

12

Vers un vaccin unique contre *Neisseria meningitidis* de séro groupe A, B et C

La survenue par épidémies et la mortalité parfois foudroyante de l'infection méningococcique fait d'une stratégie vaccinale visant à éradiquer cette infection une priorité. Il existe actuellement un vaccin contre les groupes A et C, qui est administré à large échelle en cas d'épidémie dans les pays en développement et réservé aux cas contacts dans les pays industrialisés. Le principe de la conjugaison permettrait d'augmenter l'immunogénicité de ce vaccin qui est peu efficace avant l'âge de 2 ans. Une stratégie vaccinale plus offensive pourrait être envisagée si un vaccin dirigé contre le séro groupe B existait. Les recherches en ce sens sont donc importantes.

Choix de l'antigène vaccinal

Neisseria meningitidis est une bactérie à multiplication extra-cellulaire ; in vivo, elle doit donc échapper aux facteurs non spécifiques de défense, à savoir l'activité bactéricide du sérum et la phagocytose par les polynucléaires. Une protection vaccinale efficace a pour but d'induire des anticorps bactéricides, qui peuvent être obtenus par l'injection d'un composant de la paroi bactérienne. Bien entendu, ce composant doit être présent de façon identique sur l'ensemble des souches susceptibles de donner une infection humaine.

De longue date, il est connu que les anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire sont protecteurs. Cette notion a conduit à la commercialisation du vaccin actuel constitué des polysaccharides capsulaires A et C purifiés. Ce vaccin présente cependant de nombreuses limites :

- protection uniquement contre les sérogroupes A et C, le polysaccharide capsulaire du groupe B n'étant pas immunogène ;

- protection limitée dans le temps, d'où la nécessité de répéter les injections tous les trois ans ;
- protection non ou peu efficace avant l'âge de 18 mois.

L'éradication des infections méningococciques est possible mais nécessite une nouvelle stratégie vaccinale durable, efficace dès les premiers mois de la vie et incluant le séro groupe B.

Contre les sérogroupe A et C, une approche analogue à celle de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b a été développée, à savoir la conjugaison des polysaccharides capsulaires purifiés avec une protéine immunogène. Cette conjugaison permet d'induire contre les antigènes capsulaires une réponse T dépendante, seule capable d'engendrer une immunité précoce, dès les premières semaines de la vie, et durable, par la production d'un taux suffisant d'anticorps bactéricides. Un tel vaccin subit actuellement des essais de phase II et devrait être commercialisé dans les prochaines années. Ce vaccin ne résoudra cependant pas le problème de la vaccination contre le séro groupe B et aura donc des indications limitées aux enfants vivant dans les zones épidémiques (ce vaccin pouvant être intégré dans le calendrier vaccinal du programme élargi de vaccination) et aux personnes se rendant dans ces zones.

Cas particulier du séro groupe B

Il est envisageable de conjuguer le polysaccharide du groupe B à une protéine immunogène et, comme pour les sérogroupe A et C, d'induire la production d'anticorps spécifiques. Cependant, le polysaccharide capsulaire des méningocoques B est composé d'acide sialique branché en α 2-8. Une structure similaire compose la partie glucidique des N-CAM (*N-Cellular Adhesion Molecules*). Il s'agit de molécules d'adhésion présentes dans le cerveau et qui sont responsables d'une interaction de type homotypique (Kiss et coll., 1994). Le degré de glycosylation module cette interaction. Le méningocoque de séro groupe B est donc entouré d'un polysaccharide qui est reconnu par l'organisme comme un antigène du soi. De tels anticorps sont assez peu susceptibles d'induire des problèmes dysimmunitaires après la naissance, du fait de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique. En revanche, chez les femmes vaccinées, ces mêmes anticorps maternels peuvent au cours de la grossesse circuler chez le fœtus et induire un effet tératogène, la barrière hémato encéphalique étant à ce stade du développement très perméable. Un tel effet n'a pas été mis en évidence, cependant la fréquence de l'infection méningococcique (1/100 000 habitants) et les difficultés qu'il y aurait à mettre en évidence un tel effet tératogène ne justifie en aucun cas le risque plus que potentiel que fait courir une telle stratégie vaccinale.

Quel antigène pour le séro groupe capsulaire B ?

L'antigène qui sera employé pour vacciner contre le séro groupe capsulaire B devra être sans danger, ne pas induire d'effet secondaire et être responsable

d'une réponse immunitaire précoce et durable, donc T dépendante. Un composé de nature protéique est susceptible de remplir ces conditions. Idéalement, le principe vaccinal contre le sérotype capsulaire B serait une protéine de membrane externe qui, bien entendu, doit être conservée au sein des souches de sérotype B.

L'étape limitante à ce stade est la très grande variabilité des antigènes du méningocoque. En effet, certaines protéines particulièrement immunogènes et impliquées dans la virulence, telles que la piline et les protéines de classe 5, sont soumises à une variation antigénique au sein même de chaque souche de l'espèce (Seifert et So, 1988), alors que pour d'autres protéines, la variation est observée de souche à souche. Cette extrême variabilité de l'enveloppe de *Neisseria meningitidis* est due à la plasticité du génome de cette bactérie et constitue en fait un moyen développé par la bactérie pour s'adapter à son environnement. D'une façon générale, les régions variables sont celles au plus fort potentiel immunogène, ce qui bien entendu complique la mise au point d'une stratégie contre le sérotype B.

Malgré cette difficulté, plusieurs protéines de membrane externe ont été étudiées dans un but vaccinal. La protéine PorA, responsable de la formation des porines, a été le premier candidat et des anticorps bactéricides dirigés contre cette protéine ont été obtenus (Christodoulides et coll., 1993). Une protéine de membrane externe responsable de la captation du fer à partir de la transferrine est actuellement à l'étude. Un des moyens développés par *Neisseria meningitidis* pour se procurer le fer sérique est de le chélater directement à la transferrine circulante. Ce processus nécessite la participation de deux protéines de membrane externe dénommées Tbp1 (*Transferrin binding protein*) et Tbp2. Tbp1 est peu accessible aux anticorps car profondément enchâssée dans la membrane externe. En revanche, Tbp2 est accessible aux effecteurs du système immunitaire et des anticorps dirigés contre cette protéine sont bactéricides (Danve et coll., 1993). Malheureusement, la protéine Tbp2 subit une variabilité au sein des différentes souches de sérotype B, variabilité qui est responsable de modifications importantes du poids moléculaire (Rokbi et coll., 1993). Néanmoins, des essais de phase I avec cette protéine Tbp2 doivent être réalisés prochainement.

D'autres protéines de la membrane externe impliquées dans la virulence pourraient être utilisées comme antigène vaccinal. C'est notamment le cas de l'adhésine PilC qui, localisée au sommet des pili et dans la membrane externe, est de ce fait très accessible aux anticorps (Nassif et coll., 1994 ; Rudel et coll., 1995). Cette adhésine subit là aussi une certaine variabilité de souche à souche.

En fait, le vaccin efficace contre le méningocoque B pourrait être constitué d'une protéine chimérique, rassemblant les propriétés de plusieurs protéines, et non pas d'une seule protéine. Bien que variables, les éléments cités ci-dessus ont en effet des fonctions communes (adhésion aux cellules eucaryotes, fixation de la transferrine). Cette partie fonctionnelle doit donc être conservée

entre les variants des différentes souches. Le vaccin idéal pourrait être composé seulement des domaines fonctionnels de certaines molécules réunis au sein d'un composé immunogénique. De par leur fonction, ces régions sont exposées et donc facilement accessibles aux anticorps. Les anticorps dirigés contre ces domaines pourraient non seulement avoir un effet bactéricide, mais aussi neutraliser une fonction importante dans la pathogénicité. Un tel vaccin serait sans doute efficace contre l'ensemble des sérogroupes du méningocoque. Inclus dans le calendrier vaccinal, il permettrait d'éradiquer l'infection méningococcique.

En résumé, des travaux doivent être poursuivis pour préciser la (ou les) molécule(s) membranaire(s) importante(s) dans la pathogénicité et permettre d'identifier les domaines fonctionnels qui, par leur fonction, doivent être conservés, et qui pourraient être inclus dans la protéine chimérique qui constituerait le futur vaccin contre *Neisseria meningitidis*.

BIBLIOGRAPHIE

- ALA ALDEEN DA, DAVIES HA, BORRIELLO SP. Vaccine potential of meningococcal FrpB : studies on surface exposure and functional attributes of common epitopes. *Vaccine* 1994, **12** : 535-541
- ANDERSON EI, BOWERS T, MINK CM et coll. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994, **62** : 3391-3395
- BARTOLONI A, NORELLI F, CECCARINI C, RAPPUOLI R, COSTANTINO P. Immunogenicity of meningococcal B polysaccharide conjugated to tetanus toxoid or CRM197 via adipic acid dihydrazide. *Vaccine* 1995, **13** : 463-470
- BJUNE G, HOIBY EA, GRONNESBY JK. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991, **338** : 1093-1096
- CHRISTODOULIDES M, MCGUINNESS BT, HECKELS JE. Immunization with synthetic peptides containing epitopes of the class 1 outer-membrane protein of *Neisseria meningitidis* : production of bactericidal antibodies on immunization with a cyclic peptide. *J Gen Microbiol* 1993, **139** : 1729-1738
- DANVE B, LISSOLO L, MIGNON M, DUMAS P, COLOMBANI S, SCHRYVERS AB, QUENTIN-MILLET MJ. Transferrin-binding proteins isolated from *Neisseria meningitidis* elicit protective and bactericidal antibodies in laboratory animals. *Vaccine* 1993, **11** : 1214-1220
- DIAZ ROMERO J, OUTSCHOORN IM. Current status of meningococcal group B vaccine candidates : capsular or noncapsular ? *Clin Microbiol Rev* 1994, **7** : 559-575
- GUTTORMSEN HK, WETZLER LM, NÆSS A. Humoral immune response to the class 3 outer membrane protein during the course of meningococcal disease. *Infect Immun* 1993, **61** : 4734-4742
- GUTTORMSEN HK, WETZLER LM, SOLBERG CO. Humoral immune response to the class 1 outer membrane protein during the course of meningococcal disease. *Infect Immun* 1994, **62** : 1437-1443

- HARRISON LH, TAJKOWSKI C, CROLL J et coll. Postlicensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharides - *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994, **125** : 571-576
- JANET S, FEAVERS IM, ACHTMAN M, MORELLI G, WANG JF. The *porA* gene in serogroup A meningococci : evolutionary stability and mechanism of genetic variation. *Mol Microbiol* 1994, **12** : 253-265
- KISS JZ, WANG C, OLIVE S, ROUGON G, LANG J, BAETENS D, HARRY D, PRALONG W-F. Activity-dependent mobilization of the adhesion molecule polysialic NCAM to the cell surface of neurons and endocrine cells. *EMBO J* 1994, **13** : 5284-5292
- VAN DER LEY P, POOLMAN JT. Construction of a multivalent meningococcal vaccine strain based on the class 1 outer membrane protein. *Infect Immun* 1992, **60** : 3156-3161
- VAN DER LEY P, VAN DER BIEZEN J, POOLMAN JT. Construction *Neisseria meningitidis* strains carrying multiple chromosomal copies of the *PorA* gene for use in the production of a multivalent outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine* 1995, **13** : 401-407
- LISSOLO L, MAITRE-WILMOTTE G, DUMAS P et coll. Evaluation of transferrin-binding protein 2 within the transferrin-binding protein complex as a potential antigen for future meningococcal vaccine. *Infect Immun* 1995, **63** : 884-890
- MANDRELL RE, ZOLLINGER WD. Human immune response to meningococcal outer membrane protein epitopes after natural infection or vaccination. *Infect Immun* 1989, **57** : 1590-1598
- NASSIF X, BERETTI J-L, LOWY J, STENBERG P, O'GAORA P, PFEIFER J, NORMARK S, SO M. Roles of pilin and PilC in adhesion of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 3769-3773
- ROKBI B, MAZARIN V, MAITRE-VILMOTTE G, QUENTIN-MILLET MJ. Identification of two major families of transferrin receptors among *Neisseria meningitidis* strains based on antigenic and genomic features. *FEMS Microbiology Letters* : 51-58
- RUDEL T, SCHEUERPFUG I, MEYER TF. *Neisseria* PilC protein identified as type-4 pilus tip-located adhesin. *Nature* 1995, **373** : 357-362
- SEIFERT HS, SO M. Genetic mechanisms of bacterial antigenic variation. *Microbiol Rev* 1988, **52** : 327-336
- VERHEUL AFM, SNIPPE H, POOLMAN JT. Meningococcal lipopolysaccharides : virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol Rev* 1993, **57** : 34-49