



Recommandations de vaccination complémentaire contre les maladies invasives à méningocoques, état 2023

État au 06.11.2023

Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

*La prise en charge des coûts par l'assurance obligatoire des soins est actuellement en cours d'examen. Sous réserve d'une décision positive du Département fédéral de l'intérieur concernant la prise en charge des coûts par l'AOS, cette recommandation de vaccination adaptée entrera en vigueur à partir de **janvier 2024**.*

1 Résumé

De nouveaux vaccins sont disponibles pour lutter contre les maladies invasives à méningocoques (MIM). Ils permettent, d'une part, de protéger la population contre les méningocoques du séro groupe B, particulièrement fréquent dans les cas de MIM chez les enfants et les adolescents ; les anciens vaccins ne couvraient pas ce séro groupe. D'autre part, il est désormais possible d'assurer une protection contre les séro groupes A, C, W et Y dès l'âge de douze mois moyennant une unique dose de vaccin. En conséquence, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) ont mis à jour et condensé les recommandations de vaccination contre les maladies invasives à méningocoques. Dans le cadre d'une recommandation de vaccination complémentaire, il est désormais recommandé de vacciner les nourrissons et les adolescents contre les MIM du séro groupe B (4CMenB) et des séro groupes A, C, W et Y (MCV-ACWY). Les recommandations de vaccination complémentaire visent à assurer une protection individuelle optimale. Le résumé des recommandations se trouve dans la figure 8.



2 Introduction

Les maladies invasives à méningocoques (MIM) sont des pathologies graves qui peuvent mettre la vie en danger très rapidement et qu'il est essentiel de diagnostiquer et de traiter à un stade précoce. Les bactéries *Neisseria meningitidis* (méningocoques) colonisent le tractus respiratoire supérieur et se transmettent par gouttelettes. Dans la population, on estime à 15 % le nombre de porteurs asymptomatiques de ces bactéries. Pour qu'une infection se produise, il faut des contacts étroits avec une personne malade ou avec un porteur asymptomatique. Bien que les personnes souffrant de certaines déficiences immunitaires, par exemple dans le système du complément, fassent partie des groupes à risque, ce sont souvent aussi des personnes en bonne santé qui souffrent d'une MIM et qui voient leur état s'aggraver en quelques heures au point de nécessiter une hospitalisation en soins intensifs. Les décès et les séquelles sévères ne sont pas rares. On ne sait pas encore très bien pourquoi certaines personnes saines développent une maladie à évolution grave, avec septicémie et méningite, et d'autres non ; on ne peut pas non plus le prévoir. Parfois, l'évolution de la maladie est atypique, avec par exemple des symptômes gastro-intestinaux, ce qui rend difficile un diagnostic précoce. La fréquence des MIM est nettement saisonnière, avec un maximum à la fin de l'hiver (en particulier en février et en mars).

Les MIM sont soumises à déclaration obligatoire des laboratoires et des médecins dans les 24 heures. Il faut ensuite identifier les personnes ayant eu un contact étroit avec le malade pendant la période de contagiosité, leur proposer une antibiothérapie prophylactique le plus rapidement possible, et si indiqué encore une vaccination afin d'éviter les cas secondaires (pour plus de détails, voir [l'article spécifique sur la prophylaxie post-exposition](#)).

Douze sérogroupes de méningocoques ont été décrits, dont six peuvent provoquer des infections invasives chez l'être humain. La présence et l'importance de chacun de ces groupes en tant que facteur déclenchant d'une MIM présentent des variations périodiques et des différences régionales. Il existe des vaccins contre cinq des sérogroupes invasifs potentiels, notamment contre les méningocoques des sérogroupes A, B, C, W et Y.

De 2007 à 2018, la vaccination contre les méningocoques du séro groupe C (MenC) a, sur la base de l'épidémiologie de l'époque, été recommandée en Suisse a) comme vaccination complémentaire pour les jeunes enfants âgés de 12 mois ainsi que pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans et b) comme vaccination pour les groupes à risque. Par la suite, les cas de MIM dus aux MenC ont diminué. De 2018 à 2023, l'OFSP et la CFV ont recommandé, sur la base de la situation épidémiologique et des conditions réglementaires, une vaccination avec les vaccins MCV-ACWY à titre complémentaire pour les enfants en bas âge à partir de deux ans et les adolescents de 11 à 15 ans, ainsi que dans le cadre d'une recommandation de vaccination pour les groupes à risque [1]. S'agissant de ces derniers, une vaccination contre les méningocoques du séro groupe B est également recommandée depuis mai 2022 (voir à ce sujet la [publication distincte](#)).



3 Fardeau de la maladie en Suisse

Les données relevées grâce au système de déclaration obligatoire donnent une idée de la fréquence des MIM, des groupes d'âge touchés et, dans la mesure où les informations y relatives sont disponibles, des sérogroupes de méningocoques impliqués [2]. En Suisse, 48 cas de MIM ont été recensés en moyenne par an entre 2011 et 2020, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,6 pour 100 000 habitants, soit une nette diminution par rapport à la période précédente (2001-2010) (réduction de l'incidence de 45 %, voir figure 1). Une réduction nette du nombre de cas déclarés a été observée en particulier en 2020, probablement en lien avec les mesures et les modifications comportementales liées à la pandémie de COVID-19. C'est pourquoi nous nous basons actuellement sur la période 2011-2020 et indiquons la tendance pour des groupes spécifiques pour les années suivantes. Les pays européens limitrophes présentent des incidences comparables. Ainsi, l'incidence en Allemagne était de 0,4 MIM pour 100 000 habitants en 2021, tandis qu'elle était, en France, de 0,78 MIM pour 100 000 habitants en 2016 [3, 4]. D'autres pays européens tels que le Royaume-Uni présentaient une incidence presque deux fois plus élevée avec un cas pour 100 000 habitants au cours de la période 2019/2020 [5].

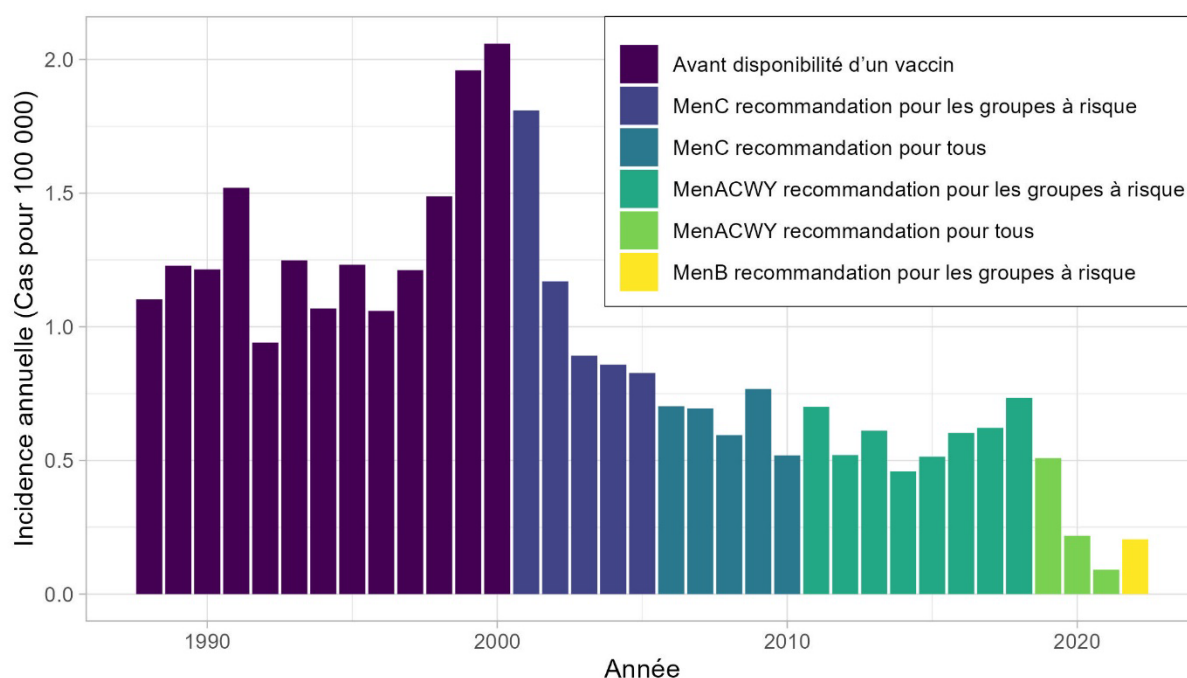


Figure 1 : Incidence annuelle des MIM de 1988 à 2022.

Incidences spécifiques par groupe d'âge

Entre 2016 et 2020, l'incidence spécifique à l'âge la plus élevée en Suisse a été observée chez les nourrissons (enfants dans la 1^{re} année de vie ; 5,1 pour 100 000 habitants), suivis par les 15-19 ans (1,8 pour 100 000 habitants), les enfants en bas âge (enfants âgés de 1 à 4 ans ; 1,0 pour 100 000 habitants) et les 20-24 ans (0,9 pour 100 000 habitants). Cela montre que les enfants de moins d'un an et les jeunes âgés de 15 à 19 ans sont proportionnellement plus nombreux à souffrir d'une MIM (voir figure 2). Ces chiffres sont également comparables aux



données de l'Union européenne [6]. En revanche, au Royaume-Uni, avant l'introduction d'une recommandation générale de vaccination des nourrissons avec le vaccin recombinant contre les méningocoques du séro groupe B (4CMenB, Bexsero®), l'incidence des MIM était en 2015 de 17 pour 100 000 pour les nourrissons (avant leur premier anniversaire), de 6 pour 100 000 pour les enfants en bas âge (du premier au quatrième anniversaire) et de 2 pour 100 000 habitants pour les adolescents [7].

En Suisse, la létalité des MIM était en moyenne de 7,3 % au cours de la période 2011-2020¹. Les manifestations les plus fréquentes étaient la septicémie (dans 56 % des cas), la méningite (dans 49 % des cas) et les troubles de la coagulation (dans 27 % des cas). Des complications à long terme comme la perte d'audition, les atteintes neurologiques et les amputations des membres sont décrites, dans la littérature, chez 10 à 20 % des survivants [8–11].

Le séro groupe était connu dans 84 % de tous les cas de MIM déclarés entre 2011 et 2020. Le **séro groupe B** représentait en moyenne 40 % de l'ensemble des cas ; ce chiffre est resté stable au fil des ans, avec une légère tendance à la baisse (2011 : 53 % ; 2020 : 33 %, voir figure 3). Les données concernant les années 2020 à 2022 sont à interpréter avec prudence en raison de la pandémie de COVID-19 et du très faible nombre de cas. Dans le groupe d'âge des moins de 5 ans, les incidences du séro groupe B étaient clairement les plus élevées entre 2011 et 2020 ; chez les 15-19 ans, elles ont augmenté entre 2011 et 2020 (voir figure 4). La proportion de MIM dues au séro groupe B était de 76 % chez les nourrissons, de 73 % chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et de 39 % chez les adolescents. Les données pour l'ensemble de l'Europe sont similaires : ici aussi, la proportion de MIM dues au séro groupe B est inversement proportionnelle à l'âge, et le séro groupe B représente environ 55 à 68 % de tous les cas chez les enfants [6]. Au Royaume-Uni, le pourcentage de MIM dues au séro groupe B chez les nourrissons et les enfants en bas âge (avant l'introduction de la recommandation générale de vaccination contre le 4CMenB chez les nourrissons) était respectivement de 72 % et 81 % [7].

En Suisse, 23 % de tous les cas de MIM ont été causés par le **séro groupe W** au cours de la période 2011-2020. La proportion de cas de MIM causés par le séro groupe W est en augmentation (2011 : 2 %, 2018 : 42 %). Le **séro groupe C** a été responsable de près d'un cinquième (18 %) de tous les cas de MIM en Suisse entre 2011 et 2020, avec une tendance à la baisse (2011 : 25 % ; 2020 : 8 %). La proportion de MIM causées par des méningocoques du **séro groupe Y** a légèrement augmenté au cours de cette période ; elle est désormais à peu près égale à celle du séro groupe C. Les **sérogroupe A et X** n'ont actuellement aucune importance épidémiologique en Suisse (voir figure 3).

En résumé, de 2011 à 2020, près de 60 % des cas en moyenne étaient causés par les sérogroupe C, W et Y et 40 % par le séro groupe B ; ils peuvent être évités grâce aux vaccins disponibles (voir figure 3).

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



Figure 2 : Incidence annuelle par groupe d'âge de 2011 à 2022.

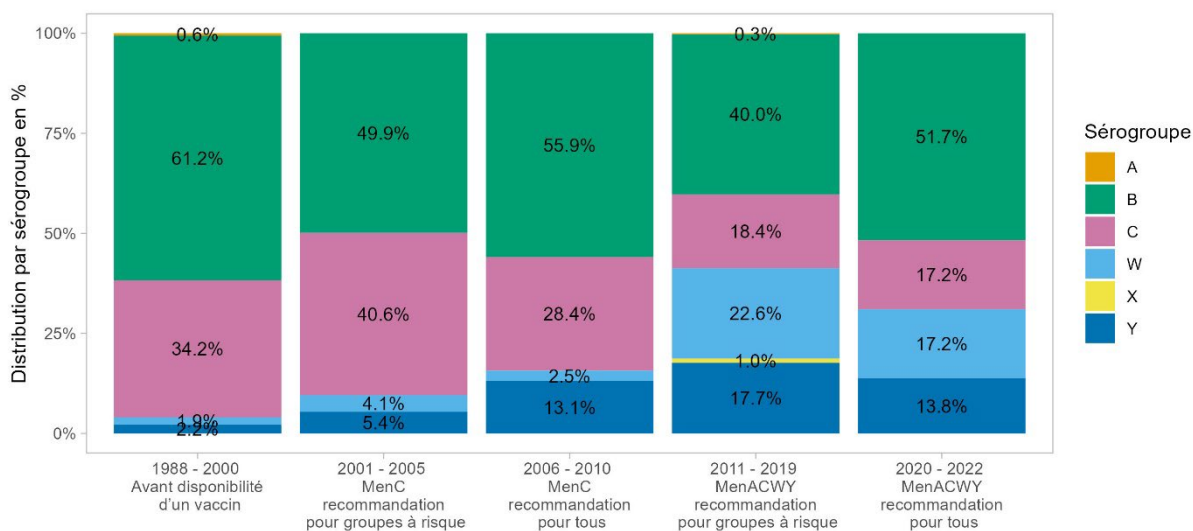


Figure 2 : Proportions des sérogroupes pendant les différentes périodes de vaccination. En raison du faible nombre de cas durant la pandémie de COVID-19 (2020-2022), la répartition des sérogroupes au cours de cette période doit être interprétée avec prudence.



Figure 4 : MIM en Suisse : incidences spécifiques des sérogroupes par groupe d'âge de 2011 à 2022 (par rapport au nombre total de cas de MIM déclarés chaque année, y compris la prise en compte des cas dont le sérotype est inconnu ; aucun sérotypage n'est disponible pour le groupe d'âge 15-19 ans à partir de 2019).

4 Vaccins

4.1. Vaccins contre les méningocoques du sérotype B : vaccin recombinant à quatre composants (4CMenB)

Les vaccins contre les méningocoques du sérotype B sont des vaccins produits par recombinaison. Il existe actuellement deux vaccins de ce type au niveau international : Bexsero® (4CMenB) et Trumenba® (MenB-fHbp). Ils sont tous les deux autorisés depuis plusieurs années par la FDA et l'EMA, entre autres. Le vaccin 4CMenB est constitué de quatre composants antigéniques protéiques de surface de méningocoques du sérotype B (OMV : outer membrane vesicle (PorA (NZ98/254) ; fHbp : factor H binding protein ; NHBA : neisserial heparin binding antigen ; NadA : neisserial adhesin antigen).

En Suisse, le vaccin Bexsero® (4CMenB) a été autorisé par Swissmedic en août 2020 pour le groupe d'âge 11-24 ans. Une autorisation pour les nourrissons et les enfants est en cours d'évaluation.



4.2. Vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques (MCV-ACWY)

Il existe actuellement, au niveau international, trois types de vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques, qui contiennent tous des polysaccharides des sérogroupes A, C, W et Y, mais des protéines porteuses différentes. Selon le vaccin, il s'agit de la toxoïde diphtérique (D), d'une toxine diphtérique mutante (CRM 197 : *Corynebacterium diphtheriae* cross-reactive material) ou de la toxoïde tétanique (TT). En Suisse, les produits actuellement autorisés sont le Menveo® (protéine porteuse CRM 197, autorisé depuis 2011) et le MenQuadfi® (protéine porteuse TT, autorisé depuis 2022).

Le Menveo® est autorisé en Suisse à partir de l'âge de deux mois, avec un schéma à quatre doses pour les nourrissons âgés de deux à six mois, un schéma à deux doses pour les nourrissons et les enfants en bas âge âgés de sept à 23 mois et un schéma à une dose à partir de l'âge de deux ans (lien [information professionnelle Swissmedinfo](#)).

Le vaccin MenQuadfi® est autorisé en Suisse à partir de l'âge de douze mois avec un schéma à une dose (lien [information professionnelle Swissmedinfo](#)).

Alors que le vaccin conjugué quadrivalent à base de capsules contre les méningocoques (MCV-ACWY) est efficace contre les antigènes capsulaires exprimés de manière constante par toutes les souches des sérogroupes A, C, W et Y, les antigènes contenus dans le vaccin 4CMenB ne sont pas exprimés par toutes les souches du séro groupe B.

L'immunogénicité des vaccins contre les méningocoques est mesurée par le test bactéricide en présence du complément humain (hSBA), dans lequel une augmentation du titre ≥ 4 ou ≥ 5 est généralement considérée comme protectrice. Étant donné les volumes limités de sérum disponible (surtout d'origine pédiatrique), il n'est pas possible d'utiliser le hSBA de manière systématique pour évaluer la protection contre les souches de méningocoques du séro groupe B en circulation. À la place, on a développé le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS), un test ELISA spécifique à l'antigène vaccinal, qui est à même de prédire la couverture vaccinale par le 4CMenB (Bexsero®) d'une souche du séro groupe B examinée. Les analyses MATS correspondantes effectuées en Suisse ont montré que 50 à 67,8 % des souches du séro groupe B qui circulaient entre 2010 et 2015 auraient été couvertes par le vaccin 4CMenB (Bexsero®) [12]. À titre de comparaison, la couverture des souches du séro groupe B par le vaccin 4CMenB au Royaume-Uni, calculée par MATS, est de 73 à 88 % [13, 14]. Entretemps, on admet toutefois que le MATS est une méthode conservatrice pour évaluer la couverture vaccinale, car jusqu'à 60 % des souches négatives au MATS peuvent tout de même être neutralisées dans le hSBA [15].



5 Recommandation de vaccination complémentaire pour protéger les nourrissons et les adolescents contre les maladies invasives à méningocoques (MIM) du séro groupe B

5.1. Immunogénicité du vaccin 4CMenB (Bexsero®)

Nourrissons

Dans une étude européenne randomisée, des nourrissons ont été vaccinés avec trois doses de Bexsero® au cours des six premiers mois de leur vie (indépendamment du fait qu'ils aient reçu ou non les vaccins à administrer dans cette tranche d'âge). Quatre semaines après la série de vaccinations, une immunogénicité pour les quatre composants antigéniques protéiques de surface du vaccin 4CMenB (Bexsero®) a été obtenue chez 79 à 100 % des nourrissons [16]. Après une immunisation de base (première série de vaccins administrée) avec trois doses de 4CMenB (Bexsero®) à l'âge de deux, quatre et six mois, les titres d'anticorps protecteurs ont continuellement diminué jusqu'à l'âge de douze mois, de sorte qu'à ce moment, 73 % des enfants présentaient encore des titres protecteurs de hSBA pour fHbp, 96 % pour NadA et 20 % pour OMV (PorA) (données non disponibles pour NHBA, explication des abréviations au chapitre 4.1). Des titres protecteurs ont toutefois pu être obtenus pour tous les antigènes chez plus de 95 % des personnes vaccinées avec une dose de rappel au début de la deuxième année de vie [17]. Ce schéma 3+1 a fait l'objet de différentes études et a été autorisé dans plusieurs pays [18]. Des résultats comparables ont été obtenus par la suite (notamment dans le cadre d'une étude portant sur différents schémas de vaccination) avec un schéma de vaccination réduit pour nourrissons comprenant trois doses au total (2+1) à l'âge de deux, quatre et onze mois. Indépendamment du schéma pour les nourrissons (3+1 contre 2+1), un mois après la dernière dose à l'âge de douze mois (ainsi qu'après 24-36 mois dans l'étude de suivi [19]), aucune différence n'a été observée dans les titres d'anticorps induits par la vaccination [18]. Indépendamment du schéma choisi pour les nourrissons (trois doses à 2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois), du moment de la vaccination de rappel au cours de la deuxième année de vie (à 12, 18 ou 24 mois) ainsi que de l'administration simultanée d'autres vaccins, on observe une baisse comparable des titres de hSBA jusqu'à l'âge de quatre ans (Iro et al. : participants présentant des titres de hSBA protecteurs : NadA 89-100 % ; fHbp 12-35 % ; OMV (PorA) 8-12 % ; NHBA : 53-80 % [20, 21]). Des enfants en bas âge, vaccinés deux fois à deux mois d'intervalle à l'âge de 12-24 mois, ont également présenté des évolutions de titres comparables [22, 23].

L'administration simultanée du vaccin 4CMenB (Bexsero®) avec d'autres vaccins de routine (PCV, MCV-C, MCV-ACWY, DTPa-IPV-Hib-HBV, ROR, VZV) chez les nourrissons ne pose pas de problèmes selon plusieurs études et n'a pas d'effet sur l'immunogénicité des différents vaccins [16, 24–28]. Toutefois, en fonction du vaccin administré, il peut y avoir une augmentation des effets indésirables, notamment de la fièvre (voir chapitre 5.3).

Adolescents

Les adolescents qui ont reçu deux doses de vaccin entre l'âge de 11 et 17 ans, à un intervalle de un à six mois, présentent une augmentation suffisante du titre de hSBA dans 97 à 100 % des cas, selon le composant antigénique protéique [29–32]. Toujours chez les adolescents, la protection vaccinale diminue après une immunisation de base (première série de vaccins administrée) avec deux doses. Après quatre ans (ou sept ans et demi, respectivement), 84 %,



30 % (44 %), 9 % (29 %) et 75 % (81 %) des personnes vaccinées présentent encore un titre de hSBA suffisant pour NadA, fHbp, OMV (PorA) ou NHBA [33].

Des recherches sont en cours pour déterminer si une seule dose du vaccin 4CMenB pourrait suffire chez les adolescents qui ont déjà été vaccinés en tant que nourrissons ou enfants en bas âge. Il n'existe pas encore suffisamment de données à ce sujet [34].

5.2. Efficacité du vaccin 4CMenB (Bexsero®)

Nourrissons et enfants en bas âge

On dispose maintenant de données sur l'efficacité clinique du vaccin 4CMenB (Bexsero®) en provenance du Royaume-Uni, du Canada, d'Italie, du Portugal et d'Australie (tableau récapitulatif, voir figure 5). Au Royaume-Uni, on a constaté, dix mois déjà après la mise en œuvre du programme national de vaccination des nourrissons avec trois doses (schéma 2+1) à l'âge de deux, quatre et douze mois, une diminution de 50 % du nombre de cas de MIM du sérogroupe B (74 cas attendus contre 37 cas observés) avec une participation à la vaccination de 88.6 % après 2 doses à l'âge de six mois [35]. Les données de suivi sur les trois années après la campagne de vaccination des nourrissons ont même montré une réduction de 75 % de l'incidence des MIM du sérogroupe B dans le groupe cible (253 cas attendus contre 63 cas observés), soit une efficacité de la vaccination de 60 % [36]. Cette valeur est inférieure à l'efficacité vaccinale initiale de 82,9 % (IC 95 %, 24,1-95,2) [35]. En raison du faible nombre de cas dans la cohorte non vaccinée et du manque de pertinence statistique, une nouvelle évaluation a été effectuée (régression de Poisson basée sur des données réelles), qui a donné une efficacité vaccinale après trois doses de 80.1 % [37]. En Italie (Toscane), après l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons avec quatre doses (schéma 3+1) du vaccin 4CMenB (Bexsero®) à l'âge de deux, quatre, six et douze mois et une participation à la vaccination de 83,9 %, on a observé une nette diminution du taux d'incidence, qui est passé, pour 100 000 habitants, de 1,96 à 0,62, ce qui correspond à une diminution du nombre de cas de MIM de 68 %. L'efficacité de la vaccination était de 93,6 % [38]. En outre, les données issues d'une étude cas-témoins menée au Portugal entre 2014 et 2019 ont montré une efficacité vaccinale de 79 % (IC 95 %, 45-92) chez les enfants ayant bénéficié d'une vaccination complète (schéma de 2 à 4 doses selon l'âge) [39].



Figure 5 : Vue d'ensemble des études internationales sur l'efficacité du vaccin 4CMenB (Bexsero®), issue de [40]

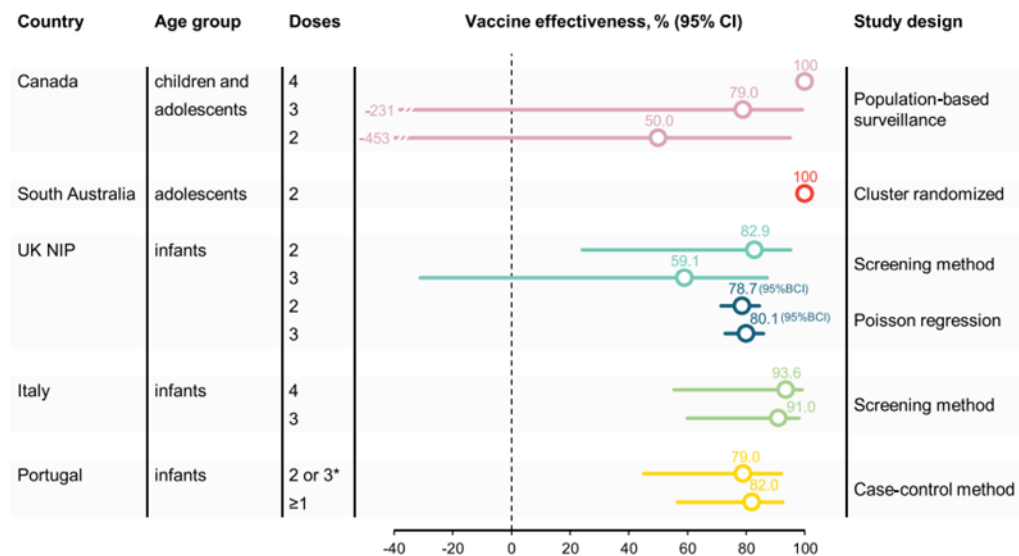


Fig. 1 – Summary of vaccine effectiveness estimates in infants using 4CMenB in different healthcare settings.

% BCI, 95% Bayesian credible interval; CI, 95% confidence interval; NIP, national immunization program.

*2 doses in infants until 16 months of age, 3 doses after 16 months of age, 2 doses in children who commenced vaccination after age 12 months.

Adolescents

On dispose également de données sur l'efficacité de la vaccination pour les adolescents en provenance d'Australie et du Canada. En Australie, l'incidence des MIM dues au séro groupe B a pu être réduite de 71 % (IC 95 %, 15-90) dans le groupe cible des jeunes âgés de 15 à 17 ans ayant reçu deux doses du vaccin 4CMenB [41].

En lien avec une flambée du séro groupe B au Canada (Québec), une campagne de vaccination avec le vaccin 4CMenB (Bexsero®) a été menée chez les 2-20 ans. Au cours des deux premières années suivant la campagne, le risque relatif de MIM du séro groupe B a été considérablement réduit par comparaison avec les chiffres antérieurs à la campagne, soit 0,22 (IC 96 %, 0,05-0,92). L'efficacité de la vaccination dans le groupe cible au cours des deux, quatre et cinq premières années après la mise en œuvre de la campagne était de respectivement 100 %, 79 % et 59 %, de sorte que la durée de protection moyenne est estimée à quatre ans environ [42, 43].

Immunité de groupe et protection croisée

Même s'il offre une bonne protection individuelle contre les MIM du séro groupe B, le vaccin 4CMenB (Bexsero®) n'a, selon des données récemment publiées en Australie et une revue systématique, pas d'influence sur le portage des méningocoques du séro groupe B et ne confère donc, en l'état actuel des connaissances, pas d'immunité de groupe [32, 44–46].

Une protection croisée du vaccin 4CMenB contre d'autres séro groupes de méningocoques fait l'objet de débats [47, 48].



5.3. Effets indésirables du vaccin 4CMenB (Bexsero®)

Selon la littérature, les effets secondaires locaux et systémiques sont légers à modérés, généralement de courte durée, et ils touchent principalement les **nourrissons**. Hellenbrand et al. [49] ont analysé des études sur la sécurité dans une revue systématique et sont parvenus aux conclusions suivantes : lorsque le vaccin 4CMenB (Bexsero®) est administré en même temps que des vaccins réguliers (DTPa-IPV-Hib-HBV et PCV7), on observe, par rapport à l'administration du seul vaccin 4CMenB (Bexsero®), plus souvent de la fièvre (74 % contre 40 %), des douleurs locales prononcées (selon les études, 13,3 %-29,2 % contre 2,6 %-7,7 %) [16, 25]) et des vomissements (26,7 % contre 17,5 %) [25]. Si on donne à titre prophylactique aux nourrissons des antipyrétiques avec du paracétamol, la fièvre ne survient plus que dans 19 % des cas (en cas d'administration avec d'autres vaccins) et dans 13 % des cas si le vaccin 4CMenB (Bexsero®) est administré seul, ceci sans influence sur l'immunogénicité des vaccins [50].

Dans une étude chilienne, l'apparition de fièvre était nettement moins fréquente chez les **adolescents** que chez les nourrissons, et se situait à 3,7 % [29].

Les données de sécurité provenant des pays qui ont fait un large usage du vaccin 4CMenB (Bexsero®) après son autorisation n'ont mis en évidence un signal préoccupant dans aucune classe d'âge [51–55]. Les données de surveillance des programmes nationaux de vaccination du Royaume-Uni [56], les données relatives à l'administration du 4CMenB (Bexsero®) chez 30 500 adolescents ainsi que les données de surveillance passive après la mise sur le marché en Australie [41, 54] et la surveillance post-commercialisation en Italie et en Allemagne [52, 57] n'ont pas mis en évidence de problèmes de sécurité, en particulier pas de risque accru de convulsions, de syndrome de Kawasaki, d'effets indésirables à médiation immunologique ou neurologique liés à la vaccination [56–58].

De même, les doutes quant à une plus grande fréquence du syndrome néphrotique chez les jeunes enfants après l'administration du 4CMenB (Bexsero®), qui avait été observé avec la large utilisation du vaccin pendant une flambée au Canada, n'ont pas été confirmés par l'étude d'une plus grande cohorte au Royaume-Uni [56, 59].

En raison des fréquents effets fébriles indésirables des vaccins, en particulier chez les nourrissons, des données sur les consultations d'urgence et les hospitalisations ont été collectées au Royaume-Uni après l'introduction du programme national de vaccination des nourrissons avec le vaccin 4CMenB (Bexsero®). Selon la littérature, les consultations d'urgence en raison d'effets indésirables du vaccin sont rares au Royaume-Uni pour les nourrissons âgés d'un à six mois (2-3 % de toutes les consultations d'urgence dans cette catégorie d'âge). Cependant, des études d'observation menées après l'introduction du programme de vaccination des nourrissons ont montré une augmentation significative chez les nourrissons âgés de deux et quatre mois, avec une multiplication par trois par rapport aux chiffres de la période précédente [60]. Le même phénomène a été observé dans les soins de base, où les consultations médicales pour cause de fièvre ont été multipliées par un facteur de 1,5 à 1,6 dans les catégories d'âge correspondantes [61]. Des données en provenance d'Irlande ont montré que les consultations d'urgence concernent en particulier les jeunes nourrissons fébriles âgés de deux mois, dont 94 % ont reçu à titre prophylactique un antipyrétique avec du paracétamol [62]. Le risque d'hospitalisation pour cause de fièvre dans les trois jours suivant l'administration du vaccin régulier 4CMenB (Bexsero®) à l'âge de deux et quatre mois a également augmenté après l'introduction de la campagne [63]. Une



information adéquate des parents a permis de ramener de 5,3 % à 1,4 % le nombre de consultations médicales après l'administration du vaccin 4CMenB [25].

5.4. Recommandations sur la vaccination contre les méningocoques du séro groupe B en comparaison internationale

Différents pays recommandent et remboursent la vaccination contre les méningocoques du séro groupe B dans le cadre de leur programme national de vaccination des **nourrissons** (entre autres l'Italie, le Royaume-Uni, l'Irlande, le Portugal et la République tchèque). D'autres pays recommandent la vaccination à cet âge, sans toutefois la rembourser (p. ex. l'Autriche et l'Espagne).

Pour les **adolescents**, il existe une recommandation avec remboursement en République tchèque et aux États-Unis (sur la base d'un « shared clinical decision making » LIEN). Une recommandation de principe existe entre autres en Australie, en Autriche, en Hongrie, en Belgique, au Portugal et au Canada.

Le travail de synthèse de Sohns et al. illustre la situation actuelle en matière de recommandations au plan international (état en 2022) ainsi que l'intégration des recommandations dans le programme national de vaccination (PNV) pour différents groupes de population [64].

En France et au Royaume-Uni, la vaccination contre le méningocoque du séro groupe B est recommandée dans le cadre du PNV durant la première année de vie (F : LIEN ; UK : LIEN). En Australie, la vaccination contre le méningocoque du séro groupe B est recommandée pour les nourrissons et les adolescents, et certains États prennent également en charge les coûts (p. ex. l'État d'Australie-Méridionale : LIEN).

Au Canada, conformément au PNV, le vaccin contre le méningocoque du séro groupe B peut être administré aux nourrissons et aux adolescents en bonne santé (LIEN).

5.5. Recommandation de vaccination complémentaire de la CFV et de l'OFSP pour protéger les nourrissons et les adolescents contre les MIM dues au séro groupe B

L'OFSP et la CFV recommandent aux nourrissons et aux enfants âgés de 3 à 18 mois ainsi qu'aux adolescents âgés de 11 à 15 ans une vaccination complémentaire contre les MIM dues au séro groupe B selon le schéma de vaccination suivant :



Figure 6 : Schéma vaccinal pour la recommandation de vaccination complémentaire avec le vaccin 4CMenB (Bexsero®)

	4CMenB (Bexsero®)	
Âge de vaccination	3, 5, 12-18 mois	11-15 ans
Nombre total de doses	SD 3 (2 doses dans la 1 ^{re} AV intervalle minimum 2 mois ; 3 ^e dose dans la 2 ^e AV au minimum 6 mois après la 2 ^e dose)	SD 2 (intervalle minimum 1 mois)
Rattrapage vaccinal (catch up)	jusqu'au 5 ^e anniversaire	jusqu'au 20 ^e anniversaire

4CMenB : vaccin recombinant à quatre composants contre les méningocoques du séro groupe B ; AV : Année de vie ; SD : schéma de doses

Pour éviter la multiplication d'éventuels effets indésirables de la vaccination, comme la fièvre, il est recommandé de prévoir, dans la mesure du possible, des dates distinctes pour les vaccins contre les méningocoques (quand l'enfant atteint les 3 et 5 mois de vie). Mais les doses de vaccin peuvent en principe aussi être administrées en même temps que les autres vaccins pour nourrissons.

La troisième dose du schéma de vaccination pour les nourrissons et l'une des deux doses du schéma de vaccination pour les adolescents peuvent être administrées en même temps que le vaccin complémentaire contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y, au sens d'un « paquet vaccinal contre les méningocoques » (voir chapitre 6 et figure 8).

Les parents doivent être bien informés des éventuels effets indésirables de la vaccination, en particulier de la fièvre, en cas de combinaison avec d'autres vaccins, ainsi que du comportement à adopter à cet égard, et peuvent au besoin administrer un médicament antipyrétique, par exemple du paracétamol. À noter que le paracétamol peut aussi être administré à titre prophylactique (20 mg/kg immédiatement après la vaccination ainsi que six et douze heures après).

6 Recommandation de vaccination complémentaire de la CFV et de l'OFSP pour protéger les nourrissons et les adolescents contre les MIM dues aux sérogroupes A, C, W et Y

6.1. Immunogénicité des vaccins MCV-ACWY

Pour les **nourrissons** (= âge inférieur à douze mois), des études ont montré que pour induire une réponse immunitaire durable et suffisamment élevée, trois ou quatre doses de vaccin quadrivalent sont nécessaires au cours de la première année de vie, de manière analogue aux vaccins monovalents (MenC) [65–68]. À partir de l'âge de six mois, une réponse immunitaire robuste est obtenue avec un moindre nombre de doses. Le vaccin conjugué quadrivalent peut être administré sans problèmes en même temps que les autres vaccins réguliers du plan de vaccination suisse [67, 68]. La production d'anticorps en réponse à l'immunisation de base (première série de vaccins administrée) est équivalente pour tous les sérogroupes. La réponse



immunitaire plus faible pour le sérotype A dans le test hSBA (test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain) utilisé de manière systématique semble être spécifique au test. Dans le test rSBA (test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin), les titres sont toujours élevés [69]. La réponse immunitaire pour les composants du méningocoque C du vaccin conjugué ACWY est comparable à celle obtenue avec le vaccin monovalent MCV-C [66].

Chez les **enfants en bas âge** (du 1^{er} au 4^e anniversaire), les vaccins conjugués quadrivalents induisent, selon des études randomisées, une production d'anticorps aussi bonne et comparable, que ce soit pour la vaccination initiale ou de rappel [70, 71]. Des études ont notamment montré qu'il en était de même pour les méningocoques du sérotype C lorsque le MCV-ACWY était utilisé comme vaccin de rappel après une vaccination initiale avec un MCV-C [66, 72]. Cette réponse est comparable pour le sérotype C après une dose de MCV-ACWY et une dose de MCV-C ; selon certaines études, elle est restée significativement plus élevée, les années suivantes, qu'avec le vaccin monovalent [72–74]. La persistance d'une bonne immunité cinq ans après la vaccination d'enfants âgés d'un an a été démontrée pour le MCV-ACWY. Une vaccination de rappel après ce laps de temps a donné une réponse immunitaire robuste, supérieure à celle obtenue chez les enfants non vaccinés [75]. Ce résultat plaide en faveur d'une protection vaccinale d'une durée plus longue, au sens d'une meilleure mémoire immunologique, après l'administration d'un rappel qu'après la primovaccination. [76].

Chez les **adolescents**, une étude randomisée a montré que la vaccination avec un vaccin conjugué quadrivalent produisait une réponse élevée en anticorps contre tous les sérotypes, dix ans après une immunisation de base avec un vaccin monovalent MCV-C (suivi sur neuf mois) [77]. Une autre étude randomisée, qui comparait chez des adolescents un rappel avec un vaccin monovalent MCV-C et un rappel avec un MCV-ACWY après une immunisation de base avec le MCV-C dans la petite enfance, parvenait également à la conclusion que les titres d'anticorps contre les méningocoques du sérotype C étaient, un an après, aussi élevés avec les deux vaccins. Cette étude a montré que le moment de l'administration du vaccin de rappel est déterminant pour l'immunogénicité : la chute des titres d'anticorps était, après un an de suivi, plus importante dans le groupe des enfants âgés de 10 ans que chez les adolescents âgés de 12 et 15 ans [78].

Chez les **jeunes adultes**, une étude randomisée a montré que la production d'anticorps se maintenait un an au moins après une dose de MCV-ACWY [32]. D'autres études ont confirmé la bonne immunogénicité chez les adolescents et les adultes [79–82].

En résumé, une bonne réponse immunitaire après la vaccination initiale a été constatée pour tous les groupes d'âge étudiés, avec une baisse, propre au sérotype et à l'âge, des titres d'anticorps durant la première année. Après l'immunisation de base, les titres d'anticorps sont restés stables pendant cinq ans. Un rappel après trois à cinq ans a entraîné une réponse immunitaire robuste et durable [69]. Après une vaccination initiale, les vaccins conjugués quadrivalents ont induit une production d'anticorps comparable à celles due aux vaccins monovalents MCV-C.



6.2. Efficacité des vaccins MCV-ACWY

L'efficacité des vaccins conjugués monovalents contre les MIM dues aux méningocoques du sérotype C et du sérotype A a été démontrée dans différents pays et estimée à environ 90 %. Des **effets d'immunité de groupe** ont aussi été décrits. Une couverture vaccinale élevée dans les populations cibles est une condition importante pour la mise en œuvre réussie des programmes de vaccination [83, 84].

Nourrissons et enfants en bas âge

Au Chili, le sérotype W est devenu dominant en 2012 et la vaccination MCV-ACWY a été introduite pour les enfants âgés de 9 mois à 4 ans. L'incidence des MIM dues au sérotype W dans ce groupe d'âge est passée de 1,3/100 000 à 0,1/100 000 entre 2012 et 2016, soit une réduction de 92,3 %. Le taux de létalité (CFR) a également baissé durant cette période pour ce groupe, passant de 23 % à 0 % [85].

Adolescent et jeunes adultes

En Corée, un programme de vaccination des militaires avec un schéma monodose MCV-ACWY (CRM 197) a permis de réduire l'*Incidence Rate Ratio* (IRR) de 0,52/100 000 à 0,06/100 000, ce qui correspond à une efficacité de 88,24 % (IC 95 %, 8,96 %-98,48 %) pour la prévention des MIM. La période de suivi a été d'un peu moins de deux ans. La couverture vaccinale était de 95 % [86].

Une étude de surveillance menée aux États-Unis (âge moyen des participants : 19 ans) a permis de confirmer cette efficacité sur la base des infections déclarées après l'administration de vaccins MCV-ACWY sur une période de trois à quatre ans, celle-ci concernant en particulier les cas des sérotypes C et Y (efficacité vaccinale (EV) 80-85 % [87]). Une étude cas-témoins (âge moyen des participants : 19 ans) réalisée aux États-Unis a montré une efficacité (EV) de 79 % (IC 95 %, 49 %-91 %) la première année après la vaccination, qui a ensuite légèrement diminué au cours des années suivantes (1-3 ans EV 69 %, IC 95 %, 44 %-83 % ; 3-8 ans EV 61 %, IC 95 %, 25 %-79 %) [88].

Après une augmentation des cas du sérotype W au Royaume-Uni, l'introduction de la vaccination MCV-ACWY pour les 13-14 ans en 2015/2016 s'est traduite par une réduction de 69 % des cas du sérotype W par rapport aux cas attendus dans ce groupe de population, avec un taux de couverture vaccinale de 37 % à 70 % selon le niveau de formation [48]. Un scénario similaire a été observé aux Pays-Bas avant la pandémie de COVID-19 : dans un premier temps, le vaccin monovalent MCV-C a été remplacé par un vaccin quadrivalent chez les enfants en bas âge, puis une campagne de vaccination ciblée a été menée avec un vaccin quadrivalent chez les jeunes âgés de 14 à 18 ans. Enfin, en 2020, le vaccin MCV-ACWY a été introduit à partir de l'âge de 14 ans dans le cadre du PNV. Un à deux ans après la mise en œuvre, le taux d'incidence des MIM du sérotype W a diminué de 82 % (95 % CI, 18 %-96 %) dans les groupes cibles de la vaccination et de 57 % (IC 95 %, 34 %-72 %) dans les populations qui n'ont pas été ciblées par la vaccination. Les effets en dehors des groupes cibles de la vaccination pourraient être des indices d'**effets indirects de la vaccination** au sens d'un effet d'immunité de groupe [89].



Il n'existe pas encore de données claires quant à l'ampleur et à la durée de l'effet du vaccin MCV-ACWY sur le **portage/la colonisation**. Différentes études parvenues sont parvenues à des résultats divergents [46–48, 90, 91].

6.3. Effets indésirables des vaccins MCV-ACWY

Les données tirées d'études et du système américain de surveillance des effets indésirables des vaccins (VAERS) montrent que la tolérance est généralement bonne pour les MCV-ACWY dans tous les groupes d'âge, avec la plupart du temps des réactions locales bénignes au niveau du site d'injection [92]. Le profil des effets indésirables des deux vaccins conjugués quadrivalents [70, 71] et du vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque C sont comparables [72, 76].

Les vaccins MCV-ACWY autorisés en Suisse sont comparables en termes d'efficacité et de tolérance (liens information professionnelle Swissmedinfo [Menveo®](#) et [MenQuadfi®](#)) [93].

6.4. Recommandations sur la vaccination contre les méningocoques des sérogroupes ACWY en comparaison internationale

Au Royaume-Uni, le MCV-ACWY fait partie du programme national de vaccination pour les jeunes à partir de 14 ans environ ([LIEN](#)).

Aux États-Unis, le MCV-ACWY est recommandé pour les jeunes âgés de 11 à 12 ans et pour une dose de rappel à 16 ans. Il existe en outre une recommandation pour les groupes à risque, tant pour les enfants (à partir de deux mois) que pour les adultes ([LIEN](#)).

Dans le cadre de leurs PNV respectifs, la France et l'Allemagne recommandent le VMC-ACWY pour des groupes à risque spécifiques ([LIEN-FR](#), [LIEN-DE](#)).

En Australie, le MCV-ACWY fait partie du PNV pour les enfants âgés de 6 à 23 mois et pour les adolescents âgés de 15 à 19 ans ([LIEN](#)).

Au Canada, le PNV recommande le VMC-ACWY pour les adolescents âgés de douze ans et pour les personnes à risque ([LIEN](#)).

6.5. Recommandation de vaccination complémentaire de la CFV et de l'OFSP pour les enfants en bas âge et les adolescents contre les MIM dues aux sérogroupes A, C, W et Y

Sur la base de l'épidémiologie et de la situation actuelle en matière d'autorisation de mise sur le marché des vaccins MCV-ACWY en Suisse, l'OFSP et la CFV recommandent pour les enfants âgés de 12 à 18 mois une vaccination complémentaire avec un vaccin quadrivalent contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. Selon le vaccin, un schéma à une ou deux doses est nécessaire dans ce groupe d'âge (voir les schémas de vaccination dans les figures suivantes).

En outre, la vaccination au moyen d'un MCV-ACWY avec un schéma monodose est recommandée comme jusqu'à présent pour les adolescents âgés 11 à 15 ans.



Figure 7 : Schémas de vaccination pour la recommandation de vaccination complémentaire MCV-ACWY

	MCV-ACWY	
Âge de vaccination	12-18 mois	11-15 ans
Nombre total de doses	SD 1 (MenQuadfi®) SD 2 (Menveo® ; intervalle minimum 2 mois)	SD 1
Rattrapage vaccinal (catch up)	jusqu'au 5 ^e anniversaire	jusqu'au 20 ^e anniversaire

MCV-ACWY: vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques ; AV : Année de vie ; SD : schéma de doses

Figure 8 : Résumé des schémas de vaccination pour la recommandation de vaccination complémentaire contre les méningocoques

	MCV-ACWY		4CMenB (Bexsero®)	
Âge de vaccination	12-18 mois	11-15 ans	3, 5, 12-18 mois	11-15 ans
Nombre total de doses	SD 1 (MenQuadfi®) SD 2 (Menveo® ; intervalle minimum 2 mois)	SD 1	SD 3 (2 doses dans la 1 ^{re} AV intervalle minimum 2 mois ; 3 ^e dose dans la 2 ^e AV au minimum 6 mois après la 2 ^e dose)	SD 2 (intervalle minimum 1 mois)
Rattrapage vaccinal (catch up)	jusqu'au 5 ^e anniversaire	jusqu'au 20 ^e anniversaire	jusqu'au 5 ^e anniversaire	jusqu'au 20 ^e anniversaire

MCV-ACWY : vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques ; 4CMenB : vaccin recombinant à quatre composants contre les méningocoques du sérotype B ; AV : Année de vie ; SD : schéma de doses



Littérature

- 1 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2018; 2018.
- 2 Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenerkrankungen 2007-2016. Bull BAG 2018(5):12-19.
- 3 Robert Koch-Institut. Meningokokken, invasive Erkrankung (Neisseria meningitidis): RKI Ratgeber [2023 Apr 14]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html.
- 4 Du Parent Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *The Journal of infection* 2017;74(6):564–74. 10.1016/j.jinf.2017.02.011.
- 5 Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2019 to 2020: Published 12. January 2021. Health Protection Report. Volume 15 Number 1.
- 6 ECDC. Invasive meningococcal disease: Annual Epidemiological Report for 2017. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf.
- 7 Public Health England. Invasive meningococcal disease (laboratory reports in England): 2015/2016 annual data by epidemiological year: Published on 28 October 2016. *Infection Report*. Volume 10 Number 37.
- 8 Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32(1):e20-5. 10.1097/INF.0b013e3182706b89.
- 9 Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF et al. Comparative long-term adverse effects elicited by invasive group B and C meningococcal infections. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53(9):e117-24. 10.1093/cid/cir500.
- 10 Howitz M, Lambertsen L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974-2007. *Epidemiology and infection* 2009;137(11):1631–40. 10.1017/S0950268809002428.
- 11 Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *The Lancet. Neurology* 2012;11(9):774–83. 10.1016/S1474-4422(12)70180-1.
- 12 Leo S, Lazarevic V, Girard M, Getaz-Jimenez Velasco GC, Gaïa N, Renzi G et al. Strain coverage of Bexsero vaccine assessed by whole-genome sequencing over a cohort of invasive meningococci of serogroups B and W isolated in Switzerland. *Vaccine* 2020;38(33):5324–31. 10.1016/j.vaccine.2020.05.071.
- 13 Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet. Infectious diseases* 2013;13(5):416–25. 10.1016/S1473-3099(13)70006-9.
- 14 Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J 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. 10.1016/j.vaccine.2013.08.006.



- 15 Stella M, Giuliani M, Biolchi A, Tomei S, Paola R de, Bai X et al. Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2020;16(4):945–8. 10.1080/21645515.2019.1688039.
- 16 Gossger N, Snape MD, Yu L-M, Finn A, Bona G, Esposito S et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573–82. 10.1001/jama.2012.85.
- 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. *The Pediatric infectious disease journal* 2016;35(4):e113-23. 10.1097/INF.0000000000001056.
- 18 Martínón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017;35(28):3548–57. 10.1016/j.vaccine.2017.05.023.
- 19 Martínón-Torres F, Carmona Martinez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany J-L, 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. *The Journal of infection* 2018;76(3):258–69. 10.1016/j.jinf.2017.12.005.
- 20 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;35(2):395–402. 10.1016/j.vaccine.2016.11.009.
- 21 McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Yu L-M 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 Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2015;187(7):E215-E223. 10.1503/cmaj.141200.
- 22 Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2017;189(41):E1276-E1285. 10.1503/cmaj.161288.
- 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;33(32):3850–8. 10.1016/j.vaccine.2015.06.079.
- 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;35(16):2052–9. 10.1016/j.vaccine.2017.03.002.
- 25 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. *Lancet (London, England)* 2013;381(9869):825–35. 10.1016/S0140-6736(12)61961-8.
- 26 Chiu N-C, Huang L-M, 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. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018;14(5):1075–83. 10.1080/21645515.2018.1425659.



- 27 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). *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;10(7):1993–2004. 10.4161/hv.28666.
- 28 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;36(50):7609–17. 10.1016/j.vaccine.2018.10.096.
- 29 Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* 2012;379(9816):617–24. 10.1016/S0140-6736(11)61713-3.
- 30 Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J, Kim K-H, Park SE, Kim Y-K et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. *Vaccine* 2016;34(9):1180–6. 10.1016/j.vaccine.2016.01.033.
- 31 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. 10.1016/j.vaccine.2015.06.103.
- 32 Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35(3):427–34. 10.1016/j.vaccine.2016.11.071.
- 33 Nolan T, Santolaya ME, Looze F de, Marshall H, Richmond P, Henein S et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019;37(9):1209–18. 10.1016/j.vaccine.2018.12.059.
- 34 Rollier CS, Dold C, Blackwell L, Linder A, Silva-Reyes L, Clutterbuck E et al. Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine* 2022;40(32):4453–63. 10.1016/j.vaccine.2022.04.085.
- 35 Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2016;388(10061):2775–82. 10.1016/S0140-6736(16)31921-3.
- 36 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. *The New England journal of medicine* 2020;382(4):309–17. 10.1056/NEJMoa1901229.
- 37 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 infectious diseases* 2021;21(1):1244. 10.1186/s12879-021-06906-x.
- 38 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;8(3). 10.3390/vaccines8030469.
- 39 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;324(21):2187–94. 10.1001/jama.2020.20449.



- 40 Martínón-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, Wals P de, Marlow R, Marshall H et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. *The Journal of infection* 2021;83(1):17–26. 10.1016/j.jinf.2021.04.031.
- 41 McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(1):e233-e237. 10.1093/cid/ciaa1636.
- 42 Wals P de, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, Serres G de et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;64(9):1263–7. 10.1093/cid/cix154.
- 43 Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, Serres G de, Wals P de. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37(31):4243–5. 10.1016/j.vaccine.2019.06.021.
- 44 Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *The New England journal of medicine* 2020;382(4):318–27. 10.1056/NEJMoa1900236.
- 45 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 (London, England)* 2014;384(9960):2123–31. 10.1016/S0140-6736(14)60842-4.
- 46 McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM et al. Effectiveness of Meningococcal Vaccines at Reducing Invasive Meningococcal Disease and Pharyngeal Neisseria meningitidis Carriage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(3):e609-e619. 10.1093/cid/ciaa1733.
- 47 Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert review of vaccines* 2018;17(10):865–80. 10.1080/14760584.2018.1521280.
- 48 Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015-2016. *Emerging infectious diseases* 2017;23(7):1184–7. 10.3201/eid2307.170236.
- 49 Hellenbrand W, Koch J, Harder T, Bogdan C, Heininger U, Tenenbaum T et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2015;58(11-12):1314–43. 10.1007/s00103-015-2253-z.
- 50 Serres G de, Gariépy M-C, Billard M-N, Rouleau I. Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay – Lac-Saint-Jean: Institut national de santé publique Québec (INSPQ); 2014 [2023 Apr 26]. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Menincogoque_SerogroupeB.pdf.
- 51 Serres G de, Billard M-N, Gariépy M-C, Rouleau I, Toth E, Landry M et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018;36(52):8039–46. 10.1016/j.vaccine.2018.10.095.
- 52 Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto Vaccini 2017: la sorveglianza postmarketing in Italia. Available from: https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapp_Vaccini_2017_0.pdf.
- 53 Thabuis A, Tararbit K, Taha M-K, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Du Parent Chatelet I et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France,



- February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro surveillance bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2018;23(28). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.28.1700590.
- 54 Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020;38(37):5914–22. 10.1016/j.vaccine.2020.07.009.
- 55 Institut national de la santé publique Québec (INSPQ). Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report; 2014. Available from: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf.
- 56 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. *The Lancet. Child & adolescent health* 2018;2(6):395–403. 10.1016/S2352-4642(18)30103-2.
- 57 Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro surveillance bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2018;23(17). 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00468.
- 58 Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, Miller E. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020;38(32):4935–9. 10.1016/j.vaccine.2020.05.089.
- 59 Institut national de la santé publique Québec (INSPQ). Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique; 2018. Available from: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2354_enquete_association_vaccin_bexsero_syndrome_nephrotique.pdf.
- 60 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. *Archives of disease in childhood* 2017. 10.1136/archdischild-2017-312941.
- 61 Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, Lusignan S de et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine* 2018;36(4):565–71. 10.1016/j.vaccine.2017.11.076.
- 62 Kapur S, Bourke T, Maney J-A, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Archives of disease in childhood* 2017;102(10):899–902. 10.1136/archdischild-2016-311020.
- 63 Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Claire Cameron J. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Archives of disease in childhood* 2017;102(10):894–8. 10.1136/archdischild-2017-313079.
- 64 Sohn W-Y, Tahrat H, Novy P, Bekkat-Berkani R. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert review of vaccines* 2022;21(3):325–35. 10.1080/14760584.2022.2021881.
- 65 Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu L-MM, Langley JM et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *The Pediatric infectious disease journal* 2009;28(3):186–93. 10.1097/INF.0b013e31818e037d.
- 66 Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu L-M et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):173–84. 10.1001/jama.2007.29-c.
- 67 Tregnaghi M, Lopez P, Stamboulian D, Graña G, Odrlićin T, Bedell L et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers.



- International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases 2014;26:22–30. 10.1016/j.ijid.2014.03.1390.
- 68 Nolan TM, Nissen MD, Naz A, Shepard J, Bedell L, Hohenboken M et al. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2014;10(2):280–9. 10.4161/hv.27051.
- 69 Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12(5):1300–10. 10.1080/21645515.2015.1136040.
- 70 Bona G, Castiglia P, Zoppi G, Martino M de, Tasciotti A, D'Agostino D et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2016;34(29):3363–70. 10.1016/j.vaccine.2016.05.009.
- 71 Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28(50):7865–72. 10.1016/j.vaccine.2010.09.092.
- 72 Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2010;29(3):259–67. 10.1007/s10096-009-0848-8.
- 73 Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, van der Wielen M, Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011;29(25):4274–84. 10.1016/j.vaccine.2011.03.043.
- 74 Vesikari T, Forsten A, Bianco V, van der Wielen M, Miller JM. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* 2015;34(12):e298-307. 10.1097/INF.0000000000000897.
- 75 Klein NP, Baine Y, Kolhe D, Baccarini CI, Miller JM, van der Wielen M. Five-year Antibody Persistence and Booster Response After 1 or 2 Doses of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children. *The Pediatric infectious disease journal* 2016;35(6):662–72. 10.1097/INF.0000000000001123.
- 76 Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E, Dhingra MS. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *The Pediatric infectious disease journal* 2020;39(10):955–60. 10.1097/INF.0000000000002832.
- 77 Ishola DA, Andrews N, Waight P, Yung C-F, Southern J, Bai X et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *The Pediatric infectious disease journal* 2015;34(8):865–74. 10.1097/INF.0000000000000750.
- 78 van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine* 2017;35(36):4745–52. 10.1016/j.vaccine.2017.06.053.
- 79 Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal



- ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;49(1):e1-10. 10.1086/599117.
- 80 Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L, Dull PM. Quadrivalent meningococcal vaccination of adults: phase III comparison of an investigational conjugate vaccine, MenACWY-CRM, with the licensed vaccine, Menactra. *Clinical and vaccine immunology CVI* 2009;16(12):1810–5. 10.1128/CVI.00207-09.
- 81 Kim DS, Kim MJ, Cha S-H, Kim HM, Kim J-H, Kim KN et al. Safety and immunogenicity of a single dose of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-D): a multicenter, blind-observer, randomized, phase III clinical trial in the Republic of Korea. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016;45:59–64. 10.1016/j.ijid.2016.02.010.
- 82 Lee HJ, Chung M-H, Kim WJ, Hong YJ, Choi KM, Lee J et al. Immunogenicity and safety of a novel quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Korean adolescents and adults. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014;28:204–10. 10.1016/j.ijid.2014.06.008.
- 83 Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine* 2013;31(41):4477–86. 10.1016/j.vaccine.2013.07.083.
- 84 Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study corrected. *Lancet (London, England)* 2014;383(9911):40–7. 10.1016/S0140-6736(13)61612-8.
- 85 Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine* 2019;37(46):6915–21. 10.1016/j.vaccine.2019.09.050.
- 86 Im JH, Woo H, Ha BM, Lee J-S, Chung M-H, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine* 2020;38(4):730–2. 10.1016/j.vaccine.2019.11.015.
- 87 Macneil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;30(6):451–5. 10.1097/INF.0b013e31820a8b3c.
- 88 Cohn AC, Macneil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W et al. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 2017;139(2). 10.1542/peds.2016-2193.
- 89 Ohm M, Hahné SJM, van der Ende A, Sanders EAM, Berbers GAM, Ruijs WLM et al. Vaccine Impact and Effectiveness of Meningococcal Serogroup ACWY Conjugate Vaccine Implementation in the Netherlands: A Nationwide Surveillance Study. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022;74(12):2173–80. 10.1093/cid/ciab791.
- 90 Ruiz Garcia Y, Abitbol V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Soumahoro L. A Decade of Fighting Invasive Meningococcal Disease: A Narrative Review of Clinical and Real-World Experience with the MenACWY-CRM Conjugate Vaccine. *Infectious diseases and therapy* 2022;11(2):639–55. 10.1007/s40121-021-00519-2.
- 91 Carr JP, MacLennan JM, Plested E, Bratcher HB, Harrison OB, Aley PK et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(12):1649.e1-1649.e8. 10.1016/j.cmi.2022.07.004.
- 92 Myers TR, McNeil MM, Ng CS, Li R, Lewis PW, Cano MV. Adverse events following quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (Menveo®) reported to the Vaccine Adverse Event



Reporting system (VAERS), 2010-2015. Vaccine 2017;35(14):1758–63.
10.1016/j.vaccine.2017.02.030.

- 93 Martín-Torres F, Bertrand-Gerentes I, Oster P. A novel vaccine to prevent meningococcal disease beyond the first year of life: an early review of MenACYW-TT. Expert review of vaccines 2021;20(9):1123–46. 10.1080/14760584.2021.1964962.