

Complément à la recommandation de vaccination contre les méningocoques : vaccination contre les méningocoques pour les personnes présentant un risque élevé de maladie

Cette publication est publiée en français, allemand et italien sur le site de l'OFSP sous [Meningocoques](#).

RÉSUMÉ

Depuis août 2020, un nouveau vaccin protégeant contre les méningocoques du sérotype B est autorisé en Suisse pour les personnes âgées de 11 à 24 ans (4CMenB, Bexsero®). Le nombre de cas déclarés d'infections invasives à méningocoques (IIM) en Suisse n'a cessé de baisser ces 30 dernières années [1–3]. Le pourcentage d'IIM dues au sérotype B a lui aussi diminué depuis 2007, même s'il représente encore – y compris au sein de la population à risque – un quart à un tiers des cas [1–3]. Les personnes présentant un risque élevé d'IIM doivent être protégées le mieux possible en raison de l'importante létalité et du risque de lourdes séquelles à long terme de la maladie. Après examen des preuves actuelles concernant l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du 4CMenB (Bexsero®), l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) recommandent, pour des groupes définis de personnes présentant un risque élevé de maladie, en plus des vaccins déjà recommandés contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y, la vaccination contre les méningocoques du sérotype B conformément au tableau 1.

1. Introduction

Jusqu'ici, on recommandait aux personnes présentant un risque élevé d'IIM la vaccination par un vaccin conjugué contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y (MCV-ACWY). Un vaccin contre les méningocoques du sérotype B est autorisé depuis 2013 en Europe et depuis août 2020 en Suisse (pour les personnes entre 11 et 24 ans). Dans un premier temps, il s'agit de protéger de manière optimale les personnes qui présentent un risque élevé de contracter la maladie (voir chapitre 3), raison pour laquelle il est nécessaire de compléter la recommandation visant à protéger contre les infections invasives à méningocoques de 2018 [3].

2. Charge de morbidité en Suisse

Les données relevées par l'intermédiaire du système de déclaration obligatoire fournissent des indications sur la fréquence, les groupes d'âge touchés et les sérotypes impliqués dans les IIM en Suisse. Ces dix dernières années (2011–2020), 48 cas d'IIM ont été déclarés en moyenne chaque année, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,6 pour 100 000 habitants et à une nette diminution (45 %) par rapport à la

période précédente (2001–2010). Une réduction nette du nombre de cas déclarés a été observée en particulier en 2020, probablement en lien avec les mesures et les modifications comportementales liées à la pandémie de COVID-19.

L'incidence des IIM en fonction de l'âge en Suisse montre que les enfants de moins de 5 ans (incidence de 1,0 pour 100 000 habitants) et surtout ceux de moins de 1 an (5,1 pour 100 000 habitants), ainsi que les jeunes entre 15 et 19 ans (1,8 pour 100 000 habitants), sont surreprésentés parmi les personnes atteintes d'IIM (voir figure 1). Chez les plus de 24 ans, l'incidence était de 0,4 cas pour 100 000 habitants (figure 1). En Suisse, la létalité des IIM était en moyenne, ces dix dernières années, de 7,3 %¹. Les manifestations les plus fréquentes étaient la sepsis (56 %), la méningite (49 %) et les troubles de la coagulation (27 %). Des complications à long terme comme la perte d'audition, les atteintes neurologiques et les amputations des membres sont décrites, dans la littérature internationale, chez 10 à 20 % des survivants [4–7].

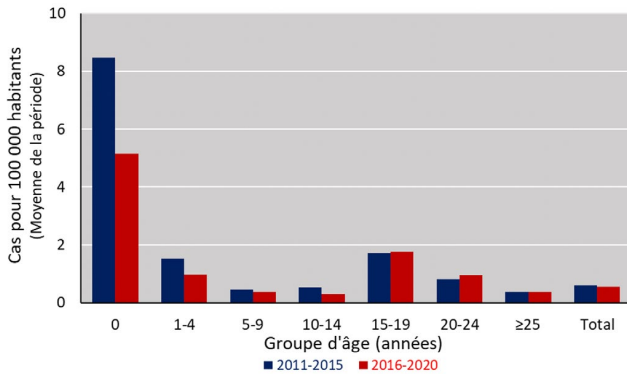
Entre 2011 et 2020, le sérotype était connu pour 84 % des cas déclarés en Suisse. Le sérotype B en représentait en moyenne 40 %, la tendance étant légèrement à la baisse avec les années (2011 : 53 % ; 2020 : 33 %) (voir figure 2a). Il constituait le groupe le plus souvent mis en évidence chez les 0–10 ans et les 11–24 ans (voir Fig. 3). Globalement, le sérotype C était responsable d'un cinquième des cas d'IIM, là aussi avec une tendance à la baisse (2011 : 25 % ; 2020 : 8 %), alors que le pourcentage du sérotype W a crû jusqu'en 2018 (2011 : 2 % ; 2018 : 42 %), même si la tendance à la baisse a repris ces deux dernières années (2019 : 18 % ; 2020 : 33 %). Le sérotype Y constitue un pourcentage variable parmi les IIM dues à des méningocoques ; il est maintenant presque aussi fréquent que le sérotype C. À l'heure actuelle, les sérotypes A et X ne sont pas pertinents du point de vue épidémiologique en Suisse.

On peut donc dire que ces dix dernières années, près de 60 % des cas en moyenne étaient dus aux groupes C, W et Y, et 40 % au groupe B. L'autorisation de la vaccination contre les méningocoques du groupe B permet ainsi d'atteindre une pro-

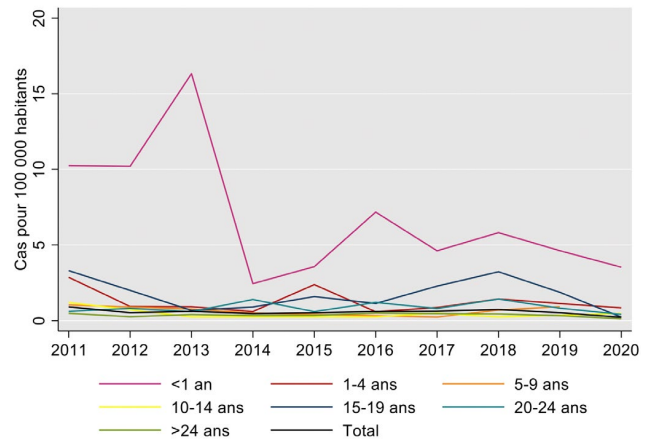
1 Il est possible que certaines indications relatives aux décès soient incomplètes, car l'OFSP n'en a pas connaissance si ceux-ci surviennent après la déclaration de l'IIM.

Figure 1
Incidence des IIM en fonction de l'âge en Suisse, 2011–2020

a) Période 2011–2015 versus période 2016–2020



b) Incidence annuelle



tection contre une grande partie des IIM du groupe B, qui n'étaient pas pris en compte jusqu'ici.

3. Groupes à risque de contracter une infection invasive à méningocoques

La présence d'anticorps spécifiques et l'intégrité du système du complément constituent des facteurs décisifs quant à l'efficacité de la défense immunitaire contre les méningocoques [8–9]. Un risque élevé d'IIM est documenté chez les patients présentant un déficit en complément, une asplénie ou un déficit en anticorps ainsi que chez ceux qui prennent des médicaments inhibiteurs du système du complément (éculizumab p. ex.), mais aussi après une exposition (contacts dans le foyer

avec des patients atteints d'IIM, groupes de personnes vivant en promiscuité, notamment à l'école de recrues) et chez le personnel de laboratoire exposé [8–12]. Contrairement aux autres sérogroupes, le groupe B ne comporte pas de risque élevé pour les personnes qui voyagent dans les régions habituellement définies comme étant des régions endémiques pour les méningocoques.

En Suisse, les informations relatives aux maladies de fond prédisposantes sont relevées pour les IIM depuis 2015. Quand elles étaient indiquées, on notait la présence de facteurs de risque prédisposants dans 15 % des cas (31 cas d'IIM). Ce pourcentage, qui dépend de l'âge, est de 5 % chez les personnes de 15 à 19 ans, de 8 % chez celles de 20 à 24 ans et

Figure 2a
Incidence par sérogroupes, 2011–2020 (rapportée au total des cas d'IIM déclarés annuellement et compte tenu des cas avec sérotype non précisé)

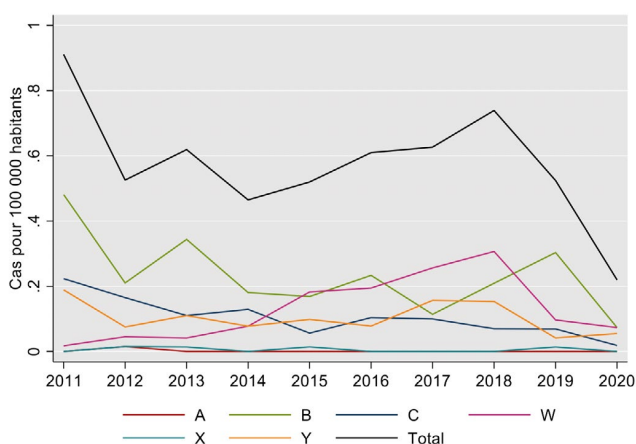
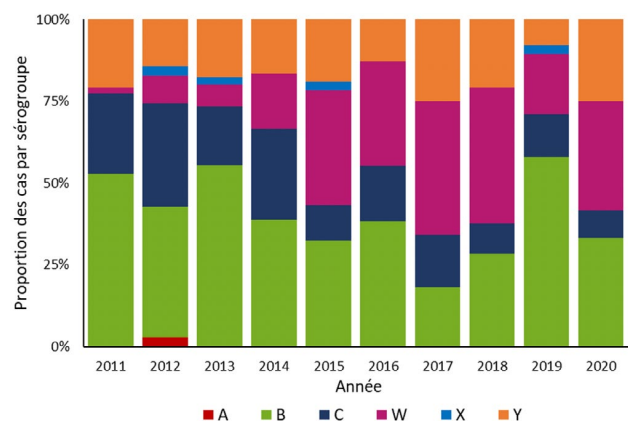


Figure 2b
Pourcentage des sérogroupes dans le total des cas d'IIM, 2011–2020



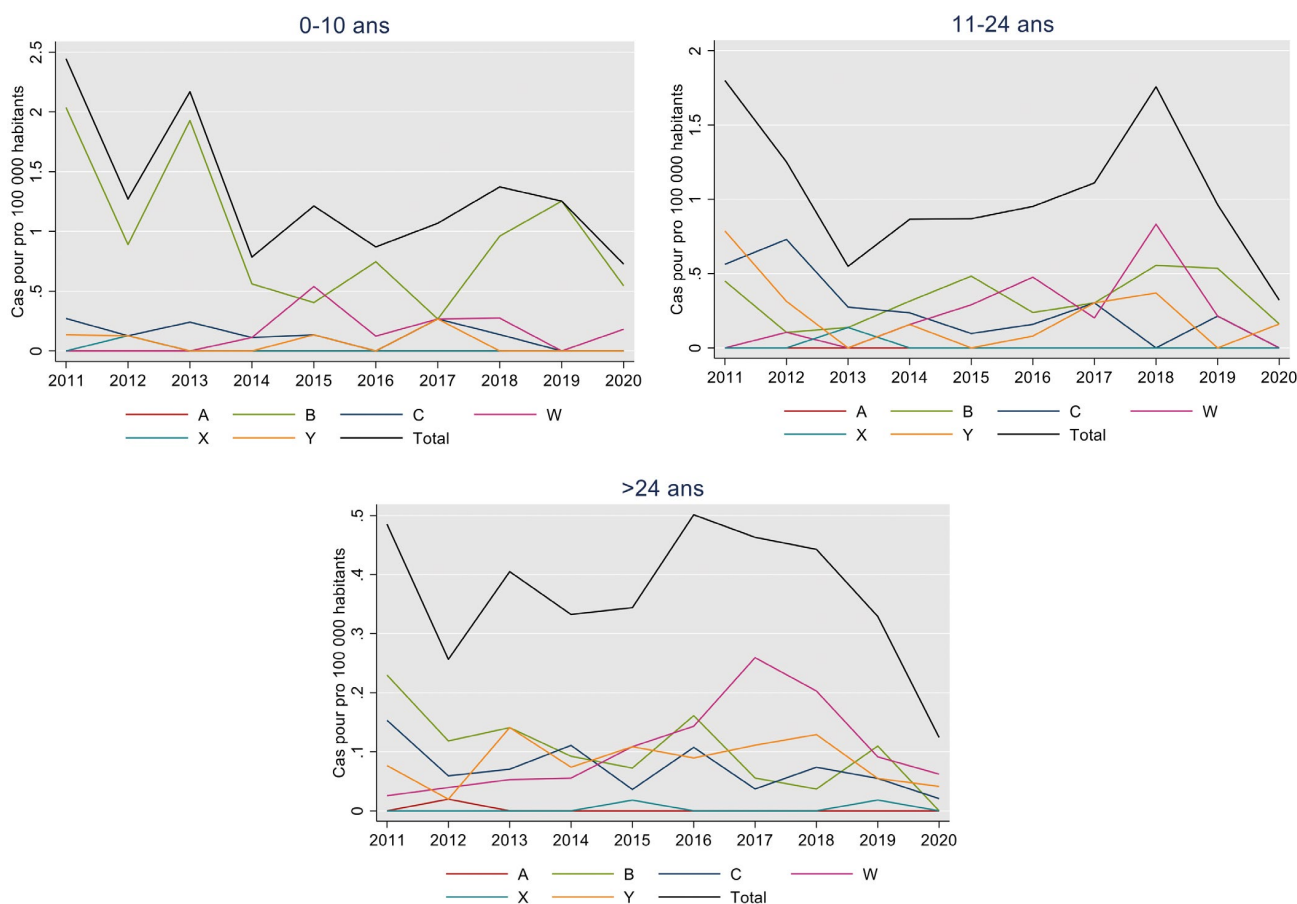
de 32 % chez les plus de 24 ans. Il s'agit principalement de déficits immunitaires acquis (surtout après chimiothérapie) et de pathologies malignes (surtout myélome/leucémie). Parmi les 31 personnes atteintes d'IIM et déjà porteuses d'une maladie, on comptait 7 cas dus aux méningocoques du groupe B, 11 aux méningocoques du groupe W, 5 aux méningocoques du groupe Y, 2 aux méningocoques du groupe C et 1 aux méningocoques du groupe X; le sérotype était inconnu dans 5 cas. La distribution des sérotypes ne diffère donc pas notablement de celle de l'ensemble des cas d'IIM. Le sérotype B représente aussi environ un quart des cas dans le groupe de patients présentant une maladie de fond prédisposante. Seules 2 personnes sur les 31 atteintes d'IIM qui présentaient des facteurs de risque prédisposants étaient vaccinées; le taux de vaccination était donc bas. Le statut vaccinal était inconnu dans 10 cas. Selon les calculs, le nombre de vaccins qu'il est nécessaire d'administrer pour éviter un cas d'IIM (*number needed to vaccinate* = NNV) se situe, dans des pays comme l'Allemagne où la situation épidémiologique est comparable en termes d'IIM, à 49–98 chez les patients présentant un déficit en com-

plément; il est beaucoup plus élevé (19 000) chez les patients aspléniques [13]. Il faut noter toutefois que la couverture vaccinale par le 4CMenB (Bexsero®) des souches du sérotype B circulantes, estimée au moyen du système de typage antigénique des méningocoques (MATS, indicateur de la protection), est nettement plus élevée en Allemagne qu'en Suisse (DE 82 % vs CH 50 %) [13–14].

4. Vaccin

Un vaccin contre les méningocoques du sérotype B (4CMenB, Bexsero®) est autorisé depuis août 2020 en Suisse (pour les personnes entre 11 et 24 ans). Il s'agit d'un vaccin recombinant constitué de quatre antigènes protéiques de surface (1) OMV : *outer membrane vesicles*; 2) fH-bp : *factor H binding protein*; 3) NHBA : *neisserial heparin binding antigen*; 4) NadA : *neisserial adhesin antigen*). Le vaccin conjugué antiméningococcique produit à partir de la capsule (MCV-ACWY) est actif contre toutes les souches des sérotypes A, C, W et Y, tandis que les antigènes contenus dans le vaccin ne sont pas exprimés par toutes les souches du sérotype B. L'immunogénicité des vaccins antiméningococciques est mesurée par le

Figure 3
Incidence des sérotypes par groupes d'âge, 2011–2020 (rapportée au total des cas d'IIM déclarés annuellement et compte tenu des cas avec sérotype non précisé)



test bactéricide en présence du complément humain (hSBA), dans lequel une augmentation du titre > 4 est considérée comme protectrice. Étant donné les volumes limités de sérum disponible (surtout d'origine pédiatrique), il n'est pas possible d'utiliser le hSBA de manière systématique pour évaluer la protection contre les souches de méningocoques du groupe B circulantes. À la place, on a développé le système de typage de l'antigène méningococcique *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS), un test ELISA spécifique de l'antigène vaccinal, qui est à même de prédire la couverture vaccinale par le 4CMenB (Bexsero®) d'une souche du séro-groupe B examinée. Les analyses MATS correspondantes ont montré qu'en Suisse, 50 % de souches du séro-groupe B qui circulaient entre 2010 et 2015 auraient été couvertes par le 4CMenB (Bexsero®) [14]. Mais entretemps, comme jusqu'à 60 % des souches négatives au MATS peuvent quand même être neutralisées dans le hSBA, on a admis que le MATS est une méthode conservatrice pour évaluer la couverture vaccinale [45].

L'immunogénicité, mesurée à la multiplication par 4 du titre hSBA pour les différents antigènes vaccinaux quatre semaines après la fin de la primovaccination, était satisfaisante aussi bien chez les nourrissons (3 doses à un intervalle de 2 mois) que chez les adolescents (2 doses à un intervalle de 1 mois), et elle était atteinte chez respectivement 79 à 100 % et > 99 % des sujets vaccinés [15–17]. Une immunogénicité comparable a également été mise en évidence chez les personnes de 2 à 17 ans qui présentaient des facteurs prédisposant à une IIM (notamment asplénie et déficit en complément) [18]. Après une primovaccination avec 3 doses de 4CMenB à 2, 4 et 6 mois, le titre d'anticorps protecteur diminuait régulièrement jusqu'à l'âge de 1 an, de sorte qu'à ce moment les enfants avaient encore un titre quatre fois supérieur, à raison de 85 % pour fH-bp, de plus de 99 % pour NadA et de 35 % pour OMV [19]. Mais une dose supplémentaire au début de la deuxième année de vie suffisait pour remonter ces pourcentages au-delà de 95 % pour tous les antigènes [19]. On observe ensuite une nouvelle diminution du titre hSBA jusqu'à l'âge de 4 ans, si bien qu'entre 3 et 4 ans, 84 à 100 % des enfants présentaient un titre hSBA protecteur pour NadA, 20 à 51 % pour fH-bp, 9 à 45 % pour OMV et 36 à 79 % pour NHBA [20–22]. Chez les adolescents, après une primovaccination avec deux doses, on constatait également une diminution des anticorps neutralisants induits par la vaccination, mais dans une moindre mesure, de sorte qu'après quatre à sept ans et demi, 84 % des adolescents présentaient un titre hSBA > 4 pour NadA, 30 à 44 % pour fH-bp, 9 à 29 % pour OMV et 75 à 81 % pour NHBA [23–24]. Un rappel supplémentaire de 4CMenB (Bexsero®) peut amener une amélioration marquée de la protection tant chez les jeunes enfants que chez les adolescents [20–24].

Efficacité

Nous disposons maintenant de données sur l'efficacité de la vaccination en provenance de Grande-Bretagne, du Canada, d'Italie, du Portugal et d'Australie. En Grande-Bretagne, on a constaté, dix mois déjà après la mise en œuvre du programme national de vaccination des nourrissons avec 3 doses de 4CMenB (Bexsero®) à l'âge de 2, 4 et 12 mois et avec une

participation à la vaccination de 82,9 %, une diminution de 50 % du nombre de cas du séro-groupe B (74 cas attendus contre 37 observés) [25]. Les données de suivi sur les trois années après la campagne de vaccination ont même montré une réduction de 75 % de l'incidence des IIM dues au séro-groupe B dans le groupe d'âge ciblé (253 cas attendus contre 63 observés); les calculs donnaient une efficacité de la vaccination de 60 % avec un cycle vaccinal de trois doses à l'âge de 2, 4 et 12 mois [26]. Au Canada, après la campagne de vaccination des 2–20 ans avec le 4CMenB (Bexsero®) en lien avec une flambée du séro-groupe B au Québec, on a constaté, par comparaison avec les chiffres antérieurs à la campagne, une réduction nette (0,22) du risque relatif pour les IIM du séro-groupe B (IC 95 %, 0,05–0,92, $p=0,04$) [27–28]. L'efficacité de la vaccination était dans le groupe cible, les premières 2, 4 et 5 années après la campagne, de respectivement 100 %, 79 % et 59 %, de sorte que la durée de protection moyenne est estimée à 4 ans environ [27–28]. En Italie (Toscane), après l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons avec quatre doses de 4CMenB (Bexsero®) à l'âge de 2, 4, 6, et 12 mois et une participation à la vaccination de 83,9 %, on a observé une nette diminution du taux d'incidence, qui est passé, pour 100 000 habitants, de 1,96 à 0,62, ce qui correspond à une diminution du nombre de cas d'IIM de 68 % [29]. L'efficacité de la vaccination était de 93,6 % [29]. En outre, les données issues d'une étude cas-témoins réalisée au Portugal entre 2014 et 2019 ont montré une efficacité vaccinale de 79 % (IC 95 %, 45 %–92 %) chez les nourrissons ayant bénéficié d'une vaccination complète [30]. On dispose également de données réjouissantes en provenance d'Australie pour les adolescents : l'incidence des IIM dues au séro-groupe B dans le groupe cible des jeunes de 15 à 17 ans ayant reçu deux doses de 4CMenB (Bexsero®) et avec une participation à la vaccination de 62 % a diminué de 71 % (IC 95 %, 15 %–90 %) [31]. Malgré une bonne protection individuelle contre les IIM du groupe B, le 4CMenB (Bexsero®), selon des données australiennes récemment publiées, n'a pas influé sur le portage des méningocoques du groupe B et ne confèrera donc pas d'immunité de groupe [31–32].

Effets secondaires

Les effets secondaires locaux et systémiques sont légers à modérés, généralement de courte durée, et ils touchent principalement les nourrissons. Chez ces derniers, en particulier lorsque le 4CMenB (Bexsero®) est administré en même temps que les vaccins réguliers (DTPa-IPV-Hib-HBV et PCV13), on observe souvent de la fièvre (74 %), des réactions locales marquées (30 %) et des vomissements (26 %) [15–16]. Si on leur donne des antipyrétiques à titre prophylactique, la fièvre ne survient plus que dans 19 % des cas quand on administre le 4CMenB (Bexsero®) en même temps que d'autres vaccins et dans 13 % des cas quand on l'administre seul [33], sans pour autant nuire à l'immunité conférée par le 4CMenB (Bexsero®), le PCV13 et le DTPa-IPV-Hib-HBV [34]. Les adolescents et les adultes ont également eu de la fièvre dans respectivement 3,7 % et 1,9 % des cas, mais beaucoup moins que les jeunes enfants [17, 29]. La tendance était la même pour les réactions locales [17, 35].

Les données de sécurité provenant de pays qui ont fait un large usage du 4CMenB (Bexsero®) après son autorisation n'ont mis en évidence un signal préoccupant dans aucune classe d'âge [33, 36–39]. Les données de surveillance des programmes nationaux de vaccination de Grande-Bretagne [40–41], les données relatives à l'administration du 4CMenB (Bexsero®) chez 30 500 adolescents et les données de surveillance passive après la mise sur le marché en Australie [31, 39] et la surveillance postcommercialisation en Italie et en Allemagne [37, 42] n'ont pas livré de préoccupations de sécurité supplémentaires, en particulier pas d'indications dénotant un risque élevé de convulsions, de syndrome de Kawasaki ou d'effets secondaires à médiation immunologique ou neurologiques [40–42]. Les doutes quant à une plus grande fréquence du syndrome néphrotique chez les jeunes enfants après la vaccination par le 4CMenB, qui avait été observé avec la large utilisation du vaccin pendant une flambée au Canada, n'ont pas été confirmés par l'étude d'une plus grande cohorte en Grande-Bretagne [43–44].

5. Recommandations pour la vaccination

Il est recommandé aux personnes définies qui présentent un risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoques (voir tableau 1) d'ajouter à la vaccination par le MCV-ACWY la vaccination contre les méningocoques invasifs du groupe B (4CMenB, Bexsero®) conformément au tableau 2. Cette recommandation se fonde sur la forte létalité et les séquelles à long terme souvent lourdes d'une IIM chez ces personnes, sur l'immunogénicité du 4CMenB (Bexsero®) dans ce groupe de patients, qui a été documentée depuis, et sur l'efficacité clinique qui en découle également pour ces personnes. En raison de la diminution pertinente du titre d'anticorps protecteur après la primovaccination [20–24], un rappel tous les cinq ans est recommandé si le risque persiste.

Tableau 1

Définition du risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoques avec indication de la vaccination par le 4CMenB (Bexsero®)

- Déficit en facteurs terminaux du système du complément (inné ou médicamenteux, p. ex. dû à l'éculizumab)
- Déficit en cas d'activation de la voie alterne du complément
- Déficits homozygotes en protéine S et en protéine C
- Asplénie fonctionnelle ou anatomique
- Insuffisance de la réponse immunitaire aux polysaccharides
- Déficit en lectine liant le mannose
- Personnel de laboratoire travaillant directement avec des méningocoques
- Groupes de personnes vivant en promiscuité, p. ex. à l'école de recrues

Prise en charge des coûts

La prise en charge des coûts par l'assurance obligatoire des soins (AOS), pour le groupe d'âge 11–24 ans, autorisé selon Swissmedic, est actuellement en cours de clarification. Les applications en dehors de l'autorisation sont considérées comme « off-label », elles ne sont ainsi pas prises en charge par l'AOS pour les prestations préventives.

Contact

Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Prévention et soins
Division Prévention des maladies transmissibles
Téléphone 058 463 87 06

Tableau 2

Schéma vaccinal recommandé pour les personnes à risque définies (usage hors étiquette en dehors des 11 à 24 ans)

Âge	Nombre de doses	Schéma (mois)	Rappel
2–11 mois	3 doses	0/2 et 3 ^e dose pendant la 2 ^e année de vie ET au moins 6 mois après la 2 ^e dose	Tous les 5 ans après la dernière dose de la primovaccination
12–23 mois ¹⁾	3 doses	0/2 et 3 ^e dose 12 mois après la 2 ^e dose	
≥24 mois	2 doses	0/2	

1) ATTENTION: le schéma vaccinal pour les jeunes enfants entre 12 et 23 mois est différent de celui recommandé pour la vaccination postexpositionnelle.

Bibliographie

1. Annual Report of the Swiss National Reference Center for Meningococci, 2017–2020.
2. Office Fédéral de la santé publique. Maladies invasives à méningocoques 2007–2016. Bulletin OFSP 2018; 5: 12–20.
3. Office fédéral de la santé publique. Protection contre les maladies invasives à méningocoques : adaptation des recommandations de vaccination. Bulletin OFSP 2018; 46: 14–21.
4. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. For the Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(1): e20–e25.
5. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, Schneerson R, Robbins JB, Miller MA. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *Clin Infect Dis* 2013; 32(1): e117–e124.
6. Howitz M, Lambertsen L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. *Epidemiol Infect* 2013; 32(1): 1631–1640.
7. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarski E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774–783.
8. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2012; 11(9): 740–780.
9. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 2014; 5(1): 98–126.
10. Boutet R, Stuart JM, Kaczmarski EB, Gray SJ, Jones DM, Andrews N. Risk of laboratory acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 2001; 49(4): 282–284.
11. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, Miller JM, Downes F, Somsel P, Weyant R, Stephens DS, Perkins BA, Rosenstein NE (2005). Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 2014; 5(1): 4811–4814.
12. Taha MK, Weil-Olivier C, Boué S et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(6): 1858–1866.
13. Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heining U, Tenenbaum T, Terhardt M, Vogel U, Wichmann O, von Kries R. Background paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58: 1314–1343.
14. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Getaz-Jimenez Velasco GC, Gaia N, Renzi G, Cherkaoui A, Hong E, Taha MK, Schrenzel J. Strain coverage of Bexsero vaccine assessed by whole-genome sequencing over a cohort of invasive meningococci of serogroups B and W isolated in Switzerland. *Vaccine* 2014; 5(1): 5324–5331.
15. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 5(1): 573–582.
16. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381(9869): 825–835.
17. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Clemens R et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; 381(9869): 617–624.
18. Martín-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Martí M, Hughes S, Faust SN, Gonzalez-Granado LI, Yu L, D’Agostino D, Calabresi M, Toneatto D, Snape MD. Meningococcal B Vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. *Pediatrics* 2018; 141(3): e20174250.
19. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e113–e123.
20. Iro MA, Snape MD, Voysey M et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age – a phase 3 extension to a randomized controlled trial. *Vaccine* 2013; 381(9869): 395–402.
21. Martín-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomized trial. *Journal of Infection* 2013; 381(9869): 258–269.
22. Snape MD, Philip J, John TM et al. Bactericidal Antibody Persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1116–1121.
23. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Grana G, Wang H, Dull PM. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 381(9869): 2304–2310.
24. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, Rheault P, Heaton K, Perrett KP, Garfield H, Gupta A, Ferguson M, D’Agostino D, Toneatto D, O’Ryan M. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019; 37(9): 1209–1218.
25. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. 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.
26. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020; 382: 309–317.
27. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1263–1317.
28. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019; 37: 4243–4245.
29. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napolitano G, Russo F, Baldovin T, Cocchio S, Ricci S, Baldo V. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observations Study (2014–2018). *Vaccines* 2020, 469(8).
30. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of use of a meningococcus group B vaccine with group B invasive meningococcal disease among children in Portugal. *JAMA* 2020; 324: 2187–2194.

31. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021, 73(1): e233-e237.
32. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020; 382: 318–327.
33. De Serres G, Gariépy MC, Billard M-N, Rouleau I. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: an interim safety surveillance report, 2014. Available from https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf.
34. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10: 1993–2004.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kleinschmidt A, Toneatto D, Kimura A, Dull P. Use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in a clinical trial in 3630 infants. *Arch Dis Child* 2011; 96 (Suppl 1): A3.
36. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018; 36: 8039–8046.
37. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Rapporto Vaccini 2017, 2018 (internet). Available from https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_0.pdf.
38. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Parent du Chatelet I et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro Surveill* 2018; 23: 1700590.
39. Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020; 38: 5914–5922.
40. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 395–403.
41. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate and meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020; 38: 4935–4939.
42. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23: 17–00468.
43. Institut National de Santé Publique de Québec. Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique, 2018. Available from https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354_enquete_association_vaccin_bexsero_syndrome_nephrotique.pdf.
44. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: an ecological study. *Vaccine* 2020; 38: 4816–4819.
45. Stella M, Giuliani M, Biolchi A et al. Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2020; 16(4): 945–948.