



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2023*

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Revue de littérature et méta-analyse sur l'utilisation du vaccin  
4CMenB (Bexsero®) en soins premiers chez l'enfant.**

Présentée et soutenue publiquement le 15/12/2023 à 16H au Pôle  
Formation  
**Par Louis DUBAR**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur** *Olivier ROBINEAU*

**Assesseur :**

**Monsieur le Docteur** *Ludovic WILLEMS*

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur** *Christophe BERKHOUT*

## Liste des abréviations

<b>4CMenB</b>	Vaccin Bexsero ou rMenB + OMV
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>CT</b>	Commission de Transparence
<b>EI</b>	Effets Indésirables
<b>EV</b>	Efficacité Vaccinale
<b>ECR</b>	Essai Comparatif Randomisé
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IIM B</b>	Infection Invasive à Méningocoque B
<b>IV</b>	Impact Vaccinal
<b>MA</b>	Méta-Analyse
<b>MAPI</b>	Manifestations Post-vaccinales Indésirables
<b>MATS</b>	<i>Meningococcal Antigen Typing System</i> = Système de typage des antigènes méningococciques
<b>MDO</b>	Maladie à Déclaration Obligatoire
<b>MGT</b>	Moyenne Géométrique des Titres d'anticorps
<b>MenB</b>	Méningocoque du sérogroupe B
<b>MenC</b>	Méningocoque du sérogroupe C
<b>MenW</b>	Méningocoque du sérogroupe W
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PNV</b>	Programme National de Vaccination
<b>RL</b>	Revue de Littérature
<b>TRI</b>	Taux de Rapport d'Incidence
<b>TR Ia</b>	Taux de Rapport d'Incidence ajusté
<b>VR</b>	Vaccins de Routine

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>11</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>16</b>
<b>1 Immunogénicité du 4CMenB</b> .....	<b>19</b>
1.1 Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité et d'estimation la couverture vaccinale du 4CMenB .....	19
1.2 Résultats cliniques d'immunogénicité du 4CMenB .....	20
1.2.1 Choix du vaccin .....	20
1.2.2 Primovaccination à 3 doses avec dose de rappel .....	21
1.2.3 Primovaccination à 2 doses et rappel.....	21
1.2.4 Persistance de l'immunité et rattrapage vaccinal .....	22
1.3 Co administration du 4CMenB.....	23
1.3.1 DTaP/IPV/Hib/HepB + vaccin PCV 7 .....	23
1.3.2 DTaP/IPV/Hib/HepB + PCV 13 .....	24
1.3.3 PCV 13 et PHiD-CV .....	24
1.3.4 MenC.....	24
1.3.5 Men ACWY.....	24
1.3.6 Vaccin ROR et RORV.....	24
1.3.7 Rotavirus .....	24
1.4 Résultat d'une méta-analyse sur l'immunogénicité du 4CmenB .....	25
1.5 Résumé des données cliniques d'immunogénicité .....	25
<b>2 Innocuité, tolérance et réactogénicité de 4CMenB</b> .....	<b>26</b>
2.1 Données cliniques du 4CMenB.....	26
2.1.1 Réactions systémiques .....	26
2.1.2 Réactions locales .....	27
2.1.3 Risque cumulatif entre l'administration concomitante ou séparée du 4CMenB.....	27
2.1.4 Utilisation du paracétamol prophylactique .....	27
2.1.5 Résultats d'une méta-analyse .....	28
2.2 Données de surveillance et d'observation post-commercialisation de 4CmenB.....	28
2.2.1 Manifestations post vaccinale indésirables (MAPI) .....	28
2.2.2 Utilisation du paracétamol en vie réelle .....	31
<b>3 Données d'implémentation et efficience du 4CMenB</b> .....	<b>32</b>
3.1 Méthodes d'évaluation de l'efficacité vaccinale et l'impact vaccinal .....	32

3.1.1	Définition .....	32
3.1.2	Méthode de dépistage de cohorte .....	33
3.1.3	Régression de Poisson .....	33
3.1.4	Etude cas témoin appariée.....	33
3.2	Résultats principaux des études observationnelles post homologation .....	33
3.2.1	Au Royaume-Uni .....	33
3.2.2	En Italie .....	35
3.2.3	En Espagne.....	36
3.2.4	Au Portugal .....	36
3.3	Comparaison des résultats des études observationnelles .....	37
3.3.1	Méta-analyse sur l'efficacité vaccinale .....	37
3.3.2	Méta-analyse d'études cas témoin .....	38
3.3.3	Impact vaccinal et réduction du taux d'incidence (TRI) .....	38
3.3.4	Durée de la protection vaccinale en vie réelle .....	38
	<b>Discussion .....</b>	<b>39</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>50</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>59</b>
	Annexe 1 : Répartition géographique des différents sérogroupe méningococciques .....	59
	Annexe 2 : Proportion des cas d'IIM par sérogroupe .....	59
	Annexe 3 : Létalité des IIM par groupe d'âge et par sérogroupe.....	60
	Annexe 4 : Echelle de Newcastle-Ottawa (70).....	61

## RESUME

**Introduction** : Le 4CMenB (Bexsero®) a obtenu une AMM européenne en 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives au méningocoque B. En France, en 2014, la HAS avait émis un avis défavorable, qui a été révisé en 2021.

**Matériel et méthode** : La littérature publiée entre 2010 et 2023 sur l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité du 4CmenB a été examinée. 346 publications ont été identifiées. Les données ont été rassemblées à partir de 22 études cliniques, 2 études de regroupement dont 1 méta-analyse, 16 études réelles, 17 revues et 3 avis d'organismes compétents. Cinq études ont été incluses dans une analyse quantitative de type méta-analyse.

**Résultats** : D'après plusieurs essais contrôlés randomisés, un schéma de primovaccination à deux doses de 4CMenB était immunogène. Une dose de rappel était toutefois nécessaire, permettant une persistance de l'immunité 24 à 36 mois après la dernière dose. Les études cliniques puis les études observationnelles ont démontré la sécurité du 4CmenB, avec cependant une réactogénicité augmentée, que l'administration de paracétamol permettait de prévenir. La coadministration avec les vaccins de routine étaient également sûre et immunogène. Les études en vie réelle évaluant l'efficacité vaccinale dans les pays européens sont rassurantes, malgré certaines limites, en raison du faible nombre de cas d'infection invasive à méningocoque B.

**Conclusion** : Le 4CmenB est un vaccin innovant, sécuritaire et efficace pour la protection directe des nourrissons et jeunes enfants.

## INTRODUCTION

### Définitions

La maladie méningococcique est causée par le diplocoque gram-négatif, *Neisseria meningitidis*. Cette bactérie est un colonisateur nasopharyngé asymptomatique courant qui peut rarement conduire à une maladie invasive sous forme de méningite ou de bactériémie. Six sérogroupes (A, B, C, W, X et Y) sont responsables de la majorité des infections invasives à méningocoques (IIM). Le risque de maladie est plus élevé dans certains groupes de population, notamment les nourrissons. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité importantes associées aux maladies à méningocoques, celles-ci restent une menace sanitaire mondiale que la vaccination permet de mieux prévenir (1).

### Contexte historique du vaccin 4CMenB (Bexsero®)

Des vaccins de nature polysaccharidique étaient disponibles depuis les années 1970 et 1980 contre plusieurs sérogroupes, notamment A, C, Y et W. En revanche, le développement de vaccins de ce type pour le séro groupe B n'était pas envisageable : d'une part, en raison de la similitude antigénique des composants de la capsule polysaccharidique B avec des structures présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain exposant au risque théorique de réaction auto-immune (2) et d'autre part, le vaccin devait tenir compte des niveaux élevés de diversité antigénique, de la variabilité des types et de l'expression des antigènes pour conférer une large protection contre le Méningocoque B (MenB). Pour surmonter ces problèmes, des vaccins ciblant des protéines de la bactérie (et non des polysaccharides) ont été élaborés en utilisant une vaccinologie inverse basée sur le séquençage du génome entier. Ils comportaient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche : Factor H Binding Protein (fHBP), Neisserial Adhesin A (NadA) et Neisseria Heparin Binding Antigen (NHBA) et l'Outer Membrane Vesicle (OMV) du vaccin néozélandais MeNZB spécifique de la souche NZ98/254, dont l'antigène dominant est la protéine PorA P1.4

Le 4CMenB a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B. Par la suite le 4CMenB s'est vu accorder une AMM actualisée en 2018 permettant une simplification du schéma vaccinal avec une primovaccination à 2 doses au lieu de 3 précédemment. Le schéma posologique actuel en France, chez le nourrisson est une primovaccination avec 2 doses entre 2 et 5 mois avec un intervalle de 2 mois minimum, et une dose de rappel entre l'âge de 12 à 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la dose de primovaccination et le rappel (2+1) (2).

### Données épidémiologiques des souches méningococciques

#### **1. Dans le monde**

Les maladies à méningocoques sont présentes dans le monde entier. Les tendances épidémiologiques et les sérogroupes varient selon la localisation géographique (*Annexe 1*).

En Afrique subsaharienne le séro groupe A a toujours été prédominant, mais depuis l'introduction de campagnes de vaccination les IIM ont évolué vers des sérogroupes autres que A.

Aux États-Unis et au Canada, les sérogroupes B, C et Y sont les principales causes de maladie.

En Europe, les sérogroupes B et C prédominent. Ce dernier montre un déclin depuis l'introduction de la vaccination polysidique conjuguée contre le séro groupe C. Par ailleurs, on note dans certains pays européens une augmentation des sérogroupes Y et W (1).

#### **2. En France**

En France, en 2019, 459 cas d'IIM ont été déclarés, dont 449 pour lesquelles le séro groupe avait été caractérisé : 240 (53 %) cas correspondaient au séro groupe B, c'était le groupe majoritaire. La proportion était stable par rapport aux années précédentes. Le taux de déclaration était de 0,36 pour 100 000 habitants pour les IIM B, assez stable depuis 2014, mais plus faible qu'au cours de la période 2003-2011. Le nombre de cas d'IIM C avait diminué contrairement au IIM W qui avait tendance à augmenter (*Annexe 2*).

En 2019, 55 (12 %) décès ont été rapportés aux IIM et 24 personnes ont subi des séquelles précoces. La létalité était la plus faible pour le séro groupe B (7 %) par rapport aux autres sérogroupe (Annexe 3).

La distribution des sérogroupe varie selon la classe d'âge : chez les nourrissons et les enfants, plus de 70 % des cas étaient imputés au séro groupe B.

Concernant les IIM B chez les nourrissons âgés de moins d'un an, le nombre de cas était assez stable depuis 2014 : 40 à 45 IIM et entre 1 et 5 décès par an (2).

### Rationnel de l'étude

En 2022, Le 4CMenB a été enregistré dans 45 pays, dont 33 le recommandaient cliniquement et dix l'ont inclus dans leur programme national de vaccination (PNV) (3).

Le Royaume-Uni a recommandé la vaccination de tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus en septembre 2015 avec 4CMenB sur la base de son innocuité et de immunogénicité et à la suite d'une évaluation réalisée par le « *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* » (JCVI), qui comprenait une évaluation économique (4).

En France, respectivement en 2013 et en 2014, le haut conseil de santé publique (HCSP) et la haute autorité de santé (HAS) ne recommandaient pas l'utilisation du vaccin 4CMenB dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention d'infection invasive au méningocoque B chez le nourrisson. Ces avis se fondaient en partie sur l'absence de données cliniques d'efficacité, sur un schéma vaccinal trop lourd (3+1) et sur une durée de séroprotection limitée (5,6). Désormais nous disposons de données en vie réelle dans différents pays et la HAS a publié le 3 juin 2021 une recommandation vaccinale de tous les nourrissons avec le schéma vaccinal simplifié (3, 5 et 12 mois) (2).

### Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'efficience du 4CMenB chez le nourrisson. L'objectif secondaire était de comprendre l'évolution des recommandations de la HAS émises en 2014 puis en 2021. Cela pourrait permettre d'apporter des arguments aux médecins généralistes dans leur proposition vaccinale du 4CMenB à une patientèle face à une hésitation vaccinale.



## MATERIELS ET METHODES

### Type d'étude

Cette revue de la littérature et méta-analyse, ont été menées en se basant sur les critères méthodologiques de l'élaboration d'une revue systématique PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (7).

### Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité ont été définis par le modèle PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study*).

### Type de participants

La population cible était les enfants de moins de 6 ans, éligibles à la vaccination par le 4CMenB réalisées entre 2 et 24 mois.

### Type d'intervention

L'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'efficience de la vaccination par 4CmenB chez les nourrissons de 2 à 24 mois dans la prévention des infections invasives à méningocoque du sérogroupe B.

### Mesures des résultats

Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'efficience du 4CmenB. Une analyse qualitative puis une analyse quantitative ont été réalisées.

Les critères de jugement secondaire étaient l'évaluation de l'efficacité ou immunogénicité et de la sécurité du 4CMenB selon une analyse qualitative.

Concernant l'efficience, une analyse qualitative des études et revues a été effectuée. Puis, une méta-analyse a été réalisée sur les études fournissant des données en vie réelle d'efficacité post-homologation.

Concernant la sécurité, ont été incluses les études et revues s'intéressant aux effets indésirables du 4CMenB, la tolérance de sa coadministration avec les vaccins de routine ainsi que les données de pharmacovigilance disponibles depuis son homologation dans certains pays.

Concernant l'efficacité, ont été incluses les études et revues s'intéressant à l'immunogénicité du 4CMenB administrés seul ou coadministrés avec les vaccins de routine, ainsi que la persistance de la réponse immunitaire.

### Types d'études

Les études incluses étaient : les essais comparatifs randomisés (ECR) ; Les études observationnelles à grande échelle prospectives et rétrospectives ; les études de cohorte et cas/témoin en y ajoutant les revues systématiques et méta-analyses pour les données qualitatives.

### Sources d'information et recherche documentaires

L'exploration des bases de données a été effectuée avec les moteurs de recherche suivants : MEDLINE, via Pubmed, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Central Register Of Controlled Trials), et Google Scholar.

La recherche des enregistrements parus entre 2010 et septembre 2023 sans restriction de langage reposait sur un algorithme utilisant les termes MESH suivants : *(4CmenB OR Bexsero OR multicomponent meningococcal serogroup B vaccine OR rMenB + OMV) AND (Immunogenicity OR efficacy OR effectiveness OR safety OR adverse event OR implementation) AND (children or infant) NOT gonorrhoea NOT adolescent NOT menb-fhbp NOT trumenba.*

### Procédure et sélection des études

Les critères d'exclusion étaient : les études sur les autres types de vaccin contre le méningocoque B, les études chez l'adolescent et l'adulte, les études concernant le potentiel effet de 4CmenB sur *Neisseria gonorrhoea* et les articles concernant le rapport coût/efficacité.

Le processus de sélection des études a été documenté dans un organigramme PRISMA.

### *Données qualitatives*

Les données qualitatives ont été exploitées principalement à partir d'études cliniques et observationnelles, de revues de la littérature et d'une méta-analyse.

Pour l'analyse de l'efficacité du 4CmenB : 5 revues de littérature et l'avis d'un organisme (HAS) ont permis de décrire les méthodes d'évaluation. Les résultats d'immunogénicité ont été déterminés grâce à trois revues, 12 essais contrôlés randomisés (ECR) de phase II ou III et six essais de suivi ou d'extension. Enfin les données de coadministration du 4CmenB se sont appuyés sur une revue et neufs ECR.

Pour l'analyse de la sécurité de la tolérance du 4CmenB, ont été inclus, deux revues de littérature, huit ECR, une méta-analyse, huit études observationnelles prospectives et une étude observationnelle rétrospective.

Une méta-analyse a été incluse et a fourni des résultats d'immunogénicité et de sécurité.

Enfin pour l'analyse qualitative de l'efficacité, quatre revues de littérature et huit études observationnelles ont été incluses.

### *Données quantitatives*

Les données quantitatives ont été analysées à partir d'études observationnelles à grande échelle. Les études éligibles répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- (1) Etude observationnelle de cohorte non randomisée ou étude cas témoin, avec groupe témoin représenté par des personnes non vaccinées.
- (2) Exposition définie par la vaccination par le 4CmenB chez l'enfant.
- (3) Résultat évalué par la maladie, quelle que soit la symptomatologie et la gravité.
- (4) La déclaration de l'efficacité vaccinale (EV) pour un schéma vaccinal complet, avec l'intervalle de confiance (IC).

Une première MA a mis en comparaison deux études de cohorte non randomisées et une étude cas témoin à partir de résultats d'EV.

Une deuxième MA a comparé trois études cas-témoin à partir de valeurs d'odds ratio (OR). Cette variable estimant un risque relatif est utilisée dans les études où l'évènement (ici l'IIM B) est rare.

### Evaluation du risque de biais

Le choix des études a été réalisé grâce à un outil standard d'évaluation du risque de biais, selon le cadre de référence GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (8).

Pour évaluer la qualité des études de cohorte et cas-témoin, l'échelle de Newcastle-Ottawa a été utilisée afin d'évaluer les paramètres suivants : sélection des groupes, comparabilité des groupes et la vérification de l'exposition ou des résultats. Les scores attribués allant de 0 à 9, les études ayant au minimum 7 étoiles ont été définies comme présentant un faible risque de biais (9).

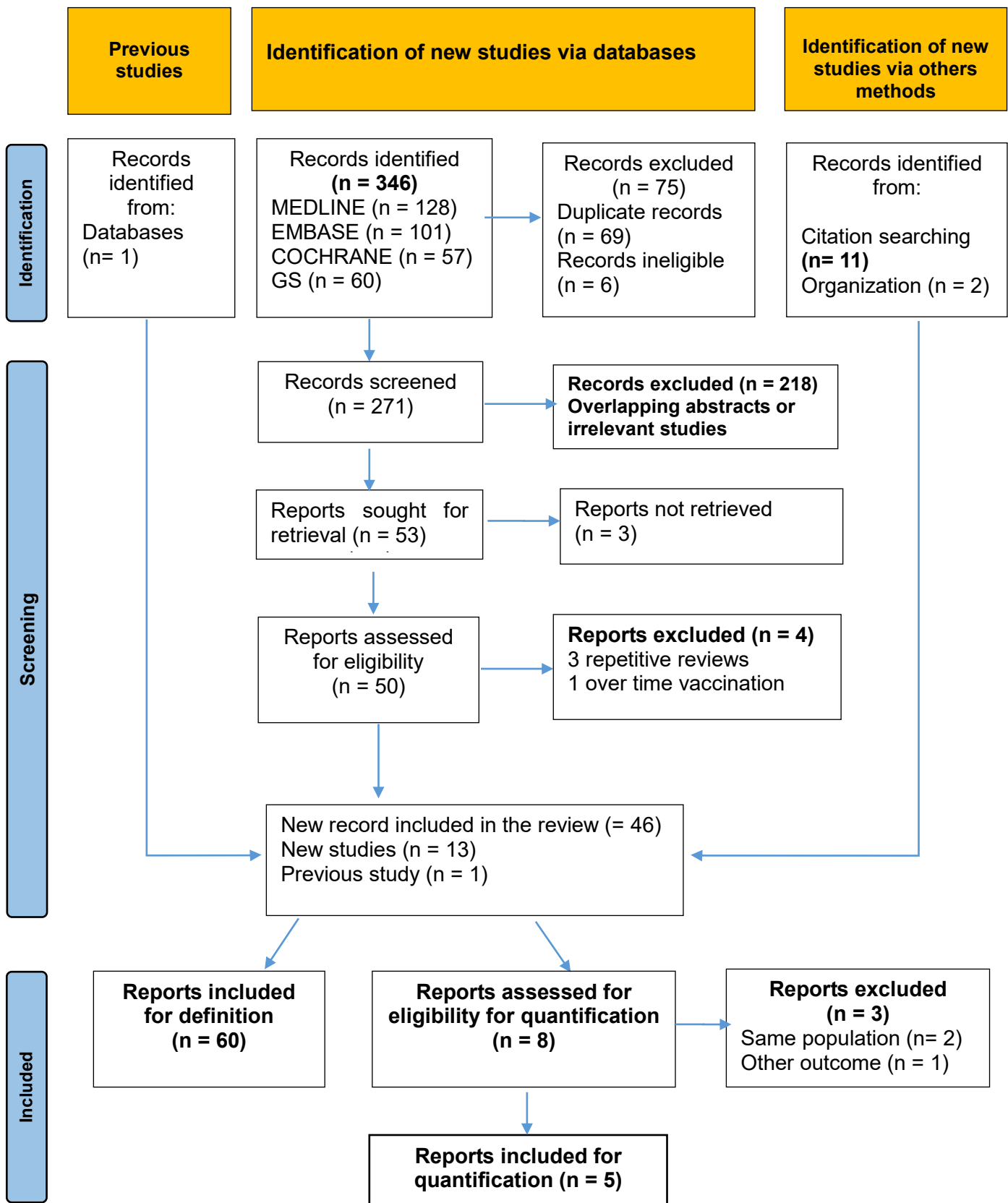
### Présentation des résultats

#### *Données qualitatives*

Les résultats des principales études concernant l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité ont été collectés et présentés sous la forme d'un tableau récapitulatif. Le tableau a été structuré en fonction du domaine de résultat, dans lequel les études ont été menées. Les premiers auteurs, la conception, les schémas vaccinaux, le nombre de participant et les mesures de résultats ont été rapportés pour chaque étude. Les résultats décrits se sont basés sur un intervalle de confiance de 95%.

#### *Données quantitatives*

Les résultats ont été collectés et comparés à l'aide de l'outil Review Manager. Toutes les mesures binaires publiées du résultat principal ont été incluses dans un tableau Microsoft Excel®. Les études incluses dans la méta-analyse sont résumées dans le tableau 1. Aucune mesure non publiée n'a été recherchée. Les mesures extraites des études ont été importées dans Cochrane Review Manager 5.3® pour calculer la taille de l'effet et l'erreur standard. La variance inverse générique a été utilisée, en ajustant la direction de l'effet (c'est-à-dire augmentation ou diminution). L'odds ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95 % (IC95) ont été calculés à l'aide d'effets aléatoires dans le contexte d'une différence importante de poids entre les études. L'hétérogénéité a été calculée à l'aide de la statistique  $I^2$  et de  $\text{Chi}^2$  d'hétérogénéité. Le résultat est présenté sous forme de diagramme en forêt (*Forest-plot*).



\*GS = Google Scholar

## RESULTATS

Au total, 346 publications ont été identifiées, dont 293 ont été exclues en raison d'études non pertinentes, de doublons ou ne répondant pas aux critères d'inclusion. Parmi les 53 études restantes, et après une relecture complète de tous les articles : sept ont été exclus en raison d'un critère de jugement non pertinent (n= 1), ou en raison de l'absence de données nouvelles (n = 3), ou du fait de données non exploitables (n = 3). En plus de ces 43 publications, 14 autres publications ont été incluses dans l'analyse primaire via d'autres sources. 60 articles ont été inclus dans l'analyse qualitative. Huit études étaient éligibles pour l'analyse quantitative et la méta-analyse. Deux ont été exclues en raison de la sélection d'une population identique à deux autres études similaires et une étude a été exclu en raison d'un critère de jugement principal non adapté.

Du fait de la faible incidence des IIM B, il n'était pas possible d'effectuer d'études cliniques à grande échelle concernant le 4CMenB. Ce vaccin a été homologué sur la base de son innocuité et de son immunogénicité. Depuis 2015, le vaccin fait partie du programme national de vaccination du Royaume-Uni selon un schéma 2 +1 (2, 4 + 12<sup>e</sup> mois). Il a été ajouté au fur et à mesure dans différents pays avec des schémas posologiques différents.

Une revue de la littérature a été effectuée sur les différentes études s'intéressant à l'immunogénicité, la réactogénicité et l'efficacité vaccinale du 4CMenB avant et après son homologation (*tableau 1*).

Etudes (Références)	Design de l'étude	Schéma vaccinal du 4CMenB	Effectif (n=)	Lieu	Critères d'évaluation
<b>Etudes cliniques de phase II</b>					
<i>Findlow et al</i> (10) (NCT00381615)	Comparative Randomisée	3 doses 2, 4, 6 mois + co administrations VR1 +/- rappel à 12 mois	147	Royaume-Uni	Immunogénicité et innocuité du 4CmenB
<i>Snape et al</i> (11) (NCT01027351)	Suivi		113		
<i>McQuaid et al</i> (12)	Extension de l'étude NCT01027351	Gp : 2, 4, 6, 12 et 40 mois	16		
		Gp : 12, 40 42 mois	5		
		Gp : rattrapage 40, 42 mois	29		
		Gp rattrapage 60, 62 mois	45		
<i>Snape et al</i> (13,14) (NCT00433914) (NCT01026974)	Non comparative Simple aveugle	2 doses à 6 et 8 mois et rappel à 12 mois	60		
	Suivi		120		
<i>McQuaid et al</i> (15)	Extension NCT00433914, NCT01026974	Gp 6, 8, 12, 40 mois	14		
		Gp rattrapage 40, 42 mois	41		
		Gp rattrapage 60, 62 mois	35		

Gosger et al (16) (NCT00721396)	Multicentrique Comparative Randomisée	3 doses à 2, 3, 4 mois +/- co administration VR1 vs 3 doses à 2, 4, 6 mois +/- co administration VR1	1885	Europe	Immunogénicité et innocuité du 4CmenB
Snape et al (17) (NCT00944034)	Suivi NCT00721396	Dose de rappel à 12, 18 ou 24 mois	1588	Europe	
Iro et al (18) (NCT01717638)	Extension NCT00721396, NCT00944034	Dose supplémentaire à l'âge de 4 ans	468	Europe	
Davis et al (19) (NCT02482636)	Multicentrique Comparative Randomisée	Schéma 2+1 (2, 4 et 12 mois) vs Schéma 1+1 (3, 12 mois) +/- PCV13	213	Royaume-Uni	Persistance de l'immunité
Esposito et al (20) (NCT00937521)	Multicentrique, comparative, randomisée, partiellement simple aveugle	3 doses 2, 3, 4 mois (avec des teneurs en OMV différentes) + VR1 et 1 dose de rappel à 12 mois +/- paracétamol prophylactique	1 137	Europe + Chili et Argentine	Immunogénicité et innocuité + effet du paracétamol
Prymula et al (21)			558		
<b>Etudes Cliniques de phase III</b>					
Vesikari et al (NCT00657709) (NCT00847145) (22)	Multicentrique Comparative Partiellement simple aveugle	3 doses 2, 4, 6 mois +/- co administration VR1	3630	Europe	Immunogénicité et innocuité du 4CmenB et autres vaccins
	Suivi	Dose de rappel à 12 mois +/- co administration VR2 et 1 <sup>ères</sup> doses à 12, 14 mois ou 13, 15 mois +/- VR2	1555		
Vesikari et al (NCT01139021) (23)	Extension	Gp 1 : 2, 4, 6 et 12 +/- VR2 Gp 2a : 13, 15 et 27 Gp 2b : 12, 14 + RORV et 26 Gp 3 : 24 + 26 (sujets naïfs)	Gp 1: 304 Gp 2a: 67 Gp 2b: 18 Gp 3: 107	Europe	
Safadi et al (24,25) (NCT01339923)	Multicentrique Comparative Randomisée	2 doses 3, 5 mois +/- MenC +/- PHiD-CV + rappel à 12 mois	251	Brésil	
	Analyse post Hoc		213		
Chiu et al (26) (NCT02173704)	Multicentrique Comparative Randomisée	Schéma 3 + 1 (2, 4, 6 et 12 mois) +/- VR1 et PCV 13	225	Taiwan	
Macias et al (27) (NCT02106390)	Multicentrique Comparative Randomisée	3 doses 3, 5, 7 mois + rappel 13 mois +/- MenACWY (3, 5, 7 et 13 mois)	750	Mexique Argentine	
Martinon-Torres et al (28,29) (NCT01339923) (NCT01894919)	Multicentrique Comparative Randomisée	Gp 1 (3 +1) : 2 <sup>1/2</sup> , 3 <sup>1/2</sup> , 5 mois Gp 2 (2+1) : 3 <sup>1/2</sup> , 5 mois Gp 3 (2+1) : 6 et 8 mois + rappel à 11 mois Gp 4 : 2 doses de rattrapage à 2 mois d'intervalle chez enfants entre 2 et 10 ans.	754 nourrissons 404 enfants 2-5a : 100 6-10a : 295	Brésil Pérou Europe	
	Extension	1 dose de rappel entre 24 et 36 mois après la vaccination			
<b>Autres études cliniques</b>					
Valente Pinto et al (30) (NCT02080559)	Monocentrique Comparative Randomisée	Gp 1 : 2 doses 2, 4 mois + VR1 et 1 dose de rappel à 12 mois + VR2 Gp 2 : 2 doses 6, 8 mois + 1 dose de rappel à 13 mois	187	Royaume-Uni	Immunogénicité et innocuité d'un calendrier réduit du 4CmenB
Rajan et al (ISRCTN85819697) (31)	Monocentrique Randomisée	Hex-V + 4CmenB (2, 4, 12) Vs Hex-IH (2, 4, 12)	194	Royaume-Uni	Non infériorité Hex-V vs Hex-IH associé 4CmenB
<b>Analyses groupées</b>					
Zafack et al(32) (NCT00721396) (NCT00721396) (NCT00847145)	Analyse groupée de 3 essais multicentriques	4CmenB + VR (calendriers multiples) +/- VR1et VR2	5026	Europe	Immunogénicité et innocuité
O'Ryan et al (33) (NCT00721396)	Multicentrique Comparative Randomisée	4CmenB + Vaccin contre le rotavirus	303	Europe	Immunogénicité et innocuité

<i>Flacco et al</i> (34)	Méta-analyses sur l'immunogénicité et la sécurité de 4CmenB : 18 essais inclus (10 essais randomisés et 8 essais d'extension de suivi) Schémas posologiques multiples (14 études concernant les nourrissons / enfant et 4 études concernant les adolescents)			Immunogénicité et innocuité	
<b>Etudes observationnelles</b>					
<i>Hall et al</i> (35) (11THIN028)	Analyse de série de cas autocontrôlé 2015-2018	2 + 1 (3, 5 + 12m) avec VR	107 231 enfants de 1 à 18 mois	Royaume-Uni	Evaluer la sécurité du 4CmenB
<i>Bryan et al</i> (36)	Surveillance prospective 2015-2017		1.29M d'enfants de 2 à 18 mois		
<i>Stefanizzi et al</i> (37)	Surveillance prospective 2014-2019	3 + 1 avec VR	807 446 doses (âge médian 30m)	Italie (Pouilles)	
<i>Parikh et al</i> (38)	Méthode de dépistage (2011-2016)	2 + 1 (2, 4, 12) avec VR	37 cas de MenB	Royaume-Uni	Evaluer l'efficacité vaccinale et l'impact vaccinal du 4CmenB
<i>Ladhani et al</i> (39)	Méthode de dépistage (2015-2018)		58 cas de MenB		
<i>Argante et al</i> (40)	Modèle de régression de Poisson (2015-2018)				
<i>Azzari et al</i> (41)	Méthode de dépistage (2014-2018)	3 + 1 (2, 4, 6 + 12-13m)	4 cas de MenB	Toscane	
		2 + 1 (7, 9 + 15m)	7 cas de MenB	Vénétie	
<i>Lodi et al</i> (42)	Méthode de dépistage (2006-2020)	Schémas posologiques variés 2 + 1 ou 3 + 1	103 cas de MenB	Italie 3 régions	
	Etude cas témoin (2014-2020)		26 cas MenB 52 témoins	Italie 6 régions	
<i>Castilla et al</i> (43)	Etude cas témoin (2015-2019)	2 + 1 (2, 4m + entre 12 et 15m)	243 cas MenB 972 témoins	Espagne	
<i>Rodrigues et al</i> (44)	Etude cas témoin (2014-2019)	2 + 1 (2, 4/5 + 12m)	69 cas MenB 142 témoins	Portugal	
<i>Mensah et al</i> (45)	Surveillance prospective 2015-2021	2 + 1 (3, 5 et 12m) avec VR	371 cas de MenB enfants <5 ans	Royaume-Uni	Effet de la vaccination sur la gravité de la maladie MenB

**Tableau 1 : Les principales études s'intéressant à l'efficacité et à la sécurité du 4CmenB chez les nourrissons et l'enfant depuis 2009.**

Au stade de la primo vaccination : les vaccins de routine (**VR1**) sont DTaP-IPV-Hib-HepB (Infanrix-Hexa®, GSK) + PCV7 (Prevenar®, Wyeth Pharmaceuticals ou Prevenar®, Pfizer)

Au stade du rappel : le vaccin de routine est RORV (**VR2**), (Priorix-Tetra®, GSK).

**4CmenB** : vaccin à quatre composants contre le méningocoque du sérotype B

**DTaP-IPV-Hib-HepB**, vaccin combiné hexavalent : diphtérie tétanos, coqueluche-polio inactivé-Haemophilus influenzae type b-hépatite B (Infanrix-Hexa®, GSK, GlaxoSmithKline)

**MenC-C**, vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C (Menjugate®, GSK)

**MenACWY-CRM**, vaccin quadrivalent contre les méningocoques du groupe A, C, W et Y (Menveo®, GSK)

**RORV**, vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle ;

**PCV7**, vaccin conjugué antipneumococcique, 7 valences

**PCV13**, vaccin conjugué antipneumococcique, 13 valences

**PHiD-CV**, vaccin antipneumococcique non typable Haemophilus influenzae conjugué protéine D

**Rotavirus**

**Hex-V**: vaccin hexavalent **DTaP-IPV-Hib-HepB** (Vaxelis®, MSD France)

**Hex-IH**: vaccin hexavalent **DTaP-IPV-Hib-HepB** (Infanrix®, GSK)



# 1 Immunogénicité du 4CMenB

## 1.1 Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité et d'estimation la couverture vaccinale du 4CMenB

L'immunogénicité a été estimée grâce à la détermination de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA) en utilisant quatre souches méningococciques de sérogroupe B de référence exprimant chacune l'un des composants antigéniques présents dans 4CMenB : la souche 44/76 pour l'antigène fHbp, la souche 5/99 pour l'antigène NadA, la souche M10713 pour l'antigène NHBA et la souche NZ98/254 pour l'antigène PorA (6). Cette méthode validée par l'OMS a été utilisée comme base pour l'homologation des vaccins glycoconjugués (A, C, W, Y) (46). Un taux d'hSBA > 1/4 était considéré comme assurant une protection contre l'infection à méningocoque. Dans certaines études cette méthode était complétée par l'évaluation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT).

Déterminer la proportion de souches MenB en circulation qui seraient tuées par 4CMenB nécessiterait toutefois des tests hSBA contre un large panel de souches invasives et, par conséquent, de grands volumes de sérum et de complément, en particulier chez les nourrissons. Un système de typage des antigènes méningococciques (MATS) a été développé pour prédire la couverture des souches par 4CMenB à partir d'isolats de méningocoques, indépendamment des sérums humains. MATS combine le géotypage de PorA avec trois tests immuno-enzymatiques (ELISA) pour fHbp, NHBA et NadA, qui quantifient dans les souches de méningocoque l'expression relative et la réactivité croisée des variantes antigéniques avec les anticorps induits par le vaccin (47).

En raison du grand nombre de souches du sérogroupe B en circulation, le test MATS a été appliqué à des souches isolées en fonction de l'épidémiologie de chaque pays. La couverture estimée des souches se situaient entre 66 et 91 % (85 % en France) (48). Cependant ces prédictions peuvent sous-estimer la couverture des souches, car la méthode est basée sur des antigènes uniques et ne tient pas compte des effets synergiques des anticorps dirigés contre différents antigènes (49,50).

A noter que cette méthode nécessite une mise en culture et ne peut pas prédire la couverture pour les cas confirmés par PCR.

Ainsi une nouvelle technique, le système de typage génétique des antigènes méningococciques (gMATS), contourne cette limitation en prédisant la couverture vaccinale à l'aide des séquences génétiques des antigènes. Mais comme le MATS, le gMATS sous-estime également la couverture vaccinale des souches. (46)

## **1.2 Résultats cliniques d'immunogénicité du 4CMenB**

Les données d'immunogénicité appuyant l'homologation du 4CMenB chez le nourrisson ont été examinées par O'Ryan *et al* dans un article de revue sur le développement clinique du 4CmenB (33), puis plus récemment dans des revues réalisées par Toneatto *et al* (51) et Rappuoli *et al* (52).

### **1.2.1 Choix du vaccin**

Deux études de phase II ont tout d'abord été menées en parallèle chez des nourrissons britanniques. Elles ont évalué l'inclusion de l'OMV en comparant des groupes ayant reçu des doses de 4CmenB (r-MenB + OMV) ou de r-MenB seul, selon différents calendriers de vaccination et avec l'administration concomitante de vaccins de routine (VR) : l'étude *V72P6* menée par Findlow *et al* (10) chez 147 nourrissons de 2 mois en bonne santé qui ont reçu du 4CmenB ou rMenB à 2, 4, 6 et 12 mois ; l'étude *V72P9* menée par Snape *et al* (13) chez 60 nourrissons plus âgés, qui ont reçu des doses de 4CMenB ou r-MenB à 6, 8 et 12 mois. Dans les groupes 4CmenB, 74 à 100 % ont obtenu des titres d'hSBA  $\geq 1/4$  après 2 doses et 85 à 100 % après 3 doses contre les souches indicatrices fHbp, NadA et PorA. Le 4CmenB était plus immunogène que r-MenB seul. Dans les études de suivi (11,14), tous les sujets ont répondu de manière anamnétique à une dose de rappel de 4CMenB, avec une réponse supérieure au r-MenB.

Un autre essai comparatif randomisé (ECR) de phase II rapporté par Esposito *et al* (20), et publié en 2014, a évalué les effets de la variation de la teneur en OMV et en protéines sur l'immunogénicité et la réactogénicité du 4CmenB. Six formules ont été étudiées chez 1 137 nourrissons. La diminution ou la suppression de la teneur en OMV a réduit la réactogénicité du 4CmenB mais a eu un impact négatif considéré comme inacceptable sur l'immunogénicité.

Une évaluation plus approfondie chez les nourrissons a été réalisée dans différentes études cliniques de phase II et III.

### 1.2.2 Primovaccination à 3 doses avec dose de rappel

Trois études pivot : *V72P12* (n = 1885) rapportée par Gossger *et al* (16), *V2P13* (n = 3 630) rapportée par Vesikari *et al* (22) et *V72P16* (n = 558) rapportée par Prymula *et al* (21) ont évalué l'efficacité d'une primovaccination à 3 doses (2, 3 et 4 ou 2, 4 et 6 mois). Selon ces ECR multicentriques, les deux schémas de primovaccination étaient immunogènes avec une séroprotection (titres hSBA  $\geq 1/5$ ) chez 78 à 100 % des nourrissons contre les souches indicatrices fHbp, NadA et PorA et chez 37 à 84 % contre la souche indicatrice NHBA. Les résultats des études de suivi (17,23) ont montré une baisse rapide de la séroprotection mais également une réponse de type anamnestic après le rappel avec des titres d'anticorps 1 mois après la dose rappel plus élevés que ceux obtenus après primovaccination (74 à 100 % ayant un hSBA  $\geq 5$  pour tous les antigènes).

Plus récemment un ECR multicentrique (n = 225), rapporté par Chiu *et al* (26), a été réalisé à Taiwan selon un schéma 3 +1 (3 doses à 2, 4 et 6 mois et 1 dose de rappel à 12 mois). Des titres d'hSBA  $\geq 1/5$  ont été observées chez 100 % des nourrissons pour fHbp et NadA et chez respectivement 79 et 59 % pour PorA et NHBA, 1 mois après la primovaccination et chez 92 à 99 % des nourrissons pour tous les antigènes, 1 mois après la dose de rappel.

### 1.2.3 Primovaccination à 2 doses et rappel

Outre l'étude *V72P9*, d'autres essais se sont intéressés à un schéma posologique vaccinale avec un amorçage à 2 doses et 1 dose de rappel.

Dans l'essai clinique multicentrique de phase 3 rapportée par Torres *et al* (28), 754 nourrissons randomisés selon un rapport 1 :1 :1 ont reçu le 4CMenB avec des calendriers réduits 2 +1 (3<sup>1/2</sup>, 5 et 11 mois ou 6, 8 et 11 mois) ou 3 +1 (2<sup>1/2</sup>, 3<sup>1/2</sup>, 5 et 11 mois). Après la primovaccination 98 à 100 % des nourrissons de tous les groupes ont développé des titres hSBA  $\geq 1/4$  pour fHbp, NadA, PorA et 48 à 77 % pour NHBA.

Dans l'ECR de phase 3, multicentrique, rapportée par Safadi *et al* (24), 251 nourrissons ont été randomisés selon un rapport 1 :1 pour recevoir 4CmenB + MenC (groupe 1) ou MenC seul (groupe 2) avec un schéma simplifié à 3, 5 et 12 mois. Un mois après la primovaccination et un mois après la dose de rappel une réponse robuste a été observée contre les souches testées. 95 à 97 % après la série primaire et 97 à 100 % des nourrissons ont atteint des titres hSBA  $\geq \frac{1}{4}$  contre les antigènes fHbp, NadA et PorA. Les pourcentages contre la souche NHBA étaient de 70 % après la primovaccination et 70 % après la dose de rappel.

Dans un ECR monocentrique au Royaume-Uni, rapportée par Valente Pinto *et al* (30), 187 nourrissons ont été recrutés. Puis ils ont été randomisés selon un rapport 1 :1 pour recevoir le 4CMenB selon le calendrier de vaccination systématique à 2, 4 et 12 mois (groupe test) ou 4CMenB seul à 6, 8 et 13 mois. Dans le groupe test, 97 % des participants avaient des titres de hSBA  $\geq \frac{1}{4}$  contre la souche 44/76 (fHbp) après les doses d'immunisation et de rappel.

Selon ces études, le programme réduit de 4CmenB était immunogène et établissait une mémoire immunologique après rappel. Ces résultats soutiennent le schéma posologique vaccinal en 3 doses introduit au Royaume-Uni (2, 4, 12) et plus récemment en France (3, 5, 12) et la modification de l'AMM du 4CmenB en 2018.

#### **1.2.4 Persistance de l'immunité et rattrapage vaccinal**

Plusieurs études ont évalué la persistance de l'immunité du 4CMenB et des schémas de rattrapage à deux doses chez des enfants âgés de 2 à 10 ans. Une étude de suivi (17) a montré une diminution progressive des titres d'hSBA après une vaccination précoce, variable selon les souches indicatrices. La vaccination de rappel a induit une augmentation marquée des MGT d'hSBA, révélatrice d'une réponse anamnétique.

Dans les études d'extension de McQuaid *et al* (12,15), une diminution de l'immunité à l'âge de 5 ans est survenue après la réception du vaccin 4CMenB dans la petite enfance, même avec un rappel supplémentaire à 40 mois. Un schéma à 2 doses de 4CMenB chez des enfants de 5 ans était immunogène, ce qui est cohérent avec les données d'autre études (28,29) mesurant l'immunogénicité après 2 doses de rattrapage chez des enfants âgés de 2 à 10 ans.

Dans les études de suivi menés par Torres *et al* (28,29), la persistance des titres d'hSBA 24 à 36 mois après la vaccination était comparable pour les schémas vaccinaux 2 +1 ou 3 +1. Un calendrier accéléré chez les enfants naïfs au vaccin a induit des réponses robustes.

Les auteurs Vesikari *et al* (23) ont rapporté des réponses immunitaires protectrices après un schéma vaccinal 3 +1 et après deux doses chez enfants de 2 ans non vaccinés auparavant. Les anticorps ont diminué en 12 mois en particulier ceux contre l'OMV néo-zélandais.

Dans l'étude d'extension multicentrique de phase 3 d'un ECR (NCT01717638), des enfants de 4 ans naïfs ou non à 4CMenB ont été recrutés. Les auteurs Iro *et al* (18) ont conclu que la diminution des anticorps est survenue entre 24 et 36 mois après le rappel chez les tout-petits quel que soit l'âge du rappel. Cette diminution était moins marquée contre les souches cibles 5/99 et M10713. Et de manière cohérente aux études précédentes, une réponse mnésique robuste s'est produite après une dose de rappel administrée à 4 ans.

Les auteurs Watson *et al* (50), ont montré une observation constante selon les différentes études : la persistance à long terme des anticorps est la plus élevée pour NadA (5/99) et la plus faible pour PorA (NZ98/254).

### **1.3 Co administration du 4CMenB**

Une revue de la littérature rédigée par Abitbol *et al* (53) a été réalisée récemment et publiée en 2023. Une analyse d'immunogénicité a été réalisée en fonction de la coadministration de différents vaccins.

#### **1.3.1 DTaP/IPV/Hib/HepB + vaccin PCV 7**

Les études rapportées par Vesikari *et al* (n = 2 627), et Gossger *et al* (n = 1 885) n'ont montré aucune preuve d'interférence significative à l'exception d'une possible interférence avec le poliovirus de type 2 (16,22).

Une récente étude rapportée par Rajan *et al* (31) a démontré la non infériorité du Vaxelis® (Hex-V) par rapport à l'Infanrix® (Hex-IH) avec la co-administration du 4CMenB. Ces données sont rassurantes au vu du fait que le Hev-V possède des similitudes antigéniques avec le 4CMenB.

### 1.3.2 DTaP/IPV/Hib/HepB + PCV 13

Dans une étude de phase 3 menée à Taiwan (26) (n = 225), l'immunogénicité du 4CMenB n'a pas été affectée avec les VR.

### 1.3.3 PCV 13 et PHiD-CV

Dans une étude de phase 2, réalisée au Royaume-Uni (19) (n = 213), la co-administration du 4CMenB avec le PCV13 n'a pas affecté l'immunogénicité.

Selon une analyse *post-hoc* d'une étude de phase 2 menée au Brésil (25) (n = 213), l'immunogénicité n'a pas été affectée par la coadministration de 4CmenB et PHiD-CV.

### 1.3.4 MenC

Dans l'étude menée au Brésil (24) (n = 251), La coadministration avec MenC-CRM était immunogène pour le 4CmenB et non inférieur à l'administration de MenC-CRM seule pour le sérotype C.

### 1.3.5 Men ACWY

Dans une étude multicentrique de phase 3b (27), menée chez 750 nourrissons et jeunes enfants, en Amérique du Sud, l'immunogénicité associée à l'administration concomitante n'était pas inférieure à celle de l'un ou l'autre vaccin seul.

### 1.3.6 Vaccin ROR et RORV

Une étude de phase 3 menée en Europe (22) (n = 1 555) et une étude de phase 3 Taïwanaise (26) (n = 225) ont démontré que l'immunogénicité du 4CmenB et des vaccins ROR ou RORV n'a pas été affecté par leur coadministration.

### 1.3.7 Rotavirus

Sur la base de plus de 300 participants inscrits dans une étude examinée par O'Ryan et al (33), la coadministration avec les vaccins de routine et avec les vaccins monovalents contre le rotavirus humain n'ont pas affecté les réponses immunitaires.

Il faut noter que les réponses immunitaires du 4CMenB et des autres vaccins de routine n'ont pas été diminuées par l'utilisation prophylactique de paracétamol (21).

### **1.4 Résultat d'une méta-analyse sur l'immunogénicité du 4CmenB**

Une revue systématique et une méta-analyse sur l'immunogénicité et la sécurité du 4CMenB a été réalisée par Flacco *et al* et publiée en 2018 (34). La méta-analyse a inclus 18 essais (10 ECR et 8 essais d'extension ou de suivi). Les participants étaient âgés de moins de 18 ans (14 études chez le nourrisson, 4 chez l'adolescent), avec des schémas posologiques multiples. L'étude de l'immunogénicité a été effectuée sur les quatre souches de référence 30 jours après une primovaccination.

Dans les analyses en intention de traiter, la proportion d'enfants ou d'adolescents ayant atteint une séroconversion était avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de : 92 % [89-95] pour la souche 44/76, 91 % [87-95] pour la souche 5/99, 84 % [77-90] pour la souche NZ98-254 et 87 % [68-99] pour la souche M10713.

Lorsque les analyses ont été effectuées séparément chez les nourrissons/enfants et les adolescents les séroconversions étaient de 91 % ou plus dans les 2 groupes dans l'analyse per-protocole et de 84 % ou plus en intention de traiter.

Les limites de cette analyse tenaient à une grande variabilité de schémas posologiques des vaccins. Tous les essais ont été financés par Novartis, le fabricant du vaccin.

### **1.5 Résumé des données cliniques d'immunogénicité**

En résumé, les premières études ont permis de déterminer la formulation finale du vaccin puis plusieurs études cliniques ont permis son homologation en 2013.

Il offre une excellente immunogénicité mais cela nécessite des doses de rappel.

En 2018, l'AMM a été mise à jour avec une simplification des schémas de primo-vaccination passant de 3 à 2 doses.

Il était impossible de réaliser des essais suffisamment puissants, ainsi les preuves issues d'études observationnelles depuis la commercialisation du 4CMenB paraissaient déterminantes.

## 2 Innocuité, tolérance et réactogénicité de 4CMenB

Deux revues de la littérature très récentes par les auteurs Deghmane *et al* (54) en 2022, et Marshall *et al* (55) en 2023 ont étudié des données cliniques et en vie réelle sur l'innocuité du 4CMenB.

### 2.1 Données cliniques du 4CMenB

Les premiers profils de sécurité et de réactogénicité du 4CMenB proviennent des études cliniques initiales et d'extension dans lesquelles les individus ont reçu au moins une dose de 4CmenB. Chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans, les manifestations indésirables post-vaccinales (MAPI) locales et systémiques les plus fréquemment observés étaient une sensibilité au site d'injection, un érythème, de la fièvre et de l'irritabilité.

#### 2.1.1 Réactions systémiques

##### 2.1.1.1 Fièvre post-vaccinale

Des données issues de quatre ECR de phase II et III (16,21,22,26), réalisés auprès de plus de 5 000 nourrissons et dans lesquels 4CMenB était administré avec d'autres vaccins de routine ont été rapportées (55). La fièvre post-vaccinale ( $\geq 38^\circ$  ou  $\geq 38.5^\circ$ ) était plus fréquente pour 4CMenB que pour les vaccins de routine seuls : 4CmenB seul (entre 26 et 41 %) ; 4CmenB + VR (entre 44 et 64 %) ; VR seul (entre 8 et 36 %) ; VR + MenC (32 à 34 %). Dans ces études, une fièvre  $\geq 40^\circ$  après la vaccination a été rarement signalée. Après une quatrième dose de rappel de 4CMenB seule ou coadministré avec le RORV la fréquence de la fièvre était similaire (31 à 32 %) (22).

##### 2.1.1.2 Autres réactions systémiques

Les réactions autres que la fièvre, étaient principalement de la somnolence et une irritabilité survenant dans les 7 jours suivant toute dose de 4CMenB, et étaient plus fréquentes (81 à 92 %) chez les nourrissons de 2 à 6 mois ayant une reçu 4CMenB + les VR par rapport aux VR seul ou au VR + MenC (16,21,22,26).



### 2.1.2 Réactions locales

Une réactogénicité locale légère à modérée a été observée dans les essais cliniques de phase II et III (16,21,22,26). L'incidence était plus élevée avec 4CMenB par rapport aux vaccins de routine seuls (22) : la réaction la plus fréquente au 4CmenB était une sensibilité au point d'injection (87 % contre 53 à 59 % pour les VR uniquement). Une sensibilité locale sévère allant de 12 à 29 % a été rapportée.

### 2.1.3 Risque cumulatif entre l'administration concomitante ou séparée du 4CMenB

Dans une étude (32) regroupant 3 ECR menés en Europe (16,22,23), portant sur 5 026 nourrissons en bonne santé, âgés de 2 à 15 mois, l'incidence cumulée des MAPI et notamment de la fièvre (76 % vs 86 %) était moindre avec la co-administration de 4CmenB et des vaccins de routine qu'avec une administration séparée. Cette étude a également montré que les nourrissons ayant déjà eu des manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) couraient un risque plus élevé de développer la même MAPI lors des vaccinations ultérieures.

Il est important de noter que les réactions locales et systémiques étaient moins fréquentes avec une dose de rappel par rapport au vaccin primaire (22).

### 2.1.4 Utilisation du paracétamol prophylactique

Dans une étude de phase II (n = 558) (21), l'administration du paracétamol prophylactique réduisait les réactions post-vaccinales sans compromettre l'immunogénicité, en particulier la sensibilité au point d'injection (56-66 % à 37-47 %) et le taux de fièvre (de 70,3 à 39,1 %). La fièvre post vaccinale s'est avérée transitoire disparaissant généralement 24 à 48 heures après l'administration.

Murdoch *et al* (56) ont démontré que la fièvre était liée à un risque accru d'hospitalisation dans les 3 jours suivant l'administration du vaccin et ont suggéré l'utilisation du paracétamol prophylactique.

Au Royaume-Uni, ces résultats ont conduit le JCVI à recommander le paracétamol prophylactique pour la gestion de la réactogénicité, lors de la primovaccination avant ou au moment de la vaccination suivi de deux doses à 4 ou 6 heures d'intervalle (4). En revanche, le paracétamol prophylactique n'est pas recommandé pour la dose de rappel à 1 an (46). Le Portugal a adopté la recommandation britannique (3).

### **2.1.5 Résultats d'une méta-analyse**

Dans la revue de littérature et méta-analyse, rapportée par Flacco *et al*, précédemment citée (34), l'incidence des MAPI graves avec le 4CmenB était faible (5,4 / 1000), mais plus élevée qu'avec les VR (1.2 / 1000). Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient les convulsions fébriles. Les auteurs ont conclu que le 4CmenB avait un profil d'innocuité acceptable à court terme.

Aucun décès n'a été défini comme potentiellement lié au vaccin dans 13 essais cliniques (n > 7 000) d'après Marshall *et al* (55).

Au total, des effets secondaires avec des fréquences autour de 1/1 000 ont pu être identifiés mais des effets plus rares peuvent nécessiter des études post-commercialisation à plus grande échelle.

## **2.2 Données de surveillance et d'observation post-commercialisation de 4CmenB**

Les programmes de vaccination de plusieurs pays ont généré d'importantes données de sécurité depuis la première autorisation du 4CmenB en 2013.

### **2.2.1 Manifestations post vaccinale indésirables (MAPI)**

Dans une étude de surveillance prospective (36) au Royaume-Uni sur une période de 20 mois entre 2015 et 2017, 1,29 million d'enfants âgés de 2 à 18 mois ont reçu environ 3 millions de doses combinées de 4CmenB. L'étude était basée sur le système britannique de surveillance dans le cadre du programme national de vaccination (PNV), grâce auquel les professionnels de santé et les membres du public peuvent signaler un effet indésirable. Une évaluation proactive a été effectuée sur les réactions locales, la fièvre, la maladie de Kawasaki, les convulsions et la mort subite du nourrisson (MSN). Au cours de la période de surveillance, 902 rapports d'EI suspects ont été reçus (ce qui équivaut à 3/10 000 doses administrées). 366 (41 %) étaient liées à des réactions locales et 364 (40 %) à de la fièvre. Ces résultats étaient inférieurs aux prévisions probablement en raison d'une sensibilisation accrue à une possible réactogénicité et à l'utilisation du paracétamol à titre prophylactique. Il y a eu 55 (6 %) rapports de convulsions, avec un rapport observé / attendu ajusté selon l'âge de 0,13 (IC 95 % : [0,10-0,13]). Les taux de convulsions dans les 7 jours suivant la vaccination étaient similaires dans les périodes précédant et suivant l'introduction

du 4CmenB. Les taux de rapport d'incidence (TRI) des convulsions étaient de 1,3 (IC 95 % : [0,56-3,00]) à 2 mois, 1,53 (IC 95 % : [0,49-4,94]) à 4 mois et 1,26 (IC 95 % : [0,69-2,32]) à l'âge de 12 mois. Cette surveillance n'a également révélé aucune preuve d'un risque accru de maladie de Kawasaki. Il n'y a eu que 3 cas de maladie de Kawasaki (< 1 %), le rapport de taux observé / attendu s'élevait à 1,40 (IC 95 % : [0,29-4,08]), avec de larges intervalles de confiance. Le seul résultat inattendu était la forte proportion (160 / 366) de réactions locales, décrites comme un nodule persistant après l'injection. Les auteurs n'ont donc trouvé aucun problème de sécurité significatif et le vaccin semble avoir été bien accepté par les parents car plus de 95 % avaient reçu la deuxième dose de 4CMenB.

Durant une autre étude d'observation prospective (35) post homologation menée au Royaume-Uni entre 2015 et 2018, 239 505 doses ont été administrées à 107 231 enfants. Une analyse a été effectuée selon un modèle de cas autocontrôlés en comparant la période à risque à une période de référence. Entre J0 et J6 après la vaccination, 43 cas de convulsion ont été rapportés avec un taux de rapport d'incidence ajusté (TR<sub>Ia</sub>) de 1,43 (IC 95 % : [1,02-2,02]), 23 convulsions fébriles avec un TR<sub>Ia</sub> = 1,72 (IC 95 % : [1,08-2,75]). 4 cas de maladie de Kawasaki (TRI non calculable) ont été rapportés. Aucun syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou de mort subite du nourrisson (MSN) n'ont été constatés pendant la période de surveillance. Le risque accru de convulsions fébriles ou non fébriles n'était pas attribuable à une vaccination spécifique car dans ≥ 93 % des cas le 4CMenb était coadministré.

Une autre étude de surveillance, là aussi au Royaume-Uni (57), réalisée sur une base de données de médecins généralistes, a montré une légère augmentation des consultations pour fièvre infantile suite à l'introduction du 4CMenB dans le PNV. Un seuil d'inquiétude plus élevé peut en partie expliquer ces résultats. Dans la même étude les cas de convulsions fébriles étaient rares, au cours de la période de vaccination de 3 ans, 12 cas ont été enregistrés dans la base de données des médecins généralistes. Cependant, dans ce cas, les parents sont souvent plus susceptibles d'emmener leurs nourrissons aux urgences.

Un examen rétrospectif (58) étudiant les hospitalisations de nourrissons âgés de 1 à 6 mois avec un diagnostic de sortie de réactions vaccinales entre 2013 et 2016 a démontré une augmentation des consultations aux urgences pour MAPI avec le 4CmenB. L'Odds Ratio (OR) entre les ères pré et post 4CmenB pour les doses de 2 et 4 mois combinées était égal à 4 (IC 95 %, [2,2-7,2],  $p < 0,001$ ). Cette étude également montré une augmentation des hospitalisations et des investigations.

Une surveillance passive post-commercialisation réalisée en Allemagne (59) a révélé que la fièvre était plus fréquente chez les nourrissons par rapport aux personnes plus âgées. Les taux de déclaration proportionnels pour les convulsions fébriles et la maladie de Kawasaki était cohérente avec les conclusions des études d'observation du Royaume-Uni.

Une étude de surveillance passive post-commercialisation a également étudié les MAPI (37). Cette étude s'est déroulée dans la région des Pouilles en Italie, entre 2014 et 2019. L'âge médian était de 30 mois. Après 807 446 doses de 4CmenB, un total de 214 MAPI a été déclaré (taux de déclaration de 26,5 / 100 000 doses). Parmi ces déclarations, 58 / 214 ont été considérées comme graves (77,2 % étaient des nourrissons âgés de 2 à 11 mois). 31/58 ont été classées dans les associations causales cohérentes. Parmi elles, 21/31 (2,6 / 100 000 doses) était de la fièvre / hyperpyrexie, 7/31 (0,9 / 100 000 doses) étaient des réactions d'hypotonie-hyporéactivité, et pour le reste (3/31), il y avait un manque d'information. A noter que toutes ces manifestations potentiellement graves ont été résolues sans séquelle. Enfin sur 15/31 MAPI survenues à la première dose, 5/15 n'ont pas complété leur calendrier vaccinal. Une limite importante de cette étude était le système passif de déclaration avec un biais important de sous-déclaration habituel dans les études (60).

Une étude canadienne de surveillance à grande échelle (61) a rapporté 4 cas de syndrome néphrotique survenus chez des enfants âgés de 2 à 5 ans dans les 12 mois suivant la vaccination. Cependant dans une large étude britannique (62), les résultats n'ont montré aucune preuve d'un risque accru avec un TRI compris entre 0,81 (IC à 95 %, [0,56-1,19]) pour les 6-11 mois et 1,18 (IC 95 %, [0,84-1,66]) pour les 12-17 mois.

### 2.2.2 Utilisation du paracétamol en vie réelle

Cette même étude canadienne en situation réelle (61), a fourni des preuves de l'efficacité du paracétamol prophylactique dans la pratique clinique, avec  $\geq 2$  doses entraînant des taux significativement plus faibles de fièvre dans les 2 jours suivant la vaccination par rapport à l'absence de prophylaxie antipyrétique chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois (OR = 0,35 ; IC 95 % : [0,21-0,60] ;  $p < 0,001$ ), de 12 à 14 mois (OR = 0,28 ; IC 95 % : [0,11-0,72] ;  $p = 0,008$ ) et de 18 à 23 mois (OR = 0,40 ; IC 95 % : [0,22-0,76] ;  $p = 0,005$ ).

Une autre étude en situation réelle menée en Australie (63) n'a pas enregistré systématiquement l'utilisation du paracétamol prophylactique chez les enfants ayant reçu le vaccin contre la grippe saisonnière seul ou en association avec le 4CMenB ; cependant, les auteurs ont noté que l'association connue entre le 4CMenB et la fièvre renforce la nécessité de recommander le paracétamol prophylactique lorsque le 4CMenB est administré en même temps.

Les études observationnelles post-homologation ont démontré la sécurité du 4CMenB mais elles ont également apporté des données d'implémentation d'efficience et d'efficacité vaccinale.

### 3 Données d'implémentation et efficience du 4CMenB

En raison de la faible incidence des IIM, l'efficacité protectrice du 4CMenB n'a pas été déterminée dans des études cliniques et l'homologation a été basée sur des données sérologiques. Ces tests sérologiques utilisés pour prédire la couverture protectrice ont des limites. De ce fait, la preuve de l'efficacité contre différentes souches et de l'apport d'antigènes spécifiques à la protection ne peut être apportée que par des analyses épidémiologiques consécutives à leur mise en œuvre dans des populations suffisamment larges (64).

#### 3.1 Méthodes d'évaluation de l'efficacité vaccinale et l'impact vaccinal

##### 3.1.1 Définition

Efficacité vaccinale (EV) = risque d'IIM chez les personnes vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées (65)

- Selon la formule Parikh *et al* à l'aide de la méthode de dépistage de Farrington (66) :  $EV = 1 - ([PCV / \{1 - PCV\}] / [MVC / \{1 - MVC\}])$

PCV = Proportion de cas vaccinés parmi les cas MenB

MVC = Proportion de personnes vaccinées = couverture vaccinale moyenne

- Selon le model d'incidence :  $EV = (TI_{non\ vaccinés} - TI_{vaccinés}) / TI_{non\ vaccinés}$

TI = Taux d'incidence

- Selon la méthode cas témoin :  $EV = 1 - OR$

OR (*odds ratio*) est une estimation du risque relatif lorsque la fréquence de l'événement est faible = (odds cas exposés / cas non exposés) / (odds témoins exposés / témoins non exposés)

Impact vaccinal (IV) = L'incidence de la maladie entre les périodes pré et post-vaccination dans une même population.  $IV = 1 - TRI$

TRI = rapport de taux d'incidence = taux d'incidence post vaccination / taux d'incidence pré vaccination

Lorsque les effets indirects d'un vaccin sont négligeables, l'impact vaccinal est égal à l'EV multipliée par la vaccination.  $IV = X_1VE_1 + X_2VE_2 + X_3VE_3$

$X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont les proportions des sujets vaccinés avec une à trois doses

Réduction relative des cas (RCR) = réduction du risque d'IIM B, exprimée par le nombre de cas évités au cours de la période post vaccination

### 3.1.2 Méthode de dépistage de cohorte

Elle permet un calcul du taux de réduction d'incidence (TRI) grâce à l'évaluation de l'incidence pendant une période pré-vaccinale (de référence) et une période post-vaccinale (population étudiée) en calculant la réduction relative des cas (RCR). Elle permet aussi une évaluation rétrospective de l'efficacité vaccinale (EV).

### 3.1.3 Régression de Poisson

Une autre manière de calculer l'EV est le modèle bayésien de Poisson, en comparant les taux d'incidence chez les sujets vaccinés et non vaccinés.

### 3.1.4 Etude cas témoin appariée

L'étude cas témoin appariée vise à évaluer l'association entre la vaccination 4CMenB et l'apparition d'IIM de sérogroupe B dans la population post vaccination.

## 3.2 Résultats principaux des études observationnelles post homologation

Il faut noter que dans les études effectués dans les différents pays, les IIM sont des maladies à déclaration obligatoire (MDO). Plusieurs auteurs (3,65,67), ont collecté les résultats de ces études.

### 3.2.1 Au Royaume-Uni

En 2015, le Royaume-Uni est devenu le premier pays à introduire le 4CmenB dans son PNV. Le 4CMenB est administré à l'âge de 2, 4 et 12 mois, en même temps que le vaccin combiné hexavalent (DTaP/IPV/Hib/HepB) et le vaccin oral contre le rotavirus au 2<sup>e</sup> mois, avec le vaccin hexavalent au 4<sup>e</sup> mois et avec le vaccin méningococcique du sérogroupe C (MenC), le vaccin pneumococcique conjugué (PCV) et le vaccin contre les oreillons, la rougeole et la rubéole (ROR) au 12<sup>e</sup> mois.

La première étude de ce type était britannique (38), et a apporté des résultats intermédiaires grâce à la méthode de dépistage, en évaluant l'efficacité vaccinale (EV) pour des cas MenB diagnostiqués en septembre 2015 et juin 2016. L'EV a été calculée avec la formule citée précédemment et une couverture vaccinale estimée à respectivement 95,5 % et 88,6 % pour 1 et 2 doses. L'EV à deux doses était de 82,9 % (IC 95 %, [24,1-95,2]). Par rapport à la période pré vaccination, il y a eu une réduction du taux d'incidence (TRI) de 50 % (IC 95 %, [0,36-0,71]), les données du TRI relatif après ajustement étaient similaires.

Ces premiers résultats ont ensuite été complétés par une autre étude (39), également par une méthode de dépistage indirect entre 2015 et 2018. Les auteurs ont affiné la méthode en ajustant les résultats en fonction de l'âge, de la période et de la sensibilité de la souche B au 4CMenB. La couverture vaccinale est restée élevée et comparable à l'étude précédente. Les estimations des TRIa montrent des diminutions significatives de l'incidence dans toutes les cohortes d'enfants éligibles au vaccin. Au global, la réduction de l'incidence de la méningococcie du groupe B (IV) était de 75 % : TRI = 0,25 (IC 95 %, [0,19-0,36]). Il y a eu 169 cas de MenB dans les cohortes éligibles au vaccin et les auteurs ont estimé qu'environ 277 cas (IC 95 %, [236-323]) ont été évités. Enfin l'EV ajustée était de 52.7 % (IC 95 %, [-33,5-83.2]) pour 2 doses, et 59.1 % (IC 95 %, [-31,1-87,2]) pour un schéma vaccinal complet.

Dans une récente revue, Argante *et al* (40) ont estimé que les résultats d'EV de la précédente étude n'étaient pas statistiquement significatifs. En théorie l'IV ne devrait pas dépasser l'EV chez les personnes entièrement vaccinées, car les effets indirects sont absents ou négligeables, d'autant plus, au début d'un programme de vaccination. D'après les auteurs, quand l'incidence d'une maladie est faible et le taux de vaccination élevé, la méthode de dépistage exclusivement issue de la population éligible à la vaccination n'est pas suffisamment précise. L'évaluation de l'EV peut être améliorée par des modèles qui exploitent les données des sujets non éligibles à la vaccination. L'EV a été réestimée à l'aide d'un modèle bayésien de Poisson. Le modèle a été ajusté en fonction de l'âge, de l'heure et du nombre de doses reçues. L'EV chez les sujets entièrement vaccinés était de 80.1 % (intervalle de crédibilité bayésien ICC 95 %, [70,3-86,7]), 33.5 % (ICC 95 %, [12,4-49,7]) après une dose et 78,7% (ICC 95 %, [71,5-84,5]) après 2 doses. Enfin les auteurs ont estimé que la vaccination avait évité 312 cas (ICC 95 %, [252-368]) entre 2015 et 2018.

Une autre étude de surveillance prospective, menée par Mensah *et al* (45), entre 2015 et 2021 a évalué l'effet de la vaccination sur la gravité des IIM B. Les résultats ont montré une diminution du nombre de cas, une baisse de l'âge moyen des cas (passant de 5-6 mois à 1-3 mois), mais la morbidité chez les enfants vaccinés ou non vaccinés est restée inchangée.



### 3.2.2 En Italie

Le 4CmenB a été inclus dans les programmes de vaccination, financés au niveau national en 2017. Le schéma diffère selon les régions, mais est principalement proposé à 3, 4, 6 et 13 mois et n'est pas coadministré avec d'autres vaccins. L'Italie n'a pas émise de recommandations concernant l'utilisation du paracétamol prophylactique. (3)

Une première étude (41) a évalué rétrospectivement l'incidence des IIM B dans l'ère pré et post vaccination dans deux régions italiennes, en utilisant deux protocoles de vaccination différents. Les cas d'IIM qui étaient à jour de leur calendrier vaccinal étaient considérés comme vaccinés, quel que soit le nombre de doses reçues. Dans l'étude britannique (39), les auteurs ont réalisé un ajustement de la couverture vaccinale, en fonction de l'âge. En revanche, dans l'étude italienne, le taux de vaccination moyen a été utilisé comme estimation de la proportion de population vaccinée. Dans la région de Toscane (2014-2018), avec un schéma posologique 3 +1 (2, 4, 6 + 12 ou 13), l'EV était égal à 93,6 % (IC 95 %, [55,4-99,1]) et le TRI était égal à 0,32 (IC 95%, [0,12-0,91]). En Vénétie (2015-2018), avec un schéma posologique 2 +1 (7, 9 + 15), l'EV était égal à 91 % (IC 95 %, [59,9-97,9]) et le TRI à 0.69 (IC 95 %, [0,31-1,44]). Une donnée importante que suggère cette étude est l'intérêt d'un début précoce de la vaccination qui pourrait avoir un impact vaccinal plus élevé.

Une autre étude à plus grande échelle (42) a été menée dans la population pédiatrique de 6 régions d'Italie entre 2014 et 2020. Cette étude a rapporté des résultats d'EV selon 2 méthodes : une méthode de dépistage et une étude cas témoins. L'étude de dépistage de cohorte a étudié une population de 587 561 enfants de moins de 6 ans dans 3 régions d'Italie. L'EV des enfants entièrement vaccinés était de 94,9 % (IC 95 %, [83,1-98,4]). Le TRI était de 50 % (IC 95 %, [0,14-0,71]) en moyenne, mais de 70 % dans les régions avec un calendrier vaccinal précoce. Dans l'étude cas témoin 1 080 620 enfants de moins de 6 ans ont reçu au moins une dose de 4CmenB dans 6 régions d'Italie. L'EV pour 1 dose était de 92,4 % (IC 95 %, [67,6-97,9]), et de 95,6 % (IC 95 %, [71,7-99,1]) pour un schéma vaccinal complet. Dans les 3 régions qui ont servi à la cohorte de dépistage, l'EV par l'étude cas témoin était de 91,7 % (IC 95 %, [24,4-98,6]). La similarité de ces résultats suggère leur fiabilité et permettrait une comparaison des données d'efficacité.

### 3.2.3 En Espagne

En 2015, le 4CMenB est devenu disponible à l'achat privé en Espagne, mais ne fait pas parti du PNV. Il est administré selon un schéma 2 + 1 (primovaccination à 2 et 4 mois et une dose de rappel entre 12 et 15 mois).

Une première étude cas-témoins appariée (43), publiée en 2023, a évalué l'efficacité du 4CMenB. L'étude a inclus tous les cas de méningococcie confirmés en laboratoire chez les enfants de moins de 60 mois entre 2015 et 2019. Puis chaque patient a été apparié à quatre témoins selon la date de naissance et la province. Au total, 243 cas de MenB ont été comparés avec 972 témoins. 35 cas et 298 témoins avaient reçu au moins une dose de 4CmenB. 4 catégories ont été définis : Non vacciné / vaccination 1 dose / vaccination partielle (2 doses) / vaccination complète (3 doses). L'EV pour un CV complet était de 71 % (IC 95 %, [45-85]) et de 64 % (IC 95 %, [41-78]) pour un CV partiel. Les analyses de sensibilité (202 cas MenB et 769 témoins) ont montré des résultats similaires.

### 3.2.4 Au Portugal

Le Portugal a introduit le 4CMenB dans son PNV en 2020 selon un schéma 2 +1 (2, 4 et 12 mois) avec le vaccin hexavalent et le PCV au 2<sup>e</sup> mois, le vaccin pentavalent et le PCV au 5<sup>e</sup> mois et avec le PCV, le ROR et le MenC au 12<sup>e</sup> mois.

Une étude cas-témoins appariée a été menée chez des enfants et des adolescents pendant la période pendant laquelle le 4CMenB était non remboursé (2014-2019). 69 cas de MenB, et 142 témoins ont été inclus. 5/69 et 33/142 étaient entièrement vaccinés. A noter que cette étude est citée ici malgré l'inclusion d'adolescent, car l'âge médian des cas MenB inclus était de 24 mois. La couverture vaccinale a augmenté au fur et à mesure de l'étude atteignant 56.7% en 2018. Au total, l'EV (1-OR) était respectivement de 79% (IC 95%, [45-92]) et de 82% (IC 95%, [56-92]) contre le séro groupe B des personnes entièrement et partiellement vaccinés.

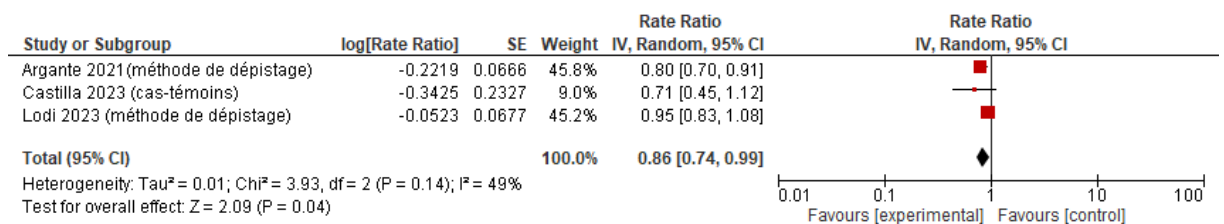
### 3.3 Comparaison des résultats des études observationnelles

Une revue de la littérature, publiée en 2023, effectuée par Cincoze *et al* (67), a identifié toutes les études réelles rapportant l'efficacité ou l'impact du 4CMenB. Leurs critères d'inclusion de la population cible étaient sans restriction d'âge, de calendrier vaccinal ou de type d'effet évalué. Ils n'avaient pas jugé pertinent d'effectuer une méta-analyse, du fait du petit nombre et de la diversité des études identifiées sur des caractéristiques importantes. Le regroupement des estimations d'efficacité vaccinale (EV) et d'impact vaccinal (IV) n'a pas été jugé approprié. Compte tenu de cette diversité, aucune méthode de mise en commun quantitative pour synthétiser les résultats a été appliquée. Les auteurs ont donc évalué les méthodes d'étude de manière descriptive.

A la différence de cette étude, la population cible de la première méta-analyse concerne les enfants de moins de 6 ans, éligibles à la vaccination entre 2 et 24 mois. Le seul effet évalué est l'efficacité vaccinale et de récentes études (40,42,43) ont apporté des données supplémentaires. Enfin certains auteurs (42) suggérèrent que les différentes méthodes de calcul de l'EV (dépistage ou cas témoin) apportent des données similaires et pourraient donc être comparées. Concernant la deuxième MA, l'effet évalué était également unique (OR), avec une méthodologie identique, en revanche, la population cible a été élargie. En effet, l'étude portugaise a inclus des adolescents, mais a été inclus en raison de l'âge médian qui était de 24 mois.

#### 3.3.1 Méta-analyse sur l'efficacité vaccinale

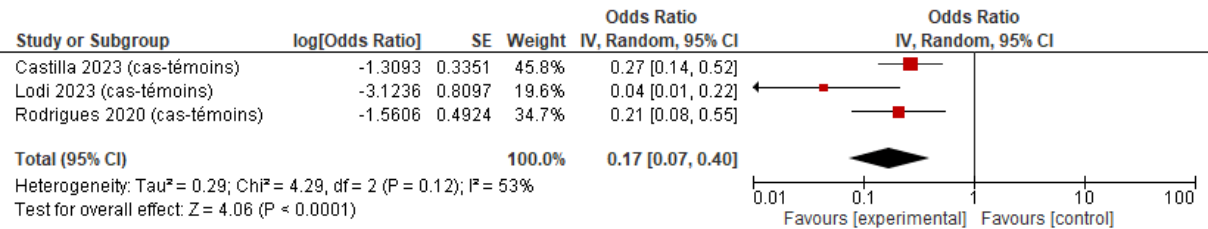
La première méta-analyse a comparé les données obtenues d'EV avec un IC à 95% sur deux études européennes observationnelles. Deux résultats d'EV avaient été obtenus à partir d'une méthode de dépistage indirect ou ajusté avec un modèle de Poisson. Les autres résultats avaient été obtenus à partir du calcul de l'OR dans une étude cas témoins.



L'efficacité vaccinale moyenne selon cette MA était de 86 % (IC 95%, [0,74-0,99]). L'hétérogénéité était moyenne (I<sup>2</sup> = 49 %).

### 3.3.2 Méta-analyse d'études cas témoin

Une deuxième MA a comparé les résultats de trois études cas-témoins effectuées en Europe. L'effet mesuré sélectionné était l'Odds Ratio.



L'Odds Ratio moyen était égal 0,17 (IC 95% : 0,07-0,40). L'estimation moyenne de l'EV (1-OR) était égale à 83 % (IC 95%, [0,6-0,93]). L'hétérogénéité était un peu plus importante (I<sup>2</sup>=53 %).

### 3.3.3 Impact vaccinal et rapport de taux d'incidence (TRI)

Deux études de cohorte à grande échelle dans trois régions d'Italie et au Royaume-Uni (39,42) ont comparé les incidences avant et après l'introduction du 4CmenB. L'impact vaccinal était au global de 50 % en Italie (TRI = 0,5 avec IC 95 %, [0,14-0,71]) et variant de 26 à 74 % selon les régions. Au Royaume-Uni, il était de 75 % (TRI = 0,25 avec IC 95 %, [0,19-0,36]). Ces données n'ont pas été incluses dans une MA, en raison du faible nombre d'étude et de l'hétérogénéité de celles-ci.

### 3.3.4 Durée de la protection vaccinale en vie réelle

Les auteurs de la seconde étude britannique (39) ont conclu que, compte tenu des différences entre les cas observés par rapport aux cas attendus, dans cette tranche d'âge, le vaccin pourrait protéger les enfants pendant au moins deux ans après une dose de rappel.

## DISCUSSION

### Résultats principaux

Dans l'ensemble, la tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité ont été évaluées chez le nourrisson dans plusieurs études cliniques et ont permis son homologation en 2013. Ensuite, d'autres études cliniques ont renforcé ces premiers résultats et ont montré que l'efficacité d'un schéma vaccinal réduit 2+1 était comparable au schéma initial 3+1.

L'incidence de la fièvre et des réactions locales était plus élevée avec le 4CmenB par rapport aux autres vaccins pédiatriques chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. Cependant les EI cumulés étaient significativement moins importants lors d'une administration concomitante que lors de visites distinctes. Les preuves examinées montrent que la réactogénicité accrue associée à la coadministration peut être contenue de manière adéquate avec l'administration de paracétamol prophylactique.

Il était impossible de réaliser des essais suffisamment puissants, ainsi les données issues d'études observationnelles depuis la commercialisation du 4CMenB ont été particulièrement utiles. Ces études ont conclu qu'aucun problème de sécurité n'a été identifié après une utilisation généralisée du 4CMenB chez le nourrisson, confirmant ainsi les données des essais cliniques. Ces études ont également rapporté l'absence de lien causal significatif avec les convulsions fébriles et la maladie de Kawasaki.

Les estimations de l'efficacité vaccinale (EV) sont désormais disponibles dans 4 pays européens chez le nourrisson et l'enfant (Royaume-Uni, Italie, Espagne, Portugal). L'EV d'au moins 3 doses de 4CmenB obtenues à partir d'études de cohorte et cas-témoin variaient entre 71 et 95,6 %. Ces résultats étaient globalement supérieurs aux taux de couverture des souches prédits par MATS, qui ne tient pas compte de l'effet synergiques des anticorps. L'impact vaccinal variait entre 25 et 75 %.

La durée de protection selon les bases de données des études cliniques et en vie réelle est estimée à environ 3 ans.

## **Comparaison à la littérature**

Ces résultats et conclusion ont été comparés aux recommandations vaccinales françaises. En effet, l'un des objectifs de cette étude était de comprendre l'évolution des recommandations. En France, en 2013 et en 2014, le HCSP et la HAS recommandaient le 4CmenB uniquement chez les personnes à risque élevé de contracter une IIM (5,6). En 2021 la HAS a généralisé cette recommandation à tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus, et la CT a donné un avis favorable à son remboursement (2,68).

Dans l'évaluation de l'immunogénicité, la HAS s'est appuyée sur 2 revues de littérature (34,69) dont la méta-analyse de Flacco *et al*, à partir de données d'essais publiés avant février 2017. La revue de Carter *et al* (69) n'a pas été incluse, au vu de données nouvelles et de revues plus récentes (33,51,52). Dans notre analyse qualitative, en plus de cette MA et des essais antérieurs, un ECR randomisé de 2020, réalisé à Taiwan a été inclus (26). Concernant l'évaluation d'un schéma posologique à 2 doses, la HAS a cité les résultats de Torres *et al* (28), de notre côté ces données ont été complétés par 2 autres ECR (24,30). Au total, nos résultats d'immunogénicité actualisés restent cohérents avec ceux présentés par la HAS.

La vaccination concomitante du 4CmenB a été évaluée par la HAS avec les vaccins Menveo®, Menjugate® et Priorix-Tetra® selon 3 études (22,24,27). En plus de ces études, notre description de la co-administration du 4CmenB s'est appuyée sur une récente revue de 2023 (53) et a également montré non infériorité de l'immunogénicité avec d'autres vaccins notamment le rotavirus, les vaccins antipneumococciques et les virus hexavalents y compris le Vaxelis® (19,26,31,33). Il faut noter que la HAS s'est arrêtée à ces 3 vaccins car en France, la primovaccination du 4CmenB ne se fait pas de manière concomitante avec les vaccins de routine.

L'effet du paracétamol prophylactique a été évalué par la HAS principalement avec une étude clinique (21). Ont aussi été inclus dans notre revue d'autres études cliniques et en vie réelle qui préconisent également l'utilisation du paracétamol (56,61,63).

L'évaluation de la persistance de l'immunité et des doses de rappel supplémentaires, par la HAS s'est appuyée tout comme notre revue sur six études (11,12,15,18,23,29), et la revue de Watson *et al* (50). L'analyse de ces publications a permis d'aboutir à la même conclusion d'une diminution de l'immunité variable selon les souches cibles survenant entre 24 et 36 mois après la dernière dose. La HAS a par ailleurs apporté des données détaillées sur la persistance de l'immunité, en précisant le taux d'hSBA pour chaque souche et selon différents schémas vaccinaux 2+1 ou 3+1. En vie réelle les données de durée de protection étaient fournies par l'étude de Ladhani *et al*. Comme dans notre revue, les résultats étaient cohérents avec les données cliniques, en estimant une protection d'au moins 2-3 ans après la dose de rappel.

Concernant l'efficacité en vie réelle, la HAS a décrit les résultats d'efficacité vaccinale (EV) d'études à grande échelle selon les 2 méthodes de cohorte et cas-témoins : au Royaume-Uni les 2 études princeps de Parikh *et al* (38), et Ladhani *et al* (39) ; en Italie l'étude d'Azzari *et al* (41), au Portugal l'étude de Rodrigues *et al* (44) , ainsi qu'une étude Canadienne incluant une population cible de 2 à 20 ans.

Concernant la sécurité et la tolérance du 4CmenB, la HAS s'est basée en partie sur une revue systématique publiée par Watson *et al*, en 2016 décrivant 2 essais sur l'utilisation du 4CmenB après deux épidémies aux Etats-Unis et au Québec. De notre côté, 2 revues plus récentes ont été citées (54,55). En complément des rapports des études reprises par le HCSP en 2013, les auteurs de la HAS ont précisément décrit les résultats de Torres *et al* (28,29) et de Safadi *et al* (24). Leurs conclusions étaient similaires, cependant ils ont apporté des données supplémentaires sur le profil sécuritaire similaire entre les schémas vaccinaux 2+1 et 3+1.

De la même manière, ils ont également étudié la sécurité du 4CmenB après les campagnes de vaccination mais également pendant. Ils ont ainsi inclus une étude au Québec, montrant une augmentation de l'absentéisme et des consultations médicales et une étude Française menée après une épidémie régionale. Les résultats principaux de celle-ci n'ont pas été inclus dans notre analyse qualitative au vu de la population cible (entre 2 mois et 20 ans). Plusieurs autres études menées au Royaume-Uni et en Allemagne ont été utilisées (36,56–59), tout comme dans notre analyse pour décrire les MAPI et leur TRI après vaccination. Dans cette revue, d'autres résultats provenant d'Italie, et d'une étude britannique plus récente (35) sont venus compléter notre analyse. Au global, au regard des données nouvelles, aucun problème de sécurité du 4CmenB n'a été mis en évidence depuis 2013. A noter que le cas de l'EI du syndrome néphrotique est également décrit par la HAS, mais comme dans notre étude il a été jugé non significatif.

Une différence notable est que la recommandation de la HAS, a fourni des résultats sur le 4CMenB concernant d'autres populations, comme les prématurés, les adolescents et les adultes ainsi que les personnes atteintes d'une anomalie du complément ou de la fonction splénique. De plus, la HAS a également étudié les effets vaccinaux du Trumenba® (menb-fhbp). Ces paramètres ne faisaient pas partie des critères d'inclusion de notre revue.



## **Forces et limites**

### 1) Analyse qualitative

#### a. *Force et limites des données incluses*

L'une des forces de cette revue de littérature (RL) est le nombre important d'études et de références incluses. Entre 2010 et 2023, il y a eu de nombreuses publications sur les effets du 4CmenB lors d'essais comparatifs randomisés, puis lors d'études observationnelles post homologation, qui ont également été résumées dans différentes RL.

Les résultats présentés ont respecté un intervalle de confiance d'au minimum 95%, la taille des échantillons était suffisamment importante, de plus certaines études ont réalisé des analyses de sensibilité. Concernant les ECR, malgré la sélection d'une population cible, et une méthode de calcul d'immunogénicité uniforme ( $hSBA \geq 1/4$  ou  $\geq 1/5$ ), il y avait une importante hétérogénéité dans le schéma posologique vaccinal utilisé.

Concernant le calcul de l'efficacité vaccinale, la première méthode dite de Farrington a été utilisée dans les études de cohorte. Initiée par Parikh *et al*, puis par la suite par Ladhani *et al* avec un ajustement des résultats selon l'âge et l'heure. Elle a également été utilisée dans une étude italienne (42), sans ajustement et a montré des résultats similaires aux études cas-témoins. Cependant cette méthode présente ses limites. D'une part, ceci s'explique car l'IIM B est une maladie rare et le taux de couverture vaccinal est élevé. D'autre part, les méthodes de recueil et l'ajustement étaient assez hétérogènes, et les intervalles de confiance souvent larges. Argante *et al* (40) ont ainsi proposé une réestimation de cette mesure selon un modèle de Poisson. Dans ces études de cohorte, une autre représentation de l'effet du 4CmenB en vie réelle est l'impact vaccinal et le RCR. Ceux-ci sont surtout utilisés et pertinents en santé publique.

Une autre méthode utilisée dans 4 études menées au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne et au Portugal est l'étude cas-témoin. Celle-ci se confronte au même problème d'un événement (l'IIM B) rare. Ainsi les résultats d'EV relatif au calcul de l'OR ont également présenté des IC larges.

Concernant le recueil des manifestations indésirables post-vaccination (MAPI), le nombre de doses de vaccin administrées était très important, cependant le recueil était basé sur un système passif de déclaration avec un biais de sous-déclaration. Ce phénomène est moins important pour les EI rares et potentiellement graves. De plus une étude britannique a évalué certains de ces EI de manière pro-active.

*b. Forces et limites des processus d'examen utilisés*

Les données ont pu être collectées et triées grâce à un outil d'autonomisation. Les différentes études incluses ont été présentées et comparées dans un tableau récapitulatif. Une limite de cette RL est l'analyse des données et des résultats par un seul examinateur. La stratégie de recherche et l'exploration des données ont été effectuées sur plusieurs moteurs de recherche. Cependant, l'association de mots clés étaient assez précise et le nombre d'enregistrements identifiés s'est limité à 346 publications. Un certain nombre d'études (n=11) ont été évaluées et incluses via la citation d'autres publications. Malgré cela, certains résultats ont pu être omis et il existe un biais de déclaration non négligeable.

2) Analyse quantitative et méta-analyses

*a. Forces et limites des données incluses*

Les données incluses concernaient une même population (enfants < 6 ans). Cependant ces 2 MA présentent plusieurs limites. La principale est le faible nombre d'étude. Les schémas posologiques vaccinaux, les recommandations nationales, le remboursement, la couverture vaccinale et le recueil des données étaient différents selon les pays. De plus, les données n'ont pas toujours été ajustées sur certains facteurs confondants. Certains auteurs ont suggéré la comparabilité des données d'EV obtenues par les études de cohorte et cas témoin. Malgré cela, certaines études ont des IC larges et on peut s'apercevoir que le poids des études était très hétérogène.

Malgré cela il se dégage tout de même une tendance rassurante sur l'EV dans les pays européens. Les résultats en vie réelle devraient inciter d'autres pays à inclure le 4CmenB dans leur PNV et ainsi des MA plus puissantes pourront être réalisées.

*b. Forces et limites des processus d'examen utilisées*

L'échelle de Newcastle-Ottawa a été utilisée pour les études de cohorte et les études cas-témoin et a permis une sélection des études afin d'éviter les biais. Cette méthode a été traduite en français (70). Elle a été définie comme un outil d'évaluation adapté et le plus fréquemment utilisé pour ce type d'étude médicale (71). Elle a en effet été utilisée dans plusieurs publications récentes sur l'EV des vaccins contre le SARS COV2 (72) et contre le pneumocoque (73). Cependant Cinconze *et al* évoquent les limites de cette méthode au vu du petit nombre d'étude.

## **Perspectives**

### 1) Acceptabilité du 4CmenB

L'acceptabilité est un déterminant important de l'impact que pourrait avoir la vaccination par le 4CmenB en France. La HAS a analysé différentes études à l'international réalisées pendant ou hors contexte d'épidémie.

Globalement en réaction à une épidémie, les déterminants les plus influents de la vaccination étaient la sévérité de la maladie, les populations touchées (enfants et jeunes adultes), la connaissance de la protection offerte par le 4CMenB et les recommandations des organismes compétents.

En dehors du contexte épidémique, les principales préoccupations des parents étaient les potentiels MAPI. La connaissance des vaccins et la recommandation par leur médecin de famille étaient des facteurs favorisant l'acceptation de la vaccination.

Cependant, on peut difficilement extrapoler ces résultats internationaux à la France, d'autant que c'est l'un des pays avec la plus grande réticence à ce sujet.

En France, un sondage réalisé par le réseau Infovac en 2019 a interrogé des médecins généralistes et pédiatres français. 90% étaient favorables à la vaccination cependant 70% des médecins généralistes ne la proposaient pas. Les principaux freins à la vaccination étaient le non-remboursement et la non recommandation. Ces données sont intéressantes mais probablement surestimées car les répondants faisaient partie du réseau Infovac, et n'étaient pas un échantillon représentatif.

D'autres enquêtes après la recommandation, qui a répondu aux 2 principaux freins, et à plus grande échelle devraient apporter des données nouvelles.

## 2) Temps opportun de la vaccination

Dans l'étude italiennes (36), les régions où la première dose était administrée à 2 mois, 20% des cas non vaccinés concernait des nourrissons trop jeunes pour recevoir une première dose de 4CMenB. Une plus grande réduction de TRI a été observée pour les calendriers précoces. Cela suggère qu'un intervalle plus court entre les doses ou une vaccination plus tôt qu'à l'âge de 2 mois, pourraient être plus efficaces. Ladhani *et al* (74), au vu de résultats similaires a proposé de réduire l'intervalle entre la première et la deuxième dose à 4 semaines. De plus, depuis l'introduction du 4CmenB au Royaume-Uni, Mensah *et al* (45) ont rapporté une diminution de l'âge maximal des IIM B, passant de 5-6 mois à 1 à 3 mois et un taux de létalité plus élevé chez les jeunes nourrissons.

Ces données soulignent l'importance d'une initiation précoce du schéma vaccinal. Une possibilité serait de vacciner les nourrissons encore plus tôt (1 mois), mais aucune étude n'a fourni d'information sur des doses de 4CmenB délivrées avant 2 mois. Une autre solution serait de réduire l'intervalle entre les 2 premières doses.

## 3) Vaccination des adolescents et des adultes par le 4CmenB

La vaccination par le 4CMenB a également été étudiée chez les adolescents et les adultes. Les auteurs Toneatto *et al* (51), dans leur RL, ont rapporté des réponses d'immunogénicité sur 3 ECR chez des sujet de 11 à 24 ans (75–77) et une étude chez des sujets âgés de 18 à 50 ans (78). 70 à 100 % des participants présentaient des titres d'hSBA  $\geq 1/4$  contre les souches indicatrices après la deuxième dose selon différents schéma vaccinaux (0 et 1 mois, 0 et 2 mois, 0 et 6 mois). La MA de Flacco *et al* (34) a présenté des résultats pour les adolescents. Comme les rapporte la HAS, malgré que moins d'études aient été incluses que pour les enfants, 93 à 99 % des adolescents avaient séroconverti pour les trois souches testées. La baisse de la séroprotection était plus rapide chez les nourrissons que chez les adolescents.

Lors des ECR, la douleur au point d'injection était la MAPI la plus fréquente, la fièvre était plus rare que chez l'enfant.

Les résultats d'efficacité et de surveillance obtenus lors de campagne de vaccination post-épidémie, au Canada (61) et aux Etats-Unis (79) étaient rassurants et conformes aux données des études cliniques.

#### 4) Autre vaccin contre les IIM B : le Menb-fHbp ou rLP2086 ou Trumenba®

Ce vaccin est constitué de deux variants de fHbp. Toneatto *et al* (51) ont montré dans leur RL que rLP2086 était immunogène chez 70 à 100 % des sujets âgés de plus de 10 ans après un calendrier à 3 doses (0, 1 ou 2 et 6 mois). L'utilisation du rLP2086 chez le nourrisson a été suspendu après l'arrêt prématuré d'une étude de phase 1/2 dans laquelle les personnes recevant de faibles doses de vaccin avaient des taux élevés de fièvre. En revanche chez l'adolescent et l'adulte, ce vaccin était sûr et bien toléré. Des données en vie réelle ont été obtenu indirectement lors de deux épidémies aux Etats-Unis, montrant qu'aucun problème de sécurité n'avait été signalé après la vaccination.

Il a obtenu une AMM européenne en 2017 pour l'immunisation des sujets à partir de l'âge de 10 ans, et est commercialisé en France depuis 2021 selon un schéma à 2 ou 3 doses. La CT de la HAS a ensuite donné un avis favorable à son remboursement en juillet 2021 (80).

#### 5) Portage et immunité collective

Plusieurs publications ont étudié l'effet du 4CMenB sur le portage des méningocoques. Les auteurs de deux revues très récentes, Mcmillan *et al* (81) et Marshall *et al* (55) ont estimé que les études sur le 4CmenB n'ont pas montré de réduction significative sur l'acquisition du portage d'isolats du séro groupe B.

Les Etats-Unis et l'Australie du sud recommandent la vaccination contre les IIM B chez les adolescents. En Australie Méridionale, un ECR a étudié l'effet du 4CMenB sur le portage oropharyngé de méningocoques pathogènes (A, B, C, W, X ou Y) chez des adolescents âgés de 15 à 18 ans, et n'a montré aucun effet significatif.

Comme l'avaient évoqué Feavers *et al* (64), les vaccins polysaccharidiques, comme le MenC, ont une capacité importante à réduire le portage asymptomatique, mais ce phénomène ne semble pas être le cas pour les vaccins protéiques comme le 4CmenB. Une des causes probables est la grande hétérogénéité des isolats porteurs. Sachant que l'immunité collective est souvent obtenue par la vaccination des adolescents, il serait intéressant de réaliser des études à grandes échelles évaluant cet effet sur ce groupe d'âge clé.

#### 6) Protection croisée contre les autres souches de méningocoque

De récentes données ont suggéré que le 4CmenB pourrait protéger contre d'autres sérogroupes méningococciques, car certains antigènes vaccinaux sont présents sur la majorité des méningocoques responsable d'IIM. Les anticorps induits par le 4CmenB chez les nourrissons ont montré une activité bactéricide importante contre la souche hypervirulante (ST-11) du groupe W, responsable d'une épidémie au Royaume-Uni. Ladhani *et al* (82) ont ainsi montré un impact vaccinal d'environ 69 % avec un TRIa de 0,31 (IC 95 %, [0,20-0,67]) lors d'une étude réalisée 4 ans après la mise en œuvre du 4CmenB. Ils ont estimé que le 4CmenB aurait éviter 98 cas de MenW (IC 95 %, [34-201]). Une étude italienne (83) a fourni des données suggérant une immunité croisée contre les souches W, X et Y. L'étude cas témoins menée en Espagne (43) a démontré une efficacité vaccinale de 82 % (IC 95%, [21-96]) contre les sérogroupes non B. Le 4CMenB a donc le potentiel d'offrir une certaine protection contre les sérogroupes non B.

#### 7) Protection croisée contre *Neisseria gonorrhoeae*

De la même manière que pour les souches méningococciques non B, *Neisseria gonorrhoeae* partage des antigènes de surfaces avec *N. meningitidis* (80 à 90 % d'homologie génétique, en particulier sur le NHBA). Plusieurs études rétrospectives ont apporté des résultats encourageants.

Une première analyse cas-témoins a été menée en Nouvelle-Zélande (84). Le Vaccin OMV (composant du 4CenB) a été administré chez des participants de 15 à 30 ans et était associé à une réduction de 31 % (IC 95%, [21-39]) des maladies gonococciques.

Une étude de cohorte rétrospective canadienne (85), a notifié les infections à *N. gonorrhoeae* avant et après l'introduction du 4CMenB en 2014. L'EV chez les 10-14 ans était de 59 % mais sans être statistiquement significative (IC 95%, [-22-84]).

Une autre étude cas-témoins menée aux Etats-Unis, à New York et Philadelphie a montré que la vaccination par le 4CmenB chez des sujets de 16 à 23 ans avait une EV de 36 % (IC 95%, [23-52]).

## CONCLUSION

En conclusion, les infections invasives à méningocoques B sont rares, mais potentiellement graves avec un taux de morbi-mortalité élevée. Les résultats des premiers ECR de phase II et III ont montré que le 4CmenB était immunogène et sécuritaire et ont permis son homologation en 2013. Une vaccination de rappel ou de rattrapage a induit des réponses immunitaires robustes.

Par la suite des études observationnelles en vie réelle ont confirmés ses résultats. Après l'administrations de plusieurs millions de doses de 4CmenB, les données de pharmacovigilance combinées aux études observationnelles ont confirmé le profil d'innocuité du 4CmenB et aucun problème de sécurité préoccupant à court-moyen terme n'a été déclaré. Les résultats les plus récents d'efficacité vaccinale ont été obtenus selon 2 méthodes. Malgré plusieurs biais notamment dû au faible nombre de cas d'IIM, l'EV de plusieurs pays Européen est estimée entre 71 et 95%. Il est donc rassurant de constater que les prédictions d'efficacité se sont confirmées et cela suggère que la méthode prédictive MATS sous-estime le degré de protection réel offert par le 4CmenB.

Ces résultats soulignent l'importance d'une protection directe contre les groupes les plus à risque comme les nourrissons et les jeunes enfants.

Ces données d'implémentation expliquent l'évolution de la recommandation vaccinale du Bexsero® en France en 2021 et pourraient permettre aux médecins généralistes de répondre à l'hésitation vaccinale.

Cependant l'absence d'impact du 4CmenB sur l'acquisition du portage et la durée effective de la vaccination reste à résoudre et la tendance d'une protection croisée sur des souches non B et sur le gonocoque reste à confirmer.

Enfin un des axes de recherche est le développement potentiel d'un vaccin combiné MenABCWY qui pourrait permettre d'éviter une administration séparée, et d'éviter des visites médicales au vu de la situation actuelle et de la démographie médicale en France.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther*. 2016 Jun 1;5(2):89–112.
2. strategie\_de\_vaccination\_pour\_la\_prevention\_des\_infections\_invasives\_a\_meningocoques\_le\_serogroupe\_b\_et\_la\_place\_de\_bexsero.pdf [Internet]. [cited 2023 Jul 31]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie\\_de\\_vaccination\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_infections\\_invasives\\_a\\_meningocoques\\_le\\_serogroupe\\_b\\_et\\_la\\_place\\_de\\_bexsero.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf)
3. Sohn WY, Tahrat H, Novy P, Bekkat-Berkani R. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert Rev Vaccines*. 2022 Mar 4;21(3):325–35.
4. JCVI\_Statement\_on\_MenB.pdf [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/294245/JCVI\\_Statement\\_on\\_MenB.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf)
5. hcspa20131025\_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf.
6. CT-13508\_BEXSERO\_Ins\_Avis2\_CT13508.pdf [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508\\_BEXSERO%20Ins\\_Avis2\\_CT13508.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20Ins_Avis2_CT13508.pdf)
7. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
9. nos\_manual.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 30]. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nos\\_manual.pdf](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf)
10. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 15;51(10):1127–37.
11. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2013 Oct 10;185(15):E715.

12. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Yu LM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ*. 2015 Apr 21;187(7):E215–23.
13. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of Two Investigational Serogroup B Meningococcal Vaccines in the First Year of Life: A Randomized Comparative Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Nov;29(11):e71.
14. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, 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: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):1116–21.
15. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age After Immunization With Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):760.
16. Gossger N, Snape MD, Yu LM, 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 Feb 8;307(6):573–82.
17. 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 Apr;35(4):e113.
18. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, 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 randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):395–402.
19. Davis K, Pinto MV, Andrews NJ, Goldblatt D, Borrow R, Findlow H, et al. Immunogenicity of the UK group B meningococcal vaccine (4CMenB) schedule against groups B and C meningococcal strains (Sched3): outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 May 1;21(5):688–96.
20. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, et al. A phase II randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Jul 7;10(7):2005–14.
21. 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): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Jul 7;10(7):1993–2004.

22. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. 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. *The Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):825–35.
23. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3850–8.
24. P. Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Apr 11;35(16):2052–9.
25. Safadi MAP, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED, da Fonseca Lima EJ, Willemsen A, et al. Immunogenicity of the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered concomitantly with the meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in infants: A post-hoc analysis in a phase 3b, randomised, controlled trial. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):4858–63.
26. Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 May 4;14(5):1075–83.
27. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018 Nov 29;36(50):7609–17.
28. 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 Jun 16;35(28):3548–57.
29. Martínón-Torres F, Martínez AC, Simkó R, Marquez PI, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect*. 2018 Mar 1;76(3):258–69.
30. Valente Pinto M, O'Connor D, Galal U, Clutterbuck EA, Robinson H, Plested E, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of a Reduced Schedule of a 4-component Capsular Group B Meningococcal Vaccine: A Randomized Controlled Trial in Infants. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 1;7(5):ofaa143.
31. Rajan M, Marchevsky N, Sinclair G, O'Brien K, Jefferies K, Owino N, et al. A Randomized Trial Assessing the Immunogenicity and Reactogenicity of Two Hexavalent Infant Vaccines Concomitantly Administered With Group B Meningococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Jan;42(1):66.

32. Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, Serres GD. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 May 17;9(5):e026953.
33. O’Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, Wassil J, Dull PM. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs*. 2014 Jan 1;74(1):15–30.
34. 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 Apr 1;18(4):461–72.
35. Hall GC, Douglas I, Heath PT, Prabhakar P, Rosillon D, Khan J, et al. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. *Vaccine*. 2021 Jun 2;39(24):3296–303.
36. 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 Jun 1;2(6):395–403.
37. Stefanizzi P, Bianchi FP, Spinelli G, Amoruso F, Ancona D, Stella P, et al. Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014–19. *Hum Vaccines Immunother*. 2022 Jan 31;18(1):1–6.
38. 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. *The Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2775–82.
39. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):309–17.
40. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 11;21(1):1244.
41. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). *Vaccines*. 2020 Sep;8(3):469.
42. Lodi L, Barbati F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A, et al. Four-Component Recombinant Protein-Based Vaccine Effectiveness Against Serogroup B Meningococcal Disease in Italy. *JAMA Netw Open*. 2023 Aug 1;6(8):e2329678.

43. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023 Feb 2;388(5):427–38.
44. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões 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 Dec 1;324(21):2187–94.
45. Mensah AA, Campbell H, Clark SA, Ribeiro S, Lucidarme J, Bai X, et al. Outcomes of meningococcal serogroup B disease in children after implementation of routine infant 4CMenB vaccination in England: an active, prospective, national surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar 1;7(3):190–8.
46. Isitt C, Cosgrove CA, Ramsay ME, Ladhani SN. Success of 4CMenB in preventing meningococcal disease: evidence from real-world experience. *Arch Dis Child*. 2020 Aug 1;105(8):784–90.
47. Muzzi A, Brozzi A, Serino L, Bodini M, Abad R, Caugant D, et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):991–1000.
48. Findlow J, Borrow R. Does post-implementation vaccine effectiveness data support pre-implementation predictions of 4CMenB utility? *Pathog Dis*. 2017 Mar 1;75(2).
49. Biolchi A, Tomei S, Santini L, Welsch JA, Toneatto D, Gaitatzis N, et al. Evaluation of strain coverage of the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered in infants according to different immunisation schedules. *Hum Vaccines Immunother*. 2019 Mar 4;15(3):725–31.
50. Watson PS, Novy PL, Friedland LR. Potential benefits of using a multicomponent vaccine for prevention of serogroup B meningococcal disease. *Int J Infect Dis*. 2019 Aug 1;85:22–7.
51. Toneatto D, Pizza M, Masignani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017 May 4;16(5):433–51.
52. Rappuoli R, Pizza M, Masignani V, Vadivelu K. Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Dec 2;17(12):1111–21.
53. Abitbol V, Sohn WY, Horn M, Safadi MAP. Safety and immunogenicity of co-administered meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine: A literature review. *Hum Vaccines Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2245705.
54. Deghmane AE, Taha MK. Product review on the IMD serogroup B vaccine Bexsero®. *Hum Vaccines Immunother*. 2022 Jan 31;18(1):2020043.
55. Marshall GS, Abbing-Karahagopian V, Marshall HS, Cenci S, Conway JH, Occhipinti E, et al. A comprehensive review of clinical and real-world safety data for

the four-component serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB). *Expert Rev Vaccines*. 2023 Dec 31;22(1):530–44.

56. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Cameron JC. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child*. 2017 Oct 1;102(10):894–8.

57. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine*. 2018 Jan 25;36(4):565–71.

58. Nainani V, Galal U, Buttery J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child*. 2017 Oct 1;102(10):958–62.

59. 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. *Eurosurveillance*. 2018 Apr 26;23(17):17.

60. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open*. 2019 Feb 1;9(2):e024537.

61. 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 Dec;36(52):8039–46.

62. 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 Jun 26;38(31):4816–9.

63. Pillsbury A, Quinn H, Cashman P, Leeb A, Macartney K. Active SMS-based influenza vaccine safety surveillance in Australian children. *Vaccine*. 2017 Dec 18;35(51):7101–6.

64. Feavers IM, Maiden MC. Recent Progress in the Prevention of Serogroup B Meningococcal Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2017 May 5;24(5):e00566-16.

65. Martín-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, De Wals P, Marlow R, Marshall H, et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. *J Infect*. 2021 Jul;83(1):17–26.

66. FARRINGTON CP. Estimation of Vaccine Effectiveness Using the Screening Method. *Int J Epidemiol*. 1993 Aug 1;22(4):742–6.

67. Cinconze E, Rosillon D, Rappuoli R, Vadivelu K, Bekkat-Berkani R, Abbing-Karahagopian V. Challenges in synthesis of real-world vaccine effects on meningococcal serogroup B disease for 4CMenB vaccine post-licensure effectiveness studies: A systematic review. *Vaccine*. 2023 Jul 5;41(30):4347–58.

68. bexsero\_pic\_rcp\_avisdef\_ct\_17951ct19381\_2021-07-30\_16-04-19\_936.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 18]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero\\_pic\\_rcp\\_avisdef\\_ct\\_17951ct19381\\_2021-07-30\\_16-04-19\\_936.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf)
69. Carter NJ. Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB; Bexsero®): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *BioDrugs*. 2013 Jun 1;27(3):263–74.
70. Pallot A, Rostagno S. Newcastle-Ottawa Scale : traduction française de l'échelle de qualité méthodologique pour les études de cohorte. *Kinésithérapie Rev*. 2021 Jul 1;21(235):3–4.
71. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. 2020 Feb 29;7(1):7.
72. Petráš M, Máčalík R, Janovská D, Čelko AM, Dáňová J, Selinger E, et al. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med*. 2022 Nov 25;20(1):461.
73. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens*. 2023 May;12(5):732.
74. Ladhani SN, Campbell H, Amin-Chowdhury Z, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Timing of meningococcal vaccination with 4CMenB (Bexsero®) in children with invasive meningococcal group B (MenB) disease in England. *Vaccine*. 2022 Mar 1;40(10):1493–8.
75. 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. *The Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):617–24.
76. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: A phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5217–24.
77. 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. *The Lancet*. 2014 Dec;384(9960):2123–31.
78. 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 Mar;18(3):483–6.

79. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015 May 1;135(5):798–804.
80. CT-19268\_TRUMENBA\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT19268.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 25]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19268\\_TRUMENBA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19268.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19268_TRUMENBA_PIC_INS_AvisDef_CT19268.pdf)
81. McMillan M, Marshall HS, Richmond P. 4CMenB vaccine and its role in preventing transmission and inducing herd immunity. *Expert Rev Vaccines*. 2022 Jan 2;21(1):103–14.
82. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Oct 5;73(7):e1661–8.
83. Fazio C, Biolchi A, Neri A, Tomei S, Vacca P, Ambrosio L, et al. Cross-reactivity of 4CMenB vaccine-induced antibodies against meningococci belonging to non-B serogroups in Italy. *Hum Vaccines Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2225–31.
84. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*. 2017 Sep 30;390(10102):1603–10.
85. Longtin J, Dion R, Simard M, Betala Belinga JF, Longtin Y, Lefebvre B, et al. Possible Impact of Wide-scale Vaccination Against Serogroup B Neisseria Meningitidis on Gonorrhoea Incidence Rates in One Region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Oct 4;4(Suppl 1):S734–5.



## ANNEXES

### Annexe 1 : Répartition géographique des différents sérogroupes méningococciques

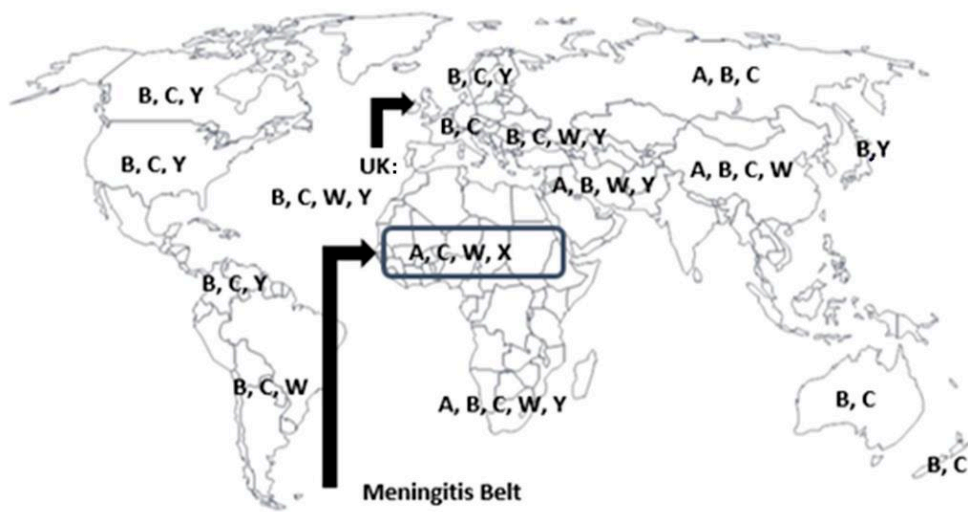


Fig 1. Répartition géographique des différents sérogroupes méningococciques.

### Annexe 2 : Proportion des cas d'IIM par sérotype

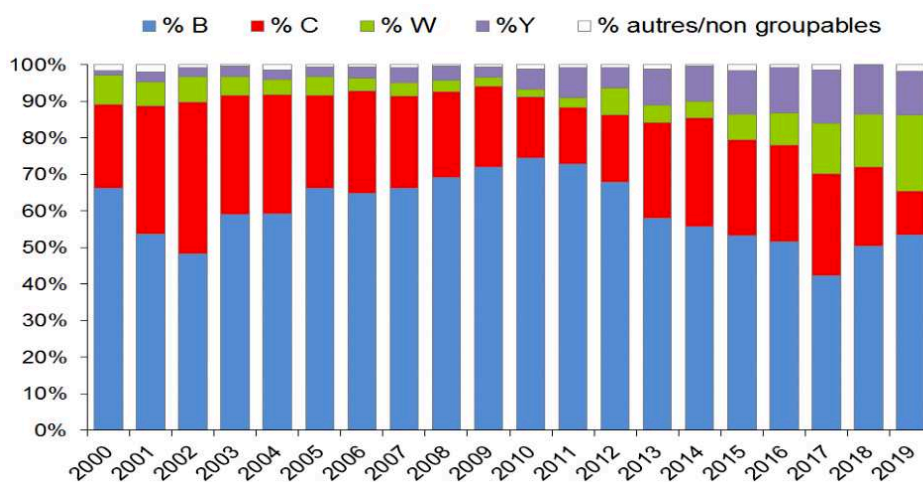


Fig 2. Proportion des cas d'IIM par sérotype, France entière, 2000 à 2019 (HAS)

### Annexe 3 : Létalité des IIM par groupe d'âge et par séro-groupe

	IIM (tous séro-groupe)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-
5-14 ans	33	1 (3%)	24	-	0	-	3	1	1	-
15-24 ans	93	4 (4%)	54	-	10	1 (10%)	16	3 (19%)	13	-
25-59 ans	104	16 (15%)	48	5 (10%)	18	3 (17%)	22	8 (36%)	11	-
60 ans et +	102	24 (23%)	26	8 (31%)	23	3 (13%)	27	7 (26%)	23	6 (26%)
<b>Total</b>	<b>459</b>	<b>55 (12%)</b>	<b>240</b>	<b>16 (7%)</b>	<b>54</b>	<b>7 (13%)</b>	<b>93</b>	<b>25 (27%)</b>	<b>54</b>	<b>7 (13%)</b>

(4)

NB 1 : 50 cas avec évolution non renseignée considérés comme guéris dans les calculs de létalité

NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

Fig 3. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par séro-groupe, France entière, 2019 (HAS)

## Annexe 4 : Echelle de Newcastle-Ottawa (70)

Catégories d'items	Items	Cotation
Sélection (maximum 4 étoiles)	Représentativité des sujets exposés (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Vraiment représentatif de la population cible en moyenne dans la communauté (1 étoile) Un peu représentatif de la population cible en moyenne dans la communauté (0 étoile) Groupe d'utilisateurs sélectionné (infirmiers, volontaires, etc.) (0 étoile) Pas de description de la constitution de la cohorte
	Sélection des sujets non exposés (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Issus de la même communauté que les sujets exposés (0 étoile) Issus d'une source différente (0 étoile) Pas de description de la constitution des groupes des sujets non exposés
	Détermination de l'exposition (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Dossier fiable (comme les dossiers chirurgicaux) (1 étoile) Entretien structuré (0 étoile) Auto-déclaration écrite (0 étoile) Pas de description
	Démonstration que le critère de jugement d'intérêt était absent au début de l'étude (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Oui (0 étoile) Non
Comparabilité (maximum 2 étoiles)	Comparabilité des sujets exposés et non exposés sur la base du schéma d'étude ou de l'analyse	(1 étoile) L'étude contrôle le facteur le plus important (1 étoile) L'étude contrôle tout facteur supplémentaire (ce critère pourrait être modifié pour indiquer un contrôle spécifique d'un deuxième facteur important)
Critère de jugement (maximum 3 étoiles)	Évaluation du critère de jugement (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Évaluation indépendante en aveugle (1 étoile) Chaînage des données (0 étoile) Auto-évaluation/déclaration (0 étoile) Pas de description
	Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que le critère de jugement se produise ? (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Oui (choisir une période de suivi adéquate pour le critère d'intérêt) (0 étoile) Non
	Adéquation du suivi des sujets (maximum 1 étoile)	(1 étoile) Suivi complet – tous les sujets ont été suivis (1 étoile) Perdus de vue peu susceptibles d'introduire un biais (peu de perdus de vue, pourcentage de suivi adéquat (et préciser le taux jugé adéquat) ou description des perdus de vue fournie) (0 étoile) Taux de perdus de vue supérieur au taux adéquat et absence de description des perdus de vue (0 étoile) Aucune information rapportée

Fig 4 : Traduction française de la Newcastle-Ottawa Scale

**AUTEUR(E) : Nom : DUBAR**

**Prénom : Louis**

**Date de soutenance : 15/12/23**

**Titre de la thèse : Revue de littérature et méta-analyse sur l'utilisation du vaccin 4CMenB (Bexsero®) en soins premiers chez l'enfant.**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + FST/option : Médecine générale**

**Mots-clés : 4CmenB, immunogénicité, efficacité vaccinale, sécurité, enfants et nourrissons.**

**Introduction** : Le 4CMenB (Bexsero®) a obtenu une AMM européenne en 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoque B. En France, en 2014, la HAS avait émis un avis défavorable, qui a été révisé en 2021.

**Matériel et méthode** : La littérature publiée entre 2010 et 2023 sur l'immunogénicité, la sécurité et l'efficacité du 4CmenB a été examinée. 346 publications ont été identifiées. Les données ont été rassemblées à partir de 22 études cliniques, 2 études de regroupement dont 1 méta-analyse, 16 études réelles, 17 revues et 3 avis d'organismes compétents. Cinq études ont été incluses dans l'analyse quantitative.

**Résultats** : D'après les essais cliniques, un schéma de primovaccination à deux doses de 4CMenB était immunogène. Une dose de rappel était toutefois nécessaire, permettant une persistance de l'immunité jusque 24 à 36 mois après la dernière dose. Les études cliniques puis les études observationnelles ont démontré la sécurité du 4CmenB, avec cependant une réactogénicité augmentée, que l'administration de paracétamol permettait de prévenir. La coadministration avec les vaccins de routine étaient également sûre et immunogène. Les études en vie réelle, évaluant l'efficacité vaccinale dans les pays européens sont rassurantes, malgré certaines limites, du fait du faible nombre de cas d'infection invasive à méningocoque B.

**Conclusion** : Le 4CmenB est un vaccin innovant, sécuritaire et efficace pour la protection directe des nourrissons et jeunes enfants.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Robineau Olivier**

**Assesseurs : Dr Ludovic Willems**

**Directeur de thèse : Dr Christophe Berkhout**