

Infections Invasives à Méningocoques en France :

Faut-il faire un rappel vaccinal systématique chez les adolescents et jeunes adultes ?

Faut-il utiliser des vaccins conjugués quadrivalents ACWY ?

*Un texte de réflexion du groupe Vaccination et Prévention
de la Société de Pathologie Infectieuses de Langue Française (SPILF)*

23 janvier 2024

Résumé

Les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) sont le principal réservoir des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) et représentent le groupe d'âge le plus fréquemment touché par les infections invasives à méningocoques (IIM).

En 2009, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) avait recommandé une vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de sérotype C par une dose de vaccin conjugué pour tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans révolus¹.

Devant la progression de l'incidence des IIM en France, le HCSP avait rendu un nouvel avis en 2016, en insistant sur l'importance du rattrapage vaccinal chez les adolescents et les jeunes adultes pour obtenir une immunité de groupe, sans toutefois proposer un rappel systématique². Cette position a été confirmée par la HAS en 2021 dans un contexte épidémiologique plus favorable lié aux mesures barrière mise en place contre le covid-19³. Depuis 2018, cette vaccination fait partie de l'obligation vaccinale pour les enfants de moins de 1 an (1 dose à M5 et à M12), avec une efficacité notable chez les enfants de moins de 1 an mais sans effet sur la tranche d'âge des adolescents⁴.

Les vaccins antiméningococciques polysaccharidiques conjugués agissent sur le portage pharyngé ; ils ont ainsi un double bénéfice : individuel (réduction du risque d'IIM) et collectif (diminution de la transmission, y compris à d'autres groupes d'âge). L'implémentation de cette vaccination chez les adolescents au Royaume-Uni s'est révélée efficace, avec une diminution de l'incidence globale des IIM⁵. Les données actuellement disponibles sur la durée de protection conférée par les vaccins conjugués montrent qu'elle diminue au-delà de 5 à 10 ans (estimation basée sur les tests d'activité bactéricide du sérum³), ce qui compromet la protection des adolescents vaccinés dans la petite enfance. Recommander en France une vaccination chez les adolescents (en rappel ou en rattrapage chez les non-vaccinés) permettrait de limiter l'incidence des cas d'IIM qui est par ailleurs en forte augmentation depuis la fin du covid-19⁶.

Depuis 2015, des souches clonales hypervirulentes du sérotype W et des souches du sérotype Y circulent dans le monde entier, y compris en France⁷. Cette évolution épidémiologique a déjà conduit 12 pays européens et de nombreux pays d'Amérique et d'Océanie à proposer, dans leur calendrier, un rappel par un vaccin quadrivalent ACWY chez les adolescents. Dans le contexte actuel, les recommandations françaises pourraient également être révisées en remplaçant le vaccin méningococcique C conjugué par un vaccin quadrivalent ACWY.

En résumé, de nombreux arguments existent :

- pour qu'une injection de vaccin antiméningococcique soit réalisée chez les adolescents et jeunes adultes (qu'ils aient été vaccinés dans l'enfance ou non) ;
- pour que cette immunisation s'effectue avec un vaccin conjugué quadrivalent ;
- et pour que la vaccination antiméningococcique actuellement réalisée chez les nourrissons soit faite en utilisant également un vaccin quadrivalent conjugué.

1) Faut-il (re)vacciner les adolescents et jeunes adultes ?

En 2016, le HCSP ne prévoyait pas de rappel pour les adolescents vaccinés dans la petite enfance, compte-tenu du manque de données disponibles sur la durée effective de protection vaccinale et de l'absence d'échec vaccinal observé chez les individus à l'adolescence².

Toutefois, devant l'augmentation du nombre de cas d'IIM, et en particulier des infections liées au séro groupe W, la HAS a été saisie en 2018. L'objectif était de réévaluer la stratégie globale de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en population générale, notamment la pertinence d'une revaccination contre les IIM de séro groupe C chez les adolescents et/ou les jeunes adultes antérieurement vaccinés, ou d'une vaccination contre les IIM de séro groupes A, C, W et Y de cette même population. Entretemps, la pandémie de covid-19 a modifié l'épidémiologie des infections à méningocoques en France : en 2020, le nombre de cas d'IIM a chuté, probablement en lien avec les mesures barrière appliquées pendant la pandémie. Tenant compte de cette baisse, les conclusions de la HAS, publiées en mars 2021, n'étaient pas en faveur de l'introduction d'un vaccin méningococcique tétravalent ; cet avis stipulait cependant qu'il pourrait être révisé en fonction de l'évolution des données disponibles³.

L'adaptation des stratégies vaccinales s'appuie en effet sur la surveillance de l'évolution de l'incidence des IIM, des séro groupes impliqués, de la distribution par âge, et des nouveaux génotypes émergents⁸.

Or, depuis octobre 2022, on a observé en France une remontée significative du nombre de cas d'IIM, dont les séro groupes Y et W⁶), qui s'est maintenue en 2023⁹. Cette évolution amène légitimement à reconsidérer la stratégie vaccinale chez les adolescents, porteurs préférentiels de cette bactérie, et la place des vaccins quadrivalents dans cette population.

Neisseria meningitidis (le méningocoque) est un diplocoque Gram négatif commensal occasionnel du rhinopharynx. Parmi les douze séro groupes identifiés, 6 d'entre eux (A, B, C, Y, X et W) sont responsables de la quasi-totalité des infections invasives à méningocoques (IIM). La létalité de ces infections est de 10 à 12%, et des séquelles invalidantes sont observées chez plus de 10 % des survivants^{7,10,11,12}. Les 2 pics classiques d'incidence de la maladie concernent les nourrissons et les 15-24 ans¹³. Ces derniers sont le réservoir principal des méningocoques par portage pharyngé^{14,15}. Par ailleurs, au plan thérapeutique, on observe actuellement une augmentation progressive de la résistance des méningocoques aux antibiotiques (augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline^{16,17,18}).

La France fait partie des pays européens où l'incidence des IIM est la plus forte¹⁹. On comptait jusqu'en 2019 plus de 500 cas annuels, à l'origine de 50 à 60 décès et de plus de 25 % de séquelles invalidantes, parfois multiples, parmi les survivants^{11,12}. Après une baisse de l'incidence des IIM au cours de la pandémie de covid-19, liée aux mesures-barrière, on a observé depuis octobre 2022 une réascension extrêmement marquée du nombre de cas¹³. En décembre 2022, 84 cas d'IIM ont été déclarés, soit une incidence plus élevée que le pic mensuel observé au cours des saisons hivernales précédant la pandémie (50 à 80 cas). Cette recrudescence, marquée chez les 15 -24 ans mais aussi chez les populations plus âgées, s'est confirmée en 2023 (données du CNR Méningocoques²⁰).

Concernant les séro groupes, en Europe, les IIM étaient classiquement dues aux séro groupes B et C. Depuis une dizaine d'années, on observe, comme au niveau mondial, une augmentation de l'incidence des Y et W²¹. Ces derniers engendrent plus fréquemment des formes sévères ou inhabituelles (douleurs abdominales, pneumopathies, arthrites, épiglottites...) ^{22,23,24}, entraînant des retards diagnostiques. Ils sont à l'origine de lourdes séquelles^{11,12}. Depuis plusieurs années, ils sont aussi responsables d'un 3^{ème} pic d'incidence, en affectant la population adulte des plus de 60 ans²⁰.

Les vaccins disponibles contre les méningocoques (à l'exception du vaccin contre le méningocoque B, qui ne sera pas abordé ici) sont des vaccins conjugués dirigés contre les polysaccharides capsulaires. Cette

conjugaison protéique leur confère plusieurs avantages : une efficacité vaccinale supérieure à 95% sur les sérogroupes ciblés, une diminution du portage pharyngé et donc du risque de transmission, et une augmentation de la durée de protection, sans corrélat établi entre le taux d'anticorps et la protection effective². La durée de protection est par ailleurs imparfaitement caractérisée, mais plusieurs études font état d'une baisse du pouvoir bactéricide du sérum à 5 ans et 10 ans après une primo-vaccination³, en particulier pour les enfants vaccinés avant l'âge de un an. C'est pourquoi le HCSP avait recommandé, pour les personnes les plus à risque, un rappel tous les 5 ans par les vaccins conjugués quadrivalents²⁵. Ces vaccins sont par ailleurs très bien tolérés^{26,27,28,29,30}.

En France, la couverture vaccinale (CV) de primovaccination pour le vaccin méningococcique C reste faible, chez les adolescents : elle était, fin 2022, à 68,9% chez les 10-14 ans, seulement 43,8% chez les 15-19 ans, et 29,1% chez les 20-24 ans³¹. La grande majorité des adolescents et des jeunes adultes n'a donc pas de protection vaccinale du fait de l'absence fréquente de primovaccination dans la petite enfance, et d'une stratégie de rattrapage peu ou pas suivie.

La forte incidence des IIM chez les adolescents et les jeunes adultes, qui sont le réservoir préférentiel des méningocoques et qui sont insuffisamment protégés par la vaccination, rend légitime une révision des recommandations telle que l'ont déjà faite beaucoup de pays. Une dose de vaccin pourrait ainsi être préconisée chez tous les adolescents et les jeunes adultes, qu'ils aient reçu ou non une primo-vaccination en tant que nourrissons. Cette mesure aurait un impact à la fois individuel et collectif.

2) Faut-il préférer un vaccin quadrivalent ?

En 2021, la HAS, saisie par la DGS, n'avait donc pas proposé de remplacer les vaccins monovalents C par des vaccins tétravalents conjugués ACWY, en se basant sur le fait que l'épidémiologie des infections à méningocoques avait été profondément modifiée pendant la pandémie de covid-19 (probablement en lien avec les mesures barrières). La stratégie pouvait être revue en sortie de pandémie en fonction des sérogroupes qui émergeraient à l'arrêt de ces mesures.

En 2022, l'évolution des sérogroupes dans notre pays, hors séro groupe B, met en évidence⁹ :

- Une baisse confirmée de l'incidence du séro groupe C (de 12 % des cas en 2019 à moins de 3 % en 2022), confirmant ainsi que ce séro groupe est devenu minoritaire ;
- Une augmentation du séro groupe Y (de 8,2 % des cas en 2011 à 12 % en période pré-pandémique puis 24,5 % en 2022). Il touche les 15-24 ans et les plus de 60 ans ;
- Une augmentation du séro groupe W (de 2,6 % en 2011 à 20,4 % en 2022, taux comparable au niveau pré-pandémique⁸). Il affecte les 15-24 ans, ainsi que les nourrissons de moins de 1 an et les plus de 60 ans. Ce séro groupe est particulièrement intéressant à prendre en compte car il correspond à un remplacement par un clone hypervirulent (ST11 NmW/cc11) qui a émergé en Amérique du Sud au début des années 2000 pour gagner ensuite le Royaume-Uni en 2009 puis les pays européens continentaux³² ; les souches du lignage ST-9316 sont également en expansion⁷.

Devant l'augmentation de l'incidence des sérogroupes Y et W, de nombreux pays ont déjà modifié leur stratégie vaccinale et introduit un vaccin quadrivalent ACWY conjugué chez les adolescents^{33,34}.

En Europe^{35,36,37,38}, dans l'ordre chronologique, une injection de vaccin ACWY a été introduite par la Grèce pour les 11-12 ans en 2011 ; l'Autriche pour les 10-13 ans en 2012 ; le Royaume-Uni à 14 ans en 2015 ; l'Italie pour les 12-18 ans en 2017 ; les Pays Bas à 14 ans en 2018 ; l'Espagne et l'Irlande à 12 ans et la Suisse pour

les 11-15 ans en 2019 ; Malte à 14 ans en 2020. Un impact sur le portage³⁹ et une réduction de l'incidence des IIM ont été constatés, dans les pays ayant effectué cette modification de stratégie avant la pandémie de covid-19^{40,41,42}.

On peut aussi noter que des pays en dehors de l'Europe ont choisi la même stratégie : le Chili à 13 ans⁴³ et l'Argentine à 11 ans⁴⁴ ; les USA à 11 puis à 16 ans en 2016⁴⁵ ; l'Australie pour les 14-16 ans, le Canada pour les 9-17 ans en 2023.

Au Royaume-Uni, le taux de couverture vaccinale contre les méningocoques ACWY des 13 -14 ans est évalué entre 71 % et 86 %⁵. Une étude récente a montré qu'au cours des deux années suivant l'assouplissement des restrictions liées à la pandémie de covid-19, aucune augmentation d'incidence des IIM impliquant les sérogroupes ACWY n'a été observée quel que soit le groupe d'âge. Ceci conforte l'efficacité de cette stratégie vaccinale, non seulement pour protéger directement les adolescents, mais aussi pour assurer la protection des autres groupes de la population, en réduisant le portage et la transmission ultérieure des souches ACWY.

Au vu de la progression au cours des dernières années des taux de sérogroupes Y et W impliqués dans les IIM, confirmée en sortie de pandémie covid-19, et de l'efficacité vaccinale observée⁵, il serait légitime d'adapter le vaccin utilisé en prévention des IIM en choisissant un vaccin quadrivalent ACWY en remplacement du vaccin monovalent C. La priorité serait de vacciner les adolescents et les jeunes adultes, qui est la population la plus concernée par les IIM et le réservoir principal des méningocoques.

La question de remplacer le vaccin monovalent C par un vaccin tétravalent ACWY conjugué chez les nourrissons se pose également au regard des données épidémiologiques récentes.

En pratique, la vaccination des adolescents et des jeunes adultes par un vaccin quadrivalent ACWY supposerait la mise en place d'actions de communication vers le grand public et les professionnels de santé⁴⁶ (présentant l'évolution épidémiologique, la gravité des infections, leur létalité, les séquelles...). Ces programmes de communication pourraient s'appuyer sur :

- le soutien des sociétés savantes et ordinales pour la communication vers les professionnels;
- l'implication des associations de malades ou de personnalités touchées par les IIM pour la campagne grand public, au-delà des modalités habituelles de diffusion des informations vaccinales.

Conclusion

L'évolution épidémiologique en sortie de pandémie covid-19 des sérogroupes impliqués dans les IIM (augmentation de l'incidence des sérogroupes W et Y couplée à la diminution significative du C) est un argument fort pour proposer une modification de la stratégie vaccinale en 2 axes : utilisation d'un vaccin quadrivalent et non monovalent ; vaccination de tous les adolescents et jeunes adultes.

De nombreux pays ont déjà introduit le vaccin conjugué tétravalent ACWY chez les adolescents voire les pré-adolescents dans leur politique vaccinale.

La mise en place de cette stratégie chez les adolescents et les jeunes adultes, groupe d'âge le plus concernés par les IIM, permettrait de les prémunir individuellement, mais aussi de protéger les autres groupes de population, dont les plus de 60 ans victimes eux aussi d'un pic d'incidence, en réduisant le portage et la transmission des souches ACWY. Le bénéfice serait ainsi individuel et collectif.

L'élargissement des valences pour le nourrisson à l'âge d'un an, en remplacement du vaccin monovalent C conjugué, aurait le même bénéfice.

Bibliographie

- 1 - Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Paris: HCSP; 2009. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf
- 2 - Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 décembre 2016 relatif à la vaccination antiméningococcique C. Paris: HCSP; 2016. https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo_maine?clefr=593
- 3 - Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A,CW et Y : révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents 2021
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/recommandation_vaccinale_contre_les_meningocoques_des_serogroupes_a_c_w_et_y_2021-03-30_11-41-37_392.pdf
- 4 - <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- 5 - Clark SA, et al. Epidemiological and strain characteristics of invasive meningococcal disease prior to, during and after COVID-19 pandemic restrictions in England. J Infection 2023 87(5):385-391
- 6 - Taha S, et al. The rapid rebound of invasive meningococcal disease in France at the end of 2022. J Infect Pub Health 2023;16 : 1954-1960
- 7 - Santé publique France. Situation des infections invasives à méningocoque en France au 31 décembre 2022
<http://www.santepubliquefrance.fr/content/download/504135/3759948?version=2>
- 8 - Taha M, et al. Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries. Hum Vacc Immunother. 16(10):2518-2523
- 9 - Santé Publique France. Infections invasives à méningocoques en France en 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2022>
- 10 - Baloché A, et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. J Clin Med. 2023;12(3):849
- 11 - Meiring S, et al. Case-fatality and sequelae following acute bacterial meningitis in South Africa, 2016 through 2020. Int J Infect Dis. 2022;122:1056-66
- 12 - Weil-Olivier C, et al. Care pathways in invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccines Immunother. 2022;18(1):2021764
- 13 - Santé Publique France. Infections invasives à méningocoque.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>
- 14 - Burman C, et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. Hum Vaccines Immunother. 2019;15(2):459-69
- 15 - Stephens DS, et al. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 2007;369(9580):2196-210
- 16 - McNamara LA, et al. Detection of Ciprofloxacin-Resistant, β -Lactamase-Producing Neisseria meningitidis Serogroup Y Isolates — United States, 2019–2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:735-739

-
- 17 - CNR des Méningocoques et *Haemophilus influenzae* (Institut Pasteur Paris). Rapport d'activité Période 2017-2020. <https://www.pasteur.fr/fr/file/53808/download>
- 18 - Lahra MM, et al. Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual Report, 2022. Commun Dis Intell. 2023;47
- 19 - European Center for Disease Prevention and Control. Disease data from ECDC Surveillance Atlas for meningococcal disease. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36>
- 20 - Santé Publique France. Situation épidémiologique de infections invasives à méningocoques en France. Point au 31 mars 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france.-point-au-31-mars-2023>
- 21 - Booy R, et al. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. Hum Vaccines Immunother. 2019;15(2):470-80
- 22 - Thompson M. Clinical recognition of meningococcal in children and adolescents. Lancet, 2006;367:-397-403
- 23 - Gaschignard J, et al. Invasive serogroup W meningococcal disease in children: a national survey from 2001 to 2008 in France. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:798–800
- 24 - Vienne P, et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;37:1639–42
- 25 - Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées 2014 <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20161209vaccinatiomeningococcique.pdf>
- 26 - van der Vliet D, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. Epidemiol Infect. 2021;149:E50
- 27 - Alderfer J, et al. Concomitant administration of meningococcal vaccines with other vaccines in adolescents and adults: a review of available evidence. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(9):2205-16.
- 28 - Serra L, et al. Review of clinical studies comparing meningococcal serogroup C immune responses induced by MenACWY-TT and monovalent serogroup C vaccines. Hum Vaccines Immunother. 2021;17(7):2205-15
- 29 - van Ravenhorst MB, et al. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination. Vaccine. 2017;35(36):4753-60
- 30 - Conti A, et al. Efficacy and Safety of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vaccines 2023 ;11(1):178
- 31 - Santé publique France - Bulletin de santé publique vaccination – Édition nationale - Avril 2023 <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/527277/3886265?version=2>

-
- 32 - Hong E, et al. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *J Infect.* 2018, 76(2):149-158
- 33 - Organisation Mondiale de la Santé. Vaccination Schedule for Meningococcal disease. https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?iso_3_code=&targetpop_general=
- 34 - Soumahoro L, et al. Meningococcal Disease Outbreaks: A Moving Target and a Case for Routine Preventative Vaccination. *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):1949-88
- 35 - European Center for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler: meningococcal Disease. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- 36 - Martín-Torres F, et al. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health.*2022;116(2):85-98
- 37 - Département fédéral de l'intérieur. Protection contre les maladies invasives à méningocoques : adaptation des recommandations de vaccination. OFSP-Bulletin 46/2018. 2018. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/cc/Kampagnen/Bulletin/2018/BU_46_18.pdf.download.pdf/BU_46_18_FR.pdf
- 38 - Pinto Cardoso G, et al. Overview of meningococcal epidemiology and national immunization programs in children and adolescents in 8 Western European countries. *Front Pediatr.* 2022;10:1000657
- 39 - Carr JP, et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clin Microb Infect.*(2022);28:1649.e1e1649.e8
- 40 - Campbell H, et al. Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(2):96-105
- 41 - European Center for Disease Prevention and Control. Disease data from ECDC Surveillance Atlas for meningococcal disease. 2020 Feb. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/atlas>
- 42 - Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2019-2020. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/attachment_data/file/951142/hpr0121_imd-ann.pdf
- 43 - Graña MG, et al. Modeling the public health impact of different meningococcal vaccination strategies with 4CMenB and MenACWY versus the current toddler MenACWY National Immunization Program in Chile. *Hum Vaccines Immunother.*2021;17(12):5603-13
- 44 - Latin American Forum on Meningococcal Disease, Latin American Update: Its Prevention. *Arch Pediatr.* 2022 ;7(1) :1-5
- 45 - Mbaeyi S, et al. Incidence of Meningococcal Disease Before and After Implementation of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in the United States. *JAMA Pediatr.*2020;174(9):1-9
- 46 - de Vries M, et al . Information needs during an emerging outbreak of meningococcal W135 disease in the Netherlands: a study among teenagers, their parents and healthcare professionals. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1540