

# Vaccination contre le méningocoque (4CMenB) : actualités et recommandations

## *Meningococcal B (4CMenB) vaccine : uptodate and recommendations*

**F. Laurent, J. Pingitore et C. Rossi**

Service de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Ambroise Paré, Mons

### RESUME

*Neisseria meningitidis est à l'origine d'infections invasives relativement rares, mais greffées d'une morbi-mortalité très importante. Des vaccins sont déjà disponibles pour les sérogroupes A,C,W,Y et un nouveau vaccin contre le méningocoque B est sur le marché belge depuis mars 2017. Le séro groupe B est le plus prévalent dans les pays occidentaux, avec pour populations cibles les nourrissons et les adolescents, puisque c'est à cet âge que l'on observe des pics d'incidence d'infection à méningocoque. Le développement de ce vaccin a été rendu possible grâce à un nouveau procédé appelé " vaccino-logie inverse ", qui utilise le séquençage complet du génome de la bactérie. Les études actuelles portent essentiellement sur l'immunogénicité du vaccin qui est bonne, tant chez les nourrissons que chez les adolescents. Cependant, il persiste encore beaucoup d'inconnues comme la durée de protection du vaccin et son impact sur le portage pharyngé.*

*Une autre difficulté concerne l'extrapolation des données sur le plan clinique car ce vaccin est constitué d'antigènes protéiques, dont l'expression et la prévalence dans les méningocoques B peuvent varier entre les différentes souches. En Angleterre, où le vaccin a été intégré au calendrier vaccinal, des effets bénéfiques ont pu être démontrés sur l'incidence des infections invasives à méningocoques. Le profil de toxicité est également rassurant, seuls des effets secondaires classiques ont été observés, comme la fièvre et les réactions locales.*

*En 2017, le Conseil supérieur de la Santé (CSS) a émis un avis favorable pour la protection individuelle, sans recommander à ce stade une vaccination collective en Belgique. Après une revue des connaissances actuelles sur ce nouveau vaccin, nous tenterons d'en dégager des conclusions.*

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 345-51

### ABSTRACT

*Neisseria meningitidis is the cause of relatively rare invasive infections, but with very important morbi-mortality. Vaccines are already available for serogroups A, C, W, Y. A new vaccine against meningococcus B is on the Belgian market since March 2017. Serogroup B is the most prevalent in Western countries. The target populations are children and teenager, since it is at this age that peaks in the incidence of meningococcal disease are observed. The development of this vaccine has been made possible by a new process named " reverse vaccinology ", which uses the complete genome sequencing of the bacterium. Current studies focus on the immunogenicity of the vaccine, which is good for both children and teenager. However, there are still many unknowns with this vaccine such as the duration of protection and its impact on the pharyngeal carriage.*

*Another difficulty lies in the extrapolation of the immunogenicity data among a population because this vaccine consists of protein antigens and we know that the expression and prevalence of these antigens may vary between different strains of meningococci. In England, where the vaccine has been included in the vaccination calendar, beneficial effects are demonstrated on the incidence of invasive meningococcal infections. The toxicity profile is also reassuring, only classic side effects have been observed, such as fever and local reactions.*

*In 2017, the High Health Council issued a favorable opinion for individual protection, without recommending at this stage a collective vaccination in Belgium. After a review of the most recent data on this new vaccine, we will try to draw conclusions.*

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 345-51

**Key words :** meningococcal group B vaccine, prevention, Bexsero®

## INTRODUCTION

*Neisseria meningitidis* (méningocoque) est un diplocoque Gram-négatif de la famille des *Neisseriaceae* responsable d'infections invasives telles que méningites (30 à 60 %) et/ou septicémies (20 à 30 %)<sup>1</sup>. Il existe au total 12 sérogroupes parmi lesquels les A, B, C, Y, X et W135 sont responsables de quasiment toutes les pathologies humaines liées au méningocoque<sup>2</sup>.

Le méningocoque est un colonisant du nasopharynx ne causant qu'exceptionnellement une infection invasive. La transmission se fait par aérosolisation des sécrétions nasales ou pharyngées d'un individu contaminé. La prévalence du portage, variant de 4,5 à 23,7 % en fonction de l'âge, est la plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes<sup>3</sup>.

La morbi-mortalité des infections invasives à méningocoque est importante. Le taux de mortalité associé au sérotype B est cependant plus faible que pour le sérotype C et est estimé en Europe à 7,5 % et entre 3 et 10 % au niveau mondial<sup>2</sup>. Ce taux de mortalité varie avec l'âge et devient plus important après 19 ans. Une méta-analyse récente montre que des séquelles majeures surviennent dans 7,5 % des cas (tous sérotypes confondus)<sup>4</sup>. Il s'agit essentiellement de surdité, épilepsie, retard mental, infirmité motrice cérébrale et amputations. A côté de celles-ci, plus de 30 % des survivants gardent des séquelles plus modérées telles que des troubles sur le plan physique, cognitif ou psychologique<sup>5</sup>.

L'incidence des infections à méningocoque du sérotype B est plus importante dans les pays développés (Europe, Amérique du Nord et du Sud et Australie), elle tend cependant à diminuer depuis une dizaine d'années en Europe<sup>2</sup>. En Belgique, l'incidence de toutes les méningites à méningocoques a diminué de 60 % dans toutes les tranches d'âge au cours de la période 2003-2015<sup>6</sup> pour atteindre 0,96/100.000 habitants en 2016. On ne connaît pas exactement la cause de cette diminution. En 2016, les deux tranches d'âge les plus touchées (tous types confondus) sont les enfants de moins de 5 ans (27,8 % des cas) et les jeunes adultes de 15 à 19 ans (13,9 % des cas). Les enfants de moins d'un an sont particulièrement touchés (15,6/100.000 habitants en 2012)<sup>6</sup> (figure 1).

Concernant la distribution des sérogroupes en Belgique, les rapports de l'Institut de Santé publique de 2018 montrent que le B est le plus prévalent (63,9 % des cas), suivi par le Y avec 15,7 % des cas, le W avec 9,3 % des cas et le C avec 8,3 % des cas<sup>6</sup> (figure 2).

La vaccination contre le méningocoque C avait été introduite dans le calendrier vaccinal de l'enfant en Belgique en 2002 avec, depuis lors, une réduction de 72 % des cas d'infection invasive à méningocoque C<sup>7</sup>. Alors que le sérotype B a toujours été le plus fréquent en Belgique, à l'exception de l'année 2001, la

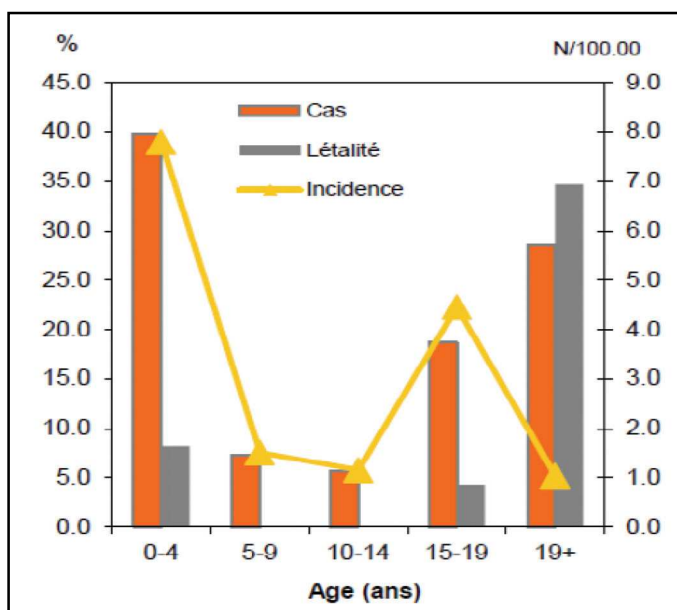


Figure 1 : Répartition des cas d'infections invasives à méningocoques de tous types, selon les tranches d'âge. (Référence : Infections invasives à méningocoques, Institut de Santé publique, 2012).

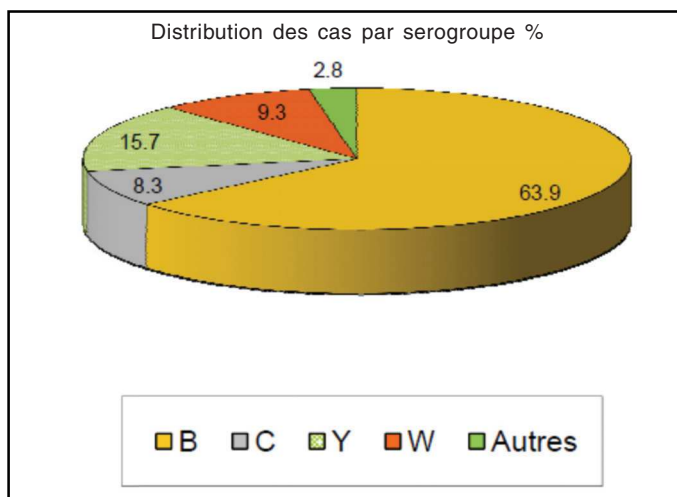


Figure 2 : Distribution des sérogroupes responsables d'infections invasives à méningocoque B. (Référence : Infections invasives à méningocoques, Institut de Santé publique, 2016).

mise au point d'un vaccin contre ce sérotype B a été plus difficile, pour des raisons techniques. Il est enfin disponible sur le marché Belge depuis mars 2017 sous le nom commercial de Bexsero<sup>®</sup>. Les questions clés sont comment l'utiliser et quelle place a-t-il dans le calendrier vaccinal belge ?

## VACCIN

Classiquement, on distingue les " vaccins vivants atténués " qui utilisent des souches microbiennes vivantes atténuées *in vitro* et les vaccins inactivés qui utilisent des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire suffisante. Parmi les vaccins inactivés, on distingue entre autres les vaccins polysaccharidiques et les vaccins conjugués qui se composent d'antigènes polysaccharidiques couplés à une protéine vectrice. C'est la méthode utilisée pour le vaccin contre le

méningocoque C (Meningitec® et Neisvac-C®) Meningitec et contre les méningocoques ACYW135 (Nimenrix® et Menveo®) Menveo® et Nimenrix®) Menveo® et Nimenrix®).

Pour le développement du vaccin contre le méningocoque B (Bexsero®), l'utilisation des antigènes polysaccharidiques était problématique en raison de leurs caractères peu immunogènes et du risque potentiel d'auto-immunité, induite par les similitudes entre la capsule polysaccharidique du méningocoque B et l'acide N-acétylneuraminique présent dans de nombreux tissus. L'utilisation des vésicules membranaires externes comme antigènes semblait prometteuse et a démontré son efficacité en termes d'immunogénicité ainsi que dans des études cliniques lors d'épidémies. Le problème majeur reste la grande variabilité antigénique de ces protéines de surface, avec pour conséquence une protection généralement spécifique à une seule souche de méningocoque<sup>8</sup>.

Une nouvelle approche alternative a donc été utilisée, appelée " vaccinologie inverse ". La première étape consiste en un séquençage complet du génome du méningocoque B à partir duquel sont identifiés des antigènes cibles potentiels par analyse informatique<sup>8</sup>. De cette façon, 570 gènes ont été identifiés, clonés et exprimés dans des *E. coli*. 350 antigènes ont ainsi été produits et inoculés à des souris afin de les immuniser. Les sérums ont ensuite été testés par ELISA pour confirmer les antigènes exprimés en surface et déterminer leur activité bactéricide, avec une sélection finale, pour le vaccin, de 3 antigènes immunogènes les plus fréquemment exprimés : *factor H binding protein* (fHbp), *Neisseria adhesion A* (NadA) et *Neisseria heparin binding antigen* (NHBA). La formulation finale du vaccin (4CMenB) incorpore en plus de ces 3 protéines de surface une vésicule membranaire externe extraite à partir d'une souche épidémique de Nouvelle-Zélande (NZ98/254) et contenant l'antigène PorA. L'hydroxyde d'aluminium a été utilisé comme adjuvant<sup>8</sup>.

## EFFICACITE

L'efficacité clinique de la vaccination contre le méningocoque B n'a pu être validée par des études randomisées du fait de la rareté de la maladie.

L'immunogénicité du vaccin a par contre été étudiée via des tests d'activité bactéricide du sérum (*human serum bactericidal antibody assay* : hSBA). Ce test consiste à mesurer *in vitro* l'activité bactéricide du sérum d'individus vaccinés en présence de méningocoques<sup>9</sup>. Un titre d'anticorps  $\geq 1/4$  est considéré comme protecteur (dilution du sérum qui tue 50 % des bactéries = titre bactéricide). Certaines études utilisent cependant un titre  $\geq 1/5$ . Afin de limiter les volumes de prélèvement de sang chez les nourrissons, le test n'est dirigé que contre certaines souches, chaque souche n'exprimant qu'un des 4 variants antigéniques du vaccin.

Cette immunogénicité acquise a été évaluée en fonction des schémas de vaccination. Chez le nourrisson, une étude comparant les schémas à 2-4-6 mois (avec et sans vaccins de routine) et 2-3-4 mois montre qu'un titre d'anticorps  $\geq 1/5$  est atteint dans 79 à 99 % (selon la souche de méningocoque)<sup>10</sup>. Il n'y a pas de différence selon que le schéma ait été concomitant aux vaccins de routine ou non. Cependant, une perte d'activité bactéricide est notée à 12 mois, ce pourquoi l'administration d'un booster à ce moment est indiquée, avec une bonne réponse à celui-ci<sup>11</sup>.

L'efficacité et la sécurité d'un schéma réduit à 2 injections lors de la primovaccination ont été évaluées dans une étude randomisée comparant 4 schémas de vaccination<sup>12</sup> : groupe 1 : 2½ - 3½ - 5 - 11 mois ; groupe 2 (schéma réduit) : 3½ - 5 - 11 mois ; groupe 3 : 6 - 8 - 11 mois ; groupe 4 : enfants de 2 à 10 ans avec 2 doses à 2 mois d'intervalle. Quel que soit le schéma, plus de 98 % des enfants avaient un titre d'anticorps  $> 1/4$  pour les antigènes fHbp, NadA et PorA. Cependant, l'activité bactéricide contre l'antigène NHBA était diminuée et insuffisante pour les groupes 1 et 2 (respectivement 59 % et 49 % en comparaison de 77 % dans le groupe 3 et 95 % dans le groupe 4).

Plus récemment, une méta-analyse sur l'immunogénicité et la sécurité du vaccin 4CMenB chez l'enfant et l'adolescent<sup>13</sup> a montré qu'entre 84 et 92 % des enfants atteignaient une séroconversion 30 jours après la primovaccination. Cependant, une dose de rappel était nécessaire chez l'enfant afin de prolonger la protection contre la souche M10713 (NHBA). Chez l'adolescent, l'immunité semble persister jusqu'à 6 mois après la vaccination (données limitées).

Chez l'adolescent de 11 à 17 ans, une étude chilienne a montré des taux d'immunisation entre 92 et 96 % après une dose. Après deux ou trois doses, un taux protecteur d'anticorps est atteint chez  $> 99$  % des sujets, que le schéma ait été 0 - 1, 0 - 6, 0 - 1 - 2, 0 - 1 - 6 ou 0 - 2 - 6 mois<sup>14</sup>.

Les données d'immunogénicité chez l'adulte sont moins nombreuses. Une étude de phase II portant sur un nombre limité de patients âgés de 18 à 50 ans en bonne santé a montré un taux de séroprotection élevé après une dose, encore renforcé après 2 et 3 doses du vaccin 4CMenB<sup>15</sup>. Aucune donnée n'est à ce jour disponible pour les adultes de plus de 50 ans, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Une étude serait engagée chez les patients atteints de déficit en complément ou présentant une asplénie<sup>16</sup>.

Il faut être prudent quant à l'extrapolation de ces données d'immunogénicité à l'efficacité du vaccin dans une population donnée. Contrairement aux antigènes polysaccharidiques, les antigènes protéiques obtenus par vaccinologie inverse peuvent varier dans leur séquence et leur niveau d'expression. Afin d'étudier l'efficacité du vaccin dans une population donnée, il est nécessaire de connaître la prévalence d'expression de ces antigènes vaccinaux ainsi que la proportion dans

laquelle ils sont exprimés dans cette population. C'est dans ce but qu'a été créé le MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*). Il s'agit d'un test ELISA quantitatif et qualitatif qui, appliqué aux souches de méningocoque B, quantifie l'expression des antigènes de surface couverts par le vaccin, avec projection de reconnaissance par les anticorps produits<sup>17</sup>. En Angleterre, où le vaccin est rentré dans le programme vaccinal en 2015, une étude démontre que 66 % des cas d'infection à méningocoque B étaient dus à des souches couvertes par au moins un des 4 antigènes vaccinaux (165/251 cas entre 2014 et 2015)<sup>18</sup>. Les souches positives au MATS étaient également plus virulentes, en accord avec la reconnaissance des antigènes utilisés pour le vaccin comme facteurs de virulence du méningocoque B. La disponibilité du MATS est cependant limitée à quelques laboratoires en Europe.

Un autre aspect essentiel de l'efficacité vaccinale concerne le portage pharyngé. On sait que celui-ci est un élément-clé dans la transmission. Un impact du vaccin sur ce portage permettrait donc une immunité de groupe, paramètre très important en santé publique. Une étude randomisée a comparé le portage du méningocoque B chez des jeunes étudiants anglais de 18 à 24 ans dans 3 groupes : (1) le premier (groupe contrôle) a reçu une vaccination contre l'encéphalite japonaise (Ixiaro®), (2) le second contre le méningocoque B (Bexsero®) et (3) le troisième contre les méningocoques ACWY (Menveo®). Au total, 5 frotis pharyngés ont été réalisés, l'un avant la vaccination et les 4 autres au cours de l'année post-vaccination.

Aucune différence de prévalence de portage du méningocoque B n'est notée un mois après la vaccination ; par contre, au-delà de 3 mois après la deuxième injection de Bexsero®, on constate une diminution du portage des méningocoques B, C, W et Y par rapport au groupe contrôle (18 % contre 21 %, OR 0,7 (0,6-0,9)). Le vaccin contre les sérogroupe ACWY montre également une diminution du portage par rapport au groupe contrôle, mais seulement pour les souches vaccinales alors que le Bexsero® semble offrir une protection croisée avec les autres souches de méningocoques. Au final, on aurait une diminution du portage pharyngé de 27 % avec le Bexsero® sur les souches BCWY<sup>19</sup>. Bien que modeste, cette réduction était significative.

Au-delà des études d'immunogénicité, on dispose également de quelques données sur l'efficacité clinique du vaccin. Au Canada, une campagne d'immunisation a été réalisée en 2014 dans une région du Québec particulièrement atteinte par le méningocoque B (incidence de 3,4/100.000 habitants par an entre 2006 et 2013). Entre 2014 et 2016, 82 % des résidents âgés de 2 mois à 20 ans y ont été vaccinés par le vaccin Bexsero®. Depuis le début de la campagne, aucun cas d'infection invasive à méningocoque n'a été rapporté dans le groupe des patients vaccinés tandis que deux cas ont été déclarés chez des adultes non vaccinés

ainsi que un cas chez un enfant non-vacciné ayant séjourné dans la région une semaine avant le début de sa maladie. Même si l'incidence globale d'infection invasive à méningocoque B a diminué dans toutes les régions du Canada en 2015-2016, une analyse multivariée a démontré une diminution significative de l'incidence dans la région concernée par la campagne de vaccination (RR 0,22, p = 0,04)<sup>20</sup>.

En Angleterre, le vaccin a été intégré en 2015 dans le calendrier vaccinal selon un schéma réduit à 2 injections (2 et 4 mois + 1 rappel à 1 an). Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la vaccination sur l'incidence des infections invasives à méningocoque B de septembre 2015 à juin 2016, en la comparant à l'incidence enregistrée au cours de la même période des quatre années précédant le début de la campagne de vaccination. Au total, 37 cas ont été diagnostiqués entre septembre 2015 et juin 2016 alors que la moyenne des années précédentes était de 74 cas/période correspondante. L'efficacité vaccinale était de 82,9 % (IC 24,1-95,2) contre tous les type de méningocoques B (réduction de risque relatif de 50 %, p = 0,0001)<sup>21</sup>.

## CO-ADMINISTRATIONS - EFFETS INDESIRABLES

Chez le nourrisson, le vaccin Bexsero® peut être administré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (*pertussis acellulaire*), l'*Haemophilus* de type B, l'hépatite B, la polio inactivé, le pneumocoque (Prévenar7®), la rougeole, rubéole, oreillons et la varicelle. Une pyrexie peut survenir dans 23 à 36 % des cas si le vaccin est administré seul et dans 51 à 61 % des cas pour les co-administrations avec les vaccins de routine<sup>10</sup>. Des réactions locales sont également présentes dans 53-67 % des cas. Pour limiter ces 2 effets indésirables, du paracétamol peut être administré en prophylaxie, combinant efficacité et absence d'interférence sur le vaccin<sup>22</sup>. D'autres effets secondaires fréquemment rapportés chez les nourrissons sont l'irritabilité (69-73 %), la somnolence (64-73 %), des pleurs inhabituels (52-60 %) et des changements dans les habitudes alimentaires (42-50 %)<sup>23</sup>. Le risque d'effets indésirables graves a été estimé à 5,4/1.000 individus dans une méta-analyse. Parmi ces effets secondaires graves potentiellement secondaires à la vaccination 4CMenB, les plus fréquents étaient des convulsions hyperthermiques (7 cas). Ont également été rapportés 3 cas d'arthrite et 3 maladies de Kawasaki. Ces effets secondaires graves étaient statistiquement plus fréquents que pour les vaccins de routine<sup>13</sup>.

Chez l'adolescent, on décrit essentiellement des réactions locales, des céphalées et des malaises. La fièvre est moins fréquente que chez le nourrisson<sup>14</sup>.

Il n'y a pas de données concernant la co-administration avec d'autres vaccins chez le nourrisson<sup>16</sup>, ni de données de co-administration chez les adolescents et les adultes.

## RECOMMANDATIONS BELGES ET SCHEMA VACCINAL

Un avis a été émis par le Conseil supérieur de la Santé (CSS) en Mars 2017<sup>16</sup>. Les conclusions qui ressortent de l'analyse sont :

1. Au vu des données actuellement disponibles, le CSS ne recommande pas le vaccin en routine chez le nourrisson ;
2. Pour les mêmes raisons et au vu de l'absence de données d'efficacité sur le portage, le CSS ne recommande pas non plus la vaccination systématique des adolescents ;
3. Le vaccin peut être administré pour une protection individuelle à partir de l'âge de 2 mois. Dans ce cas, il est conseillé de privilégier les individus appartenant aux tranches d'âge où l'incidence est la plus élevée (0-5 ans et 15-19 ans) ;
4. Le CSS recommande la vaccination chez les individus à haut risque d'infection invasive à méningocoque quel que soit leur âge (pas de données > 50 ans) : asplénie fonctionnelle ou anatomique, déficit du complément congénital ou acquis et déficit de l'immunité humorale.

Le schéma de vaccination recommandé en Belgique consiste en 3 doses lors de la primovaccination chez le nourrisson de moins de 6 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois. A partir de 6 mois, une primo-vaccination avec deux doses est recommandée et un rappel lors de la deuxième année (tableau).

### DISCUSSION

L'arrivée sur le marché belge d'un vaccin contre le méningocoque B constitue une " arme " supplémentaire dans la lutte contre les infections invasives à méningocoque.

Les résultats des études d'immunogénicité sont actuellement encourageants et le profil de sécurité du vaccin acceptable. Cependant, la place de la vaccination dans la population belge nécessite encore des clarifications en raison de nombreuses incertitudes persistantes.

Sur le plan épidémiologique, on assiste à une diminution spontanée de l'incidence des infections

invasives à méningocoque et ce pour tous les sérogroupes, y compris le B. Les raisons n'en sont pas connues à ce jour et on ne peut prédire l'évolution de l'épidémiologie dans les années à venir. Il reste également à déterminer si le vaccin permettrait une diminution supplémentaire du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques B.

Les études d'immunogénicité montrent que le MenC4B génère une bonne réponse immunitaire chez les enfants, les adolescents et les adultes. Cependant, on sait que l'expression des antigènes de surface vaccinaux et la proportion dans laquelle ils sont exprimés peuvent différer entre les différentes souches de méningocoque. Pour garantir l'efficacité vaccinale, le taux d'expression de ces antigènes par les souches de méningocoques d'une population donnée devrait être connu, ce qui n'est pas le cas actuellement en Belgique. Par ailleurs, la proportion de souches qui expriment en quantité suffisante ces antigènes vaccinaux pourrait varier dans le temps. L'introduction de la vaccination MenC4B pourrait également entraîner une sélection Darwinienne des souches exprimant peu ou pas ces antigènes.

L'effet du vaccin sur le portage pharyngé a été évalué dans une seule étude<sup>19</sup> sur une durée de 1 an. Une réduction modeste de l'incidence du portage a été démontrée de manière significative. Cependant, l'impact d'une telle réduction sur une population donnée est inconnu à l'heure actuelle. Des études supplémentaires sur ce point sont nécessaires pour préciser la place de la vaccination en particulier chez l'adolescent, car le portage pharyngé (élément clé de la transmission) est plus important dans ce groupe d'âge.

Enfin, une analyse coût-efficacité est un paramètre supplémentaire à prendre en compte si l'on considère la vaccination universelle du nourrisson. Le coût du vaccin est actuellement de 86,52 euros la dose. Une étude réalisée en Angleterre démontre que le vaccin pourrait être " cost-effective " seulement si le prix est inférieur à 4,5 euros<sup>24</sup>. L'évolution de l'épidémiologie, des connaissances sur l'impact du vaccin contre le portage pharyngé, des données d'efficacité avec un schéma réduit à deux injections et du prix du vaccin pourraient modifier ces analyses dans le futur.

**Tableau : Schéma de vaccinations recommandé par le Conseil supérieur de la Santé. (Référence : CSS. Avis du Conseil supérieur de la Santé. 2017)**

Age	Primovaccination	Intervalle entre les doses	Rappel
2-5 mois	3 doses	1 mois	12-15 mois
6-11 mois	2 doses	2 mois	1 dose au moins 2 mois après la dernière dose de la primovaccination
12-23 mois	2 doses	2 mois	1 dose 12-23 mois après primovaccination
2-5 ans	2 doses	2 mois	
11-19 ans	2 doses	1 mois	

## CONCLUSION

Au vu de l'état des connaissances actuelles, les données sont insuffisantes pour introduire la vaccination universelle du nourrisson par ce vaccin en Belgique. Par contre, ce vaccin peut être recommandé en protection individuelle, principalement lors des pics d'incidence chez les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans et les adolescents et en présence d'un déficit immunitaire. Son utilisation est également intéressante pour contrer des épidémies.

Enfin, il est nécessaire de suivre de près l'évolution de l'épidémiologie. Il sera dans un avenir proche très intéressant de suivre la situation en Angleterre où le vaccin est administré systématiquement à tous les nourrissons depuis 2015 et dont les premiers résultats sont encourageants.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 2:B3-9.
2. Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Sáfadi MA, Saha S *et al*. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1334-46.
3. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61.
4. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317-28.
5. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H *et al*. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
6. Sciensano. (Consulté le 02/05/18). Enquête de Santé. [Internet]. <https://his.wiv-isp.be>. 2018.
7. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(1):21-30.
8. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M *et al*. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287(5459):1816-20.
9. Andrews SM, Pollard AJ. A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):426-34.
10. Gossger N, Snape MD, Yu L-M, Finn A, Bona G, Esposito S *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*. 2012;307(6):573-82.
11. 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(4):e113-23.
12. Martínón-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY *et al*. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548-57.
13. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A *et al*. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):461-72.
14. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A *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 Lond Engl*. 2012;379(9816):617-24.
15. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):483-6.
16. Service public fédéral - Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. (Consulté le 02/05/18). Avis du Conseil supérieur de la Santé. [Internet]. <https://www.health.belgium.be>.
17. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine*. 2015;33(23):2629-36.
18. Parikh SR, Newbold L, Slater S, Stella M, Moschioni M, Lucidarme J *et al*. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):754-62.
19. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB *et al*. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9960):2123-31.
20. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;64(9):1263-7.
21. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C *et al*. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10061):2775-82.
22. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I *et al*. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):1993-2004.
23. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM *et al*. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):2005-14.
24. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ*. 2014;349:g7525.

**Correspondance :**

C. ROSSI  
CHU Ambroise Paré  
Service de Maladies infectieuses et tropicales  
Boulevard Kennedy, 27  
7000 Mons  
E-mail : [Camelia.rossi@hap.be](mailto:Camelia.rossi@hap.be)

Travail reçu le 2 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le  
1<sup>er</sup> juin 2018.