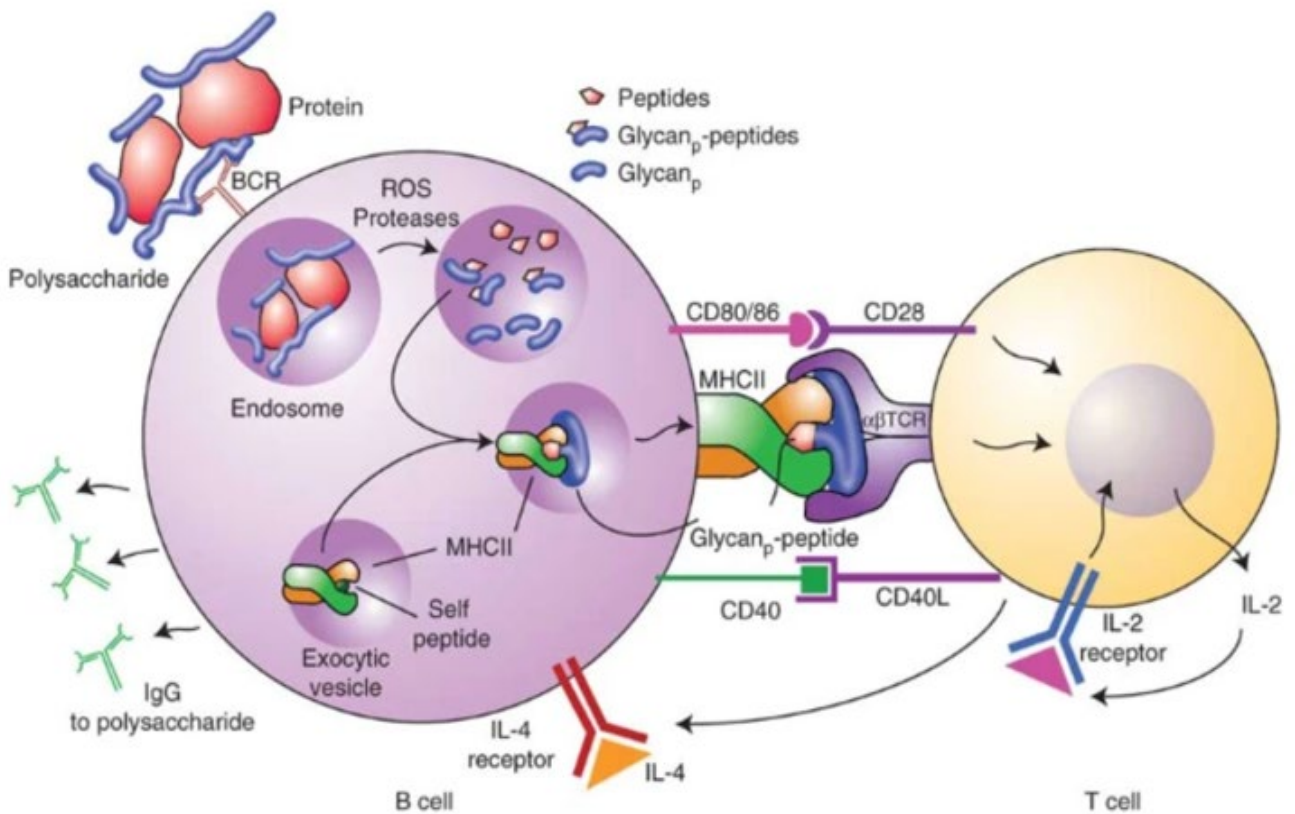
En clair, la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T dans le contexte de la mise en présence d'un vaccin conjugué, peut se dérouler selon 2 modes de fonctionnement bien distincts (Avci et al., 2012).

Figure 4: Présentation de la partie peptidique de l'antigène conjugué (Avci et al., 2012):



Dans un premier cas de figure, le lymphocyte B présente très logiquement, le peptide provenant du vaccin conjugué (figure 4), d'où un lymphocyte T activant ledit lymphocyte B, notamment à l'aide de la cytokine IL-4 (figure ci-dessus). Il s'agit en fait d'un processus de costimulation qui, par mécanisme d'amplification en réaction positive, conduit les degrés d'activation à se renforcer mutuellement entre les 2 partenaires. Une commutation de classe de Ig-M à Ig-G a lieu. C'est l'approche classique.

Figure 5: Présentation de la partie polysaccharidique de l'antigène conjugué (Avcı et al., 2012):



L'étude a révélé ce processus légèrement différent où des lymphocytes T sont capables d'être activés par d'autres molécules que les peptides, à savoir par les polysaccharides (lymphocytes T dits Tcarbs). Comme le schéma (*figure 5*) l'indique, les fragments portés par le lymphocyte B et maintenus sur le CMH II par leur partie peptidique, présentent leur partie polysaccharidique au lymphocyte T.

La méningite C représente un cas particulier, toutefois, en ce que la structure particulière du polysaccharide (homopolymère linéaire alpha 2 → 9 d'acide sialique) conduit à sa dépolymérisation complète en monomère, de sorte que l'effet du sucre est complètement masqué : ce sont des lymphocytes T CD4+ « classiques » (reconnaissance fondée sur les peptides) qui interviennent ici (Sun, Stefanetti, Berti, & Kasper, 2019).

### c. Souches vivantes atténuées ou souches inactivées : qu'en est-il ?

Il est à noter qu'une vaccination basée sur une souche vivante atténuée (bactérie) ne convient pas du tout. Indépendamment des risques de réversion de celle-ci, la capsule reste présente alors que celle-ci constitue précisément le principal élément pathogène à redouter. De même, la présence de ladite capsule exclut la mise en œuvre de souches inactivées.

#### d. La question épineuse de la méningite B :

Dans les sections qui précèdent, les méthodes mises en œuvre dans la recherche de techniques de vaccination efficaces, portaient sur la reconnaissance des antigènes se présentant naturellement à la surface des bactéries. Si le caractère non peptidique des capsules semblaient représenter un obstacle, des moyens plus élaborés avaient été mis en œuvre pour déterminer une activation adéquate des moyens immunitaires développés.

La méningite B propose cependant un défi vis-à-vis duquel un affrontement direct serait susceptible de mettre le patient en danger certain. Plus précisément, les polysaccharides spécifiques au sérotype B sont d'apparence homologue à des molécules dites d'adhésion entre cellules neurales (Neural Cell Adhesion Molecule NCBA) en tant que glycoprotéines présentes naturellement chez l'être humain sur les neurones, les cellules gliales, mais aussi sur les muscles squelettiques.

En tout état de cause, il y avait lieu de ne pas déclencher un mécanisme à haut risque d'auto-immunité – qui, dans le meilleur des cas, allait être mis en échec par les dispositifs de blocage contre « l'immunité envers soi-même » (déviation d'une défense vers une tolérance, par exemple) (Panatto, Amicizia, Lai, & Gasparini, 2011).

La piste retenue consiste à cibler les glycoprotéines de membrane extérieure, accessibles à travers la capsule et vulnérables aux attaques par le complément.

Les vaccins Bexsero<sup>®</sup> et Trumenba<sup>®</sup> induisent une défense contre la protéine fHBP (factor H Binding Protein).

Le sérotype développe en effet un mécanisme d'échappement immunitaire touchant non l'action des anticorps qui peuvent en effet encore se fixer, mais les actions qu'ils devraient lancer une fois qu'ils ont détecté leur cible.

Plus précisément, c'est l'action du complément, normalement mise en route par l'anticorps, qui est immobilisée. Dans son déroulement normal, la cascade du complément implique une protéine protectrice, le facteur H. Comme son nom l'indique, le fHBP retient le facteur H, l'amenant à protéger la bactérie alors que celui-ci est prévu pour ne se fixer que sur les cellules propres du patient : elle a instrumentalisé le facteur H à sa propre protection.

C'est là qu'en déterminant la formation d'anticorps anti-fHBP, le vaccin agit sur un double tableau.

D'une part, ces anticorps se lient à la bactérie, via une protéine de surcroît (activation thymo-dépendante).

D'autre part, ils bloquent ce faisant, le processus d'échappement immunitaire puisque le fHBP étant neutralisé par l'anticorps, n'est plus en mesure de retenir le facteur H.

Contrairement au Trumenba<sup>®</sup>, le Bexsero<sup>®</sup> exerce trois fonctions complémentaires qui font également d'une pierre deux coups en faisant apparaître des anticorps qui, en plus de leur fonction de repérage, immobilisent plutôt des fonctions facilitatrices de survie, voire de survie concurrentielle. Il s'agit de ceux visant le NadA (Neisseria Adhesin A: les adhésines permettent aux bactéries de s'ancrer en une position d'attaque favorable à une action destructrice efficace), le NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen dont les actions sont diverses, notamment en matière d'ancrage sur les cellules épithéliales) et le contenu de vésicules formées par la membrane externe: Outer Membrane Vesicles, dont la Porine A (PorA). Il est de plus à noter que les mutations éventuelles de la bactérie, sont conditionnées – sous peine de la perte de qualités compétitives – par le maintien desdites fonctions facilitatrices de survie (CBIP, 2022a; CVE, 2022).

Les paragraphes qui suivent, fournissent quelques précisions concernant ces deux vaccins (*voir annexe 4*).

#### 1. Bexsero<sup>®</sup>:

Le Bexsero<sup>®</sup> est un vaccin recombinant qui protège contre la souche B. Il est composé de différentes protéines de fusion recombinantes telles que fHBP, NHBA, NadA, Por A provenant de la souche B. Ces protéines ont été produites dans des cellules d'*Escherichia coli* (*E.coli*) via l'utilisation de la technique de l'ADN recombinant (ADNr). Il y a également des vésicules provenant de la membrane externe de la bactérie de la souche B.

Ce vaccin est le seul disponible en Belgique pour immuniser les bébés à partir de 2 mois contre la souche B. Effectivement, bien que le Trumenba<sup>®</sup> existe également, celui-ci possède une autorisation de mise sur le marché restreinte à des patients âgés de 10 ans ou plus.

A partir de juin 2021, une simplification du schéma vaccinal a eu lieu. Depuis ce jour, il est fortement recommandé de vacciner contre la souche B, tous les nourrissons avant l'âge de 2 ans.

La primovaccination des nourrissons entre 2 et 5 mois se réalise en 2 doses, espacées de 2 mois. Une dose de rappel est nécessaire à 12 mois et 15 mois. Le vaccin se fait en injection intramusculaire profonde (CBIP, 2022).

## 2. Trumenba<sup>®</sup>:

Le Trumenba<sup>®</sup> est également un vaccin qui protège contre le méningocoque B. Il est disponible sur le marché belge depuis août 2019. Cependant, celui-ci peut seulement être administré à des patients de 10 ans et plus.

Pour rappel, ce vaccin est composé d'une seule protéine recombinante : fHBP, fabriquée dans des cellules d'*E.coli* via la technique de l'ADNr, par opposition à Bexsero<sup>®</sup> qui en comporte 4.

Pour une première vaccination, le patient peut soit recevoir 2 doses, chacune à 6 mois d'intervalle, soit recevoir 3 doses dont 2 doses à 1 mois d'intervalle suivie d'une 3<sup>ème</sup> dose, administrée 4 mois après la 2<sup>ème</sup> dose.

Pour les 2 schémas, une dose de rappel est recommandée chez les sujets assez fragiles. Ce vaccin est administré par voie intramusculaire (Sciensano, 2020).

### c. Et le futur?

Bien que les vaccins déjà existants pour lutter contre la méningite à méningocoques rendent des services considérables, les fluctuations épidémiologiques concernant les sérogroupes en circulation, rendent opportune la couverture d'un nombre de plus en plus important de sérogroupes. La nécessité pratique de limiter le nombre d'injections (acceptation par la population) malgré cette couverture à assurer, a conduit les industries pharmaceutiques à poursuivre leurs efforts afin de développer un vaccin qui protégerait contre les 5 souches les plus fréquentes de méningite à savoir celles A, B, C, W et Y.

Effectivement, la firme GSK est fort avancée dans la conception du vaccin qu'elle appelle: « 5-in-1 » c'est-à-dire un vaccin qui protégera contre les souches de type A, B, C, W135 et Y. La phase II de développement de ce vaccin a débuté en août 2014 (GSK, 2020).

GSK a annoncé en août 2020 que son vaccin-candidat était entré en phase clinique III. Cette phase permet d'évaluer la sécurité, l'immunogénicité, ainsi que la tolérance de ce vaccin. L'étude est actuellement réalisée sur 3650 participants âgés de 10 à 25 ans, provenant de plusieurs pays du monde tels que les Etats-Unis, le Canada, l'Europe, l'Australie et la Turquie. Il est prévu que les derniers résultats soient délivrés en fin 2022 (GlaxoSmithKline, 2022).

De son côté, Pfizer prévoit de publier ses derniers résultats en 2023 dans le cadre d'un vaccin pentavalent combinant Nimenrix (MenACWY) et Trumenba (MenB). Il reste à savoir si celui-ci pourra être administré efficacement à des enfants de moins de 10 ans sachant que tel n'est pas le cas en ce qui concerne Trumenba.

Les lignes qui suivent, décrivent une étude de GSK concernant son vaccin pentavalent et combinant, dans les grandes lignes, Menveo<sup>®</sup> et Bexsero<sup>®</sup>.

i. GSK : comparaison du vaccin pentavalent avec des vaccins isolés :

1. Méthode :

En République Tchèque, de juillet à décembre 2018, 520 personnes âgées de 10 ans à 25 ans ont été invitées à subir les tests - parmi lesquelles 500 satisfaisaient aux conditions d'éligibilité. Elles ont été réparties en 5 groupes de tailles très proches: Le groupe 1 (100 personnes) recevait le vaccin pentavalent MenABCWY, le groupe 2 (104 personnes) les vaccins MenACWY et 4CMenB dans le même bras, le groupe 3 (100 personnes) les vaccins MenACWY et 4CMenB dans des bras différents, le groupe 4 (94 personnes) le vaccin 4CMenB uniquement et le groupe 5, enfin 2 (102 personnes) le vaccin MenACWY uniquement.

Les vaccins MenABCWY, MenACWY et 4CMenB ont été administrés aux jours 1 et 61 dans chaque cas où ils intervenaient, sauf dans le groupe 5 où MenACWY n'a été injecté qu'à une seule dose au jour 1 (Beran, Dražan, Enweonye, Bhusal, & Toneatto, 2021).

2. Résultats :

Afin de ne pas sortir du cadre de ce mémoire, certains concepts ne seront qu'esquissés. Ainsi il convient de prime abord, de préciser que le concept dit « human Serum Bactericidal Assay » (hSBA) est une fonction (décroissante) du niveau de dilution de la bactérie d'intérêt au-delà duquel la bactérie est neutralisée dans le contexte d'une solution mise en contact avec des protéines du complément d'un échantillon sanguin du sujet dont l'immunité est testée. Plus hSBA est élevé, plus la personne est immunisée à cette bactérie (Beran et al., 2021).

Sur le plan de l'immunogénicité, les graphiques ne sont pas très révélateurs – de simples diagrammes à bâtons pour des résultats trop faiblement différenciés - de sorte que la décision a été prise de se baser sur un tableau.

Le tableau fournit, par groupe testé, non les valeurs de hSBA, mais le quotient des moyennes géométriques de ces valeurs prises post-vaccination (1 mois après la dernière dose) et pré-vaccination (avant toute administration des vaccins considérés) respectivement.

	Geometric mean ratio (80% CI)				
	MenABCWY (N=98)	4CMenB+ MenACWY/S (N=101)	4CMenB+ MenACWY/D (N=97)	4CMenB+ (N=90)	MenACWY+ (N=97)
Serogroup B test strains					
fHbp	11.17 (9.59–13.02)	10.90 (9.42–12.62)	10.85 (9.30–12.66)	10.69 (9.12–12.52)	1.16 (0.99–1.35)
NadA	21.33 (18.22–24.99)	27.02 (23.22–31.44)	25.66 (21.88–30.10)	29.87 (25.32–35.24)	1.09 (0.93–1.28)
PorA	7.28 (6.11–8.67)	9.20 (7.78–10.88)	11.85 (9.94–14.13)	11.77 (9.81–14.12)	1.21 (1.01–1.44)
NHBA	3.60 (3.05–4.25)	4.96 (4.23–5.81)	6.22 (5.27–7.35)	6.98 (5.87–8.30)	1.12 (0.95–1.33)
Serogroup A	33.21 (27.55–40.04)	59.36 (49.68–70.93)	64.58 (53.52–77.93)	30.05 (24.77–36.44)	16.47 (13.62–19.93)
Serogroup C	34.34 (27.88–42.30)	28.74 (23.52–35.13)	28.86 (23.40–35.60)	6.35 (5.11–7.90)	6.88 (5.58–8.49)
Serogroup W	24.58 (20.72–29.15)	23.21 (19.69–27.36)	24.02 (20.20–28.56)	18.29 (15.28–21.90)	7.57 (6.37–8.99)
Serogroup Y	106.87 (84.27–135.53)	90.59 (72.18–113.70)	99.76 (78.58–126.66)	1.78 (1.39–2.28)	44.99 (35.42–57.14)

Tableau 1: Immogénicité du vaccin pentavalent vis-à-vis des vaccins existants (Beran et al., 2021)

En ce qui concerne 4CMenB<sup>®</sup>, à l'exception de la protection suivant le facteur H (fHBP), une tendance semble se dessiner quant à une meilleure protection lorsque les injections sont effectuées séparément – davantage lorsque les sites d'injection sont latéralement opposés (bras différents) et, plus encore, si 4CMenB<sup>®</sup> est seul (absence de MenACWY<sup>®</sup>).

Quant à MenACW<sup>®</sup>, le vaccin contre le séro groupe A paraît plus affecté dans son immunogénicité lors d'une injection pentavalente que lors d'une administration séparée indépendamment de la latéralité. Contre toute apparence, l'absence de séro groupe B ne peut conduire à la conclusion que par son absence, elle divise par 2 l'immunogénicité obtenue. Dans ce dernier cas, en effet, le groupe 5 n'a reçu qu'une dose concernant les sérogroupe ACWY contrairement aux autres sujets.

Quant aux effets indésirables, aucun tableau ne pourrait permettre la moindre déduction, même descriptive - d'une quelconque disparité entre le vaccin pentavalent et les autres options (Beran et al., 2021).

### 3. Discussion :

Il y a lieu de rappeler que le vaccin pentavalent associé, à quelques subtiles nuances confidentielles près, 2 vaccins déjà connus et examinés plus haut : Menveo<sup>®</sup> et Bexsero<sup>®</sup>, de GSK.

Dans l'ensemble, les chiffres semblent indiquer une meilleure immunogénicité quant au sérotype B, d'injections séparées vis-à-vis du vaccin pentavalent.

Les chercheurs attribuent cette constatation, sous toute réserve, à, entre autres, un stress immunitaire sur les ganglions lymphatiques associés au bras ayant reçu l'injection, ou à des interactions entre les agents vaccinaux eux-mêmes. Il est vrai que, comme déjà évoqué plus haut, l'immunisation au sérotype B implique des défis plus délicats que ceux se rapportant aux autres sérotypes.

Si certaines mesures semblent attribuer aux injections en des bras différents des résultats plus immunogènes que celles dans un seul membre, la différence n'est pas aussi claire partout, ce qui fragilise quelque peu l'explication proposée. C'est plutôt le contraste entre le groupe 4 (uniquement 4CMenB<sup>®</sup> et le groupe 1 (MenABCWY<sup>®</sup>) qui se dégage de l'ensemble des essais.

D'autre part l'analyse se veut descriptive. Elle évoque un « intervalle de confiance » à un niveau de 80%. A un tel niveau toutefois il n'est plus possible d'évoquer un intervalle de confiance. De plus, le texte subordonne le « niveau de confiance » mentionné (80%) à une hypothèse de variance qu'elle ne teste même pas. Dans la logique d'une étude cherchant à informer, non à inférer, l'approche de type « Per Protocol » a été adoptée. Celle-ci est plus naturelle que celle de type « Intention To Treat » cette dernière trouvant vraiment son intérêt lorsqu'elle peut apporter son soutien à une démarche inférentielle

L'explication de ces étranges constatations semble trouver son origine à la confidentialité qui entoure les recherches à ce stade en ce qui concerne le bon fonctionnement du vaccin pentavalent. Le principal souci exprimé se rapporte à l'antigène 4CMenB<sup>®</sup>. Il est vrai que, comme déjà évoqué plus haut, l'immunisation au sérotype B implique des défis plus délicats que ceux se rapportant aux autres sérotypes.

Si l'étude affiche une réduction de l'immunogénicité du vaccin pentavalent, le niveau de ce recul semble fort limité et dès lors plus qu'acceptable dans le contexte d'une forte

efficacité à la base, qui peut en quelque sorte se permettre une petite baisse dès lors que les avancées en matière sociale sont considérables. Grâce à la limitation du nombre total des injections, le pourcentage de vaccination complète dans les populations à risque, connaîtra une avancée remarquable justifiant l'adage précisant que le mieux est l'ennemi du bien.

Enfin, les observations en matière d'effets secondaires, n'infirmement pas le fait que le vaccin pentavalent soit aussi sûr et aussi bien toléré que Menveo<sup>®</sup> et Bexsero<sup>®</sup>, hypothèse que les essais cliniques de phase précédente ont mise à l'épreuve de manière nettement plus sévère (Beran et al., 2021).

## 5. Discussion générale :

La méningite à méningocoques présente une incidence extrêmement variable qui a été à certaines époques à la base de vives inquiétudes suivies de périodes d'accalmie. Il n'en reste pas moins que si la méningite à méningocoques n'est pas la plus fréquente, elle fait partie des plus graves pathologies et est associée avec une mortalité non négligeable.

Le fait qu'elle frappe essentiellement un public jeune, voire infantile la rend inacceptable. La prise de conscience croissante de la situation dans les pays en voie de développement attire l'attention sur la ceinture de la méningite en Afrique.

Les méningites à méningocoques ne sont pas des maladies incurables, de sorte que les premiers efforts jusqu'à la moitié du 20<sup>ème</sup> siècle ont été consentis dans le diagnostic et le repérage précoce des épidémies afin de lutter contre la maladie par des moyens non pharmaceutiques et une disponibilité des services de soins propre à apporter une réactivité accrue à chaque alerte de manière à procéder à des interventions efficaces et efficientes pouvant limiter non seulement la mortalité mais l'apparition de séquelles.

Quel que soit l'investissement important apporté à cette approche, elle a peu à peu – trop lentement, il faut le reconnaître – révélé ses limites. Le diagnostic n'est pas instantané, compte tenu de la nécessité d'effectuer une culture – à partir du LCR – et d'avancer de manière empirique dans l'antibiothérapie jusqu'à la connaissance des résultats. Des délais supplémentaires peuvent encore apparaître si la ponction lombaire est subordonnée à un CT scan préalable.

Ces limitations, laisseraient toujours la place belle à des échecs trop fréquents – et a fortiori dans les pays en voie de développement - si d'autres moyens n'avaient pas été déployés.

Une première avancée a été enregistrée aux environs de 1970 avec les vaccins polysaccharidiques. De tout temps, auparavant, la vaccination était basée sur la reconnaissance de peptides – sur des souches vivantes ou inactivées ou sur des sous-unités, voire des toxoïdes. C'est l'évasion immunitaire structurelle des méningocoques – puisque destinés à mener une vie commensale durable plutôt qu'une existence pathogène systématique – qui a apporté l'instrument de lutte préventive vaccinale. Plus précisément, c'est la capsule de protection qui a constitué l'instrument de reconnaissance immunitaire institué par la vaccination polysaccharidique. Les capsules ne possèdent pas une capacité de mutation aussi étendue que les peptides et offrent dès lors une cible de premier choix.

Au cours de ce mémoire, il est apparu que malgré ses restrictions, la vaccination polysaccharidique reste un instrument de protection de coût modéré et de grande efficacité s'il est utilisé à titre occasionnel. Les missions de courte durée de coopération au développement représentent d'illustres exemples où une protection de quelques mois atteint tous les objectifs poursuivis.

Les années 2000 ont représenté une véritable révolution dont la portée fait encore l'objet d'études actuelles ainsi que les développements effectués l'ont révélé. Les vaccins conjugués ont repris les avantages des vaccins polysaccharidiques pour y déterminer l'entrée en scène d'acteurs immunitaires supplémentaires initiant une progression majeure sur trois axes.

En premier lieu, les lymphocytes T entrent en scène grâce à une présentation faite à ceux-ci et rendue possible par l'adjonction de peptides en liaison covalente avec les polysaccharides vaccinaux. Les cellules présentatrices d'antigènes sont ainsi en mesure d'activer ces lymphocytes T CD4+ d'où l'incorporation d'une fonction mémoire au vaccin. Les revaccinations deviennent des rappels et la durée de l'immunisation s'en trouve prolongée. Dans le cadre de pays en voie de développement où l'administration d'injections fréquentes systématiques est difficile, voire impossible, il s'agit d'un progrès essentiel, favorisant de surcroît la liberté des peuples à disposer d'eux-mêmes.

La commutation de IgM à IgG est un deuxième acquis fourni par les vaccins conjugués avec une défense de meilleure sélectivité vis-à-vis du méningocoque concerné. Il est évident qu'une meilleure spécificité des processus de défense immunitaire conduit celle-ci à présenter des performances rejoignant celles développées par des vaccins peptidiques dits « traditionnels » vis-à-vis d'autres maladies.

Enfin les commutations vers IgA développent des défenses spécifiques dans les muqueuses entraînant une solide protection contre le portage et ce certainement dans le cadre des méningites à méningocoques où les bactéries s'installent dans le nasopharynx. Les IgA concernant cette maladie, possèdent une durée de vie qui se prête bien à cette protection de longue durée. Les vaccins conjugués imposent une réduction remarquable du portage, qualité fort appréciée dans les situations d'épidémie. Comme celles-ci se rencontrent essentiellement dans les pays en voie de développement où les soins de santé atteignent facilement la saturation, une réduction du portage fournit une contribution particulièrement bienfaisante.

La définition de la capsule comme cible se heurte à une limitation contraignante lorsque son allure « vue par un anticorps » rejoint celle d'une structure présente dans le corps humain. C'est le principe de la préservation du soi en immunologie qui est mis au défi. Vis-à-vis du sérotype B, les chercheurs se sont tournés vers les peptides laissés apparents par la capsule afin de les cibler mais de neutraliser également l'échappement immunitaire peptidique.

La grande avancée scientifique dans ce contexte vise ainsi les récepteurs du méningocoque entrant en interaction avec le système du complément afin d'inhiber celui-ci. Un tel récepteur ne peut être muté puisque la bactérie possède un avantage darwinien à ce qu'il continue d'agir comme tel. Viser cette cible stable neutralisera de surcroît un mécanisme d'évasion immunitaire. C'est un grand pas dans la démarche de prévention entreprise.

Les nouvelles technologies de vaccination méritent un moment d'arrêt. Vis-à-vis des sérotypes différents de B, les techniques d'ARN messager (ARNm) ou de virus vecteur alimentent quelques doutes. Il est vrai que le résultat obtenu par ces technologies se présente, in fine comme un peptide, voire une protéine alors que la cible est une capsule dès lors non peptidique.

Le sérotype B pourrait certes être neutralisé par l'entremise d'un peptide obtenu par ces nouvelles technologies et il est raisonnable de penser que l'effort porterait dans cette direction si la bactérie venait à muter au droit de la cible visée et à un rythme suffisant pour qu'une technologie aussi coûteuse que celle impliquant l'ARNm ou le virus vecteur, soit justifiée. Tel ne semble pas être le cas aujourd'hui.

En résumé, les vaccins conjugués représentent la principale avancée dans la prévention, d'autant plus importante qu'elle n'est pas statique. La réflexion effectuée plus haut à son propos, met en lumière les nombreuses perspectives que cette technique ouvre progressivement. Ainsi, la question de la reconnaissance par les lymphocytes T CD4+ se tourne vers des peptides ou des polysaccharides (Tcarbs), chacun de ces types polymériques représentant à lui seul le point de départ d'une nouvelle discussion.

De même, le CMH qui, certes, fixe un peptide dans son encoche, est toutefois influencé par le polysaccharide qui est également présent, d'où l'éventualité d'engager d'autres peptides dans l'encoche du CMH que ceux qui y entreraient s'ils étaient dépourvus de ce sucre.

L'avenir prépare cependant un besoin supplémentaire de plus en plus criant, de l'usage de la vaccination contre les méningites à méningocoques en ce que celles-ci sont des maladies bactériennes, d'où la nécessité de recourir à des agents antimicrobiens (antibiotiques, ...) en tant que moyens curatifs. C'est en fin de compte toute la problématique de la résistance aux antimicrobiens qui annonce la menace de l'imminence d'une situation d'urgence qui domine les préoccupations.

Il est absolument essentiel de se tourner vers une prévention de plus en plus systématique, voire d'éradiquer l'un ou l'autre séro groupe d'où l'importance de la recherche d'une immunité collective par diminution du portage, diminution que la vaccination conjuguée pourrait apporter. L'objectif que constitue l'immunité collective doit gagner cependant une dimension internationale vis-à-vis de laquelle de nombreuses difficultés non pharmaceutiques s'opposent.

Il faut saluer ici les efforts importants consentis en vue de l'obtention de vaccins de plus en plus polyvalents afin de couvrir un maximum de sérogroupes en un minimum d'injections. En ce qui concerne les prochains vaccin pentavalents (ABCWY), les derniers essais cliniques qui sont d'une actualité brûlante au moment où ces lignes sont écrites, donnent des résultats d'une très bonne qualité. Si une légère baisse d'immunogénicité peut être observée, surtout quant au séro groupe B, le niveau dépasse largement les attentes avec un public couvert -et ce selon le schéma complet, un fameux défi - que les scientifiques estiment comme sensiblement supérieur à celui immunisé à l'heure actuelle. Le mieux est l'ennemi du bien.

A titre plus modeste, un meilleur remboursement de la vaccination générale, au moins contre le sérotype C, devrait être mis en place dans notre pays. D'autre part, le pharmacien pourrait se fixer l'objectif, dans toute la mesure du possible dans le cadre de sa relation avec le patient, de motiver celui-ci à faire usage de cette méthode de prévention à la lumière de tous les fruits qu'elle porte.

## 6. Conclusion :

Dans ce mémoire, une description détaillée de *N. meningitidis* ainsi que de la pathologie s'y rapportant, a permis de mieux comprendre les insuffisances des traitements curatifs malgré leur efficacité non négligeable. Les soins représentent une course contre la montre et l'incertitude des premières heures et exigent l'existence d'une infrastructure de soins d'une qualité inaccessible en de nombreux états qui ne sont pas parfaitement industrialisés alors que c'est dans plusieurs de ces états que la prévalence des méningites à méningocoques est la plus forte.

La vaccination est dès lors un enjeu très important qui conduit les firmes pharmaceutiques à développer des vaccins qui soient le mieux adaptés au public cible. Si l'obtention de tels vaccins semblait se heurter à des défis difficiles, les vaccins conjugués représentent LA percée importante dans la lutte préventive contre ces maladies (à l'exception du sérotype B).

Afin de bien cerner la question fondamentale des âges d'administration de la vaccination, il a été nécessaire d'approfondir de manière détaillée les mécanismes intervenant dans le fonctionnement du système immunitaire, ainsi que son articulation autour du vaccin conjugué compte tenu de son caractère artificiel en comparaison avec les antigènes rencontrés dans la nature. Le fait que les méningites à méningocoques touchent un public très jeune a trouvé une réponse particulièrement appropriée en les vaccins conjugués.

Compte tenu des fluctuations épidémiologiques autour des souches rencontrées, les méningites de sérotype B ont connu une incidence croissante, d'où la nécessité de développer la lutte contre celles-ci. L'approche est essentiellement différente et difficile tant la capsule se rapportant à ce sérotype, s'apparente immunologiquement à des antigènes naturels chez l'être

humain. Le nouveau défi révèle la question de protéines spécifiques, particulièrement adaptées à une évasion immunitaire.

C'est en sélectionnant les cibles à la fois accessibles et à forte contribution évasive ou à importante valeur stratégiques que des vaccins efficaces contre la souche B ont vu le jour. En imposant un handicap concurrentiel ou immobilisant la capacité d'évasion immunitaire, ces vaccins, des vaccins recombinants, ont obtenu la valeur ajoutée qui font leur efficacité.

Enfin, l'aspect social de la vaccination a été indirectement abordé. En accumulant des avantages pratiques appréciés par le patient, les firmes pharmaceutiques ont créé des vaccins quadrivalents et s'appêtent à délivrer des formes pentavalentes qui, en limitant le nombre des injections, motivent le patient à contribuer à une couverture vaccinale maximale qui, compte tenu d'effets avérés contre le portage – pour les vaccins conjugués tout au moins – ouvrent de nouvelles perspectives.

Il est clair que toutes ces mesures préventives recherchent l'ultime but de contrôler la survenue d'une potentielle épidémie de méningites et à long terme, d'essayer d'éliminer le plus possible cette maladie

Si cette éradication est possible, elle serait, outre un bénéfice incalculable à l'égard des pays en voie de développement, une avancée qui compte tenu de ce que les méningites à méningocoques sont des maladies bactériennes avec les menaces sous-jacentes, dont la résistance croissante aux antibiotiques, d'une portée d'une importance insoupçonnée et les mots sont faibles...

## 7. Annexes :

### Annexe 1 : Vaccins polysaccharidiques non conjugués :

<b><u>Vaccin:</u></b>	<b><u>Mencevax<sup>®</sup>:</u></b>	<b><u>Menomune<sup>®</sup>:</u></b>	<b><u>Vaccin A+C<sup>®</sup>:</u></b>
<b><u>Laboratoire:</u></b>	GSK vaccines	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur
<b><u>Souche(s) visée(s):</u></b>	A, C, W135 et Y	A, C, W135 et Y	A et C
<b><u>Antigènes:</u></b>	Polyosides correspondants	Polyosides correspondants	Polyosides correspondants
<b><u>Public cible:</u></b>	Voyageurs au niveau des pays de la ceinture de la méningite en Afrique.  Pèlerins à La Mecque. A partir de 2 ans		A partir de 2 ans.
<b><u>Posologie:</u></b>	1 dose 10 jours avant le départ.	1 dose est suffisante. Dose de rappel nécessaire si la personne est exposée à la bactérie 3 à 5 ans après la 1 <sup>ère</sup> dose.	1 dose suffisante. Une 2 <sup>ème</sup> dose peut être indiquée après 2 à 4 ans si trop exposé à la bactérie.
<b><u>Voie d'administration:</u></b>	Injection sous-cutanée profonde.	Injection sous-cutanée profonde.	Voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Tableau 2 : Comparaison des vaccins polysaccharidiques.

Annexe 2 : Vaccins conjugués contre la souche C:

<b><u>Vaccin:</u></b>	<b><u>Menjugate<sup>®</sup>:</u></b>	<b><u>NeisVac-C<sup>®</sup>:</u></b>
<b><u>Laboratoire:</u></b>	GSK vaccines	Pfizer
<b><u>Public cible</u></b>	Tous, dès 2 mois.	Tous, dès 2 mois.
<b><u>Antigènes</u></b>	Oligosaccharide de la capsule de N. meningitidis conjugué à la protéine CRM-	Polysaccharide de la bactérie de souche C conjugué à l'anatoxine tétanique. Et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium hydraté.
<b><u>Posologie</u></b>	<p>Pour les nourrissons entre 2 et 12 mois : 2 doses (2 mois entre les doses).</p> <p>Pour les enfants de plus de 1 an : 1 seule dose.</p> <p>Si 1<sup>ère</sup> dose avant 12 mois : dose de rappel recommandée.</p> <p>Si 1<sup>ère</sup> dose après 12 mois : rappel pas obligatoire.</p>	<p>Si primovaccination, chez nourrissons de 2 mois à 4 mois : 2 doses (intervalle de 2 mois)</p> <p>Si primovaccination chez nourrissons de 4 mois : 1 dose unique.</p> <p>Si primovaccinés entre 2 et 12 mois, dose de rappel nécessaire entre 12 et 13 mois, 6 mois au moins après la primovaccination.</p>
<b><u>Voie d'administration</u></b>	Voie intramusculaire profonde	Voie intramusculaire profonde.

Tableau 3 : Comparaison des vaccins conjugués contre la souche C.

Annexe 3 : Vaccins conjugués contre les souches A, C, W et Y :

<b><u>Vaccin:</u></b>	<b><u>Menveo®:</u></b>	<b><u>Nimenrix®:</u></b>	<b><u>MenQuadfi®:</u></b>
<b><u>Laboratoire:</u></b>	GSK Vaccines	Pfizer	Sanofi
<b><u>Souche(s) visée(s):</u></b>	A, C, W135 et Y.	A, C, W135 et Y.	A, C, W135 et Y.
<b><u>Public cible:</u></b>	A partir de 2 ans.	A partir de 6 semaines.	A partir de 12 mois
<b><u>Antigènes:</u></b>	Polysaccharides provenant de la souche A, C, W135 et Y de <i>N. meningitidis</i> , conjugués à la protéine CRM-197 de la bactérie <i>C. diphtheriae</i> .	Polysaccharides provenant de la souche A, C, W135 et Y de <i>N. meningitidis</i> , conjugués à l'anatoxine tétanique.	Polysaccharides provenant de la souche A, C, W135 et Y de <i>N. meningitidis</i> , conjugués à l'anatoxine tétanique.
<b><u>Posologie:</u></b>	1 seule dose, au moins 1 mois avant l'exposition potentielle à la bactérie.  Rappel possible 1 an après la primovaccination si exposition à la souche A.	2 doses nécessaires chez les nourrissons entre 6 semaines et 6 mois. Intervalle de 2 mois entre les 2 doses.  Rappel nécessaire à 12 mois.  Pour les autres tranches d'âge, dose unique est suffisante.	1 première dose vers 2 ans  Rappel possible vers 15 ans
<b><u>Voie d'administration:</u></b>	Voie intramusculaire.	Voie intramusculaire	Voie intramusculaire.

Tableau 4: Comparaison des vaccins conjugués contre les souches A, C, W et Y..

Annexe 4 : Vaccins recombinants contre la souche B :

<b><u>Vaccin:</u></b>	<b><u>Bexsero<sup>®</sup>:</u></b>	<b><u>Trumenba<sup>®</sup>:</u></b>
<b><u>Laboratoire:</u></b>	GSK Vaccines	Pfizer
<b><u>Souche(s) visée(s):</u></b>	B	B
<b><u>Public cible:</u></b>	Pour tous à partir de 2 mois. Fortement recommandé avant 2 ans.	A partir de 10 ans
<b><u>Antigènes:</u></b>	fHBP, NHBA, NadA, PorA	fHBP
<b><u>Posologie:</u></b>	Nourrissons entre 2 et 5 mois : 2 doses, espacées de 2 mois.  Rappel à 12 mois et 15 mois	Soit 2 doses (6 mois d'intervalle)  Soit 2 doses à 1 mois d'intervalle suivies d'une 3 <sup>ème</sup> dose 4 mois après la 2 <sup>ème</sup> dose.
<b><u>Voie d'administration:</u></b>	Intramusculaire profonde	Intramusculaire

*Tableau 5: Comparaison des vaccins conjugués contre la souche B.*

## 8. Apports personnels:

La rédaction de ce mémoire m'a permis de m'intéresser fortement à la méningite à méningocoques, maladie qui, auparavant, m'était bien indifférente. Effectivement, à la lumière des campagnes présentées plusieurs fois par jour, par GSK, entre autres, encourageant la population à se faire vacciner contre cette grave maladie, j'ai appris à comprendre l'importance de conscientiser les gens à l'importance de cette démarche simple de médecine préventive. Les événements assez choquants que peut provoquer cette maladie, tels que la mort en à peine 24 heures, m'ont poussé à me plonger dans la documentation scientifique pour mieux comprendre les causes et conséquences de cette maladie et surtout tenter de comprendre les outils mis en oeuvre tant bien que mal, pour vaincre cette bactérie si redoutable.

J'ai l'intime conviction que le thème de ce mémoire, ainsi que tous les bonnes remarques que j'ai reçues de médecins spécialisés dans le domaine, de professeurs universitaires ou de pharmaciens d'industrie, vont fortement m'aider à améliorer mes conseils à l'officine, par exemple en essayant de sensibiliser les patients aux questions liées à l'acte de vaccination, après les avoir informées des bienfaits que cette action pourrait leur offrir sur leur qualité de vie. Il en est d'autant plus ainsi que lors de mon stage en officine, j'ai délivré de nombreux vaccins contre la méningite à méningocoques, que ce soit le Nimenrix<sup>®</sup>, le Bexsero<sup>®</sup>, ...

Outre son aspect plus pratique, ce mémoire m'a également permis de faire un fort travail de synthèse en essayant de relever les points forts de différents articles scientifiques. Pour ce faire, je me suis penché sur de nombreuses bases de données telles que « Pubmed », « Google Scholar », ... Un filtre a été utilisé afin de m'orienter parmi les nombreux articles présents sur la toile et de garder uniquement, à quelques exceptions près, des articles assez récents, publiés après 2016. Je me suis attaché à sélectionner des textes abordant les mêmes thèmes sous des angles différents, voire en apparence contradiction entre eux, de manière à solliciter mon esprit critique ainsi qu'à faire jouer la rigueur scientifique pour départager les points de vue présentés.

De nombreux ouvrages à propos de l'immunologie et la microbiologie, conseillés dans mes cours des années précédentes à l'Université, m'ont permis d'expliquer au mieux les concepts plus théoriques du sujet.

J'ai également beaucoup consulté les notices de vaccins disponible sur le site du CBIP mais également sur le site « mesvaccins.net », site français reprenant l'ensemble des informations scientifiquement pertinentes à propos de l'ensemble des vaccins présents sur le marché. Cependant, j'ai fait le choix de me limiter aux vaccins disponibles en Belgique.

La firme pharmaceutique GSK m'a également fourni de nombreux documents à propos de la méningite à méningocoques, à la suite d'un stage réalisé chez GSK Vaccines. Ces informations m'ont été très précieuses étant données qu'elles n'étaient pas disponibles sur Internet.

Pour finir, bien que ce travail soit le fruit de un an et demi de recherches et de travail acharné, les bienfaits de ce mémoire surpassent nettement les éventuels désagréments. Ce travail laissera une marque bienfaisante dans ma vie professionnelle future.

## 9. Bibliographie:

### Articles :

1. Atkinson B. et coll. (2016) History of Meningococcal Outbreaks in the United States : Implications for Vaccination and Disease Prevention. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(8), 880-892.  
<https://doi.org/10.1002/phar.1790>.
2. Avci F. Y. et coll. (2012) Isolation of carbohydrate-specific CD4+ T cell clones from mice after stimulation by two model glycoconjugate vaccines. *Nature protocols*, 7(12), 2180-2192. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.138>
3. Beran J. et coll. (2021) Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone : A Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. *mSphere*, 6(6), e00553-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00553-21>
4. Bingen E. et coll. (2017) *Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention*. *INSERM*, 185.
5. Collège des Enseignants d'Immunologie (2018) *Immunologie fondamentale et immunopathologie : Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention* (Elsevier). Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Health Sciences*.
6. Denis, K. et coll. (2019) Targeting Type IV pili as an antivirulence strategy against invasive meningococcal disease. *Nature Microbiology*, 4(6), 972-984.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0395-8>
7. Gasparini, R., & Panatto, D. (2011) Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Human Vaccines*, 7(2), 170-182. <https://doi.org/10.4161/hv.7.2.13717>
8. Jacquinet, S. et coll. (2019) *Surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoques, Neisseria Meningitidis*. *Sciensano -2019*. 13.

9. Kollmann, T. R. et coll. (2020) Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6491), 612-615.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz9447>
10. Levin, C. (2017). Mécanismes moléculaires et cellulaires dans l'induction des réponses T helper folliculaires après vaccination cutanée. **Hal Open Science**, 173.
11. Levinson, W. et coll. (2022) *Review of Medical Microbiology and Immunology, Seventeenth Edition* (17th edition). **McGraw Hill / Medical**.
12. Panatto, D. et coll. (2011). Neisseria meningitidis B vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 10(9), 1337-1351. <https://doi.org/10.1586/erv.11.103>.
13. Rondy, M. et coll. (2016) Vaccine Effectiveness of Polysaccharide Vaccines Against Clinical Meningitis—Niamey, Niger, June 2015. *PLoS Currents*, 8, ecurrents.outbreaks.5d6e9c1d071a2088109c242771b68886.  
<https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.5d6e9c1d071a2088109c242771b68886>
14. Sun, X. et coll. (2019). Polysaccharide structure dictates mechanism of adaptive immune response to glycoconjugate vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(1), 193-198. <https://doi.org/10.1073/pnas.1816401115>
15. UMVF. (2012). *Démarche du diagnostic microbiologique d'une méningite/méningo-encéphalite*. 7. **Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène**.
16. Watier, H. (2009). De la sérothérapie aux anticorps recombinants « nus » : Plus d'un siècle de succès en thérapie ciblée. *Médecine/Sciences*, 25(12), 999-1009.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/20092512999>

## Sites Internet:

1. Agence de la santé publique du Canada. «Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Neisseria meningitidis» [Éducation et sensibilisation].[En ligne].(2022).  
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/neisseria-meningitidis.html> (Page consultée le 18 juillet 2022).
2. CBIP. « Actualités septembre 2015». [En ligne].(2015).  
<https://www.cbip.be/fr/gows/494?matches=menjugate> (Page consultée le 10 juillet 2022).
3. CBIP, «Folia avril 2022».[En ligne].(2022).  
<https://www.cbip.be/fr/articles/1191?folia=1142&matches=menjugate> (Page consultée le 10 juillet 2022).
4. CBIP. « Folia janvier 2020».[En ligne] (2020).  
<https://www.cbip.be/fr/articles/3242?folia=3234&matches=mencevax> (Page consultée le 10 juillet 2022).
5. CBIP. «Folia mai 2017». [En ligne].(2017)  
<https://www.cbip.be/fr/articles/2744?folia=2741&matches=mencevax> (Page consultée le 17 juillet 2022).
6. CBIP. « Vaccins contre les infections à méningocoques». [En ligne] (2022).  
<https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=11668&matches=M%C3%A9ningocoques%7Cm%C3%A9ningocoques%7Cm%C3%A9ningocoque%7Cm%C3%A9ningite> (Page consultée le 11 juillet 2022).
7. CBIP. «Vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B». [En ligne] (2022).  
<https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=11668&matches=M%C3%A9ningocoques%7Cm%C3%A9ningocoques%7Cm%C3%A9ningocoque%7Cm%C3%A9ningite>

- 7Cm%C3%A9ningocoques%7Cm%C3%A9ningocoque%7Cm%C3%A9ningite.(Page consultée le 11 juillet 2022).
8. CDC. « Causes de la méningococcie et comment elle se propage».[En ligne] (2021). <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/causes-transmission.html> (Page consultée le 08 juillet 2022).
  9. CISSS des Laurentides. «Délai de transport des spécimens de microbiologie et virologie». Guide de prélèvements du CISSS des Laurentides—Laboratoires de biologie médicale du site Saint-Jérôme.[En ligne] (2022).<http://www.cdsjlabo.org/transport-2/delai-de-conservation-des-specimens-de-microbiologie-et-virologie/> (Page consultée le 10 juillet 2022).
  10. Covireivac. «Pourquoi se faire vacciner ? Intérêt individuel et collectif ». [En ligne].(2022) <https://www.covireivac.fr/comprendre-les-vaccins/pourquoi-se-faire-vacciner/> (Page consultée le 24 juillet 2022).
  11. CVE. «Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». [En ligne].(2022) <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/39-meningocoques-acwy> (Page consultée le 24 juillet 2022).
  12. Dragon-Durey, M-A. « Le système du complément et sa régulation ».[En ligne].(2016). <https://www.datocms-assets.com/6375/1543954475-le-systeme-du-complement-et-sa-regulation-du-ma-dragon-durey-2016.pdf> (Page consultée le 06 août 2022).
  13. EMA. « MenQuadfi ». [En ligne].(2020).[//www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi) (Page consultée le 21 juillet 2022).

14. Encyclopaedia Universalis. «Méningocoque ». [En ligne].(2022).  
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/meningocoque/> (Page consultée le 14 juillet 2022).
15. GlaxoSmithKline. «A Phase III, Randomized, Controlled, Observer-blind Study to Demonstrate Effectiveness, Immunogenicity and Safety of GSK’s Meningococcal Group B and Combined ABCWY Vaccines When Administered to Healthy Adolescents and Young Adults (Clinical trial registration N° NCT04502693) ». [En ligne].(2022) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04502693> (Page consultée le 15 juillet 2022).
16. GSK. « GSK announces first participant vaccinated in phase 3 clinical trials of its 5-in-1, meningitis ABCWY vaccine candidate ». [En ligne].(2020)  
<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-first-participant-vaccinated-in-phase-3-clinical-trials-of-its-5-in-1-meningitis-abcwy-vaccine-candidate/> (Page consultée le 14 juillet 2022).
17. GSK. «Méningite à méningocoques». [En ligne] (2022)  
[https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr\\_FR/resources/pdf/upside-down-poster.pdf](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr_FR/resources/pdf/upside-down-poster.pdf) (Page consultée le 01 août 2022).
18. Inserm, «Données cliniques et physiopathologie des méningites». [En ligne] (2020).  
<https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/208/?sequence=7> (Page consultée le 01 août 2022).
19. Institut Pasteur. «Méningites à méningocoques ». [En ligne].(2020)  
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques> (Page consultée le 02 août 2022).
20. Merck & Co. «Tests sur le liquide céphalorachidien (LCR) : Valeurs normales». [En ligne].(2022). <https://www.msmanuals.com/fr/professional/ressources/appendixes->

valeurs-biologiques-normales/tests-sur-le-lcr-valeurs-normales (Page consultée le 26 juillet 2022).

21. MEVAcP. «Histoire et Biologie de Neisseria meningitidis ». [En ligne].(2022)  
<https://maidenlab.zoo.ox.ac.uk/fr/histoire-et-biologie-de-neisseria-meningitidis> (Page consultée le 3 août 2022).
22. OMS. «Méningite ». [En ligne].(2022). <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/meningitis> (Page consultée le 3 août 2022).
23. RCP. «Menveo ». [En ligne].(2021)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information_fr.pdf) (Page consultée le 4 août 2022).
24. Sanofi. « La Commission européenne approuve MenQuadfi<sup>®</sup>, son vaccin méningococcique indiqué à partir de l'âge de 12 mois». [En ligne] (2021).<https://www.mypharma-editions.com/sanofi-la-commission-europeenne-approuve-menquadfi-son-vaccin-meningococcique-indique-a-partir-de-lage-de-12-mois> (Page consultée le 6 août 2022).
25. Sanofi. «Vers une mise sur le marché du MenQuadfi dès 2021 ». [En ligne].(2020).  
[https://www.abcbourse.com/marches/sanofi-vers-une-mise-sur-le-marche-du-menquadfi-des-2021\\_514096](https://www.abcbourse.com/marches/sanofi-vers-une-mise-sur-le-marche-du-menquadfi-des-2021_514096) (Page consultée le 4 août 2022).
26. Sciensano. «Infections invasives à méningocoque». [En ligne].(2020)  
<https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Meningo.pdf>. (Page consultée le 27 juillet 2022).
27. SPF. «Epidémie d'infections à méningocoque W135 liée au pèlerinage de la Mecque de 2000 ». [En ligne]. (2019). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques/epidemie-d-infections-a-meningocoque-w135-liee-au-pelerinage-de-la-mecque-de-2000> (Page consultée le 2 août 2022).

28. UPMC. « Morphologie-Méninges ». [En ligne].(2018)

<http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/meninges/index.html> (Page consultée le 19 juillet 2022.

29. Vidal. « NIMENRIX ». [En ligne].(2022).

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nimenrix-54318.html> (Page consultée le 29 juillet 2022.

Dans un premier temps, la méningite à méningocoques est décrite quant à ses facteurs épidémiologiques. Cette maladie n'est pas fréquente mais le pronostic d'une telle gravité que la lutte contre elle est une priorité. Son diagnostic n'est pas facile toutefois d'où des erreurs et retards fatals, compte tenu de son aggravation foudroyante.

De ce fait, sa prévention est d'une importance primordiale. Les méthodes de vaccination ont été malaisées à développer d'où l'absence de résultats satisfaisants jusqu'aux environs de 1970. De fait, la bactérie est protégée par une capsule polysaccharidique. Le premier vaccin effectif (vaccin polysaccharidique) cible cette capsule dont les molécules sont suffisamment grandes pour apparaître comme antigènes aux lymphocytes B sans requérir l'intervention de lymphocytes T.

Cette vaccination en « court-circuit » possède plusieurs inconvénients : son immunogénicité faible chez les jeunes enfants, les plus menacés et sa faible durée d'immunisation. D'où de nouveaux vaccins (vaccins conjugués) munis de propriétés meilleures et plus pertinentes liant le polysaccharide à une protéine immunitairement connue chez la personne vaccinée (antigène d'une vaccination antérieure).

Cette solution mixte permet tant aux lymphocytes T que B d'être impliqués. Dès lors ce vaccin révolutionnaire protège merveilleusement les enfants de moins de 2 ans et allonge considérablement l'immunité puisque, contrairement aux vaccins polysaccharidiques, ils préparent des lymphocytes-mémoires.

Les mécanismes sont complexes toutefois et le mémoire les étudie de près afin d'atteindre une meilleure compréhension des substantiels avantages offerts.

Le séro groupe B constitue une exception par sa capsule de structure trop proche de celle de molécules intercellulaires humaines. Les vaccins à concevoir, doivent cibler des protéines adéquates, celles non masquées par la capsule et contribuant à l'échappement immunitaire. Après vaccination tout méningocoque pouvait être capturé et ses équipements d'échappement immunitaire neutralisés.

Enfin les contraintes sociales basées sur une meilleure acceptation à chaque diminution du nombre d'injections, conduit les firmes pharmaceutiques à produire des vaccins quadrivalents et même, dans un avenir proche, des doses pentavalentes.

Firstly meningococcal meningitis is described according to its epidemiologic factors. This illness isn't frequent but potentially so serious that fighting it is a priority. Diagnosing the meningococcal meningitis isn't easy however so mistakes and delays are often fatal due to the rapid worsening of the illness.

As a result, prevention is of paramount importance. Vaccination methods have been difficult to design and without satisfactory results until around 1970 as the bacteria is protected by a polysaccharide capsule. The first effective vaccine (polysaccharide vaccine) targeted this capsule of which the molecules are big enough to be recognised as antigens by the B lymphocyte without T lymphocytes intervention.

This shortcut vaccination has several drawbacks – weak immunogenicity for young children who are however the most threatened and short immunisation duration. Therefore new vaccines (conjugated vaccines) were developed, with better and more relevant properties by linking polysaccharide antigens with a protein that is « well-known » by the vaccinated person's immunity system (antigen from an older vaccination).

This mixed solution allows both T lymphocytes and B lymphocytes to be involved. As a result the revolutionary vaccines provide an excellent protection for children below 2 years and a longer immunity because in contrast to polysaccharide vaccines conjugate vaccines action mechanisms allow memory lymphocytes production.

These mechanisms are complex however and the thesis performs a close study of them in order to reach a better understanding of the benefits they can provide.

B serogroup is however an exception as its capsule has a too close structure to the one of intercellular human molecules. Vaccines have to target chosen proteins, namely those that weren't masked by the capsule and contributed to immunological escape. After vaccination any infecting (meningitis) bacteria could be caught and its immune escape « devices » neutralised.

Finally social constraints based on a significantly better vaccine acceptance when the injection number is reduced, induce pharmaceutical companies to produce quadrivalent vaccines and even pentavalent ones in a not too distant future.