

■ Un germe et sa prévention

Le méningocoque



F. CARON
Infectiologue,
CHU et Université de Rouen-Normandie.

■ Une émergence récente ?

L'implication de *Neisseria meningitidis* comme pathogène humain pourrait n'avoir que cinq siècles : un rien à l'échelon de l'humanité. Alors que maintes maladies infectieuses telles que la peste ou la rage ont été rapportées dès la Haute Antiquité, la première description d'infection invasive à méningocoque (IIM) semble être celle de Willis en 1669 en Angleterre, décrivant alors une épidémie de "*méningite épidémique*" [1]. Il faut attendre l'an 1808 pour une caractérisation bien plus précise par Vieusseux, à travers l'autopsie de victimes après une épidémie ayant fait 33 morts en 1805 dans le canton de Genève [2]. Puis, viennent différentes descriptions dont celle de Clymer en 1872 à New York, ayant cerné la dimension transmissible d'un "*agent morbifique spécifique*" après 790 cas dont 607 mortels [3]. Le premier signalement de méningite cérébrospinale en Afrique

est celui d'une épidémie chez des soldats à Alger en 1840 [4]. C'est en 1887 que Weichselbaum identifie le premier la bactérie dans le prélèvement de 6 victimes, la dénommant alors *Diplococcus intracellularis meningitis* [5]. Kiefer relate le portage par un sujet sain en 1896 [6], tandis qu'il faut attendre les travaux de Dopter en 1909 [7] pour l'identification de différents sérogroupes aidant à la compréhension des bases de la sérothérapie, tentée dès 1906 par Jochmann [8].

L'absence de description d'épidémie avant le XVII^e siècle ne peut qu'interroger, compte tenu des caractéristiques de la maladie : symptômes caricaturaux à la phase d'état pour la méningite et plus encore le purpura *fulminans* pathognomonique de *N. meningitidis*, mortalité naturelle quasi certaine hormis de rares formes cliniques focalisées (arthrite, pleurésie...) ou chroniques (bactériémie paucisymptomatique), fréquence des cas groupés, tout ceci ne pouvant qu'attirer l'attention, effrayer et rester gravé dans la mémoire collective avant même la reconnaissance de l'étiologie microbienne des maladies infectieuses.

Si les analyses phylogénétiques de la microbiologie moderne donnent parfois l'opportunité, ne serait-ce qu'approximativement, de dater une émergence (comme par exemple pour l'infection à VIH) en étudiant la divergence actuelle entre clones pour en déduire l'ancienneté de l'ancêtre commun, cette approche est entravée chez *N. meningitidis* par la très grande diversité : la recombinaison est si fréquente qu'il est impossible ou difficile de reconstruire le cadre phylogénétique de l'évolution

de *N. meningitidis* [9]. S'agissant d'une bactérie d'habitat strictement humain, une émergence par franchissement d'une barrière d'espèce apparaît exclue (au contraire par exemple du réservoir simien du VIH). Aussi est-il postulé une émergence récente, voilà seulement quelques siècles, plausiblement à partir d'autres *Neisseria* de portage pharyngé totalement avirulents, telle *N. lactamica* ayant divergé en acquérant des facteurs de virulence pour se transformer en *N. meningitidis*.

■ Dr Jekyll et M. Hyde

De longue date, il est établi que le méningocoque se comporte comme "*Dr Jekyll et M. Hyde*", étant l'archétype de la bactérie commensale pouvant devenir ultra-virulente : portée de façon parfaitement saine dans le pharynx de 5 à 10 % de la population générale, elle est parfois responsable d'infections invasives, alors quasi constamment mortelles en l'absence de traitement. D'un point de vue déterministe, cette invasion est un échec du commensalisme, n'apportant aucun avantage sélectif à la bactérie qui va mourir avec l'hôte.

Les facteurs bactériens responsables de cette "double vie" sont dominés par la capsule, élément clé pour l'invasion en aidant au franchissement de la barrière épithéliale pharyngée puis à la résistance à la lyse bactérienne induite par le sérum ("défense non spécifique"). Ainsi, beaucoup de méningocoques en situation de portage sont dépourvus de capsule, ceci suffisant à leur avirulence. *A contrario*, toutes les souches capsulées ne sont pas à haut risque d'invasion, seuls quelques complexes clonaux dits hyperinvasifs

étant à l'origine de l'essentiel des IIM. De telles souches cumulent d'autres facteurs de virulence, en particulier endotoxines (déclenchant une cascade inflammatoire très délétère pour l'hôte) et système de captation du fer (à partir de l'hémoglobine humaine, aidant à la multiplication bactérienne).

Très rarement, des facteurs de terrain se surajoutent pour favoriser l'IIM, en particulier en cas de déficit immunitaire (congénital ou acquis), avec alors un risque accru d'infection mais aussi une sévérité paradoxalement moindre (une large part des symptômes du purpura *fulminans* étant le fait de la cascade inflammatoire, ici atténuée) [10].

Chaque individu rencontre au cours de sa vie de nombreuses souches de *N. meningitidis* et de *N. lactamica*. Que la souche soit non virulente ou potentiellement pathogène, la colonisation pharyngée est un processus immunisant induisant en quelques semaines la production d'anticorps bactéricides également actifs sur des souches génétiquement proches [11]. Aussi, la plupart des IIM surviennent chez des sujets non immuns pour la souche en cause et dans les 1 à 14 jours suivant son acquisition pharyngée avant qu'une protection naturelle ait pu être constituée [12]. Là est la justification du délai bref d'intervention pour la prévention (chimiothérapie et parfois vaccin) dans l'entourage d'un cas : au-delà de 10 jours, il est admis que le risque d'IIM est négligeable, soit que le sujet contact n'ait pas acquis le clone, soit qu'il se soit immunisé.

De cela découle l'épidémiologie selon l'âge des IIM : rareté chez le nouveau-né protégé par les anticorps maternels, fréquence chez le nourrisson, atténuation dans la seconde enfance avec la construction progressive de l'immunité, deuxième pic chez l'adolescent et l'adulte jeune se socialisant beaucoup et rencontrant de nouveaux clones (d'autant que promiscuité, *french kiss* et tabagisme actif ou passif sont des facteurs de risque

d'acquisition, le portage pharyngé étant bien plus élevé dans cette tranche d'âge), rareté à l'âge adulte, dernier pic chez le sujet âgé surtout par souches rares non rencontrées dans la jeunesse (exemple des IIM W et IIM Y en France quasi inexistantes voilà 50 ans).

Vacciner contre l'invasion et si possible contre le portage

L'immunité naturelle contre *N. meningitidis* bute sur la diversité des souches : 12 sérogroupes capsulaires dont 6 fréquents dans le monde (A, B, C, W, Y, X), des dizaines de sérotypes et de sérosous-types, plus de cinquante souches hyperinvasives distinctes circulant annuellement en France, et une aptitude à la transformation et à la recombinaison à l'origine d'échappement immunitaire. Dès lors, la protection des populations passe par la vaccination, d'autant que celle-ci a fait des progrès considérables ces deux dernières décennies, y compris pour les pays du Sud.

La vaccination anti-méningococcique naît en 1970, reposant pendant trois décennies sur des vaccins fabriqués à partir du polysaccharide capsulaire, actifs sur l'ensemble des souches du séro-groupe concerné et pouvant être dirigés contre A, C, W et Y [13]. Selon l'épidémiologie du pays, ils étaient produits en différentes formulations mono ou multivalentes (vaccins C, A-C et A-C-W-Y pour la France). Malgré la prédominance des IIM B dans maints pays tempérés, aucun vaccin polysaccharidique dédié n'a pu être développé pour des raisons de communauté antigénique entre la capsule B et les cellules neuronales, faisant craindre tant un défaut de protection qu'un risque d'auto-immunité [14]. Ces vaccins polysaccharidiques avaient le grand mérite d'induire des anticorps bactéricides et de limiter le risque d'IIM, mais étaient sans effet sur le portage et donc sur la transmission interhumaine des clones hyperinvasifs. De surcroît, la durée de protection était brève, requérant

un schéma initial à multidoses tandis que les rappels pouvaient ensuite s'accompagner d'une moins bonne réponse (phénomène d'hyporéactivité en particulier pour C) [15]. Cette approche appartient désormais à l'histoire.

En effet, une avancée majeure vient en 1999 avec la première validation clinique d'un vaccin polysaccharique conjugué anti-méningococcique (en l'occurrence C), construit par analogie au bénéfice antérieurement démontré vis-à-vis d'*Hæmophilus influenzae* b, la liaison des saccharides de la souche vaccinale à une protéine porteuse immunogène majorant tous les effets : schéma à monodose (sauf chez le très jeune enfant), protection longue sans hyporéactivité au rappel, éradication du portage par immunité locale produisant un "effet troupeau" (les non-vaccinés devenant à moindre risque d'IIM du fait de la diminution de circulation des clones invasifs à condition que la couverture de la population soit élevée), tout ceci aboutissant à une diminution spectaculaire de la prévalence des IIM ciblées [16]. Les réticences initiales de "switch capsulaire" à grande échelle (clone hypervirulent C se transformant par exemple en B, alors inaccessible à tout vaccin) furent vite levées, le switch étant resté anecdotique. Aussi, après l'expérience pionnière au Royaume-Uni ayant terrassé une forte endémie d'IIM C par le vaccin conjugué, la vaccination C a été proposée en population générale dans de nombreux pays.

Puis ont été développés des vaccins conjugués quadrivalents A-C-W-Y en réponse notamment aux émergences W et Y, d'abord en Amérique du Nord (en particulier dans des campus universitaires) puis en Europe. En 2010, la technologie conjuguée a pu être adaptée aux contraintes africaines pour terrasser les épidémies d'IIM A de très grande ampleur qui y sévissaient épisodiquement dans une large zone dénommée "ceinture de la méningite de Lapeyssonnie" et qui se trouve désormais... ceinturée (cf. *Le saviez-vous ?*).

Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

Ceinture sur la ceinture !

En 1963, Lapeyssonnie, médecin militaire français, professeur agrégé à l'École d'application du service de santé des troupes de Marine de Marseille, établit pour l'OMS un rapport de 114 pages intitulé *La méningite cérébro-spinale en Afrique* [17]. Tirant les enseignements de très nombreuses missions sur le terrain, il décrit une "bande de terrain relativement étroite (NDA : au prorata du continent car partagée par 7 pays du Sénégal à l'Éthiopie) et allongée (NDA : longueur de 4 200 km, largeur moyenne de 600 km, 2,5 millions de km², 28 millions d'habitants estimés à l'époque)" à laquelle il donne le nom de "ceinture de la méningite cérébro-spinale", appellation passée à la postérité y compris dans les ouvrages anglo-saxons comme la "ceinture méningée de Lapeyssonnie" (fig. 1).

Cette région était marquée par un "état endémo-sporadique élevé [d'IIM] avec retour inlassable de grandes poussées épidémiques apparaissant à des espaces de temps plus ou moins réguliers". Par exemple, rien que sur la période 1950-1960, Lapeyssonnie recense 340 272 cas et 53 356 décès. Lapeyssonnie souligne encore la très large dominance des cas à la saison sèche en faisant un "phénomène climato-pathologique dont le mode d'action nous échappe, mais dont la réalité semble bien établie" et pour lequel il évoque comme hypothèses "la radiation solaire, le déficit en vitamine A et la malnutrition". Plus tard, il sera montré que l'épidémiologie africaine était alors totalement dominée par les IIM A représentant plus de 90 % des cas [18], tandis que la saisonnalité a été attribuée au vent de sable sec et chaud générant une irritation pharyngée, favorisant l'acquisition et la transmission des clones invasifs [19].

Ces épidémies, qui au fil des décennies ont cumulé des millions de morts, appartiennent désormais au passé grâce à la mise à disposition – dans tous les sens du terme – en 2010 d'un vaccin conjugué A : MenAfriVac. Auparavant, seul un vaccin A polysidique non conjugué avait été développé, mais dont le coût élevé et la logistique complexe (nécessité de respecter la chaîne du froid) représentaient des obstacles majeurs aux campagnes vaccinales de masse. Ceci a été contourné grâce au projet MVP (*Meningitidis Vaccine Project*) initié en 2001 par l'OMS et le PATH (*Programme for Appropriate Technology in Health*), financé par la fondation Bill et Melina Gates, ayant suscité une mobilisation internationale pour le développement d'un vaccin conjugué A parfaitement adapté : composition thermostable, brevet cédé pour une fabrication en Inde aboutissant à une dose individuelle à moins de 1 dollar.

La première campagne au Tchad fin 2011 a donné lieu à un suivi étroit incluant une étude de portage, dans une stratégie cas-témoin entre les districts ayant pu être vaccinés et ceux qui ne le furent pas la première année. Sur 1,5 million de personnes âgées de 1 à 29 ans ciblées par MenAfriVac, la couverture vaccinale fut de 94 %, apportant dès la première année une baisse d'incidence des IIM de 94 % (fig. 2). Une étude nichée focalisant le portage du clone épidémique A du pays révélait une baisse de 98 % [20].

Ainsi la ceinture des IIM A a été... ceinturée par MenAfriVac, apportant une protection directe mais aussi indirecte grâce à la réduction drastique de la circulation du méningocoque A [21]. Cependant, voilà qu'émergent maintenant en Afrique des IIM W, C et X [22], avec toutefois un vaccin pentavalent ACWYX en cours de développement et qui permettra de combler le manque vis-à-vis du groupe X [23].

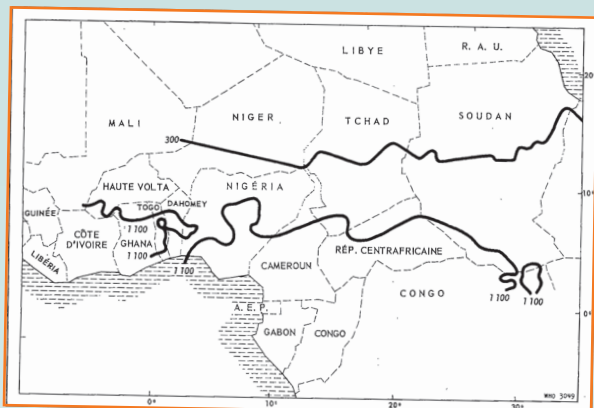


Fig. 1 : Ceinture de Lapeyssonnie (reprise de [17]).

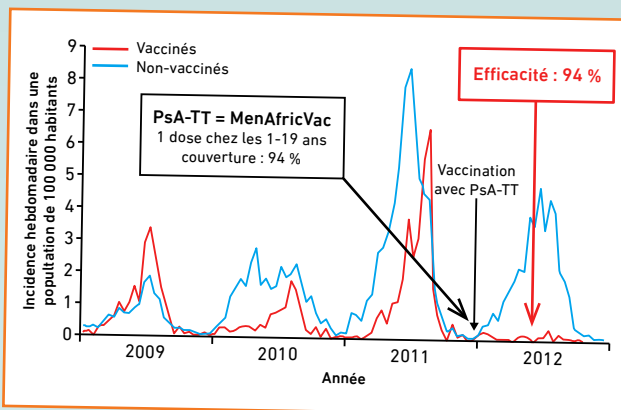


Fig. 2 : Incidence des IIM A au Tchad avant et après une campagne de vaccination de masse par MenAfriVac fin 2011 dans certains districts : saisonnalité chaque année (pic à la saison sèche) ; diminution drastique (94 %) dès 2012 dans les districts vaccinés (en rouge) versus ceux vaccinés ultérieurement (en bleu) (adaptée d'après [20]).

POINTS FORTS

- ACWY: vaccins polysaccharidiques conjugués (depuis 1999) éradiquant la maladie (méningite, purpura *fulminans*) mais aussi le portage pharyngé des clones virulents d'où un "effet troupeau" (immunité de groupe même chez les non-vaccinés), sous réserve d'une couverture vaccinale élevée.
- B: vaccins recombinants (depuis 2013) non universels (des clones B non couverts) et moins durables.
- WY: une forte émergence amenant à questionner la vaccination monovalente C dans de nombreux pays.
- X: une émergence en Afrique maintenant que les épidémies A ont été éradiquée par le A conjugué.

Longtemps, les IIM B sont restées orphelines de vaccins efficaces, à l'exception de l'approche à base de vésicules de membranes externes (OMV, *outer membrane vesicles*). Ces vaccins à base d'antigènes sous-capsulaires immunogènes génèrent une réponse immune majoritairement dirigée contre la protéine PorA (définissant le séro-sous-type), d'où une protection ciblée sur un clone donné. Ces OMV ont été appliquées dans 7 épidémies clonales B de grande ampleur dans différents pays d'Europe, d'Asie et d'Australasie de 1991 à 2013, la dernière campagne en France (Normandie) ayant eu pour originalité la réutilisation d'un vaccin mis au point deux décennies plus tôt en Norvège vis-à-vis d'un clone distinct mais génétiquement proche [24]. Ces vaccins n'ont aucune place pour la prévention des IIM B en population générale hors épidémie, leur spectre étant trop étroit au regard de la diversité des séro-sous-types des souches B. Leur bénéfice sur le portage demeure discuté.

La prévention des IIM B a été révolutionnée depuis 2013, avec la mise à disposition de deux vaccins recombinants se voulant "universels". Issus de la méthode de la vaccinologie inverse décrite en 2000 (qui decode la séquence du génome et sélectionne des protéines

immunogènes) pour l'un (le vaccin 4CMenB) [25] et des méthodes de criblage à haut débit pour l'autre (le vaccin bivalent rLP2086) [26], les deux vaccins ont pour composante majeure fHbp, protéine bactérienne impliquée dans la cascade inflammatoire, potentiellement présente dans toutes les souches de méningocoque mais d'expression variable.

Le premier vaccin recombinant B disponible en Europe associe à fHbp trois autres composants immunogènes (vaccin B à 4 composants: 4CMenB), tandis que le second combine deux sous-familles de fHbp (rLP2086). 4CMenB et rLP2086 sont à la fois "très larges et un peu étroits" car potentiellement actifs sur des IIM non B (non capsulaires les motifs sont partagés par d'autres séro-groupes) mais aussi inactifs sur certaines méningocoques B (15 % des souches B circulant en Europe échappent par exemple au 4CMenB) [27]. Par ailleurs, ces vaccins ne semblent pas avoir un impact significatif sur l'acquisition du portage du méningocoque B, requièrent des schémas multidoses (2 à 3 en primovaccination selon l'âge du sujet) et ont une durabilité anticipée brève [28].

Les Britanniques ont là encore été pionniers, introduisant le 4CMenB dans leur calendrier vaccinal pour le nourrisson

en 2015 devant une prévalence d'IIM B élevée à cet âge (tandis que les IIM C ont quasiment disparues du pays), avec un bénéfice sur l'incidence acquis dès la première année, même s'il persiste beaucoup d'inconnues quant à la durabilité [29, 30]. D'autres pays ont introduit plus récemment 4CMenB ou rLP2086 à leur programme vaccinal.

Calendrier vaccinal : des visions nationales très différentes

Le calendrier vaccinal illustre à la caricature les options différentes pouvant être arrêtées par les experts à moyens et épidémiologies comparables [31].

Tous les pays s'accordent sur la stratégie vaccinale définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les régions à haute incidence (> 10 cas pour 100 000 habitants par an) ou à moyenne incidence (2-10 cas/100 000) ou subissant de fréquentes épidémies : unanimité en faveur de programme vaccinaux de masse, ciblant préférentiellement les sujets jeunes (9-18 mois) avec recours chaque fois que possible à un vaccin actif sur le portage et donc à une formulation conjuguée pour A, C, W ou Y. La vision est également unanime en cas d'épidémie clonale : vaccination ciblée de la population concernée (une caserne, une université, un quartier...), là encore chaque fois que possible avec un vaccin actif sur le portage, ceci étant d'autant plus important lorsque les adolescents et adultes jeunes sont dans la cible vaccinale car ces sujets ont invariablement un taux élevé de portage de méningocoque et donc un rôle clé dans la chaîne de transmission. L'unanimité, enfin, est acquise pour la vaccination ciblée de populations à haut-risque d'IIM, même si leur définition varie discrètement d'un pays à l'autre (en général : déficit immunitaire, asplénie et personnel de laboratoire travaillant spécifiquement sur le méningocoque).

Un germe et sa prévention

La stratégie vaccinale est moins consensuelle dans l'entourage domestique d'un cas d'IIM (prônée par exemple par 24 pays européens sur 33 enquêtés en 2013 [32]) ou en vue d'un voyage dans une zone de forte endémie (hormis le pèlerinage de La Mecque pour lequel un vaccin ACWY en cours de validité est obligatoire pour tout pèlerin âgé de plus de 2 ans, quel que soit son pays d'origine).

Cependant, l'essentiel des indications vaccinales anti-méningococciques concerne la prévention en population générale dans les pays de faible endémie (< 2 cas/100 000), aujourd'hui très majoritaires. La stratégie est là bien plus difficile à définir du fait d'une balance bénéfice-risque-coût moins évidente, aboutissant à une grande variabilité de recommandations selon les pays, y compris à niveaux socio-économiques proches.

Ainsi, en juillet 2019, parmi les 31 pays européens de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), 10 ne proposaient aucune vaccination au calendrier de la population générale (tous sérogroupes et tous âges confondus), 15 couvraient le risque C (8 exclusivement par un monovalent, 2 exclusivement par un quadrivalent ACWY, 5 par un mix de monovalent chez le nourrisson puis de quadrivalent vers l'adolescence) et 6 couvraient le B. Un seul de ces 31 pays a opté pour une obligation vaccinale quant aux IIM : la France pour la couverture C des nourrissons. Même si quelques variations d'épidémiologies nationales s'observent, notamment dans les émergences W et Y, ce sont certainement avant tout des visions différentes qui aboutissent à ces calendriers européens si différents.

Les mêmes divergences s'observent en d'autres continents : en Amérique du Nord où l'incidence globale est très faible ($\approx 0,5/100\,000$), les États-Unis se contentent d'un ACWY à l'âge de 12 ans (avec rappel à 16 ans), là où le Canada

prône un C chez le nourrisson avant un C ou un ACWY à l'âge de 12 ans. En Australasie où l'incidence est plus élevée ($\approx 1,5/100\,000$), c'est l'abstention de tout vaccin en Nouvelle-Zélande, alors que l'Australie propose une couverture B et ACWY au nourrisson puis à l'adolescent.

Dans ce contexte, différentes voix s'élèvent pour un changement du calendrier vaccinal français. Ne faut-il pas désormais couvrir les IIM B chez le nourrisson, car là est l'essentiel de la morbi-mortalité française en IIM (toutes souches et tous âges confondus) ? Et positionner un ACWY systématique autour de l'adolescence répondant à la fois aux émergences W et Y (en France comme dans les pays limitrophes très visités), à la couverture C insuffisante (surtout chez les 10-24 ans) et au taux de portage et de transmission proportionnellement bien plus élevé en cette tranche d'âge ?

Leçons de l'épidémie normande

La prévention primaire vaccinale est l'élément clé pour juguler une épidémie, comme dans la situation endémique de fond. Cependant, elle n'empêche pas tous les cas d'IIM, n'étant pas universelle, tandis qu'il y a de rares échecs vaccinaux (IIM due à une souche en principe couverte par un vaccin en cours de validité). Aussi, ne faut-il pas oublier la prévention "secondaire" visant à un diagnostic et à un traitement aussi prompt que possible de chaque cas d'IIM pour en limiter les conséquences.

Les enseignements de l'épidémie normande incitent d'abord à davantage parler des IIM au grand public mais aussi aux soignants hors situation de crise, à informer non seulement sur la mortalité – bien connue de tous ne serait-ce qu'à travers les cas médiatisés – mais aussi sur les séquelles largement tues alors qu'elles sont fréquentes et souvent lourdes (amputation, surdité, rupture de

cursus, dépression prolongée, impact familial...). Ceci ne pourra qu'aider à l'adhésion vaccinale, le rattrapage C prôné chez tout français de moins de 24 ans et dont découle l'immunité de groupe restant un fiasco.

Il faut aussi expliquer à tous les formes en deux temps à sémiologie initiale non spécifique (fièvre, asthénie), véritable piège car passant pour une virose automno-hivernale, alors même que les IIM connaissent la même saisonnalité. Il faut expliquer à chaque recours au soin l'importance d'une surveillance de tout état fébrile avec abattement, et ceci par un tiers car l'aggravation peut être si brutale que le patient ne donnera pas l'alerte : c'est la place de la famille, mais aussi des pairs comme cela est organisé dans les campus anglo-saxons afin de s'assurer, y compris en milieu de nuit, que le patient n'est "pas pire" (comme le disent parfois les Normands) et qu'il s'agit d'une virose banale et non d'une IIM débutante.

Il faut enfin enseigner le "test du gobelet", épreuve de vitro-pression de fortune réalisée par les patients eux-mêmes (ou leurs proches). Il s'agit, devant une éruption, d'appliquer dessus assez fermement le fond d'un verre : si la rougeur ne s'efface pas, il peut s'agir d'un purpura débutant, relevant d'une première dose d'antibiotique aussi vite que possible. Cela a été fait en Normandie et a contribué à sauver des situations, ainsi que cela avait été démontré antérieurement en Scandinavie et au Royaume-Uni.

Remerciements à M.-K. Taha, Directeur du CNR des méningocoques à l'Institut Pasteur, pour les discussions fructueuses autour de cet écrit comme tout au long de la gestion de l'épidémie d'infections à méningocoque ayant sévi en Normandie de 2003 à 2013.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLIS T. A description of an epidemical fever... 1661. In: *Practice of psysicks*. Londres: 1684, Treatise VIII:46-54.

2. VIEUSSEUX M. Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. *J Med Chir Pharm*, 1806;11: 163-182.
3. CLYMER M. *Epidemic cerebro-spinal meningitidis*. Philadelphie: 1872.
4. CHALMERS AJ, O'FARRELL WR. Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan. *J Trop Med Hyg*, 1916;19:101-116.
5. WEICHSELBAUM A. Über die Aetiologie der akuten Meningitidis cerebro-spinalis. *Fort Med*, 1887;5:573-583;620-626.
6. ALBRECHT H, GHON A. Über die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitidis cerebro spinalis epidemica. *Wien Klin Wochenschr*, 1901;14:984.
7. DOPTER C. Étude de quelques germes isolés du rhino-pharynx, voisins du méningocoque (parameningocoques). *CR Soc Biol*, 1909;67:74.
8. JOCHMANN G. Versuche zur Sero-diagnostik und Serothérapie der epidemischen Genickstarre. *Dtsch Med Wschr*, 1906;32:788-793.
9. FEIL EJ, LI BC, AANENSEN DM *et al*. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multi-locus sequence typing data. *J Bacteriol*, 2004;186:1518-1530.
10. ROSAIN J, HONG E, FIESCHI C *et al*. Strains responsible for invasive meningococcal disease in patients with terminal complement pathway deficiencies. *J Infect Dis*, 2017;215:1331-1338.
11. GOLD R, GOLDSCHNEIDER I, LEPOW ML *et al*. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis*, 1978;137:112-121.
12. ROSENSTEIN NE, PERKINS BA, STEPHENS DS *et al*. Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 2001;344:1378-1388.
13. ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG *et al*. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*, 1970;282:417-420.
14. FINNE J, LEINONEN M, MÄKELÄ PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*, 1983;2:355-357.
15. BORROW R, JOSEPH H, ANDREWS N *et al*. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccines in adults. *Vaccine*, 2000;19:1129-1132.
16. RICHMOND P, GOLDBLATT D, FUSCO PC *et al*. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*, 1999;18:641-646.
17. LAPEYSSONNIE L. [Cerebrospinal Meningitis in Africa]. *Bull World Health Organ*, 1963;28:1-114.
18. MUSTAPHA MM, HARRISON LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges. *Human Vaccin Immunother*, 2018;14:1107-1115.
19. PÉREZ GARCIA-PANDO C, STANTON MC, DIGGLE PJ *et al*. Soil dust aerosols and wind as predictors of seasonal meningitis incidence in Niger. *Environ Health Perspect*, 2014;122:679-686.
20. DAUGLA DM, GAMI JP, GAMOUGAM K *et al*. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*, 2014;383:40-47.
21. KRISTIANSEN PA, DIOMANDÉ F, BA AK *et al*. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*, 2013;56:354-363.
22. TOPAZ N, CAUGANT DA, TAHA MK *et al*. Phylogenetic relationships and regional spread of meningococcal strains in the meningitis belt, 2011-2016. *EBioMedicine*, 2019;41:488-496.
23. CHEN WH, NEUZIL KM, BOYCE CR *et al*. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:1088-1096.
24. CARON F, DU CHÂTELET IP, LEROY JP *et al*. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal outbreak. *Lancet Infect Dis*, 2011;11: 455-463.
25. RAPPUOLI R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*, 2000;3:445-450.
26. FLETCHER LD, BERNFIELD L, BARNIAK V *et al*. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*, 2004;72:2088-2100.
27. VOGEL U, TAHA MK, VASQUEZ JA *et al*. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:416-25.
28. READ RC, BAXTER D, CHADWICK DR *et al*. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*, 2014;384:2123-2131.
29. MCQUAID F, SNAPE MD, JOHN MD *et al*. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:760-766.
30. PARIKH SR, ANDREWS NJ, BEEBEEJAUN K *et al*. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*, 2016;388:2775-2782.
31. CRUM-CIANFLONE N, SULLIVAN E. Meningococcal vaccination. *Infect Dis Ther*, 2016;5:89-119.
32. VYGEN S, HELLENBRAND W, STEFANOFF P *et al*. European public health policies for managing contacts of invasive meningococcal disease cases better harmonised in 2013 than in 2007. *Euro Surveill*, 2016;21:23-31.

L'auteur a déclaré avoir agi comme consultant pour Sanofi Pasteur et MSD Vaccins.