

## Vaccination contre les méningocoques du séro groupe C

Etat: novembre 2005

Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et de la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)<sup>1</sup>. Celles-ci remplacent les deux recommandations relatives à la vaccination contre les méningocoques précédentes (Bulletins de l'OFSP 2001 n° 46 et 2002 n° 50); par contre les mesures postexpositionnelles et les recommandations de vaccination pour les voyageurs restent inchangées.

### L'ESSENTIEL EN BREF

#### Justification

Les méningocoques (*Neisseria meningitidis*) constituent en Suisse, avec les pneumocoques, le principal agent pathogène des méningites chez les enfants et les adolescents. Les maladies et les décès sont plutôt rares, mais inquiètent la population. Parallèlement, peu de personnes savent qu'il existe un vaccin efficace et bien toléré contre les méningocoques du séro groupe C, responsables ces dernières années de 30 à 60% de l'ensemble des cas recensés en Suisse. L'analyse de la situation épidémiologique actuelle en Suisse montre que le risque de maladie à méningocoques est nettement plus élevé chez les petits enfants et les adolescents que dans le reste de la population. Compte tenu des variations naturelles de l'incidence au cours du temps, il est probable que l'incidence des méningites à méningocoques du groupe C augmentera à nouveau dans le futur. Ces recommandations ont pour objectif d'exposer le bien fondé de la vaccination des enfants contre les méningocoques et d'augmenter ainsi l'équité d'accès de la population à l'information concernant cette mesure de prévention.

#### Epidémiologie

De 2001 à 2004, il y a eu en Suisse en moyenne annuelle 49 cas de maladies invasives à méningocoques du groupe C, dont 40% chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et chez les jeunes entre 15 et 19 ans. Dans ces deux groupes d'âge, l'incidence (2,8 cas pour 100 000 habitants) est considérablement plus élevée que celle observée chez les plus de 24 ans (0,2 cas pour 100 000). Chez les nourrissons, elle est de 5,2 cas pour 100 000, ce qui ne représente toutefois que quatre cas environ par an. La létalité de la maladie est de 8,8% chez les enfants de 1 à 4 ans et de 10,6% chez les adolescents de 15 à 19 ans. Aucun décès n'a été rapporté ces dernières années chez les nourrissons atteints.

#### Vaccins

##### *Vaccins conjugués*

Trois vaccins conjugués monovalents contre les méningocoques C (MCV-C) sont enregistrés en Suisse et commercialisés sous les noms suivants: Meningitec®, Menjugate® et NeisVac-C®. Bien tolérés, ils sont immunogènes et efficaces, y compris chez les enfants de moins de 2

ans. Ils induisent une immunité mémoire, réduisent la colonisation du nasopharynx par les méningocoques C et peuvent être administrés en même temps que les autres vaccins recommandés dans le cadre du plan de vaccination, mais à un autre site d'injection. Leur efficacité est comprise entre 83 et 98% chez les enfants de 1 à 4 ans et entre 93 et 96% chez les sujets de 11 à 18 ans.

##### *Vaccins polysaccharidiques*

Deux produits sont enregistrés en Suisse. L'un est actif contre les séro groupes A et C (Vaccin Méningococcique A+C Mérieux®) et l'autre contre les séro groupes A, C, W135 et Y (Mencevax®ACWY). L'un et l'autre ne sont immunogènes, en ce qui concerne leur composante C, qu'après l'âge de 2 ans; ils protègent des maladies invasives, mais sans empêcher durablement la colonisation du nasopharynx par des méningocoques des groupes visés par le vaccin et sans induire d'immunité mémoire. Ils sont recommandés en Suisse aux sujets de plus de 2 ans présentant des facteurs de risque définis contre tous les méningocoques, afin d'élargir aux autres séro groupes la protection conférée par le vaccin conjugué C.

#### Recommandation de vaccination

##### *1. Groupes à risques accrus d'infections invasives à méningocoques*

Sont à risques élevés les personnes présentant un trouble immunitaire (déficits en facteurs terminaux du complément ou en facteurs de la voie alterne, déficit en lectine liant le mannose, asplénie fonctionnelle ou anatomique, absence de réponse immunitaire aux polysaccharides) et le personnel de laboratoire susceptible d'être exposé à des méningocoques.

Si un nourrisson appartient à un de ces groupes à risques, il est recommandé d'administrer dès que possible trois doses de MCV-C, au plus tôt dès l'âge de 2 mois (à adapter selon les recommandations du fabricant). Un rappel est nécessaire à 12 mois et un deuxième entre 11 et 15 ans. Au-delà du premier anniversaire, la vaccination d'un sujet à risques comporte une dose de MCV-C dès que possible et un rappel entre 11 et 15 ans. Les autres vaccins recommandés dans le plan de vaccination peuvent être administrés pendant les mêmes séances, mais à un autre site d'injection.

Pour les groupes à risques, il est recommandé de compléter la protection contre les méningocoques par une vaccination contre les méningocoques des séro groupes A, C, W135 et Y (MPV-ACWY) avec le vaccin polysaccharidique tétravalent. Celui-ci peut être administré dès l'âge de 24 mois, au minimum 6 semaines après la dernière dose de MCV-C. Cette vaccination polysaccharidique, qui permet d'élargir la protection vaccinale aux autres séro groupes,

<sup>1</sup> Membres: U. Ackermann, Berne; C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, Saint-Gall; H. Binz, Soleure; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Bâle; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne.

devrait être répétée après trois ans si le risque persiste. Les personnes à risques qui ont déjà reçu une dose de MPV-ACWY ou de MPV-AC devraient recevoir en plus une dose de MCV-C. En effet, la réponse induite par le vaccin conjugué, qui active les cellules T, confère une meilleure protection vaccinale contre les méningocoques du groupe C que celle induite par le vaccin polysaccharidique seul.

## 2. Enfants et adolescents en bonne santé

Cette vaccination recommandée complémentaire est à administrer une première fois à l'âge de 12 mois puis une deuxième fois entre 11 et 15 ans, avec chaque fois une seule dose de MCV-C (total: 2 doses). Elle est destinée aux enfants et adolescents en bonne santé, dont les parents souhaitent une protection vaccinale optimale contre les méningocoques du groupe C s'ajoutant aux vaccinations recommandées de base (diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* sérotype b, poliomyélite, rougeole, oreillons et rubéole). L'administration simultanée d'autres vaccins recommandés dans le plan de vaccination pour la classe d'âge considérée est possible, mais à un autre site d'injection. La première vaccination par le MCV-C peut être rattrapée jusqu'à l'âge de 5 ans révolus, la seconde jusqu'à 20 ans révolus.

### Effets indésirables de la vaccination

Les réactions les plus fréquemment observées après l'injection du MCV-C sont locales: érythème (6 à 88%), induration (4 à 42%) et douleur à la pression plus fréquente (56 à 75%) chez les enfants plus âgés et les adolescents. Les effets indésirables systémiques rapportés après vaccination par le MCV-C correspondent aux réactions survenant souvent après les vaccinations de routine. En effet, ces dernières sont souvent administrées en même temps (côté opposé) et il est donc très difficile d'établir un lien de causalité entre le vaccin conjugué et la réaction observée. Chez les nourrissons et les petits enfants, on observe principalement de la fièvre  $\geq 38$  °C (3 à 37%) ou rarement  $> 39$  °C (0 à 4%), une irritabilité (38 à 67%) et une somnolence (15 à 61%). Les adolescents rapportent plus souvent des myalgies (56%), des céphalées (49%) et une sensation de malaise (35%). La surveillance post-marketing du MCV-C en Grande-Bretagne a mis en évidence une convulsion fébrile pour 60 000 doses de vaccin vendues (en association possible avec le vaccin anticoquelucheux à cellules entières administré simultanément), une réaction anaphylactique pour 500 000 doses, un érythème multiforme pour 770 000 doses et un érythème polymorphe pour 9 millions de doses.

## INTRODUCTION

*Neisseria meningitidis* constitue, à côté des pneumocoques, le principal agent pathogène des méningites

bactériennes chez les enfants et les adolescents. Son seul réservoir naturel est le nasopharynx de l'homme, et les porteurs asymptomatiques représentent, en règle générale, plus de 10% d'une population donnée. Les différents polysaccharides de surface capsulaire permettent de distinguer actuellement au moins treize sérogroupes, parmi lesquels A, B, C, W135 et Y sont responsables de la quasi-totalité des maladies invasives à méningocoques (MIM). Le diagnostic d'une MIM se base sur la culture de l'agent pathogène à partir de matériel corporel normalement stérile [1].

*Objectifs.* Il devenait nécessaire de revoir les recommandations en vigueur depuis 2001 pour la vaccination par le vaccin conjugué contre les méningocoques du groupe C et d'établir la synthèse des éléments nouveaux à partir des données scientifiques. Avec le présent supplément, les médecins vaccinateurs auront une vue d'ensemble rapide du sujet et disposeront d'une bibliographie leur permettant de rechercher des informations complémentaires. Ils seront ainsi capables, en se basant sur les données épidémiologiques actuelles, d'expliquer aux parents le risque que courent leurs enfants de contracter la maladie et la possibilité de les vacciner contre les méningocoques du groupe C. L'équité d'accès à l'information et à cette mesure de prévention devrait ainsi être améliorée dans la population suisse.

*Méthodes.* Les présentes recommandations ont été élaborées par la Commission fédérale pour les vaccinations et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Elles se basent sur les données épidémiologiques actuelles concernant la fréquence et la gravité des MIM en Suisse, sur les publications scientifiques les plus récentes relatives aux caractéristiques du vaccin conjugué et sur les recommandations d'autres pays en matière de vaccinations.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### International

On observe des cas de MIM dans le monde entier. La morbidité et la mortalité les plus élevées se situent en Afrique dans ce qu'on appelle la «ceinture de la méningite». Ces dernières années, les méningocoques A et une proportion croissante de sérogroupes C et W135 sont responsables d'importantes épidémies, qui surviennent à intervalle de plusieurs années. Durant l'épidémie de 1996, plus de 250 000 cas de maladie et 25 000 décès ont été enregistrés [2]. En 2000 s'est produite la première grande épidémie due aux méningocoques du groupe W135, au cours de laquelle plusieurs centaines de personnes venues en pèlerinage à la Mecque sont tombées malades et ont importé l'agent pathogène dans

Tableau 1: **Incidence des maladies invasives à méningocoques, comparaison internationale**

Pays	Recommandation MCV-C (recommandation généralisée ou des groupes à risques, date d'introduction)	Périodes d'observation	Tranche d'âge (ans)	Incidence totale/ 100 000 et année	Incidence des méningocoques C/ 100 000 et année	Source
USA	Enfants (11–12 ans), adolescents avant l'entrée au collège et étudiants en hébergements collectifs, MCV-4 depuis 2005	2003	<1	5,5	0,2	[4, 5]
			1	2,4	0,4	
			2–4	0,7	0,1	
			5–17	0,6	0,1	
			18–34	0,6	0,2	
CAN	Enfants 2 mois–4 ans, adolescents et jeunes adultes depuis 2001, groupes à risques	2001	<1	9,2	2,5	[6, 8]
			1–4	2,4	1,0	
			5–9	1,1	0,7	
			10–14	1,5	1,1	
			15–19	3,7	1,9	
			20–24	1,5	0,8	
AUS	Enfants (12 mois) et adolescents (15 ans) depuis 2003, groupes à risques	2002	<5	13,6	5,4	[7, 9]
			15–19	10,3	3,0	
GB	Enfants (2, 3 et 4 mois) depuis 1999, rattrapage jusqu'à 24 ans	1998/99	<1	81,7	16,6	[11, 22]
			1–4	28,5	8,1	
			5–9	7,2	2,6	
			10–14	5,9	2,7	
			15–19	12,2	6,4	
		20–24	3,9	1,4		
		2002/03	<1	52,9	0,8	
			1–4	18,8	0,3	
			5–14	3,1	0,1	
			15–24	3,1	0,4	
ES	Enfants (2, 4 et 6 mois) depuis 2000 Rattrapage <6 ans (dans 3 régions <19 ans)	1999/00	<1	50,0	14,0	[12]
			1–4	20,0	10,0	
			15–19	3,0	1,0	
		2002/03	<1	27,0	1,6	
			1–4	8,0	1,0	
			15–19	3,0	1,0	
NL	Enfants (14 mois) depuis 2002 Rattrapage 1–18 ans	01/2002	tous	6,5	3,1	[14]
		01/2003	tous	3,0	0,4	
F	Groupes à risques	2003	<1	15,0	4,8	[18, 19]
			1	8,2	2,6	
			2–4	3,5–7,5	1,1–2,4	
			15–20	2,0–5,0	0,6–1,6	
D	Groupes à risques (Sauf Saxe: 3 mois–18 ans)	2003	<1	14,3	3,0	[20, 21]
			1	10,0	3,0	
			15–19	3,5	1,0	
I	(Toscane: enfants < 5 ans depuis 2005)	1999–2001	<2	6,3	1,5	[23, 24]
			<5	2,8	0,7	
			15–19	1,2	0,3	
CH	Groupes à risques	2001–2004	<1	16,0	5,2	Données des déclarations
			1–4	6,4	2,8	
			15–19	5,4	2,8	

CAN = Canada, AUS = Australie, GB = Grande-Bretagne, ES = Espagne, NL = Pays-Bas, F = France, D = Allemagne, I = Italie, CH = Suisse

leur pays de résidence [2, 3]. En 2002 a eu lieu au Burkina Faso une épidémie de MIM due au méningocoque du groupe W135, entraînant 13 000 cas de et 1500 décès [2].

Par comparaison internationale, les Etats-Unis ont une incidence de MIM basse (tableau 1), estimée à 1425 cas de maladie et 175 décès pour 2003, avec une prédominance des méningocoques des groupes B, C et Y [4]. Depuis 2005, les Etats-Unis recommandent d'administrer le nouveau vaccin conjugué quadrivalent (A, C, W135, Y),

actuellement enregistré seulement aux Etats-Unis, aux enfants entre 11 et 12 ans, aux adolescents avant leur entrée au collège et aux étudiants vivant en hébergements collectifs [5]. La vaccination contre les méningocoques du groupe C avec le vaccin conjugué monovalent (MCV-C) est recommandée pour les enfants et les adolescents au Canada et en Australie, où les méningocoques C représentaient auparavant jusqu'à 70% [6], respectivement 40% [7] des sérogroupes isolés (tableau 1) [8, 9].

Dans plusieurs pays européens, l'incidence des MIM, notamment de celles dues au sérotype C, a nettement augmenté à la fin du XX<sup>e</sup> siècle [10]. En 1999, la Grande-Bretagne a été la première au monde à introduire la vaccination généralisée de routine contre les méningocoques du groupe C au moyen du MCV-C. Les MIM y avaient atteint leur plus haut niveau depuis 50 ans et les méningocoques C étaient responsables de plusieurs épidémies survenues dans les universités [10, 11]. L'Espagne [12] et l'Irlande [13] ont suivi en 2000, les Pays-Bas [14] et la Belgique [15] en 2002. Dans tous ces pays, l'introduction de la vaccination par MCV-C a fait régresser le nombre de maladies invasives à méningocoques du groupe C. Ce même sérotype C a provoqué, en France, en 2002, des épidémies régionales de maladies invasives dans quatre départements, conduisant à proposer à la population la vaccination par le MCV-C [16, 17]. Une incidence nationale faible de MIM pendant des années permet en revanche à la France [18, 19] comme à l'Allemagne [20] de limiter la vaccination à des groupes à risques définis, en dehors de campagnes de vaccination de courte durée sur un territoire restreint (tableau 1).

### Suisse

**Surveillance.** En Suisse, les méningites à *N. meningitidis* sont soumises à déclaration obligatoire depuis 1914 et la septicémie à méningocoques depuis 1974 [25]. Les MIM font l'objet d'une déclaration obligatoire initiale et complémentaire par les médecins. En outre, la mise en évidence de *N. meningitidis* est soumise à déclaration obligatoire par les laboratoires. Les médecins doivent déclarer les cas dans les 24 heures au médecin cantonal, en indiquant les données d'identification de la personne. Les laboratoires sont tenus d'adresser leurs déclarations simultanément à l'OFSP [26]. Depuis 1988, il existe au laboratoire central de bactériologie des Hôpitaux universitaires de Genève un Centre national des méningocoques (CNM) [25] où les souches envoyées par les laboratoires suisses font l'objet d'une typisation et sont testées pour leur résistance aux antibiotiques.

**Fardeau de la maladie.** En Suisse, le nombre de MIM a également fortement augmenté en 2000, principalement par l'augmentation des cas dus aux méningocoques du groupe C. Au maximum de la courbe, l'inci-

Figure 1: **Incidence relative des maladies invasives à méningocoques (tous sérotypes confondus (MIM) et du sérotype C (MenC) pour 100 000 habitants, Suisse, 1995–2004. Le pourcentage de MenC confirmées a été appliqué aux isolats dont le sérotype n'a pas été déterminé.**

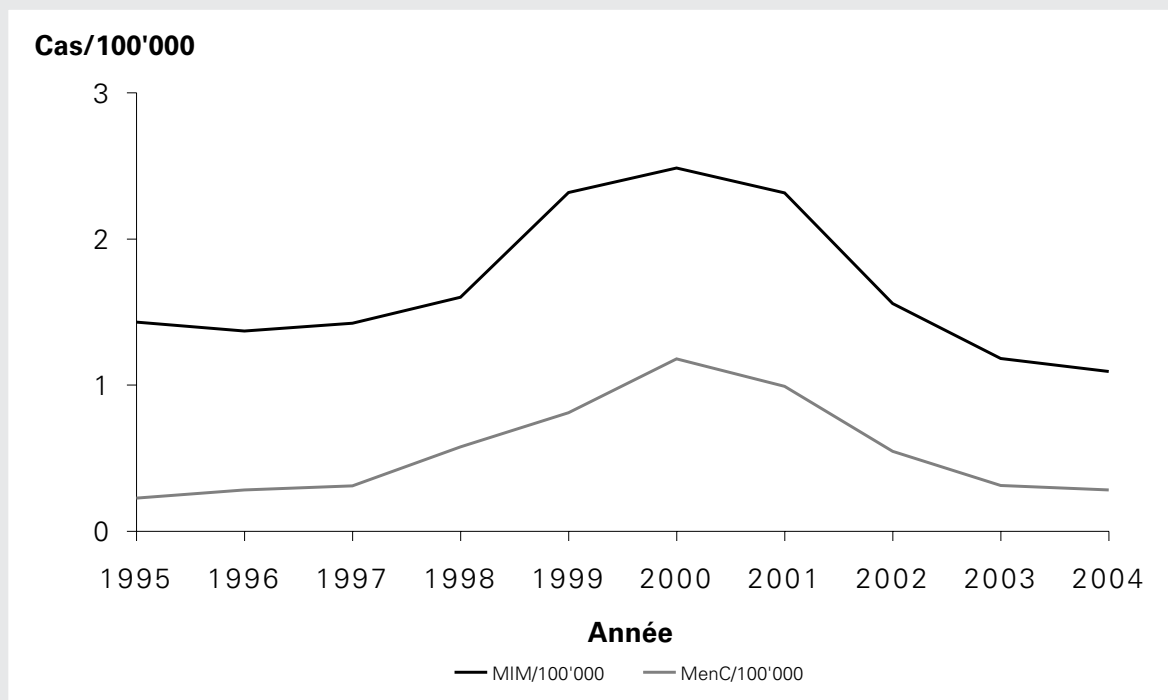


Tableau 2: Répartition des sérogroupes responsables des maladies invasives à méningocoques (MIM), Suisse, 2001–2004

Sérogroupe	2001		2002		2003		2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MIM	168		114		87		81	
Isolats	135	100	79	100	68	100	54	100
A	0	0	0	0	0	0	0	0
B	52	38,5	33	41,8	35	51,5	33	61,1
C	69	51,1	37	46,8	23	33,8	17	31,5
W135	7	5,2	3	3,8	4	5,9	2	3,7
Y	7	5,2	4	5,1	4	5,9	2	3,7
n.g.*	0	0	2	2,5	2	2,9	0	0

\* non groupables

Tableau 3: Répartition des sérogroupes responsables des maladies invasives à méningocoques (en %) en fonction de l'âge, Suisse, 2001–2004

Sérogroupe	Classe d'âge (ans)							
	0 (n = 20)	1–4 (n = 61)	5–9 (n = 27)	10–14 (n = 19)	15–19 (n = 67)	20–24 (n = 34)	>24 (n = 107)	tous (n = 335)
A	0	0	0	0	0	0	0	0
B	65,6	50,9	52,2	25,0	40,6	55,6	40,7	45,5
C	34,4	45,3	47,8	62,5	52,2	37,0	36,1	43,5
W135	0	3,8	0	4,2	2,9	3,7	9,3	4,8
Y	0	0	0	8,3	4,3	0	11,1	5,1
n.g.*	0	0	0	0	0	3,7	2,8	1,2

\* non groupables

Tableau 4: Incidence des maladies invasives à méningocoques du groupe C en fonction de l'âge<sup>a</sup>, Suisse, 2001–2004

Classe d'âge (ans)	2001		2002		2003		2004		2001–2004 <sup>b</sup>	
	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000
0	5	7,5	4	6,1	3	4,7	2	2,6	4	5,2
1–4	13	4,3	16	5,3	3	1,1	2	0,5	8	2,8
5–9	5	1,2	4	0,9	3	0,8	4	1,0	4	1,0
10–14	14	3,3	2	0,5	3	0,7	3	0,6	6	1,3
15–19	28	6,7	6	1,5	7	1,6	6	1,4	12	2,8
20–24	5	1,3	5	1,2	2	0,4	1	0,3	3	0,8
>24	16	0,3	15	0,3	8	0,2	7	0,1	12	0,2
Tous	86	1,2	52	0,7	29	0,4	25	0,3	49	0,7

<sup>a</sup> Extrapolation: pour les méningocoques qui n'ont pas été analysés au CNM, on a supposé que la répartition des sérogroupes était la même que celle observée dans les isolats de la même classe d'âge ayant été analysés au CNM

<sup>b</sup> Moyenne annuelle

Tableau 5: Létalité des maladies invasives à méningocoques du groupe C en fonction de l'âge<sup>a</sup>, Suisse, 2001–2004

Classe d'âge (ans)	Cas	Décès	Létalité (%)
0	14	0	0
1–4	34	3	8,8
5–9	16	0	0
10–14	22	0	0
15–19	47	5	10,6
20–24	13	1	7,7
>24	46	5	10,9
Tous	192	14	7,3

<sup>a</sup> Extrapolation: pour les méningocoques qui n'ont pas été analysés au CNM, on a supposé que la répartition des sérogroupes était la même que celle observée dans les isolats de la même classe d'âge ayant été analysés au CNM

dence générale était de 2,5 cas pour 100 000 habitants, dont 61% était dus au sérogroupe C (figure 1) [27]. Fin 2000, l'augmentation du nombre de cas de MIM du groupe C était telle dans le district de la Gruyère qu'elle a incité les autorités cantonales fribourgeoises à lancer une campagne de vaccination régionale [28]. Les années sui-

vantes, l'incidence des MIM en Suisse a diminué de façon continue pour atteindre en 2003, avec 1,2 cas pour 100 000 habitants, le niveau le plus bas depuis 1987 [29]. En 2004, les méningocoques du groupe C étaient responsables de 31,5% des MIM, tandis que le sérogroupe B représentait 61,1% des cas (tableau 2). La répartition

des cas en fonction de l'âge montre que les méningocoques du groupe C provoquent 45,3 à 62,5% des MIM chez les sujets de 1 à 19 ans, mais qu'ils jouent un rôle étiologique mineur dans les autres tranches d'âge (tableau 3). De 2001 à 2004, il y a eu en Suisse en moyenne annuelle 49 cas de MIM du groupe C, dont quatre chez les nourrissons de moins de un an, huit chez les enfants de 1 à 4 ans et douze chez les adolescents de 15 à 19 ans. Dans ces tranches d'âge (<5 ans et 15 à 19 ans), l'incidence est de 14 à 26 fois plus élevée que celle observée dans le groupe d'âge le moins touché (>24 ans) (tableau 4).

La létalité des MIM du groupe C est de 7,3% en Suisse. Les plus touchés sont les enfants entre 1 et 4 ans et les personnes à partir de 15 ans. On compte trois à quatre décès par an, dont généralement un dans le groupe d'âge 1 à 4 ans et un dans le groupe d'âge 15 à 19 ans (tableau 5).

*Clinique.* De 2001 à 2004, parmi les 145 déclarations complètes de MIM du sérotype C, 82 (56,5%) étaient accompagnées de l'indication «méningite»; celle-ci était associée à une septicémie ou une coagulopathie dans 48 cas (58,5%). Une septicémie (avec ou sans coagulopathie) sans foyer de localisation (dont un syndrome de Waterhouse-Friderichsen) était notée dans 52 déclarations (35,9%). Dans deux déclarations (1,4%), la seule indication était «coagulopathie» et neuf déclarations (6,2%) signalaient d'autres manifestations cliniques. En Suisse, les complications et les séquelles chroniques des MIM ne sont pas recensées. Mais d'après les chiffres publiés au niveau international [30], on devrait s'attendre chaque année en Suisse à une moyenne de 9 à 10 cas de complications faisant suite à une infection à méningocoques du groupe C, dont six présentant une cicatrisation difficile, deux à trois amputations de membres et un cas de perte de l'audition.

*Résistance aux antibiotiques.* Les 146 isolats de méningocoques C étudiés entre 2001 et 2004 au CNM étaient tous sensibles à la céphalosporine, au chloramphénicol, à la ciprofloxacine et à la minocycline. Par contre, 122 souches (83,6%) présentaient une résistance intermédiaire ou totale à l'érythromycine, 11 (7,5%) à la pénicilline et 1 à la rifampicine.

## VACCINATION

### Vaccins polysaccharidiques

Deux produits sont enregistrés en Suisse: un vaccin bivalent, dirigé contre les méningocoques des sérotypes A et C, distribué par Sanofi Pasteur MSD sous le nom de Vaccin Méningococcique A+C Mérieux® et un vaccin quadrivalent, efficace contre les sérotypes A, C, W135 et

Y, vendu par GlaxoSmithKline sous le nom de Mencevax®ACWY [31]. Les deux préparations ne sont immunogènes, en ce qui concerne leur composante C, qu'après l'âge de 2 ans. Elles protègent des maladies invasives à méningocoques, sans empêcher durablement la colonisation du nasopharynx par des méningocoques des sérotypes visés par le vaccin et sans induire d'immunité mémoire [1, 32]. Elles sont conseillées en Suisse aux sujets de plus de 2 ans présentant des facteurs de risque définis, afin d'élargir la protection conférée par le vaccin conjugué C [33, 34].

### Vaccins conjugués

*Produits.* Trois vaccins conjugués contre les méningocoques C sont enregistrés en Suisse [31]. Le Meningitec® (Wyeth Pharmaceuticals AG) et le Menjugate® (Berna Biotech Ltd) contiennent des oligosaccharides du sérotype C, conjugués à la CRM<sub>197</sub>, une protéine extraite de *Corynebacterium diphtheriae*. Le NeisVac-C® (Baxter AG) contient un polysaccharide du sérotype C, lié à l'anatoxine tétanique. Les adjuvants sont le phosphate d'aluminium (Meningitec®) ou l'hydroxyde d'aluminium (Menjugate®, NeisVac-C®). Aucune de ces préparations ne contient du thiomersal [32].

*Immunogénicité.* Des examens pratiqués chez des recrues américaines dans les années soixante ont permis de constater que l'immunité humorale joue un rôle décisif dans la défense contre les MIM: une épidémie de méningocoques C assez importante dans une caserne n'avait touché que des soldats qui ne possédaient pas les anticorps protecteurs correspondants [35]. Sur cette base, un titre sérique bactéricide  $\geq 8$  est considéré comme protecteur, ou par extension une élévation du titre correspondant au moins à 4 fois la valeur mesurée avant la vaccination [36].

Le MCV-C, contrairement au vaccin polysaccharidique (MPV), est immunogène chez les nourrissons à partir de 2 mois [37–42]. Dans une étude au cours de laquelle les enfants avaient reçu une dose de MCV-C à 2, 3 et 4 mois, 56% avaient un titre sérique bactéricide  $\geq 8$  après la première dose, 98% après la deuxième dose et 100% après la troisième dose (n = 49–62 par groupe) [38]. Dans une autre étude, 98% de 172 enfants randomisés dans le groupe témoin, qui n'avait reçu qu'une seule dose de MCV-C à l'âge de 2 mois, avaient des titres sériques bactéricides  $\geq 8$  un mois plus tard [40]. Le MCV-C est aussi immunogène chez les enfants de plus de 12 mois [43–45] et les adolescents [46] que chez les adultes [47]. Par comparaison avec le vaccin polysaccharidique correspondant, les titres d'anticorps induits par une dose de MCV-C sont, un à deux mois après la vaccination, environ quatre fois plus élevés [43, 46].

Chez les sujets aspléniques, 80% ont des titres sériques bactéricides  $\geq 8$  après une dose de MCV-C. Si l'on admi-

nistre une deuxième dose aux non-répondeurs, le taux de réussite monte à 93%. Des titres plus bas sont significativement plus fréquents quand la splénectomie remonte à moins de dix ans et qu'elle n'était pas due à un accident mais indiquée pour des raisons médicales [48]. Les prématurés, qui constituent un autre groupe à risques du point de vue des MIM, n'ont pas des réponses immunitaires au MCV-C différentes de celles des enfants nés à terme [49, 50].

La durée et l'importance relative de l'immunité mémoire induite par le MCV-C dans la défense contre les MIM font encore l'objet d'études. Chez des nourrissons qui avaient reçu une à trois doses de vaccin entre 2 et 6 mois, les titres sériques bactéricides ont chuté très fortement à l'âge de 12 à 15 mois, tout en restant entre 2 et 10 fois supérieurs aux valeurs initiales prévacinales et, chez 42 à 80% des vaccinés, au-dessus de la valeur seuil de protection [37, 38, 40, 42]. En Gambie, on a constaté qu'une dose de MPV administrée à des enfants vaccinés dans les premiers mois de la vie par MCV-C induisait une multiplication du titre par un facteur 50 – signe d'une immunité mémoire – et ce jusqu'à l'âge de 5 ans [51]; une constatation similaire – une multiplication par 300 jusqu'à l'âge de 4 ans – a été faite en Grande-Bretagne [52]. Cependant, toujours en Grande-Bretagne, on a observé que des enfants qui avaient reçu le MCV-C à 2, 3 et 4 mois (conformément au schéma de vaccination conseillé dans ce pays) présentaient une moins bonne protection vaccinale plus d'une année après la vaccination que durant la première année suivant la vaccination [53] (voir le cha-

pitre «Efficacité»). De même, sur les 94 enfants qui avaient reçu une dose unique de MCV-C dans le cadre de la campagne de rattrapage britannique visant les enfants de plus de 12 mois, 37% seulement possédaient encore des titres sériques bactéricides protecteurs deux ans après la vaccination [54]. Dans les deux cas, la nécessité d'injections de rappel fait l'objet de discussions.

A la différence du MPV, le MCV-C n'induit pas une réponse immunitaire affaiblie chez les personnes qui ont déjà reçu du MPV dans le passé [55]. Chez les sujets dont la réponse immunitaire au polysaccharide C a été diminuée par l'administration de plusieurs doses de MPV, l'administration du MCV-C permet dans une large mesure de remédier à cette insuffisance. Dans l'étude en question, les enfants (âgés en moyenne de 50 mois) ayant reçu trois doses de MPV puis une dose de MCV-C avaient en effet des titres moyens d'anticorps encore significativement plus bas que ceux du groupe témoin n'ayant reçu qu'une seule dose de MPV puis une dose de MCV-C. Néanmoins, 69% des sujets qui avaient reçu plusieurs doses de MPV avaient tout de même des titres bactéricides protecteurs  $\geq 8$ , un pourcentage qui n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin [56].

*Efficacité.* En Grande-Bretagne, deux ans après l'introduction de la vaccination généralisée des nourrissons âgés de 2, 3 et 4 mois au moyen du MCV-C, l'efficacité a été évaluée à 92%. L'efficacité de la campagne de rattrapage menée simultanément chez les enfants et les ado-

Tableau 6: Incidence des effets indésirables (%) du vaccin conjugué contre les méningocoques du groupe C, en fonction de l'âge

Effet secondaire	Nourrissons <sup>a</sup> (2–6 mois)	Petits enfants (12–24 mois)	Enfants plus âgés <sup>b</sup> (4 ans)	Adolescents <sup>b</sup> (11–17 ans)
<b>Local:</b>				
Erythème	6–88	37–81	23	32
Erythème >2,5 cm	0–9	2–7	4–8	
Tuméfaction	6–16	0		
Induration	4–42	21–46	14–15	22
Induration >2,5 cm	0	2	4–8	
Douleur (à la pression)	6–41	11–19	56–67	75
<b>Systémique:</b>				
Irritabilité	38–67	18–45		
Somnolence	15–61	21	7–20	
Inappétence	15–30	19	20	
Pleurs augmentés	1–14	3–6		
Fièvre $\geq 38$ °C	3–37	12–37	<5	3
Fièvre >39 °C	0–4	1–3		
Usage d'antipyrétiques/ analgésiques		18	11	21
Vomissements	6–9	8	<5	
Diarrhée	8–17	16	<5	
Myalgies				56
Céphalées				49
Sensation de malaise				35
Source	[38–41, 61]	[38, 40, 43, 61]	[45]	[46]

<sup>a</sup> Primovaccination (trois doses); pourcentage d'effets secondaires par dose

<sup>b</sup> Une dose de MCV-C sans primovaccination préalable

lescents était évaluée entre 90% et 100% [57]. Quatre ans après l'adoption de la recommandation de vaccination généralisée, une nouvelle étude concluait que la vaccination des nourrissons avait été efficace à 66% et la campagne de rattrapage à 83–100%. Une comparaison de l'évolution de l'efficacité vaccinale au long du temps a mis en évidence une diminution significative de l'efficacité totale, qui était passée de 95% pendant l'année suivant la vaccination à 90% plus d'un an après. Cette diminution d'efficacité était particulièrement nette dans la classe d'âge des nourrissons vaccinés à moins de 5 mois: de 93% (intervalle de confiance à 95% [IC]: 67 à 99%) pendant la première année de suivi à –81% (IC à 95%: –7430 à 71) pendant les années suivantes. Par contre, une diminution de l'efficacité de seulement 87% à 82% a été observée dans la tranche d'âge des enfants de 5 à 11 mois ayant reçu deux doses de MCV-C. Les auteurs en concluent que, pour une protection vaccinale durable contre les MIM, l'âge auquel la dernière dose est administrée est plus déterminante que d'éventuels rappels [53].

Le tableau 1 présente la diminution de la morbidité due aux méningocoques du groupe C dans les pays qui ont introduit une recommandation générale de vaccination. Le nombre annuel de décès secondaires à des MIM du groupe C a également diminué dans les groupes d'âge vaccinés: de 78 à 8 décès en Angleterre et au Pays de Galles [11], de 11 à 0 décès en Ecosse [58], de 30 à 3 décès en Espagne [12].

En Grande-Bretagne, le MCV-C a réduit de 66% en un an le taux de portage de méningocoques de groupe C dans la tranche d'âge des 15–17 ans, dont environ 70% ont été vaccinés [59]. Parallèlement, on a remarqué que l'incidence des MIM dues au groupe C a diminué de 67% dans les groupes non vaccinés de la population britannique [60], signe d'une probable immunité de groupe.

*Effets indésirables.* Le tableau 6 présente les effets indésirables fréquents du MCV-C. Chez les nourrissons, il s'agit dans la plupart des cas de réactions locales discrètes et passagères limitées au site d'injection, qui apparaissent en outre significativement moins souvent qu'après les vaccinations de base. Les réactions systémiques après MCV-C sont les mêmes que celles que l'on observe après les vaccinations recommandées de base, souvent administrées en même temps (du côté opposé). Par conséquent, il est très difficile d'établir un lien de causalité entre l'effet indésirable et le MCV-C spécifiquement [38–41, 61]. Les données concernant les effets indésirables survenus après une primovaccination durant la deuxième année de vie sont rares [43]. La proportion d'effets indésirables survenant chez les enfants qui, après une primovaccination dans les premiers mois de vie, ont reçu un rappel par le MCV-C entre 12 et 15 mois est comparable à celle que l'on observe chez les nourris-

sons [38, 40, 61]. Les enfants plus âgés et les adolescents présentent plus souvent une douleur locale à la pression [45, 46], à laquelle peuvent s'ajouter chez les adolescents des céphalées et des douleurs musculaires [46]. De manière générale, les réactions s'accroissent avec l'âge.

Des études à plus grande échelle ont été nécessaires pour identifier les effets secondaires graves. Lakshman et al. ont effectué une étude prospective sur 2798 nourrissons qui avaient reçu à 2, 3 et 4 mois, en plus des vaccinations de routine, une dose de MCV-C. Parmi ces enfants, 49 (2%) ont présenté dans les 30 jours suivant l'administration d'une dose de MCV-C des symptômes cliniques plus ou moins graves, avec une évaluation de la causalité allant d'éventuelle à certaine. Chez quatre enfants (0,15%), les auteurs ont considéré que le tableau était grave et pouvait avoir été provoqué par le MCV-C: il s'agissait d'un épisode d'hypotonie, d'un épisode de pleurs inconsolables, d'un épisode d'irritabilité accrue et enfin d'un érythème maculo-papuleux. Les trois premiers symptômes sont toutefois des effets secondaires connus du vaccin DTP, administré en même temps [62]. La surveillance post-marketing du MCV-C en Grande-Bretagne a mis en évidence une convulsion fébrile pour 60 000 doses de vaccin vendues (en association possible avec le vaccin anticoquelucheux à cellules entières administré simultanément), une réaction anaphylactique pour 500 000 doses, un érythème multiforme pour 770 000 doses et un érythème polymorphe pour 9 millions de doses [63, 64].

Un autre effet secondaire possible du MCV-C concerne les patients présentant un syndrome néphrotique. Dans une étude de cohorte britannique comprenant 106 patients atteints de cette maladie, 63 récurrences sont apparues dans les douze mois précédant la vaccination par le MCV-C, contre 93 dans les douze mois suivant l'injection (risque relatif 1,5; IC à 95% 1,1 à 2,2). Les auteurs concluent que chez les patients présentant un syndrome néphrotique, il faut soigneusement peser le risque d'une MIM du groupe C contre le risque de récurrence de la maladie préexistante [65].

*Interactions.* D'après les indications du fabricant, le Meningitec® et le NeisVac-C® peuvent être administrés en même temps que tous les vaccins conseillés par le plan de vaccination suisse [66], à des sites d'injection différents. Pour le Menjugate®, nous ne disposons pas d'étude portant sur l'administration simultanée de vaccins contre l'hépatite B [32]. Le NeisVac-C® peut être administré avec n'importe quelle combinaison de vaccins conseillés [32]. Pour le Menjugate®, l'administration simultanée d'un vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (acellulaire), la polio (inactivé) et *Haemophilus influenzae* type b (Hib), et, pour le Meningitec®, du vaccin hexavalent Infanrix® hexa (pentavalent



plus hépatite B), n'a pas de conséquences négatives en termes d'immunogénicité ou de tolérance [51, 67].

#### Rapport coût-efficacité

Jaccard et al. [68] ont comparé, sur une cohorte de naissance suisse fictive comprenant 80 000 enfants, la valeur du rapport coût-bénéfice de différentes stratégies vaccinales contre les méningocoques du groupe C, notamment celle de trois doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois et celle d'une dose unique à l'âge de 12 mois. Les auteurs, considérant une incidence de MIM d'environ 3/100 000, ont calculé que le rapport coût-bénéfice était de 93 240 francs par QALY (année de vie ajustée sur la qualité) gagnée pour la première stratégie, contre 32 560 francs par QALY pour la seconde. Dans ce modèle, par comparaison avec la dose unique, trois doses administrées dans les premiers mois de vie entraînent des coûts incrémentiels de 871 720 francs pour chaque QALY gagnée. Les résultats étaient pratiquement indépendants de la couverture de vaccination choisie.

A titre de comparaison: le rapport coût-bénéfice, par année de vie gagnée, de la vaccination contre la grippe des personnes de plus de 65 ans en Suisse est de 1144 francs [69] et celui des différentes stratégies vaccinales contre l'hépatite B varie entre 8820 et 23 380 francs [70]. Au niveau international, la limite supérieure d'un rapport coût-bénéfice jugé acceptable est établie à 100 000 US\$ par QALY [68].

### Recommandation

#### Indication de la vaccination

##### 1. Groupes à risques

La vaccination destinée à prévenir les MIM du groupe C est recommandée chez les personnes présentant un risque accru de contracter la maladie [33, 34], à savoir:

- les personnes présentant des troubles immunitaires (déficit en facteurs terminaux du complément ou en facteurs de la voie alterne, déficit en lectine liant le mannose, asplénie fonctionnelle ou anatomique, ab-

- sence de réponse immunitaire aux polysaccharides);
- le personnel travaillant dans des laboratoires de microbiologie avec risque de contact avec *N. meningitidis*;
- les recrues.

La prophylaxie post-expositionnelle chez des sujets ayant été en contact avec un cas certain ou probable de MIM ainsi que les recommandations de vaccination pour les voyageurs sont décrites dans des publications précédentes de l'OFSP [33, 71, 72].

##### 2. Enfants et adolescents en bonne santé

Les MIM du sérotype C sont en Suisse des événements rares, même dans les groupes d'âge particulièrement exposés, à savoir les enfants de moins de 5 ans et les adolescents de 15 à 19 ans: le risque absolu de morbidité est faible. Toutefois, ces groupes sont proportionnellement plus souvent touchés que les autres de sorte que le risque relatif de morbidité y est élevé. Par ailleurs, nous avons à disposition en Suisse trois vaccins conjugués contre les méningocoques C, efficaces, bien tolérés et – à partir de l'âge de 12 mois – d'un rapport coût-efficacité satisfaisant.

Dans ce contexte, la Commission fédérale pour les vaccinations et l'Office fédéral de la santé publique recommandent d'administrer le vaccin MCV-C en complément des vaccinations de base prévues dans le plan de vaccination (diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* sérotype b, poliomyélite, rougeole, oreillons et rubéole) aux enfants de 1 à 4 ans ainsi qu'aux adolescents de 11 à 19 ans, lorsque leurs parents ou les adolescents eux-mêmes souhaitent une protection vaccinale optimale contre les méningocoques.

Les enfants de moins d'un an ne représentent qu'un très petit nombre d'infections à méningocoques du groupe C, étant plus souvent touchés par les méningocoques du sérotype B qui ne peuvent pas être évités par une vaccination. Ils ne sont donc pas concernés par cette recommandation de vaccination contre les méningocoques du groupe C.

Tableau 7: Schéma de vaccination par le vaccin conjugué contre les méningocoques C (MCV-C) et le vaccin polysaccharidique antiméningococcique tétravalent (MPV-ACWY), en fonction de l'âge au début de la vaccination

Age	Primovaccination		MCV-C 12 mois	Rappels	
	Doses	Intervalle		MPV-ACWY	MCV-C 11–19 ans
<b>Groupes à risques</b>					
2–11 mois	3	4 semaines <sup>a</sup>	1	1 <sup>b, c, d</sup>	1
≥12 mois	1		–	1 <sup>b, c, d, e</sup>	1
<b>Enfants en bonne santé</b>					
12–59 mois	1		–	–	1
<b>Adolescents en bonne santé</b>					
11–19 ans	1		–	–	–

<sup>a</sup> A adapter selon les recommandations du fabricant

<sup>b</sup> Au plus tôt à l'âge de 24 mois

<sup>c</sup> Au moins 6 semaines après le MCV-C

<sup>d</sup> Rappel par le MPV-ACWY après trois ans si le risque persiste

<sup>e</sup> Sauf pour les recrues et les personnes contacts de patients infectés

## Schéma de vaccination

### 1. Groupes à risques accrus d'infections invasives à méningocoques

Chez les enfants appartenant à l'un des groupes à risques définis plus haut, la vaccination par le MCV-C est recommandée dès que possible après le diagnostic. Si un nourrisson appartient à un de ces groupes à risques, il est recommandé d'administrer dès que possible trois doses de MCV-C à un mois d'intervalle, au plus tôt dès l'âge de 2 mois (à adapter selon les recommandations du fabricant). Un rappel est nécessaire à 12 mois et un deuxième entre 11 et 15 ans si le risque persiste. Au-delà du premier anniversaire, la vaccination d'un sujet à risques comporte une seule dose de MCV-C et un rappel entre 11 et 15 ans (tableau 7).

Le vaccin est injecté par voie intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse (<12 mois), puis à partir de 12 mois dans le deltoïde. L'administration simultanée d'autres vaccins recommandés dans le plan de vaccination pour la classe d'âge respective est possible (actuellement à l'exception du vaccin pneumococcique heptavalent PCV7), mais à un autre site d'injection.

Pour les groupes à risques, il est recommandé de compléter la protection contre les méningocoques par une vaccination contre les sérogroupes A, C, W135 et Y (MPV-ACWY) en administrant par voie sous-cutanée une dose du vaccin polysaccharidique tétravalent. Celui-ci peut être administré à partir de l'âge de 24 mois, au minimum 6 semaines après la dernière dose de MCV-C. Cette vaccination polysaccharidique, qui permet d'élargir la protection vaccinale aux autres sérogroupes, devrait être répétée après trois ans si le risque persiste.

Les personnes à risques qui ont déjà reçu une dose de MPV-ACWY ou de MPV-AC devraient recevoir en plus une dose de MCV-C. En effet, la réponse induite par le vaccin conjugué, qui active les cellules T, confère une meilleure protection vaccinale contre les méningocoques du groupe C que celle induite par le vaccin polysaccharidique seul.

### 2. Enfants et adolescents en bonne santé

Chez les enfants en bonne santé, il est recommandé d'administrer une dose de MCV-C une première fois à l'âge de 12 mois. Le vaccin est injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde. L'administration simultanée d'autres vaccins recommandés dans le plan de vaccination est possible, mais à un autre site d'injection. La vaccination par le MCV-C peut être rattrapée chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans révolus.

Chez les adolescents en bonne santé, il est recommandé d'administrer une dose entre 11 et 15 ans. L'administration simultanée d'autres vaccins recommandés dans le plan de vaccination est possible, mais à un autre site d'injection. La vaccination par le MCV-C peut être rattrapée jusqu'à l'âge de 20 ans révolus.

La présente recommandation remplace les deux recommandations relatives à la vaccination antiméningococcique précédentes (Bulletins de l'OFSP 2001 n° 46 et 2002 n° 50); par contre les mesures post-expositionnelles et les recommandations de vaccination pour les voyageurs restent inchangées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 959–87.
2. World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet N° 141. Genf, 2003.
3. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:665–71.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 2003. Atlanta, 2004.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(RR-7): 1–21.
6. Squires SG, Deeks SL, Tsang RS. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001. *Can Commun Dis Rep* 2004; 30: 17–28.
7. Yohannes K, Roche P, Blumer C, Spencer J, Milton A, Bunn C, et al. Australia's notifiable disease status, 2002: Annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun Dis Intell* 2004; 28: 6–68.
8. National Advisory Committee on Immunisation (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on recommended use of meningococcal vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2001; 27: 2–36.
9. National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian immunisation handbook, 2003. 8. Ausgabe, Canberra, 2003. S.161–70.
10. Cartwright K, Noah N, Peltola H; Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European advisory board meeting Vienna, Austria, 6–8 October, 2000. *Vaccine* 2001; 19: 4347–56.
11. Trotter CL, Ramsay ME, Kaczmarski EB. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England and Wales: coverage and initial impact of the campaign. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 220–5.
12. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez J. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 5–6.
13. Fitzgerald M, O'Donnell J, O'Flanagan D, Cafferkey M, Murphy K. Meningococcal disease in Ireland since the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. *Eurosurveillance Weekly* 2004; 8: 29/1/2004.
14. De Greef S, Ruijs H, Timen A, van Deuren M, de Vries M, de Melker H, et al. First effects of meningococcal C vaccination campaign in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly* 2003; 7: 24/7/2003.
15. De Schrijver K, Maes I. An outbreak of serogroup C meningococcal disease in the province of Antwerp (Belgium) in 2001–2002. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(11): 1073–7.
16. Lévy-Bruhl D, Perrocheau A, Mora M, Taha MK, Dromell-Chabrier S, Beytout J, et al. Vaccination campaign following an increase in incidence of serogroup C meningococcal diseases in the department of Puy-de-Dôme (France). *Euro Surveill* 2002; 7: 74–6.

17. Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Group C meningococcus vaccination in the southwest region of France. *Eurosurveillance Weekly* 2002; 6: 24/10/2002.
18. Perrocheau A. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2003. *BEH* 2004; N° 46: 217–20.
19. Institut de veille sanitaire. Calendrier vaccinal 2004: avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *BEH* 2004; N° 28–29: 121–32.
20. Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Jahr 2003. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; Nr. 27:211–15.
21. Die Sächsische Impfkommision. Die Sächsische Impfkommision beschliesst Einführung der Varizellen- und Meningokokkenimpfung C als Standardimpfung. *Sächsisches Ärzteblatt* 2003; Nr. 8: 357–60.
22. Health Protection Agency. Enhanced surveillance of meningococcal disease, national annual report: July 2002 – June 2003. London, 2004.
23. Mastrantonio P, Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, Neri A, La Rosa G, et al. Serotype distribution, antibiotic susceptibility, and genetic relatedness of *Neisseria meningitidis* strains recently isolated in Italy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 422–8.
24. Balocchini E. La vaccinazione antimeningococco C in Toscana. <http://www.epicentro.iss.it/discussioni/meningiti/balocchini.asp>
25. Office fédéral de la santé publique. Maladies méningococques invasives en Suisse 1988–1994. *Bull OFSP* 1995; n° 50: 5–11.
26. Département fédéral de l'intérieur. Ordonnance du 13 janvier 1999 sur les déclarations de médecin et de laboratoire. Berne, 1999.
27. Jaccard Ruedin H, Ninet B, Pagano E, Rohner P. Epidemiology of meningococcal disease in Switzerland, 1999–2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 517–22.
28. Office fédéral de la santé publique. Epi-Notice: méningocoques du groupe C en Gruyère. *Bull OFSP* 2001; n° 7: 162.
29. Office fédéral de la santé publique. Méningococcies invasives: situation épidémiologique en 2003. *Bull OFSP* 2004; n° 52: 988–93.
30. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1159–64.
31. Swissmedic. Liste des vaccins autorisés, état au 22.04.05. Berne, 2005.
32. Documed AG. Compendium suisse des médicaments. 2005. Bâle, 2005.
33. Office fédéral de la santé publique. Prévention des infections invasives à méningocoques. *Bull OFSP* 2001; N° 46: 893–901.
34. Office fédéral de la santé publique. Infections à méningocoques: Schéma de vaccination pour les personnes présentant des facteurs de risque. *Bull OFSP* 2002, N° 50: 884–5.
35. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129: 1307–26.
36. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun* 2001; 69: 1568–73.
37. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569–72.
38. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2795–801.
39. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, Deeks J, Boardman M, Brown K, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2000; 19: 1232–8.
40. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Blatter MM, Quataert SA, et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 153–9.
41. Bramley JC, Hall T, Finn A, Buttery RB, Elliman D, Lockhart S, et al. Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 2001; 19: 2924–31.
42. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun* 2003; 71: 5549–55.
43. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–9.
44. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183: 160–3.
45. McVernon J, MacLennan J, Buttery J, Oster P, Danzig L, Moxon ER. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 747–53.
46. Choo S, Zuckerman J, Goilav C, Hatzmann E, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000; 18: 2686–92.
47. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JD, Heron I, Clark S, et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1999; 18: 641–6.
48. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332–7.
49. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001; 184: 1617–20.
50. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child* 2005; 90: 338–41.
51. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, Lake D, Elie C, Carlone G, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183: 97–104.
52. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002; 186: 1353–7.
53. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365–7.
54. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 128–31.
55. Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hypo-responsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–4.
56. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hypo-responsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000; 283:1826–7.

57. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717–22.
58. Mooney JD, Christie P, Robertson C, Clarke SC. The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 349–56.
59. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–31.
60. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365–6.
61. Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Izu A, et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. *Clin Invest Med* 2002; 25: 243–51.
62. Lakshman R, Jones I, Walker D, McMurtrie K, Shaw L, Race G, et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85: 391–7.
63. Committee on Safety of Medicines. Safety of meningococcal group C conjugate vaccines. *Curr Probl Pharmacovigilance* 2000; 26: 14.
64. Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on Meningococcal Group C Conjugate Vaccines. London, 2002.
65. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet* 2003; 362: 449–50.
66. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Classeur «Maladies infectieuses: Diagnostic et prévention», Supplément VIII. Plan de vaccination suisse 2005, état: janvier 2005. OFSP, Berne, 2005.
67. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporin C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1109–15.
68. Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145–4152.
69. Piercy J, Miles A. The economic impact of influenza in Switzerland – interpandemic situation. Schlussbericht von MAPI VALUES im Auftrag des BAG. Bern, 2003.
70. Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998; 43 Suppl 1: S61–4, S134–7.
71. Office fédéral de la santé publique et Groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs. Classeur «Maladies infectieuses: Diagnostic et prévention», Supplément VI. Vaccinations pour les voyages à l'étranger, situation en juillet 2000. OFSP, Berne, 2000.
72. Office fédéral de la santé publique. Santé-voyages: vaccinations et mesures antipaludiques: recommandations état mai 2005 (communiqué par le Centre de médecine des voyages, Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Zurich). *Bull OFSP* 2005; n° 23: 389–93.