



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9125

Vaccination de l'enfant, de l'adolescent et des personnes à risque contre le méningocoque du groupe B

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium recommends on the prevention of serogroup B meningococcal infections for children, adolescents and people at risk.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on serogroup B meningococcal vaccination for individual protection.

Version validée par le Collège de
Mars - 2017¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Dans le cadre de ces compétences en matière de définition du calendrier vaccinal pour la Belgique, le Conseil supérieur de la santé (CSS) émet son premier avis sur les recommandations relatives à la vaccination contre le méningocoque du groupe B (MenB). L'arrivée sur le marché belge du premier vaccin contre le MenB (Bexsero®) est à l'origine de cet avis.

Les infections invasives à méningocoques peuvent être causées par différents sérogroupes (essentiellement A, B, C, W135, X et Y). En 2015, le MenB représentait 68 % (67 cas) de toutes les infections invasives à Méningocoque en Belgique. Il est difficile de prédire l'évolution épidémiologique du MenB car depuis 2004 l'incidence est en continuelle diminution (- 60 % pour la période 2003-2015). Les enfants de moins de 5 ans et les adolescents (15-19 ans) représentent respectivement 39 % et 13 % de tous les cas d'infections à MenB. L'incidence par groupe d'âge est la plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an avec un pic à 5 mois puis diminue jusqu'à l'âge de 8 -10 ans avec un second pic à l'adolescence. Chez l'adulte l'incidence est basse.

Les infections invasives à méningocoques sont essentiellement des méningites (50 %) et des bactériémies (35-40 %). La forme la plus sévère est le purpura fulminans (purpura, choc, coagulation intravasculaire disséminée, ischémie et nécrose) qui peut mener au décès en quelques heures.

Le taux de mortalité des infections à méningocoques est de l'ordre de 10 à 15 %. Le taux de mortalité lié au séro groupe B est plus bas et a été estimé à 7,4 % en Europe et entre 3 et 10 % de façon globale.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Jusqu'à récemment aucun vaccin contre le MenB n'était disponible.

Le premier vaccin enregistré contre le MenB (Bexsero®), C4MenB, a été développé par « *reverse vaccinology* » et contient 4 antigènes protéiques qui sont exprimés de façon variable à la surface du MenB. Le vaccin a été mis sur le marché sans données d'efficacité. Le vaccin s'est montré fortement immunogène (déterminé par l'activité bactéricide du sérum) tant chez le nourrisson que chez l'adolescent mais une perte relativement importante selon le type d'antigène de l'activité bactéricide du sérum est observée dans les études. Le Royaume Uni est le seul pays à avoir introduit le vaccin Bexsero® dans le calendrier vaccinal du nourrisson (schéma 2+1) et les premières données d'efficacité publiées sont encourageantes.

Mots clés et MeSH descriptor terms²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
<i>Meningococcal</i>	<i>Meningococcal</i>	<i>Meningokokken</i>	Méningocoques	
<i>Serogroup B</i>	<i>Serogroup B</i>	<i>Serogroep B</i>	Sérogroupe B	
<i>Vaccination</i>	<i>Vaccination</i>	<i>Vaccinatie</i>	Vaccination	
<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>	
<i>Children</i>	<i>Children</i>	<i>Kinderen</i>	Enfants	
<i>Adolescent</i>	<i>Adolescent</i>	<i>Adolescent</i>	Adolescent	

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

II RECOMMANDATIONS

Celles-ci sont fondées sur base des données épidémiologiques actuelles ainsi que sur base de la protection théorique du vaccin y compris de la durée de protection limitée, du doute concernant la protection indirecte, des données de couverture théorique et des effets secondaires ainsi que sur base des premières données d'efficacité rapportées au Royaume Uni. Ces recommandations sont sujettes à être revues en fonction des données d'efficacité vaccinales qui seront publiées ainsi que de l'évolution épidémiologique en Belgique.

1 Recommandations

1/Le Conseil considère qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments tant épidémiologiques qu'en terme d'impact du vaccin que pour recommander le vaccin en routine chez le nourrisson.

- Néanmoins, vu les données encourageantes en terme d'efficacité obtenues au Royaume Uni avec le schéma 2+1 et vu les changements épidémiologiques imprévisibles, le Conseil s'engage à revoir régulièrement sa position sur base des données épidémiologique belges et des données d'efficacité vaccinales disponibles.

2/Pour ces mêmes raisons et vu l'absence de données sur le portage (protection indirecte), le Conseil ne recommande pas non plus la vaccination systématique des adolescents.

- Le Conseil s'engage également à évaluer régulièrement sa position en fonction des données épidémiologiques, des données d'efficacité et de portage disponibles et de revoir sa position lorsque le vaccin Trumenba® sera enregistré.

3/En terme de protection individuelle, le Conseil considère que le vaccin peut être administré à tout individu à partir de l'âge de 2 mois pour protéger contre les infections invasives à MenB.

- Dans ce but le Conseil recommande de vacciner préférentiellement les enfants et adolescents appartenant aux deux groupes d'âge où l'incidence est la plus élevée (0 à 5 ans et 15-19 ans).

En ce qui concerne la vaccination du nourrisson, il est important de prévenir les parents des effets secondaires, de considérer l'administration systématique de paracétamol en cas de primovaccination avant l'âge de 1 an avec les vaccins de routine, de préférer le schéma 2-4-6 mois et de s'assurer que l'administration du vaccin 4CMenB n'entraînera pas de baisse de la couverture des vaccins de routine. Le vaccin peut donc être administré en même temps que les vaccins de routine à 8 et 16 semaines (avec hexavalent, pneumocoque conjugué et rotavirus) avec administration de paracétamol prophylactique (1^o dose de paracétamol de 15 mg/kg lors de l'administration du vaccin puis 2 doses ultérieures après 4 à 6 h d'intervalle) et seul à 6 mois avec rappel entre 12 et 15 mois. Si deux vaccins doivent être administrés dans un même site (face antéro latérale de la cuisse) une distance de 2,5 cm doit être respectée. Si les parents désirent une administration séparée afin d'éviter 3 injections simultanées, il est préférable de décaler d'une semaine la première dose du Bexsero® par rapport aux vaccins routines afin d'administrer le plus tôt possible la première dose : dans ce cas le Bexsero® pourrait être administré à 9 semaines, les doses ultérieures entre 13 et 15 semaines et à 6 mois avec rappel également entre 12 et 15 mois.

En ce qui concerne la vaccination de l'adolescent, il est recommandé d'administrer le vaccin séparément vu l'absence de données de co-administration.

4/Le Conseil recommande la vaccination des individus à risque quel que soit leur âge (mais pas de données >50 ans) d'infection invasive à meningocoque par le vaccin 4CMenB en vue d'augmenter leur protection contre les infections invasives à MenB.

- Les personnes concernées sont celles présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (y compris la drépanocytose), un déficit du complément congénital ou acquis (dont un traitement par Eculizumab) ainsi que les patients avec déficit de l'immunité humorale. Chez ces patients il est préférable d'administrer le vaccin séparément.

2 Schéma vaccinal de protection individuelle contre les infections à MenB

Le vaccin Bexsero® doit être administré en intramusculaire (IM) à la dose de 0,5 ml.

<u>Tranche d'âge (1^odose)</u>	<u>Primovaccination</u>	<u>Intervalle entre doses</u>	<u>Rappel</u>
2 à 5 mois	3 doses	1 mois min	12 à 15 mois
6 à 11 mois	2 doses	2 mois min	lors 2 ^o année, une dose au moins 2 mois après dernière dose 1 ^o vaccination
12 à 23 mois	2 doses	2 mois min	une dose au moins 12 à 23 mois après primovaccination
2 à 5 ans	2 doses	2 mois min	
Adolescents (11 à 19 ans)	2 doses	1 mois min	

Co-administration

Chez le nourrisson, le vaccin Bexsero® peut être administré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (*pertussis acellulaire*), l'*haemophilus* de type b, l'hépatite B, la polio inactivé, le pneumocoque (Prévenar7®), la rougeole, rubéole, oreillons et la varicelle. Il n'y a pas de données concernant la co-administration avec d'autres vaccins. Une étude (Dull et al., 2013) n'a pas mis en évidence d'influence sur l'immunogénicité ou la réactogénicité au vaccin C4MenB administré en même temps que le vaccin contre le rotavirus (Rotarix® ou Rotateq®). Au Royaume Uni, le C4MenB est administré en même temps que la première dose du vaccin contre le rotavirus à l'âge de 2 mois.

En cas de co-administration avec les vaccins cités, on observe une fréquence plus élevée d'effets secondaires (comme fièvre, irritabilité, sensibilité locale) qui peuvent être prévenus par l'administration prophylactique de paracétamol sans effet sur la réponse aux antigènes du vaccin C4MenB ni aux antigènes des vaccins routines (hexavalent et PCV7).

Chez les individus à risque accru d'infection à méningocoque, il est préférable d'administrer le vaccin séparément.

Chez l'adolescent il n'existe aucune donnée sur la co-administration du vaccin Bexsero® avec d'autres vaccins.

Contre-indications et précautions

Le vaccin est contre indiqué chez toute personne présentant une allergie à un des composants. Il n'y a pas de données chez la femme enceinte ou allaitante, chez les nourrissons de moins de 2 mois et chez adultes de plus de 50 ans ni chez les patients atteints de pathologie chronique. Le vaccin s'est montré immunogène chez des individus présentant un déficit du complément ou une asplénie (études en cours). Le vaccin est contre indiqué en cas d'épisode infectieux aigu.

3 Effets indésirables

Chez les nourrissons (<2 ans), les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème, sensibilité à endroit injection, irritabilité et fièvre. Les réactions locales et systémiques (température) sont également majorées si administré avec vaccins de routine.

L'administration prophylactique de paracétamol lors de la vaccination et des 2 doses ultérieures à 4-6 h d'intervalle permet de diminuer significativement l'incidence de la fièvre et des réactions locales dans les 7 j qui suivent la vaccination.

Des effets secondaires peu fréquents (1/100 à 1/1000) sont les convulsions, l'éczéma, l'urticaire, la température >40 °C et rarement (1/1000 à 1/10 000), le Kawasaki.

Chez les adolescents, les principaux effets secondaires sont les céphalées (42 % vs 27 % placebo – Santolaya et al., 2012), myalgies, malaises (51 % vs 30 %), douleur à l'endroit d'injection mais pas plus de réaction pyrétique que pour le placebo.

Pour une description complète, nous nous référons à la notice pour le public de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et aux données générales du Centre belge d'Information pharmacothérapeutique (CBIP) concernant le Bexsero® :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices/>
http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?qgrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm

4 Recommandations à la recherche

Les principaux axes de recherche concernent actuellement :

- La corrélation entre les données d'efficacité vaccinale lorsqu'elles seront disponibles et l'estimation de la protection basée sur l'immunogénicité (test hSBA - *human serum bactericidal antibody assay*) et le *meningococcal antigen typing system* (MATS) ;
- L'effet sur le portage naso-pharyngé ;
- La place du MATS ou du hSBA dans la surveillance post-implémentation de la vaccination.

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège, les présidents du domaine Vaccination et du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en pédiatrie, santé publique et épidémiologie étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail *ad hoc* et par le groupe de travail permanent en charge du domaine Vaccination, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
C4MenB	Vaccin multicomposant contre le Méningocoque du groupe B
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CCBB	Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique
CNR	Centre national de référence
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
fHbp	<i>Factor-H binding protein</i>
hSBA	<i>Human serum bactericidal antibody assay</i>
IM	Intramusculaire
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GMC	<i>General Medical Council</i>
GMT	<i>Geometric mean titer</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
IIM	Infections invasives à méningocoques
JVCI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
MATS	<i>Meningococcal antigen typing system</i>
MenB	<i>Serogroup B Neisseria meningitidis</i>
MMRV	<i>Measles, Mumps, Rubella and Varicella</i>
NadA	<i>Neisseria adhesin A</i>
NHBA	<i>Neisseria heparin binding antigen</i>
OMV	<i>Outer membrane vesicles</i> (vésicule membranaire externe)
RHM	Résumés hospitaliers minimum

1 La maladie

1.1 Généralités

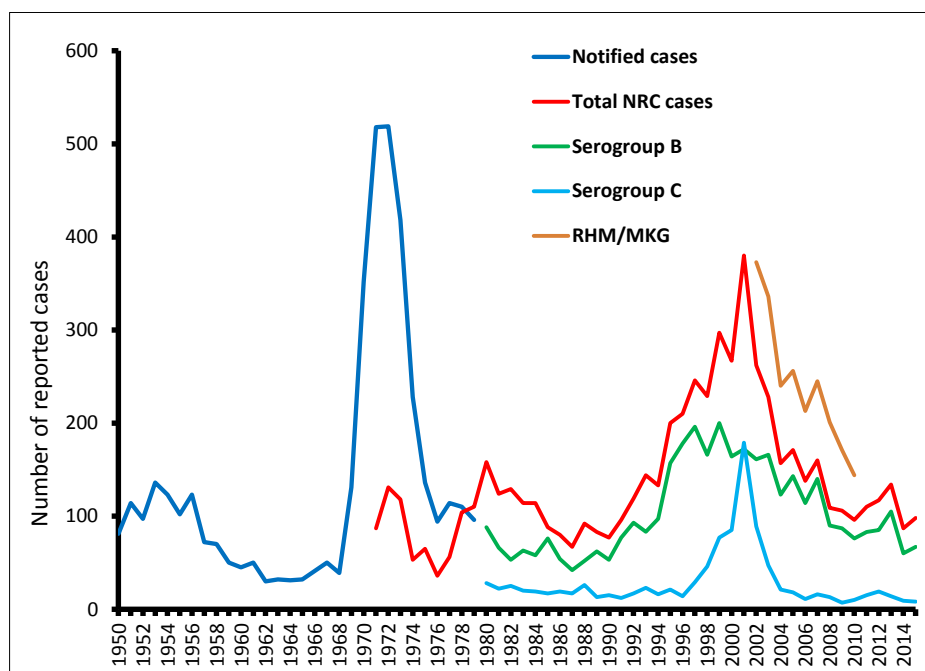
Neisseria meningitidis (le méningocoque) colonise le nasopharynx humain avec un portage variant entre 10 et 40 % et ce portage est la plupart du temps asymptomatique. Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont essentiellement des méningites (50 %) et des bactériémies (35-40 %). La forme la plus sévère est le purpura fulminans (purpura, choc, coagulation intravasculaire disséminée, ischémie et nécrose) qui peut mener au décès en quelques heures.

Le taux de mortalité des infections à méningocoques est de l'ordre de 10 à 15 %. Le taux de mortalité est plus élevé chez les adolescents, en cas de coma, d'hypotension, de leucopénie, de thrombocytopénie et dans les bactériémies sans méningite. Le taux de mortalité lié au sérotype B est plus bas et a été estimé à 7,4 % en Europe et entre 3 et 10 % de façon globale (Sridhar et al., 2015). Le taux de séquelle peut atteindre 11 à 19 % chez les survivants (surdité, séquelle neurologique, amputation de certains membres, troubles de la concentration, difficultés scolaires). La transmission se fait via gouttelettes de salive par des contacts étroits ou « *kissing contacts* ». Les épidémies surviennent dans des lieux de promiscuité (crèches, écoles, collèges, universités, casernes) ou lors de grands rassemblements de foule. L'incubation est de 1 à 10 jours (souvent moins de 4 jours). Le patient est contagieux jusqu'à 24 h après le début des antibiotiques. Comme décrit dans la partie épidémiologie, on observe 2 pics d'incidence de la maladie, chez les enfants de moins d'un an et chez les adolescents. Le taux de portage est également plus élevé chez l'adolescent et le jeune adulte. Le portage, le taux de transmission et le pic d'incidence sont liés à différents facteurs sociaux et comportementaux (vie en collectivité, sorties, contacts intimes, partage de boissons, manque de sommeil et tabagisme). Une des principales épidémies récentes chez l'adolescent est survenue entre mars et novembre 2013 dans l'université Princeton aux USA. Durant cette épidémie, 8 cas d'IIM ont été déclarés (taux d'attaque 134/100 000). Deux sujets sur 8 ont gardé de sérieuses séquelles (déficit neurocognitif et surdité). Si une immunité de groupe (*herd immunity*) pouvait être obtenue, vacciner les adolescents pourrait alors constituer une stratégie de protection du reste de la population (comprenant les jeunes enfants) car les adolescents constituent une grande part du réservoir. Notons cependant que les interventions de santé sont plus compliquées à implémenter chez les adolescents surtout en cas d'administration répétée de vaccin (exemple du vaccin HVP - *Human papillomavirus*).

1.2 Epidémiologie

Différents sérotypes de *N. meningitidis* sont susceptibles d'induire des IIM, essentiellement les sérotypes A, B, C, W135, X et Y. En Belgique, le sérotype B a toujours été le plus prévalent, à l'exception d'un pic du sérotype C observé en 2001 (Figure 1).

Figure 1 : Infections invasives à méningocoques en Belgique, 1950-2015, données nationales du CNR, du système de notification fédéral et des bases de données hospitalières



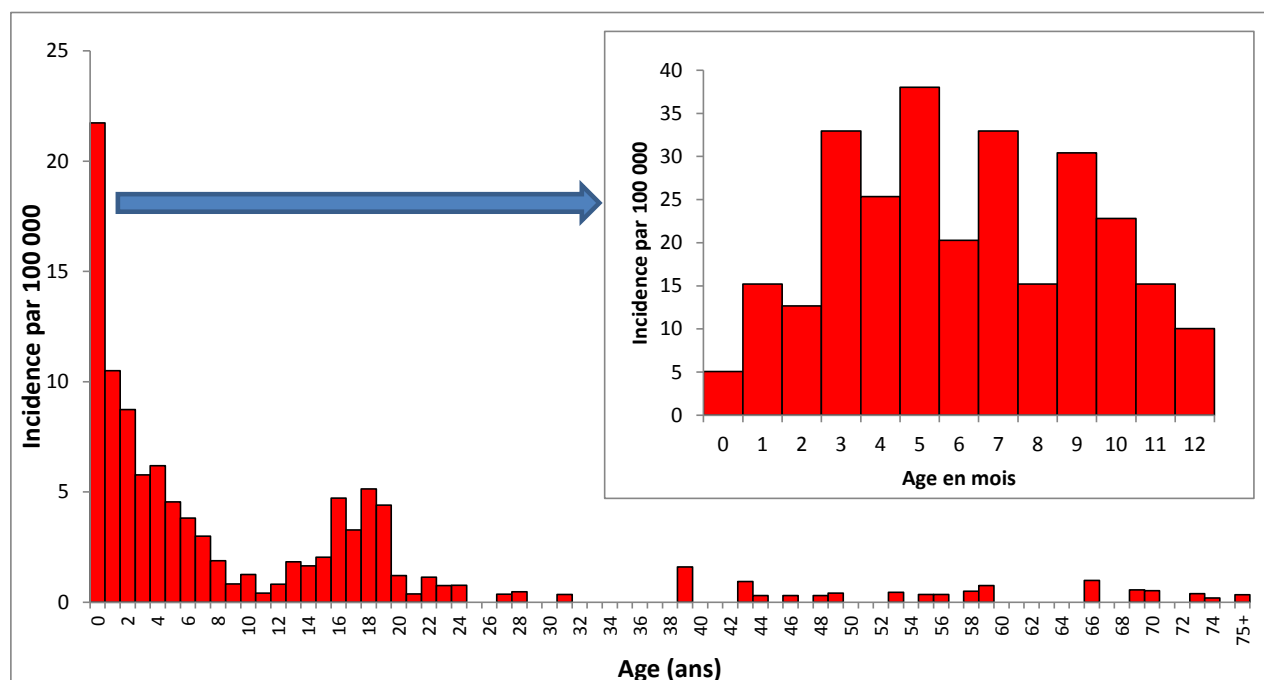
CNR : Centre national de référence ; RHM/MKG : résumés hospitaliers minimum/minimale klinische gegevens

Le Laboratoire national de référence de l'ISP/WIV a signalé 67 cas d'infection à MenB en 2015 (68 % de tous les cas d'IIM). Après correction pour tenir compte de la sous-déclaration, l'incidence des IIM liées au sérotype B est estimée à 1.0 par 100 000 habitants en 2015.³ Les enfants de moins de 5 ans et les adolescents (15-19 ans) représentaient respectivement 39 % et 13 % de tous les cas d'infection à MenB. L'incidence par âge est la plus élevée parmi les nourrissons de moins d'un an et atteint un pic aux environs de 5 mois, pour ensuite diminuer jusqu'à 8-10 ans. Un nouveau pic est observé chez les adolescents (figure 2). Chez les adultes >20 ans, l'incidence est faible.

Ces dernières décennies, l'incidence du sérotype B a connu des fluctuations importantes (figure 1). Depuis 2004, l'incidence du sérotype B affiche une baisse progressive et marquée (- 60 % sur la période 2003-2015) dans toutes les tranches d'âge et ce, tant en Belgique qu'ailleurs en Europe (réf ECDC). Les facteurs qui influencent ces changements demeurent encore inconnus. Par conséquent, on ne sait guère quelle sera l'évolution future du sérotype B, ni si la vaccination contre le sérotype B continuerait à faire baisser le nombre de cas.

³ En 2010, le taux de sous-déclaration s'élevait à 60 % sur la base d'une mise en commun des bases de données de l'ISP et celles des RHM. Bulletin d'information Méningocoques, Centre national de référence des méningocoques et KCE report 231.

Figure 2 : Incidence des infections à MenB selon l'âge, 2009-10 (KCE, 2014)



Le taux de létalité (*case fatality rate*) des infections à MenB est estimé à 5,4 % (2004-10) pour toutes les tranches d'âge. Chez les enfants <5 ans, il s'élève à environ 4 %, tandis qu'il est le plus élevé chez les personnes âgées (13 % ≥65 ans). Chez les survivants, le risque de séquelles se situe entre 10 et 20 %. Les plus fréquentes sont une surdité, des cicatrices et/ou nécroses, des amputations, des épilepsies ou des convulsions et une insuffisance rénale. Parmi les autres séquelles figurent des conséquences neurologiques telles que des troubles du langage et de la communication, ainsi que des troubles psychologiques (Viner et al., 2012).

En France le méningocoque (78 % MenB) est actuellement le troisième germe incriminé dans les méningites néonatales après *S. agalactiae* et *E Coli* (Bilal et al., 2016).

D'une manière générale, l'infection à méningocoques de sérotype B est moins grave que celle de sérotype C et implique des enfants plus jeunes. Le taux de létalité du sérotype C était nettement plus élevé en Belgique (15,6 % en 2004-10), et les séquelles généralement plus graves (Erickson et al., 1998 ; Healy et al., 2002).

1.3 Portage and transmission

La transmission des méningocoques est principalement due au portage asymptomatique de *N. meningitidis*. Ce portage peut, chez certaines personnes, induire une infection invasive, généralement en quelques jours (De Wals et al., 1981). Néanmoins, la relation entre le portage méningococcique et la maladie est complexe (Trotter et al., 2006).

Alors que l'incidence de la maladie est la plus élevée chez les jeunes enfants, la prévalence du portage y est faible (<5 %), tandis qu'elle est plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes, avec des pics de 20 - 30 % dans ces tranches d'âge (Christensen et al., 2010).

Les principaux facteurs de risque de transmission des méningocoques sont la fréquentation des bars et des soirées (Honish et al., 2008 ; Harrison et al., 2008), le tabagisme et les grands rassemblements (McCall et al., 2004).

1.4 Importance en santé publique

Malgré sa relativement faible incidence, l'infection à méningocoques est considérée comme une priorité de santé publique du fait de sa mortalité, de sa gravité et de son potentiel épidémique. La plupart des cas d'IIM surviennent de manière sporadique, mais certains sont secondaires à un autre cas. Leur incidence a été estimée à 4,4 % pendant une période d'incidence accrue en Belgique (1971-76) (De Wals et al., 1981). La prévention de ces cas secondaires consiste principalement en une prophylaxie antibiotique administrée aux personnes ayant été en contact étroit avec un cas d'IIM dans le but d'éradiquer le portage nasopharyngé. Cela implique une recherche des personnes concernées et une évaluation du type de contact. Les IIM sont en outre une source d'inquiétude pour le public du fait qu'elles peuvent s'avérer fatales chez les jeunes enfants et que les concentrations de cas d'infection à méningocoques, par exemple dans les écoles, génèrent beaucoup d'anxiété.

1.5 Proportion des infections à MenB susceptibles d'être évitées grâce au 4CMenB

Le nombre de cas qui pourraient être évités grâce au 4CMenB en Belgique demeure inconnu. La technologie disponible à l'heure actuelle ne permet pas de déterminer quelle est la proportion des souches exprimant au moins un des quatre antigènes de 4CMenB ni quelle est la quantité d'antigènes exprimée. Le système de typage antigénique des méningocoques (MATS, *meningococcal antigen typing system*) a été mis au point par le fabricant pour déterminer si un isolat est ciblé par les anticorps induits par le 4CMenB (Vogel et al., 2012). Cependant, la disponibilité du MATS est contrôlée par le fabricant du vaccin et se limite à quelques laboratoires en Europe.

Depuis novembre 2016, les souches belges ne peuvent pas être testées au moyen du MATS. Seul un antigène contenu dans le 4CMenB, à savoir PorA P1.4, est évalué en routine par le CNR. La proportion de souches B contenant cet antigène a été estimée à 23 % en 2014, mais elle a connu d'importantes fluctuations au cours des 20 dernières années, et est en recul depuis 1997, lorsqu'elle s'élevait à 59 % des souches B (ISP 2014 et KCE). La distribution des couvertures prédites par le MATS dans les pays limitrophes en 2007-2008 est connue et variait entre 73 % en Angleterre et au Pays de Galles et 85 % en France, avec des différences selon l'âge (tableau 1) (Vogel et al., 2013). Des études ultérieures basées sur le corrélat de protection SBA ont suggéré que le MATS sous-estime la couverture réelle des souches par le vaccin 4CMenB (Abad et al., 2015 et Frosi et al., 2013).

Tableau 1 : Couverture des souches prédite par le MATS dans les pays européens en 2007-2008 (Vogel et al., 2013).

Pays	Nombre de souches testées	% des souches couvertes par MATS	IC 95 %
Angleterre et Pays de Galles	535	73 %	57-87 %
France	200	85 %	69-93 %
Allemagne	222	82 %	69-92 %
Moyenne UE*	1011	78 %	63-90 %

*estimations regroupées sur la base des souches testées en provenance d'Angleterre et du Pays de Galles, de France, d'Allemagne, d'Italie et de Norvège.

2 Les vaccins

En Belgique, deux types de vaccins conjugués (basé sur les polysaccharides de capsule) contre le méningocoque sont actuellement disponibles : le vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque du groupe C et le vaccin conjugué combiné contre les méningocoques du groupe A,C,W et Y.

Le seul vaccin enregistré par l'European Medicines Agency (EMA) en 2013 (âge ≥ 2 mois) contre le méningocoque du groupe B est un vaccin obtenu par « *reverse vaccinology* » comportant 4 antigènes du méningocoque B (C4MenB ; Bexsero®-GSK).

Un second vaccin (Trumemba ®-Pfizer) est en cours d'enregistrement auprès de EMA : ce vaccin est constitué de deux variants antigéniques (AO5 et B01) recombinants de la protéine de liaison au facteur H (fHBP, *factor H-binding protein*). Le vaccin sera enregistré pour la prévention des infections invasives à MenB chez les individus de 10 à 40 ans. A ce jour seul des études d'immunogénicité chez l'adolescent sont disponibles. Aucune données d'efficacité ni d'effet sur le portage naso-pharyngé ne seront disponibles avant sa mise sur le marché.

2.1 Type de vaccin

Le vaccin C4MenB comporte 4 antigènes de la paroi externe du méningocoque B : la *Neisseria adhésine A* (NadA) du groupe 1 (variant 3.1), le facteur-*H binding protein* (fHbp) variant 1.1, le *Neisseria heparin binding antigen* (NHBA) variant 2 et une vésicule membranaire externe (OMV) obtenue d'une souche épidémique (New Zealand NZ98/254-PorA variant 1.4).

2.2 Efficacité

Du fait de l'incidence très faible, aucune étude randomisée contrôlée n'a pu être réalisée et donc aucune donnée d'efficacité n'est disponible. Néanmoins un vaccin basé sur un des composants du C4MenB (OMV) a montré une efficacité de 73 % lors d'une épidémie en Nouvelle Zélande (Holst et al., 2013). L'efficacité potentielle du vaccin et sa couverture théorique sont basées sur les données d'immunogénicité et sur un test ELISA quantitatif et qualitatif (*meningococcal antigen typing system* : MATS) qui quantifie l'expression des antigènes vaccinaux (fHBP, NHBA et Nad A) en combinaison avec la capacité des anticorps vaccinaux à reconnaître ces antigènes protéiques à la surface des souches de MenB. Il sera important de suivre les données d'efficacité du vaccin C4MenB obtenues au Royaume-Uni où depuis le 01 juillet 2015 le vaccin est introduit dans le calendrier vaccinal du nourrisson.

Les premières données obtenues après 10 mois d'introduction du vaccin montrent une très bonne couverture (95,5 % pour 1 dose et 88,6 % pour deux doses) avec une efficacité vaccinale de 82,9 % (IC 24.1-95.2) contre tout type MenB pour un schéma 2 doses (Parikh et al., 2016). L'efficacité n'est que de 22 % après la 1^o dose. L'étude rapporte une diminution de 50 % du nombre de cas parmi la cohorte éligible par rapport à la période prévacinale. Les résultats concernant les effets secondaires seront publiés ultérieurement.

D'autre part en réponse à une situation épidémique, le Bexsero® a été administré aux étudiants de 3 universités aux USA et dans une région du Québec.

2.3 Immunogénicité

La réponse immunitaire est évaluée sur base de l'activité bactéricide du sérum contre certaines souches (*human serum bactericidal antibody assay* : hSBA). Un titre hSBA $\geq 1/4$ est considéré comme protecteur (Andrews et al., 2014). C'est sur base de ce même critère de seuil de protection que le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C a été administré au Royaume-Uni en 1999 sans données préalable d'efficacité et par la suite il a été démontré une corrélation entre le seuil de protection déterminé par le hSBA et l'efficacité du vaccin (Andrews et al., 2014). L'efficacité potentielle est déterminée sur base du % de personnes vaccinées obtenant un taux hSBA $\geq 1/4$. Certaines études se basent sur un taux $\geq 1/5$. Afin de limiter les volumes de prélèvement de sang chez les nourrissons, le test n'est dirigé que contre certaines souches : 44/76-SL pour fHbp, 5/99 pour NadA, NZ98/254 pour PorA et M10713 pour NHBA, chaque souche n'exprimant qu'un des 4 variants antigéniques sauf pour NZ98/254 qui exprime également une NHBA homologue. La souche M10713 n'a été incorporée dans les analyses d'immunogénicité que récemment et la réponse au NHBA ne se retrouve ainsi pas dans les études initiales. Il faut être prudent avant d'extrapoler les données d'immunogénicité comme prédictives de l'efficacité potentielle du vaccin dans une population donnée. En effet le test est basé sur des sérums humains qui peuvent par exemple convenir à une souche particulière mais pas une autre. Pour extrapoler l'efficacité vaccinale il faudrait connaître la distribution des variants antigéniques dans une population donnée (similitude par rapport aux variants présents dans le vaccin) et leur niveau d'expression qui est variable, hors c'est celui-ci qui détermine l'activité bactéricide et les souches utilisées pour l'enregistrement avaient une hyper-expression (quantité et niveau).

Un second critère évalué dans les études d'immunogénicité est la durée de protection. Du fait du délai très court entre l'acquisition du méningocoque et le développement d'une infection invasive, la persistance d'anticorps protecteur circulant est sans doute plus important que la mémoire immunitaire comme déterminant de la protection.

Les études évaluant la réponse immunitaire et la durée de protection sont reprises ci-après.

2.3.1 Immunogénicité et durée de l'activité bactéricide chez le nourrisson

/ Schéma de vaccination à 2-4-6 vs 2-3-4 mois (Gosger et al., 2012) et suivi avec rappel à 12, 18 ou 24 mois et groupe naif vacciné à 12,18 ou 24 mois (Snape et al., 2016)

Etude randomisée (1885 enfants) : C4MenB à 2-4-6 mois avec routine (PCV7 et hexavalent) vs routine séparés (à 3-5-7) vs schéma accéléré 2-3-4 mois avec routine vs routine seul (contrôle). Il n'y a donc pas de groupe 2-3-4 sans routine. Le tableau 2 reprend le % de nourrissons avec titre hSBA $\geq 1/5$ déterminé 1 mois après 3^o dose.

Tableau 2 : % enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$, 1 mois après la dernière dose

Schéma administration	fHbp	NadA	PorA
2-4-6 seul	≥ 99	≥ 99	86
2-4-6 + routine	≥ 99	≥ 99	79
2-3-4 + routine	≥ 99	≥ 99	81,7

Le pourcentage de nourrissons atteignant le taux protecteur est peu influencé par le schéma mais par contre le taux d'anticorps obtenu pour fHbp, NadA et PorA (hSBA GMT) est plus élevé chez les enfants vaccinés avec C4MenB seul que si administré en même temps que les vaccins de routine. La signification à long terme de ce taux d'anticorps plus élevé est inconnue. La réponse en taux anticorps ELISA vis-à-vis NHBA est également plus élevée dans le groupe séparé (4342 U/ml) vs administré avec routine (3211 U/ml si 2-3-4 ou 3332 U/ml si 2-4-6).

En terme de réponse aux vaccins routine, on note une réponse moindre pour la pertactin (-4 %) et sérotype 6B (-5 %) avec schéma accéléré (2-3-4 + routine) vs contrôle.

Dans l'étude de suivi (1481 enfants), les enfants primovaccinés par le C4MenB ont reçu un booster à 12, 18 ou 24 mois avec un groupe contrôle d'enfants naifs vaccinés par 2 doses de C4MenB à respectivement 12-14 mois, 18-20 mois et 24-26 mois (tableaux 2a, 2b et 2c). Le taux hSBA a été déterminé juste avant 1^o administration et 1 mois après chaque administration avec dans cette étude de suivi, également la détermination du hSBA vis-à-vis NHBA (uniquement groupe 2-3-4 et contrôle).

Tableau 2a : % d'enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$, rappel 12 mois

Schéma administration	fHbp	NadA	PorA	NHBA
2-4-6 (seul)-12 mois				
1 m > dernière dose	99	99	86	
12 m pré B	85	99	35	
1 m > B	100	100	96	
2-4-6 (+ routine)-12 mois				
1 m > dernière dose	99	99	80	
12 m pré B	73	96	20	
1 m > B	97	100	95	
2-3-4 (+ routine)-12 mois				
1 m > dernière dose	100	99	78	36
12 m pré B	57	96	18	26
1 m > B	100	100	97	76
12-14 mois				
Baseline 12mois	13	1	1	20
> 1 ^o dose	90	95	41	11
> 2 ^o dose	100	100	99	

Tableau 2b : % d'enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$, rappel 18 mois

Schéma administration	fHbp	NadA	PorA	NHBA
2-4-6 (seul)-18 mois				
1 m > dernière dose	100	100	93	
18 m pré B	41	96	13	
1 m > B	99	100	86	
2-4-6 (+ routine)-18 mois				
1 m > dernière dose	99	100	76	
18 m pré B	28	97	8	
1 m > B	100	100	77	
2-3-4 (+ routine)-18 mois				
1 m > dernière dose	100	100	84	42
18 m pré B	20	94	2	26
1 m > B	98	100	80	74
18-20				
Baseline 18mois	2	4	0	26
> 1° dose	88	98	33	31
> 2° dose	100	98	93	86

Tableau 2c : % d'enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$, rappel 24 mois

Schéma administration	fHbp	NadA	PorA	NHBA
2-4-6 (seul)-24 mois				
1 m > dernière dose	100	100	89	
24 m pré B	22	94	8	
1 m > B	100	100	89	
2-4-6 (+ routine)-24 mois				
1 m > dernière dose	100	100	78	
24 m pré B	13	86	7	
1 m > B	100	100	84	
2-3-4 (+ routine)-24 mois				
1 m > dernière dose	98	100	81	25
24 m pré B	15	82	13	32
1 m > B	100	100	96	95
24-26				
Baseline 24 mois	4	2	2	14
> 1° dose	88	91	27	31
> 2° dose	100	100	91	81

Selon les auteurs, il n'y a pas de différence à l'âge de 12 mois en prébooster en terme de perte d'activité bactéricide et de réponse au booster entre le groupe primovacciné à 2-3-4 mois ou 4-5-6 mois. La perte d'activité à 12 mois est essentiellement marquée pour l'antigène PorA et vis-à-vis du NHBA, l'analyse n'a été faite que pour le groupe 2-3-4 : la réponse mesurée 1 mois après la troisième dose est de 36 % et chute à 26 % en prébooster.

Si le rappel est administré plus tard (à 18 ou 24 mois), la réponse au booster est toujours excellente pour les 4 antigènes mais le pourcentage d'enfants ayant encore un taux protecteur en prébooster est fortement abaissé pour les antigènes fHbp et PorA ce qui démontre l'importance de ne pas trop retarder l'âge du booster.

Cette étude montre également que pour les enfants naïfs vaccinés à partir de 12 mois, deux doses sont nécessaires.

II/ Schéma de vaccination 2-3-4 et 12 mois (Prymula et al., 2014)

Etude randomisée contrôlée C4MenB à 2-3-4 mois et booster à 12 mois avec routine (hexavalent et PCV7) \pm paracétamol en prophylaxie (n=184 et 188) vs groupe contrôle vacciné avec le MenC (n=186).

Le tableau 3 reprend le % de participants avec hSBA $\geq 1/5$ déterminé 1 mois après 3° dose, à 12 mois avant booster et 1 mois post booster.

Tableau 3 : % d'enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$

C4MenB 2-3-4 mois et 12 mois	fHbp	NadA	PorA
> 3° dose	100	99	75 (+ para) -78 (sans para)
Prébooster 12 M	50-53	97-100	11-12
> booster	100	100	88-89
Gr MenC:C4MenB à 12 M			
> 1° dose	85	93	23

De cette étude il ressort que l'administration prophylactique de paracétamol n'a pas d'effet sur la réponse au C4MenB ni d'effet significatif sur réponse aux vaccins routine. A 12 mois on note une perte d'activité bactéricide surtout vis-à-vis de PorA et fHbp avec une excellente réponse booster.

III/ Schéma de vaccination 2-4-6-12 mois et suivi long terme à 24 mois (Vesikari et al., 2013 ; Vesikari et al., 2015)

Trois groupes d'enfants vaccinés sont analysés dans les deux études.

Groupe I : C4MenB ou vaccin MenC à 2-4-6 (n=2.481) avec routine (PCV7 et hexa) puis booster à 12 mois (n=1.555) ± MMRV et dernier dosage 12 mois après le booster.

Groupe II : enfants de 12 mois non vaccinés au préalable par C4MenB : 2 doses de C4MenB à 2 mois d'intervalle (II a= 13-15 mois seul avec MMRV à 12 mois (n=2.86) ou IIb= 12-14 mois avec MMRV à 12 mois (n=116) et booster 12 mois après dernière dose avec dernier dosage 1 mois après le booster.

Groupe III : enfants de 24 mois non vaccinés par C4MenB (n=116) : 2 doses de C4MenB (24-26 mois).

Le tableau 4 reprend les % de nourrissons avec taux hSBA $\geq 1/5$.

Tableau 4 : % d'enfants vaccinés avec taux $\geq 1/5$

GR I :2-4-6 et -12 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Baseline 2 mois	3	4.3	1.2	33
> 3 ^o dose	100	100	84	84
Prébooster 12 M	81	99	22	63
> booster	100	100	95	97
12 mois > booster	62	97	17	36
GR II : 12 mois				
Baseline 12 mois	4.2	1.5	0.8	18
Post 2 doses	100	100	100 (IIa)-96 (IIb)	
12 m > dernière dose IIa	75	97	18	39
12 m > dernière dose IIb	56	94	6	28
1 m > booster	100	100	100	98 à 100
6 m après booster	99	100	73-82	92-94
GR III : 24 mois				
> 2 doses	98-100			
6 mois > 2 ^o dose	93	96	18	

De ces données il ressort que les nourrissons vaccinés à 2,4,6 mois (groupe I) ont une excellente réponse 1 mois après la 3^o dose (84 % à 100 % hSBA protecteurs selon l'antigène) mais à 12 mois on note une chute importante de l'activité bactéricide vis-à-vis de l'antigène PorA (22 %) et dans une moindre mesure NHBA (63 %). Par contre la réponse au booster est excellente pour les 4 antigènes (≥ 95 % hSBA protecteur) que le booster soit administré seul ou avec le MMRV. Un an après le booster on assiste également à une diminution de l'activité bactéricide pour 3 antigènes (PorA 17 % ; NHBA 36 % et fHbp 62 %).

Pour les enfants vaccinés à 12 mois sans primovaccination (groupe II), on observe une excellente réponse après la 2^o dose (que le vaccin soit administré seul ou avec MMRV) et comme dans le groupe I une chute de l'activité bactéricide 12 mois après 2^o dose surtout pour PorA et NHBA. Si le vaccin C4MenB est administré en même temps que MMRV, on observe une chute plus importante pour fHBP.

Enfin pour les enfants vaccinés à 2 ans, les données montrent également une très bonne réponse après 2 doses avec une perte importante de l'activité bactéricide pour PorA après 6 mois.

IV/ Schéma de vaccination 2,4,6, booster à 12 et 40 mois, suivi 60 mois (Findlow et al., 2010 ; Snape et al., 2013 ; Mc Quaid et al., 2015)

A travers ces 3 études, 4 groupes de patients sont analysés.

Groupe I : vaccin C4MenB à 2,4,6 mois (n=48) et booster à 12 mois avec routine (pentavalent, PCV et Men C) puis booster à 40 mois (n=19) et dernier dosage hSBA à 60 mois (n=16).

Groupe II : vaccin C4MenB à 12 mois (1 dose - n=24) et booster à 40 et 42 mois (n=8) et dernier dosage hSBA à 60 mois (n=6).

Groupe III : vaccin C4MenB (2 doses) à 40 et 42 mois (n=43) et dernier dosage hSBA à 60 mois (n=29).

Groupe IV : vaccin C4MenB (2 doses) à 60-62 mois (n=46) avec dosage 1 mois après 2^o dose.

Le tableau 5 reprend le % enfants vaccinés avec taux hSBA $\geq 1/4$ (réalisé soit à l'inclusion, soit 1 mois après dernière dose, soit en prébooster ou postbooster).

Tableau 5 : % d'enfants vaccinés avec hSBA $\geq 1/4$

Gr I : 2-4-6 et booster à 12 et 40 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	11	14	9	
> 2°dose	95	100	74	
> 3°dose	87	95	85	
Prébooster 12 M	63	89	34	
> booster	100	96	93	
Prébooster 40M	65	76	41	67
Post booster 40M	100	100	89	94
60M	44	88	69	88
Gr II : 12-40-42 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	18	0	0	
> 1°dose	73	73	18	
Prébooster 40 M	38	0	0	25
Post 1° booster 40M	100	100	100	86
Post 2° booster 40M	100	100	100	100
60M (GMC)	80 (13)	100 (210)	80 (11)	100 (25)
Gr III : 40-42 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	63	3	0	68
> 1°dose	89	76	65	76
> 2° dose	100	100	94	89
60 M (GMC)	71 (12)	100 (44)	31 (2,42)	81 (8,52)
Gr IV : 60-62 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	33	2	2	83
> 2° dose (GMC)	92 (34)	100 (875)	100 (29)	42 (42)

L'analyse du groupe I montre qu'il n'y a pas de différence entre le % réponse obtenue après la 2° dose de 4 mois vs après la 3° dose de 6 mois. Tout comme l'étude de Vesikari (Vesikari et al., 2013), à 12 mois en prébooster il y a une diminution importante de l'activité bactéricide surtout vis-à-vis du PorA (34 %) et fHbp (63 %) avec une excellente réponse au booster de 12 mois et de 40 mois. A 40 mois on note une chute de l'activité bactéricide pour les 3 antigènes fHbp, NadA et PorA (41 à 76 %).

Pour les enfants vaccinés à 12 mois, la réponse à 1 dose est moins importante (tant en % hSBA $\geq 1/4$ que en taux anticorps GMC) que celle obtenue après le booster chez nourrissons ayant reçus la primovaccination (effet anamnésique). Le schéma 1 dose à 12 mois s'accompagne d'une chute très importante de l'activité bactéricide à 40 mois.

Les enfants non vaccinés inclus à 40 et 60 mois ont une excellente réponse à 2 doses. Il est intéressant de constater que chez les enfants de 40 mois le % avec taux hSBA protecteur à l'inclusion vis-à-vis fHbp et NHBA est similaire à celui du groupe 1 en prébooster de 40 mois ce qui démontre l'acquisition d'une immunité naturelle vis-à-vis de souches prévalentes mais moins virulentes.

V/ Schéma de vaccination 6,8,12 mois et booster 40 mois (Snape et al., 2010 ; Snape et al., 2013)

Le vaccin C4MenB a été administré à 6,8 et 12 mois (n=57) avec à 12 mois administration simultanée d'un vaccin combiné HiB et Men C. Une partie des enfants est suivie à 40 mois (n=37) avec booster et dosage hSBA pré et post booster (groupe I) et comparé à un groupe contrôle non vacciné du même âge qui a reçu 2 doses à 2 mois d'intervalle (groupe II).

Le tableau 6 reprend le % hSBA $\geq 1/4$ obtenu dans les deux groupes.

Tableau 6 : % d'enfants vaccinés avec hSBA $\geq 1/4$

Gr I : 6-8-12-40 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	29	0	0	
> 2 ^o dose	100	100	95	
> 3 ^o dose(13 M)	100	100	96	
Prébooster 40 M	36	100	14	79
> booster	100	100	93	93
Gr II : 40-42 mois	fHbp	NadA	PorA	NHBA
baseline	3	10	0	53
> 1 ^o dose	72	87	23	62
> 2 ^o dose	100	100	90	72

Les données montrent comme dans l'étude de Findlow (Findlow et al., 2010, tableau 5) que chez le nourrisson le schéma 2 dose avant 1 an est très immunogène et qu'à 40 mois il y a une perte importante de la protection pour fHbp et PorA.

L'étude montre également qu'une dose à 40 mois n'est pas suffisamment immunogène.

Le tableau 7 reprend sur base de toutes les études sus mentionnées la persistance de l'immunogénicité (hSBA) selon le schéma de primovaccination du nourrisson. Les données de l'étude de Snape (Snape et al., 2016) reprennent les schéma avec vaccin routine administré en même temps que le C4MenB. Tous les dosages sont pré booster ou des dosages effectués à distance de la dernière dose.

Tableau 7 : % taux protecteurs par hSBA en prébooster ou à distance de la dernière dose

Schéma C4MenB	Référence	Age (mois) au dosage hSBA	fHbp	NadA	PorA	NHBA
2-4-6-12	Snape 2016	12	73	96	20	
2-3-4-12		12	57	96	18	26
2-4-6-18		18	28	97	8	
2-3-4-18		18	20	94	2	26
2-4-6-24		24	13	86	7	
2-3-4-24		24	15	82	13	32
2-3-4-12	Prymula 2014	12	50-53	97-100	11-12	
2-4-6-12	Vésikari 2015	12	81	99	22	63
		24	62	97	17	36
2-4-6-12	Findlow 2010 et Snape 2013	12	63	89	34	
		40	65	76	41	67
6-8-12	Snape 2013	40m	36	100	14	79
13-15	Vésikari 2015	27	75	97	18	39
12-14 avec MMRV à 12		26	56	94	6	28
12	McQuaid 2015	40 m	38	0	0	25

2.3.2 Conclusion de l'immunogénicité chez le nourrisson

Schéma 2+1 vs 3+1

L'étude de Findlow (2-4-6-12, table 4) montre qu'un mois après la deuxième dose 74 à 100 % des participants ont taux hSBA protecteur pour 3 Ag (fHbp, NadA et PorA) et l'étude de Snape 2010 (6-8-12, table 5) montre 95 à 100 % de réponse 1 mois après la 2^e dose vis-à-vis des 3 mêmes antigènes. Le schéma 6-8 mois est moins intéressant car moins efficace pour protéger du premier pic incidence MenB (<6 mois). Il n'y a pas de données disponibles de suivi de l'activité bactéricide (hSBA) à 12 mois ou plus pour le schéma 2 doses (2-4 mois). A noter qu'au Royaume-Uni le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JVCI) a introduit le vaccin C4MenB avec un schéma 2+1 (2-4 mois et booster à 12 mois). Il sera donc intéressant de connaître leur données d'efficacité avec ce schéma. A ce jour le vaccin est enregistré pour un schéma 3 doses si primovaccination entre 2 à 5 mois avec rappel entre 12 et 15 mois ou 2 doses si primovaccination entre 6 à 11 mois avec rappel durant 2^e année et minimum 2 mois après la 2^e dose.

Schéma 2-3-4 mois ou à 2-4-6 mois

La seule étude qui compare 2-3-4 mois avec 2-4-6 mois est celle de Gossger et collaborateurs (2012) et Snape et collaborateurs (2016) reprises dans les tableaux 2 et 7. Dans cette étude, pour le groupe 2-3-4 mois le vaccin C4MenB est administré avec les vaccins de routine tandis que dans le groupe 2-4-6 mois il est administré avec ou sans routine. Selon les auteurs, il n'y a pas de différence à l'âge de 12 mois en prébooster en terme de d'activité bactéricide et de réponse au booster entre le groupe primovacciné à 2-3-4 mois ou 2-4-6 mois pour les 3 antigènes fHbp, NadA et PorA.

En ce qui concerne le NHBA, les données comparatives viennent de deux études différentes. La réponse et la persistance de l'activité bactéricide semble moins bonne dans le groupe 2-3-4 mois (Snape et al., 2016) vs 2-4-6 mois (Vésikari et al., 2015) soit post 3^e dose et prébooster de 36 % et 26 % vs respectivement 84 % et 63 %.

Durée protection (activité bactéricide) cf. tableau 7

Pour la primovaccination du nourrisson, que ce soit avec le schéma 2-3-4 mois ou 2-4-6 mois, on note une perte de l'activité bactéricide à 12 mois (prébooster) vis-à-vis surtout de l'antigène PorA puis fHBP tandis que l'activité bactéricide vis-à-vis de NadA reste constante et élevée dans toutes les études. Pour l'antigène NHBA, peu de données sont disponibles mais une perte plus importante de l'activité bactéricide est observée à 12 mois avec le schéma 2-3-4 mois (26 %, Snape et al., 2016) vs 2-4-6 mois (63 %, Vésikari et al., 2015). Il n'y a pas de données disponibles de suivi avec le schéma 2+1 à 12 mois. Dans toutes les études une excellente réponse est observée après l'administration d'un booster, quel que soit le schéma de primovaccination et quel que soit l'âge du booster (à partir de 12 mois). Enfin l'étude de Snape et collaborateurs (2016) montre l'importance d'administrer le rappel à 12 mois vu une perte de l'activité bactéricide encore plus marquée à 18 et 24 mois pour fHbp et PorA (tableau 7).

Pour les enfants naïfs vaccinés à 12 mois, la réponse à 1 dose est moins importante (tant en % hSBA que en taux anticorps GMC) que celle obtenue après le booster chez les nourrissons ayant reçus la primovaccination (effet anamnésique). Le schéma 1 dose à 12 mois s'accompagne également d'une chute très importante de l'activité bactéricide à 40 mois. Ces données expliquent pourquoi un schéma à deux doses (intervalle de minimum 2 mois) doit être appliqué en cas de primovaccination à partir de 12 mois.

Pour les enfants naïfs vaccinés à 12 mois avec un schéma à 2 doses, on observe une perte de l'activité bactéricide 12 mois après la 2^e dose pour 3 antigènes (pas NadA) et si le vaccin est administré avec MMRV une perte plus importante vis-à-vis fHbp (56 % vs 75 %, Vésikari et al., 2015). Cela pose la question d'une co-administration avec le MMRV en cas de primovaccination à partir de l'âge de 12 mois.

Co-administration

En terme d'immunogénicité, pas de non infériorité si administré avec diphtérie, tétanos, pertussis acellulaire, H1b, hépatite B, polio inactivé, PCV7, rougeole, rubéole, oreillons et varicelle. Il n'y a pas de données concernant la co-administration avec des autres vaccins. Une étude (Dull et al., 2013) n'a pas mis en évidence d'influence sur l'immunogénicité ou la réactogénicité au vaccin C4MenB administré en même temps que le vaccin contre le rotavirus (Rotarix® ou Rotateq®). Au Royaume Uni, le C4MenB est administré en même temps que la première dose du vaccin contre le rotavirus à l'âge de 2 mois.

Dans l'étude de Goosger et Snape, (tableau 2) on note globalement des taux Ac (GMT) plus bas vis-à-vis des antigènes du C4MenB si le vaccin C4MenB est administré avec routine que séparé mais la signification à long terme de ce taux plus bas est inconnue.

En cas de co-administration avec les vaccins cités, on observe une fréquence plus élevée d'effets secondaires (cfr 2.3) comme la fièvre, irritabilité, sensibilité locale qui sont prévenus par l'administration prophylactique de paracétamol sans effet sur la réponse aux antigènes du vaccin C4MenB ni aux antigènes des vaccins routines (hexavalent et PCV7).

2.3.3 Données d'immunogénicité et de durée de protection de l'adolescent (≥11 ans)

Une première étude a déterminé le % de réponse (hSBA $\geq 1/4$) chez des adolescents (11 à 17 ans ; n=1.631) recevant 1, 2 ou 3 doses du vaccin C4MenB (Santolaya et al., 2012). Les adolescents ont reçu soit 1 dose, soit 2 doses (3 groupes à 1, 2 ou 6 mois d'intervalle) soit 3 doses (3 groupes : 0-1-2 ou 0-1-6 ou 0-2-6 mois). De cette étude il ressort qu'après 1 dose 92 à 96 % ont des taux protecteurs vis-à-vis des antigènes fHbp, NadA ou PorA vs ≥ 99 % si 2 ou 3 doses quel que soit le schéma. Après 6 mois les taux protecteurs contre les 3 antigènes étaient de 91 à 100 % si schéma 2 ou 3 doses vs 73 à 76 % si 1 dose. Un contrôle des anticorps a été effectué chez une partie des adolescents vaccinés (n= 666) 18-24 mois après la dernière dose (Santolaya et al., 2013). Un taux hSBA $\geq 1/4$ pour les 3 antigènes est retrouvé dans 42 % si 1 dose, 64 % si 2 doses et 75 % si 3 doses. Un taux $\geq 1/4$ pour 2 antigènes est retrouvé dans 60 % si 1 dose, 85 % si 2 doses et 92 % si 3 doses. Le tableau 8 reprend les % vaccinés avec hSBA $\geq 1/4$.

Tableau 8 : les % d'adolescents vaccinés avec hSBA $\geq 1/4$

1 dose	FHbp	NadA	PorA
baseline	42	33	300
1 M > dose	93	93	93
18-24 M > dose	73	68	62
2 doses			
baseline	35	27	27
1 M > dernière dose	100	100	100
18-24 M > dernière dose	82	94	77
3 doses			
baseline	40	30	28
1 M > dernière dose	100	100	99
18-24 M > dernière dose	86	97	90

Des données similaires ont été obtenues en Grande-Bretagne 1 mois après 2 doses chez adolescents de 18-24 ans (réponse ≥ 99 % pour fHbp, NadA et PorA - Read et al., 2014) ainsi que chez des adolescents de 11-17 ans au Canada et en Australie (Perret et al., 2014).

En conclusion, chez l'adolescent (≥ 11 ans) il est recommandé un schéma à 2 doses avec un intervalle de 1 à 6 mois.

2.4 Effets indésirables

Chez les nourrissons (<2 ans), les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème, sensibilité à endroit injection, irritabilité et fièvre. Une température (≥ 38 °C) est observée chez 26 à 41 % des nourrissons si C4MenB est administré seul (fréquence similaire au groupe contrôle avec vaccin de routine seul) vs 51 à 61 % (≥ 38 °C) et 65 % ($\geq 38,5$ °C) si administré avec routine (Goosger et al., 2012 ; Vesikari et al., 2013). Les réactions locales sont également majorées si administré avec vaccins de routine.

L'administration prophylactique de paracétamol lors de la vaccination et 2 doses ultérieures à 4-6 h d'intervalle permet de diminuer significativement l'incidence de la fièvre et des réactions locales dans les 7 j qui suivent la vaccination : 70 % nourrissons vaccinés ont présenté au moins un pic température $\geq 38,5$ °C dans les 3 jours dans le groupe C4MenB (+ routine) vs 39 % groupe C4MenB (+ routine) + paracétamol (Prymula et al., 2014). Pour cette raison, le JCVI recommande l'administration systématique de paracétamol au moment de l'injection et 4-6 heures après pour les doses administrées à 2 et 4 mois.

Des effets secondaires peu fréquents (1/100 à 1/1000) sont les convulsions, l'éczéma, l'urticaire et la température >40 °C et rares (1/1000 à 1/10 000) le kawasaki.

Chez les adolescents, les principaux effets secondaires sont les céphalées (42 % vs 27 % placebo, Santolaya et al., 2012), myalgies, malaises (51 % vs 30 %), douleur endroit injection mais pas plus de réaction systémique que placebo.

Dans l'étude canadienne de programme de surveillance, la fièvre a été reportée dans le 7 jours post-vaccination chez 11 % des enfants vaccinés. L'incidence de la fièvre était plus haute chez les enfants de moins de 2 ans (14-15 %), en comparaison avec les enfants de 2-4 ans (12 %) et les enfants de plus de 5 ans (6-8 % - De Serres et al., 2014). L'administration prophylactique de paracétamol a été démontrée efficace pour diminuer cet effet secondaire fréquent sans pour autant altérer l'immunogénicité.

La tolérance au vaccin et les effets secondaires ont été documentés en pré-licence du vaccin et lors des épidémies sur les campus américains en 2013. La plainte la plus fréquente était la réaction locale sur le site d'injection chez 86 % des sujets versus 60 % dans le groupe placebo. Sur le plan des réactions systémiques, 51 % des sujets vaccinés présentaient une sensation de « malaise » contre 30 % dans le groupe placebo. La fièvre était rarement rapportée (0-2 % - Nolan et al., 2015). Lors de l'épidémie de Princeton, la vaccination a été recommandée chez 5772 individus dont 5502 (95 %) ont reçu la première dose de vaccin et 5139 (89 %) reçurent la seconde dose. Le taux d'effets secondaires sérieux a été estimé à 2/1000 vaccinés après la première dose et 0,2/1000 suivant la seconde dose mais aucune causalité entre effet secondaire sérieux et le vaccin n'a pu être mise en évidence (Patel et al., 2014).

Dans trois études où un groupe contrôle était présent, la survenue d'effets secondaires sérieux a été surveillée chez 2716 sujets qui avaient reçu au moins 1 dose et ce durant une période de 6 mois post-vaccination. Cinq effets secondaires ont été éventuellement mis en lien avec le vaccin. Ce taux d'effets secondaires sérieux était similaire au groupe contrôle (Folaranmi et al., 2015).

V REFERENCES

Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. A Large Portion of Meningococcal Antigen Typing System-Negative Meningococcal Strains from Spain Is Killed by Sera from Adolescents and Infants Immunized with 4CMenB. *Clinical and Vaccine Immunology*. CVI 2015;22(4):357-60.

Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(5):780-6.

Andrews SM, Pollard AJ. A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):426-34.

Bilal A, Taha MK, Caeymaex L, Cohen R, Levy C, Durrmeyer X et al. Neonatal Meningococcal Meningitis In France From 2001 To 2013. *Pediatric Infectious Disease Journal*: 2016; 35(11):1270–1272.

Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2010;10(12):853-61.

De Serres G, Gariépy MC, Billard MN, Rouleau . Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report. *Institut national de santé publique Quebec* 2014.

De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981;3,Supplement 1(0):53-61.

Dull P, Bai X, Bazaz R, et al. Serum bactericidal antibody levels following quadrivalent conjugate (MenACWY-CRM) or serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccines in a Phase 3 study to evaluate the effect of vaccination on pharyngeal carriage of *N. meningitidis* in young adults. *Meningitis and Septicaemia in Children and Adults 2013*, London, England, UK (2013).

Erickson L, De Wals P. Complications and Sequelae of Meningococcal Disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26(5):1159-64.

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;51(10):1127-37.

Folaranmi, Rubin, Martin, Patel, MacNeil, et al. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2015;64(22):608-612.

Frosi G, Biolchi A, Sapio ML, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31(43):4968-74.

Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(6):573-82.

Harrison LH, Kreiner CJ, Shutt KA, et al. Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. *The Pediatric infectious disease journal* 2008;27(3):193-9.

Healy CM, Butler KM, Smith EOB, et al. Influence of Serogroup on the Presentation, Course, and Outcome of Invasive Meningococcal Disease in Children in the Republic of Ireland, 1995–2000. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34(10):1323-30.

Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Næss LM, Aaberge IS et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(6):1241-53.

Honish L, Soskolne CL, Senthilselvan A, Houston S. Modifiable risk factors for invasive meningococcal disease during an Edmonton, Alberta outbreak, 1999-2002. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 2008;99(1):46-51.

McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. *Internal medicine journal* 2004;34(8):464-8.

Nolan T, O'Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P et al. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine.* 2015;33(36):4437-45.

Patel et al. Advisory Committee on immunization Practices (ACIP), february 2014

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;33(39):5217-24.

Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet.* 2014;384(9960):2123-3.

Santolaya M, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2012;379(9816):617-24.

Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A et al., Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(11):2304-10.

Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(4):e113-23.

Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Sáfadi MA, Saha S. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1334-46.

Thiry N, Agnew E, Christensen H, Devriese S, Dubois C, Hanquet G et al. Een quadrivalent vaccin tegen group B meningokokken: een kosten-effectiviteitsanalyse. *KCE Reports* 231A

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiology and infection* 2006; 134(3): 556-66.

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;33(32):3850-8.

Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P 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. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.

Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774-83.

Vogel U, Stefanelli P, Vazquez J, Taha M-K, Claus H, Donnelly J. The use of vaccine antigen characterization, for example by MATS, to guide the introduction of meningococcus B vaccines. *Vaccine* 2012; 30, Supplement 2(0): B73-B7.

Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; (0).

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **David TUERLINCKX** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

BERTRAND Sophie	Epidémiologie	ISP
HANQUET Germaine	Epidémiologie	KCE
MATTHEUS Wesley	Epidémiologie	ISP
TUERLINCKX David	Pédiatrie et vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie	UCL
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie	ULB

Le groupe de travail permanent en charge du domaine Vaccination a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

BEUTELS Philippe	Economie de la santé	UAntwerpen
DE SCHUTTER Iris	Pédiatrie	UZ Brussel
FLAMAING Johan	Gériatrie	KULeuven
GOETGHEBUER Tessa	Infectiologie	ULB
LEURIDAN Elke	Vaccinologie	UAntwerpen
MALFROOT Anne	Pédiatrie, infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula	Médecine interne, maladies infectieuses tropicales, vaccinologie	IMT
MICHIELS Barbara	Médecine générale	UAntwerpen
PEETERMANS Willy	Médecine interne, infectiologie, vaccinologie	UZ Leuven
PELEMAN Renaat	Infectiologie et vaccinologie	UZ Gent
SABBE Martine	Epidémiologie	ISP
SCHELSTRAETE Petra	Pédiatrie, Infectiologie	UZ Gent
SOENTJENS Patrick	Médecine interne, maladies infectieuses tropicales, vaccinologie	IMT
SWENNEN Béatrice	Epidémiologie et vaccinologie	ULB
THEETEN Heidi	Vaccinologie	UAntwerpen
THIRY Nancy	Economie de la santé	KCE
VAN DAMME Pierre	Epidémiologie et vaccinologie	UAntwerpen
VAN HERCK KOEN	Epidémiologie et vaccinologie	Ugent
VANDERMEULEN Corinne	Vaccinologie	KULeuven

VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bactériologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Standardisation biologique	ISP
WUILLAUME Françoise	épidémiologie	ISP

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

NEELS Pieter

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

BERTHELS Nele	AFMPS
BOELAERT Kristel	Kind en Gezin
BRASSEUR Daniel	AFMPS
CHEVALIER Pierre	INAMI
DAEMS Joël	INAMI
REYNDERS Daniel	SPF SPSC
TOP Geert	ZG
TREMERIE Jean-Marie	COCOM

VII ANNEXES

Annexe 1 : Fiche

Vaccination de l'enfant, de l'adolescent et des personnes à risque contre le méningocoque du groupe B

Introduction

Dans le cadre de ses compétences en matière de définition du calendrier vaccinal pour la Belgique, le Conseil supérieur de la santé (CSS) a émis des recommandations par rapport à la vaccination contre le méningocoque du groupe B.

C'est l'enregistrement et l'arrivée sur le marché belge du premier vaccin contre le méningocoque du groupe B qui est à l'origine de ce nouvel avis. En effet à ce jour seul des vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C ou des vaccins conjugués combinés contre les méningocoques du groupe A-C-Y-W135 sont disponibles.

Suite à l'introduction du vaccin conjugué contre le groupe C dans le calendrier vaccinal du nourrisson, le méningocoque du groupe B représente le principal séro groupe responsable des maladies invasives à méningocoques avec un pic à 5 mois de vie et à l'adolescence. L'incidence de la maladie est actuellement très faible et sa mortalité estimée à 5,4 % tout âge confondu.

Epidémiologie

Les infections invasives à méningocoques peuvent être causées par différents sérogroupe (essentiellement A, B, C, W135, X et Y). En 2015, le Men B représentait 68 % (67 cas) de toutes les infections invasives à Méningocoque en Belgique. Après correction du sous reportage, l'incidence des infections invasives à méningocoque de groupe B est estimée à 1/100 000 en 2015. Il est difficile de prédire l'évolution épidémiologique du Men B car depuis 2004 l'incidence est en continuelle diminution (-60 % pour la période 2003-2015). Les enfants de moins de 5 ans et les adolescents (15-19 ans) représentent respectivement 39 % et 13 % de tous les cas d'infections à MenB. L'incidence par groupe d'âge est la plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an (pic à 5 mois) puis diminue jusqu'à l'âge de 8 -10 ans avec un second pic à l'adolescence. Chez l'adulte l'incidence est basse.

La mortalité est estimée à 5,4 % tout âge confondu et 10 à 20 % des survivants présentent des séquelles. La transmission s'effectue via un portage asymptomatique. Le portage est le plus élevé chez les adolescents et les jeunes adultes (jusqu'à 20 à 30 %).

Le vaccin

Le vaccin Bexsero® est obtenu par « *reverse vaccinology* » et comporte 4 antigènes de la paroi externe du méningocoque B : la Neisseria adhésine A (NadA) du groupe 1 (variant 3.1), le facteur-*H binding protein* (fHbp) variant 1.1, le *Neisseria heparin binding antigen* (NHBA) variant 2 et une vésicule membranaire externe (OMV) obtenue d'une souche épidémique (New Zealand NZ98/254-PorA variant 1.4). Le vaccin a été enregistré sur base de données d'immunogénicité pour la prévention des maladies invasives à méningocoque du groupe B chez tout individu à partir de 2 mois d'âge (pas de données pour adultes de plus de 50 ans). Le vaccin est capable d'induire tant chez le nourrisson que chez l'adolescent la production d'anticorps protecteurs contre les 4 antigènes qui le constitue. Les études de follow up ont montré une perte de ces anticorps protecteurs plus ou moins importante selon le type d'antigène. Le vaccin devrait théoriquement couvrir en moyenne 78 % des souches rencontrées en Europe. Il est difficile de prédire sa couverture en Belgique car les souches belges n'ont pas été analysées.

Le Royaume Uni est le premier pays à avoir introduit ce vaccin dans le schéma vaccinal du nourrisson en 2015 et les premières données montrent après 10 mois d'introduction une efficacité vaccinale encourageante de 83 %.

Chez le nourrisson, le vaccin Bexsero® peut être administré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (pertussis acellulaire), l'Haemophilus de type b, l'hépatite B, la polio inactivé, le pneumocoque (Prévenar7®), la rougeole, rubéole, oreillons et la varicelle. Il n'y a pas de données concernant la co-administration avec des autres vaccins.

En cas de co-administration avec les vaccins cités, on observe une fréquence plus élevée d'effets secondaires (comme fièvre, irritabilité, sensibilité locale) qui sont prévenus par l'administration prophylactique de paracétamol sans effet sur la réponse aux antigènes du vaccin C4MenB ni aux antigènes des vaccins routines (hexavalent et PCV7).

Chez l'adolescent il n'existe aucune donnée sur la co-administration du vaccin Bexsero® avec d'autres vaccins.

Recommandations et schéma vaccinal

Les recommandations sont fondées sur base des données épidémiologiques actuelles ainsi que sur base de la protection théorique du vaccin y compris de la durée de protection limitée, du doute concernant la protection indirecte, des données de couverture théorique et des effets secondaires ainsi que sur base des premières données d'efficacité rapportées en UK. Ces recommandations sont sujettes à être revues régulièrement en fonction des données d'efficacité vaccinales qui seront publiées ainsi que de l'évolution épidémiologique.

De manière générale

- *Le vaccin n'est actuellement pas recommandé en routine pour la vaccination systématique des nourrissons ou des adolescents.*
- *En terme de protection individuelle, le vaccin peut être administré à tout individu à partir de l'âge de 2 mois pour protéger contre les infections invasives à Men B.*
Dans ce but le Conseil recommande de vacciner préférentiellement les enfants et adolescents appartenant aux deux groupes d'âge où l'incidence est la plus élevée (0 à 5 ans et 15-19 ans).

En ce qui concerne la vaccination du nourrisson, il est important de prévenir les parents des effets secondaires, de considérer l'administration systématique de paracétamol en cas de primovaccination avec les vaccins de routine avant l'âge de 1 an, de préférer le schéma 2-4-6 mois pour la vaccination du nourrisson et de s'assurer que l'administration du vaccin 4CMenB n'entraînera pas de baisse de la couverture des vaccins de routine.

En ce qui concerne la vaccination de l'adolescent, il est recommandé d'administrer le vaccin séparément vu l'absence de données de co-administration.

- *Le vaccin est recommandé pour les individus à risque d'infection invasive au méningocoque quel que soit leur âge (mais pas de données >50 ans). Les personnes concernées sont celles présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (y compris la drépanocytose), un déficit du complément congénital ou acquis (dont traitement par Eculizumab) ainsi que les patients avec déficit de l'immunité humorale. Chez ces patients il est préférable d'administrer le vaccin séparément.*

Le Conseil s'engage à revoir régulièrement sa position sur base des données épidémiologiques belges et sur base des données d'efficacité vaccinales disponibles.

Schéma vaccinal

Le vaccin Bexsero® doit être administré en intramusculaire (IM) à la dose de 0,5 ml.

<u>Tranche d'âge (1^odose)</u>	<u>Primovaccination</u>	<u>Intervalle entre doses</u>	<u>Rappel</u>
2 à 5 mois ^a	3 doses	1 mois min	12 à 15 mois
6 à 11 mois ^a	2 doses	2 mois min	lors 2 ^o année, une dose au moins 2 mois après dernière dose 1 ^o vaccination
12 à 23 mois	2 doses	2 mois min	une dose au moins 12 à 23 mois après primovaccination
2 à 5 ans	2 doses	2 mois min	
Adolescents (11 à 19 ans)	2 doses	1 mois min	

^aLe vaccin peut donc être administré en même temps que les vaccins de routine à 2 et 4 mois (avec hexavalent, pneumocoque conjugué et rotavirus) avec administration de paracétamol prophylactique (1^o dose de paracétamol de 15 mg/kg lors de l'administration du vaccin puis 2 doses ultérieures après 4 à 6 h d'intervalle) et seul à 6 mois avec rappel entre 12 et 15 mois. Si deux vaccins doivent être administrés dans un même site (face antéro latérale de la cuisse) une distance de 2.5 cm doit être respectée.

Si les parents désirent une administration séparée afin d'éviter 3 injections, il est préférable de décaler d'une semaine la première dose du Bexsero® par rapport aux vaccins routines afin d'administrer le plus tôt possible la première dose : dans ce cas le Bexsero® pourrait être administré à 9 semaines, les doses ultérieures entre 13 et 15 semaines et à 6 mois avec rappel également entre 12 et 15 mois.

Effets indésirables

Chez les nourrissons (<2 ans), les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème, sensibilité à endroit injection, irritabilité et fièvre. Les réactions locales et systémiques (température) sont également majorées si administré avec routine.

L'administration prophylactique de paracétamol lors de la vaccination et 2 doses ultérieures à 4- 6 h d'intervalle permet de diminuer significativement l'incidence de la fièvre et des réactions locales dans les 7 j qui suivent la vaccination. Des effets secondaires peu fréquents (1/100 à 1/1000) comportent les convulsions, l'éczéma, l'urticaire, le température >40 ° et rare (1/1000 à 1/10 000) le Kawasaki.

Chez les adolescents, les principaux effets secondaires sont les céphalées (42 % vs 27 % placebo), myalgies, malaises (51 % vs 30 %), douleur à l'endroit d'injection mais pas plus de réaction pyrétique que pour le placebo.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.