

Enquête épidémiologique sur l'association entre le vaccin Bexsero et le syndrome néphrotique

RÉDACTEURS

Gaston De Serres, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Marie-Noëlle Billard, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Marie-Claude Gariépy, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Eveline Toth, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Hélène Gagné, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Sylvie Belley, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Marie-Claude Roy, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL)

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

MISE EN PAGES

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Nous voudrions remercier le Dr Wiebke Hellenbrand du Robert Koch Institute à Berlin, Dre Suzanne Ménard de la Direction de santé publique du CIUSSS de l'Estrie, Dre Michèle Tremblay de la Direction régionale de santé publique du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Dr Jean-François Betala et Mme Chantal Bilodeau de la Direction de santé publique du CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, ainsi que Rachid Amini et Manale Ouakki de l'Institut national de santé publique du Québec.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-80593-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Table des matières

Liste des tableaux	II
Liste des sigles et acronymes	II
Résumé	1
1 Signal	2
2 Syndrome néphrotique	2
3 Enquête épidémiologique	3
3.1 Mandat d'enquête	3
3.2 Définition de cas	3
3.3 Validation initiale des cas identifiés par la surveillance active	3
3.4 Incidence du syndrome néphrotique au Québec et au Saguenay–Lac-Saint-Jean	5
3.5 Recherche de nouveaux cas dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean	6
3.6 Recherche de cas dans le reste de la province.....	7
3.7 Description des cas	7
3.8 Comparaison de l'incidence du syndrome néphrotique au Saguenay–Lac-Saint-Jean avant et après la campagne de vaccination	10
4 Actions réalisées	11
5 Discussion	11
6 Conclusion	12
Références	12

Liste des tableaux

Tableau 1	Problèmes de santé graves survenus entre deux doses de vaccin 4CMenB et dans les six mois suivant la deuxième dose (tableau reproduit de (1))	4
Tableau 2	Nombre et incidence (par 100 000 p.-a) des premières hospitalisations pour syndrome néphrotique par année d'âge chez les jeunes de 20 ans et moins identifiées dans MED-ÉCHO pour l'ensemble du Québec entre le 1 ^{er} avril 2006 et le 31 mars 2016	5
Tableau 3	Nombre de jeunes ayant reçu les 4CMenB selon l'âge, le nombre de doses et la région socio-sanitaire (RSS) de résidence selon le fichier V09 au 6 mars 2017	7
Tableau 4	Caractéristiques des patients ayant eu un syndrome néphrotique confirmé au moment où ils ont été diagnostiqués	9
Tableau 5	Incidence du syndrome néphrotique au Saguenay–Lac-Saint-Jean et dans la province de Québec par période et par groupe d'âge	10

Liste des sigles et acronymes

4CMenB	Vaccin à quatre composantes contre le méningocoque de séro groupe B
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures
MCI	Manifestations cliniques inhabituelles
RSS	Région sociosanitaire
SN	Syndrome néphrotique
SNI	Syndrome néphrotique idiopathique
SNLM	Syndrome néphrotique à lésions minimales

Résumé

En mai 2014, les jeunes de 2 mois à 20 ans de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean ont été vaccinés avec le nouveau vaccin à 4 composantes contre le méningocoque de groupe B (4CMenB) commercialisé sous le nom de Bexsero. En raison de l'expérience clinique limitée avec ce vaccin, une surveillance active concernant la sécurité de ce vaccin a été réalisée.

Trois cas de syndrome néphrotique (SN) ont été rapportés pour la période de six mois suivant la deuxième dose de vaccin parmi les ~10 000 participants à la surveillance active. Ceci correspondait à une incidence de 60 par 100 000 personnes-années (p.-a), ce qui est élevé par rapport à l'incidence attendue de 1 à 4 par 100 000 p.-a.

Le SN est un problème rénal qui cause une perte de protéines dans les urines, une baisse des protéines plasmatiques et un œdème généralisé.

Dans le contexte où une campagne de vaccination des enfants âgés de 2 mois à 4 ans était en cours dans une autre région, le Directeur national de santé publique du Québec a mandaté la tenue d'une enquête épidémiologique pour clarifier l'excès de cas de SN possiblement liés au vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B, identifier les facteurs de risque associés au SN et apporter les interventions appropriées le cas échéant.

Résultats : La révision des dossiers médicaux des trois cas identifiés par la surveillance active a montré qu'ils répondaient bien à l'ensemble des critères (œdème généralisé, hypoalbuminémie à < 30g/L et protéinurie à ≥ 3 g/L) définissant un SN confirmé.

À partir du fichier administratif des hospitalisations au Québec (MED-ÉCHO), l'enquête a identifié les patients âgés de 20 ans et moins hospitalisés pour une 1^{ère} fois avec un SN. Au Québec il y a eu 408 cas hospitalisés entre avril 2006 et mars 2016 (10 ans), soit un taux d'hospitalisation de 2,23 par 100 000 p.-a. Ce taux était semblable à celui du Saguenay–Lac-Saint-Jean au cours des huit années précédant la campagne de vaccination (2,03 par 100 000 p.-a). Par contre, chez les jeunes de 1 à 9 ans, le taux provincial était deux fois plus élevé que celui du Saguenay–Lac-Saint-Jean (3,5 vs 1,6 par 100 000 p.-a).

Cette enquête a identifié un quatrième cas confirmé de SN vacciné qui n'avait pas participé à la surveillance active. Les quatre cas confirmés de SN étaient âgés de 2 à 5 ans et aucun n'avait d'antécédent de maladie rénale. Deux patients ont commencé leurs symptômes avant de recevoir la 2^e dose. Trois patients ont été hospitalisés et l'autre a été traité de façon ambulatoire. Aucun des patients n'a eu de biopsie rénale, mais comme ils ont bien répondu aux corticostéroïdes, le diagnostic présomptif est un syndrome néphrotique à lésions minimales. Un patient a présenté des récurrences et doit prendre un traitement d'immunosuppresseurs.

Avec 4 cas chez les vaccinés au cours des 13 mois suivant le début de la campagne de vaccination, le taux d'incidence dans la région 02 a été de 7,5 par 100 000 personnes-années (IC 95 % 2,4 à 18,2) pour les 0 à 20 ans, mais 16,3 par 100 000 (IC 95 % 5,2 à 39,4) pour les 1 à 9 ans où se retrouvent tous les cas.

Lorsqu'on exclut le cas ambulatoire, le taux d'hospitalisation des jeunes vaccinés âgés de 1 à 9 ans était de 12,3 par 100 000 p.-a (IC 95 % 3,1 à 33,4), ce qui est significativement plus élevé que celui observé dans ce groupe d'âge de cette région au cours des 8 années précédant la campagne (rapport de taux d'hospitalisation 7,65, IC 95 % 1,02 à 57,09). Ce taux était aussi 3,5 fois plus élevé que le taux provincial, mais sans atteindre le seuil de signification statistique ($p = 0,11$).

Conclusion : Avec seulement quatre cas, même si les probabilités atteignent le seuil de signification statistique habituel, on ne peut exclure que cette association puisse être due au hasard. Bien qu'il n'existe pas pour le moment de mécanisme connu qui pourrait fournir une plausibilité biologique à un lien causal, l'identification de quatre cas est un signal préoccupant compte tenu de la rareté du SN. Pour confirmer ou infirmer si ces cas sont réellement dus au 4CMenB, il faudra voir si cette association se manifeste aussi dans d'autres pays ou territoires où ce vaccin est administré aux jeunes de 1 à 9 ans.

Même si des études futures confirmaient que le 4CMenB est associé au SN, l'utilisation du 4CMenB continuerait d'être justifiée lors d'éclousions de méningocoque de sérogroupe B ou lorsqu'il y a une forte incidence en raison du haut taux de mortalité et des graves séquelles causées par ces infections.

1 Signal

En mai 2014, les jeunes de 2 mois à 20 ans de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (RSS 02) ont été vaccinés avec le nouveau vaccin à 4 composantes contre le méningocoque de groupe B (4CMenB) commercialisé sous le nom de Bexsero. En raison de l'expérience clinique limitée avec ce vaccin qui venait tout juste d'être homologué au Canada, une surveillance active concernant la sécurité de ce vaccin a été mise sur pied dans le cadre de cette campagne de vaccination.

Le 3 février 2017, un collègue européen a contacté le Dr Gaston De Serres pour souligner que le rapport sur la sécurité du vaccin 4CMenB lors de cette campagne de vaccination mentionnait trois cas de syndrome néphrotique rapportés par la surveillance active pour la période de suivi de six mois suivant la deuxième dose de vaccin(1). Comme le rapport mentionnait qu'environ 10 000 personnes avaient répondu au questionnaire pour cette période, ceci correspondait à un taux de 60 par 100 000 personnes-années (3/10 000 x 6 mois), ce qui est beaucoup plus élevé que ce à quoi on pourrait s'attendre en général, soit 1 à 4 par 100 000 personnes-années (p.-a)(2-5).

2 Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique (SN) est un trouble de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. Il cause une perte de protéines ($> 3\text{g/L}$, ou $> 50\text{ mg/kg/jour}$) dans les urines et une baisse des protéines plasmatiques (albuminémie $< 30\text{g/L}$). La diminution de la pression oncotique qui s'ensuivra et une rétention sodée produiront un œdème néphrotique chez le patient(3-5). Des complications surviennent lors de 1 à 4 % des poussées de SN, principalement lorsque l'albuminémie passe en dessous de $20\text{-}25\text{ g/L}$ (4,5). En plus des problèmes liés à la rétention volémique et des épanchements des séreuses, les deux autres complications qui surviennent lors des poussées de SN sont les infections et les thromboses. Le SN est associé à un déficit immunitaire cellulaire et humoral lié à la perte des IgG, pouvant mener à des surinfections bactériennes à pneumocoque ou à des surinfections virales. La perte de protéines impliquées dans la fibrinolyse et la surproduction hépatique de facteurs de

coagulation peut aussi entraîner des thromboses vasculaires in situ, artérielles ou veineuses.

Les causes du SN varient selon l'âge. Chez le nourrisson de moins d'un an, le SN est généralement causé par une pathologie congénitale de la membrane glomérulaire basale. Chez les enfants de 1 à 10 ans, près de 90 % des SN sont des SN à lésions minimales comparativement à 50 % pour les enfants plus vieux. Chez les adolescents et les adultes, l'atteinte glomérulaire causant le SN est souvent due à diverses pathologies rénales plus sévères. Ces atteintes glomérulaires peuvent être causées par des problèmes immunologiques, infectieux, dégénératifs (diabète), ou par déposition de protéines (amylose). Selon la maladie rénale impliquée, le SN pourra s'accompagner d'hématurie, d'hypertension artérielle (HTA), et/ou d'une fonction rénale altérée. Pour identifier la maladie rénale à l'origine du SN chez les adolescents et les adultes, il est essentiel de faire une biopsie rénale.

Le SN à lésions minimales aussi appelé syndrome néphrotique idiopathique (SNI) ou néphrose est une maladie dont le mécanisme est encore inconnu. Les patients ont une fonction rénale et une tension artérielle normales, n'ont pas d'hématurie et répondent généralement bien à un traitement avec des corticoïdes systémiques. Cette maladie débute le plus souvent entre 2 ans et 12 ans, avec un pic d'incidence à 3 ans. À cause de la forte prévalence du SN à lésions minimales dans ce groupe d'âge, il constituera le diagnostic présumptif lorsqu'un enfant répond bien aux corticoïdes et la biopsie rénale ne sera pas nécessaire. Le SN à lésions minimales, sensible aux corticostéroïdes, évolue favorablement dans 80 % des cas. Il peut parfois durer plusieurs années et s'accompagner de récurrences malgré un traitement immunosuppresseur. Dans les cas les plus graves, il peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

3 Enquête épidémiologique

3.1 Mandat d'enquête

Le directeur national de santé publique du Québec, en vertu des dispositions de la loi sur la santé publique en cas de menace appréhendée (chapitre XI, section I) a confié au Dr Gaston De Serres le mandat légal de procéder à une enquête épidémiologique. Comme une campagne de vaccination des enfants âgés de 2 mois à 4 ans était en cours dans une autre région, il apparaissait important de clarifier l'excès de cas de SN possiblement liés au vaccin contre le méningocoque de sérotype B, d'identifier les facteurs de risque associés à ces manifestations cliniques inhabituelles (MCI) et d'apporter les interventions appropriées le cas échéant.

Les pouvoirs légaux conférés par ce mandat permettaient d'avoir accès entre autres au fichier de vaccination et aux dossiers médicaux des personnes impliquées ainsi qu'aux autres sources d'information jugées nécessaires pour la conduite de l'enquête.

3.2 Définition de cas

Dans le cadre de cette investigation, un syndrome néphrotique a été confirmé lorsqu'un patient répondait aux trois critères suivants :

1. œdème généralisé,
2. hypoalbuminémie à $< 30\text{g/L}$ et
3. protéinurie à $\geq 3\text{ g/L}$ à l'examen d'urine.

Comme le SN est une entité qui a de fréquentes récurrences, pour mieux clarifier l'association avec le 4CMenB, seuls les patients qui avaient présenté un premier épisode de SN ont été retenus. Les cas associés au 4CMenB devaient être survenus dans la plus longue des deux périodes suivantes : dans les 12 mois suivant la première dose ou dans les 6 mois suivant la dernière dose, ce qui correspondait au suivi de la surveillance active.

3.3 Validation initiale des cas identifiés par la surveillance active

Lors de la campagne de vaccination, les personnes vaccinées étaient invitées à participer à une surveillance active de la sécurité du vaccin. Sur le formulaire de consentement à la vaccination, les parents étaient invités à fournir une adresse courriel et étaient informés qu'ils recevraient une invitation à participer à une surveillance faite par voie électronique. Les parents recevaient des messages une semaine après l'administration de chaque dose de vaccin donnée à leur enfant. Ce message contenait un lien hypertextuel les menant à un site sécurisé où il y avait un questionnaire électronique qui permettait de recueillir les informations sur l'apparition de problèmes de santé survenus chez l'enfant dans la semaine suivant sa vaccination et qui avait mené à une absence ou à une consultation médicale. Pour les doses subséquentes, le questionnaire recueillait non seulement les problèmes de santé survenus durant la semaine suivant chaque dose, mais aussi les problèmes de santé graves survenus durant l'intervalle entre la dose la plus récente et la dose précédente. Un problème de santé grave était défini comme un problème ayant soit mené à une hospitalisation ou laissé des séquelles permanentes, soit mis en danger la vie ou causé la mort. Finalement, un dernier questionnaire envoyé 6 mois après la dernière dose recherchait la survenue de problèmes de santé graves au cours des 6 mois suivant cette dernière dose. Lorsqu'un questionnaire indiquait un problème de santé grave, les parents étaient contactés par une infirmière.

Entre mai et décembre 2014, près de 49 000 jeunes de 2 mois à 20 ans ont reçu au moins une dose de 4CMenB et 45 300 ont reçu deux doses. Le questionnaire de suivi à 6 mois après la dernière dose a été complété pour 10 399 vaccinés et à peu près le même nombre pour les suivis entre la 1^{re} et la 2^e dose. Lors de ces suivis, 272 vaccinés ont rapporté des problèmes de santé graves, mais après validation par l'infirmière, 154 avaient réellement eu des problèmes graves selon la définition pré-spécifiée (tableau 1).

Parmi les problèmes graves, il y avait trois cas de syndrome néphrotique. La première démarche a été de s'assurer que ces trois cas avaient bien été atteints par un syndrome néphrotique. Les notes des infirmières qui avaient appelé les parents de ces trois cas rapportaient

que le diagnostic avait été posé par un médecin. Deux des patients avaient été hospitalisés pour ce diagnostic et le troisième avait été vu à l'urgence, mais a été traité sur une base ambulatoire.

Une révision des dossiers médicaux des trois cas identifiés par la surveillance active a été réalisée. Les notes médicales et les examens de laboratoire ont montré que ces trois cas répondaient bien à l'ensemble des critères définissant un syndrome néphrotique confirmé.

Tableau 1 Problèmes de santé graves survenus entre deux doses de vaccin 4CMenB et dans les six mois suivant la deuxième dose (tableau reproduit de (1))

	Durant les mois entre les doses 1 et 2	Durant les 6 mois suivant la 2 ^e dose	Total
Nombre de jeunes ayant rapporté un problème de santé grave	115	157	272
Nombre de jeunes non rejoints	12	14	26
Nombre de jeunes dont le problème ne correspondait pas à la définition de problème de santé grave	32	60	92
Nombre de jeunes qui ont eu un problème de santé grave validé	71	83	154
Problèmes respiratoires (bronchospasmes, infection, etc.)	21	31	52
Infections autres (urinaire, oculaire, dentaire, etc.)	16	22	38
Chirurgie	11	4	15
Traumatismes (accidents, fractures, etc.)	7	1	8
Fièvre et déshydratation	3	2	5
Convulsions (fébrile et afébrile)	2	2	4
Lithiase rénale	0	4	4
Réactions d'allures allergiques alimentaires	2	1	3
<u>Syndrome néphrotique</u>	<u>0</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
Anémie	0	3	3
Épilepsie	1	2	3
Maladie de Crohn	2	1	3
Diabète	1	1	2
Autres problèmes de santé	5	9	14

3.4 Incidence du syndrome néphrotique au Québec et au Saguenay–Lac-Saint-Jean

L'incidence du SN au Québec et au Saguenay–Lac-Saint-Jean chez les jeunes de 20 ans et moins n'était pas connue. Comme les patients qui présentent un premier épisode de SN sont généralement hospitalisés, ces incidences ont été estimées à partir du fichier administratif des hospitalisations au Québec (MED-ÉCHO).

La recherche dans MED-ÉCHO a été faite pour une période de 10 ans (du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2016). Elle a permis d'identifier toutes les hospitalisations de patients âgés de 20 ans et moins qui ont eu un syndrome néphrotique en diagnostic principal ou secondaire (1 à 3). Les codes diagnostiques recherchés pour le syndrome néphrotique étaient les codes N040 à N049 selon la dixième classification internationale des maladies (CIM-10). Compte tenu du nombre de cas, il n'était pas possible de retourner au dossier hospitalier de chacun des cas identifiés et le diagnostic a donc été accepté sans aucune validation.

L'incidence provinciale a été calculée en divisant le nombre de cas identifiés par le nombre de personnes-années au cours des 10 années. Ce nombre de personnes-années a été calculé en faisant la somme des jeunes de 20 ans et moins tel que rapporté par l'Institut de la statistique du Québec pour chacune des 10 années de la période à l'étude. Pour le Saguenay–Lac-Saint-Jean, l'incidence a été calculée pour la période précédant la campagne de vaccination (1^{er} avril 2006 au 31 mars 2014).

La recherche dans MED-ÉCHO selon les critères préétablis a permis d'identifier 408 premières hospitalisations avec syndrome néphrotique pour l'ensemble de la province (tableau 2). Le syndrome néphrotique était le diagnostic principal de 75 % de ces cas, le premier diagnostic secondaire de 12 %, et le diagnostic secondaire 2 ou 3 de 7 % et 6 % respectivement. Chez les cas de moins de 10 ans, 82 % avaient le syndrome néphrotique comme diagnostic principal.

L'incidence chez les 20 ans et moins entre 2006 et 2016 pour l'ensemble de la province était de 2,23 par 100 000 p.-a.

Tableau 2 Nombre et incidence (par 100 000 p.-a) des premières hospitalisations pour syndrome néphrotique par année d'âge chez les jeunes de 20 ans et moins identifiées dans MED-ÉCHO pour l'ensemble du Québec entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2016

Âge (ans) à l'admission	Position du code diagnostic				Total N	Incidence par 100 000 p.-a
	Principal N patients	Secondaire 1 N patients	Secondaire 2 N patients	Secondaire 3 N patients		
0	7	0	2	0	9	1,04
1	20	2	1	3	26	3,03
2	54	2	2	2	60	7,06
3	44	1	3	1	49	5,83
4	35	6	3	0	44	5,30
5	20	3	3	2	28	3,41
6	8	2	2	1	13	1,60
7	13	1	2	0	16	2,00
8	12	1	0	1	14	1,76
9	7	3	0	0	10	1,26
10	12	2	1	1	16	1,99
11	7	4	0	0	11	1,34
12	3	1	0	3	7	0,84
13	8	0	6	1	15	1,74
14	8	2	0	1	11	1,24
15	13	2	1	0	16	1,75
16	9	5	1	0	15	1,59
17	9	5	0	1	15	1,55
18	6	3	2	3	14	1,42
19	7	1	0	1	9	0,89
20	5	1	1	3	10	0,98
Total	307 (75 %)	47 (12 %)	30 (7 %)	24 (6 %)	408	2,23

Les incidences les plus élevées se situaient entre l'âge de 1 à 5 ans et variaient de 3,03 à 7,06 par 100 000 p.-a (tableau 2).

Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, il y a eu 14 (3,4 %) cas au cours des 10 ans : 10 étaient survenus entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2014 avant la campagne de vaccination et quatre entre mai 2014 et mars 2016. Parmi les dix cas survenus de 2006 à avril 2014, 3 étaient âgés de 1 à 9 ans et 7 de 10 à 20 ans. L'incidence globale dans cette région au cours des huit années précédant la campagne de vaccination était de 2,03 par 100 000 p.-a.

3.5 Recherche de nouveaux cas dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Comme environ 20 % (10 399/~49 000) des jeunes vaccinés au Saguenay–Lac-Saint-Jean ont participé à la surveillance active, une recherche de cas additionnels qui auraient échappé à la surveillance a été faite à partir du fichier d'hospitalisation MED-ÉCHO et de la base de données communes du fichier des consultations à l'urgence. Le fichier des consultations à l'urgence contient la raison de consultation et le diagnostic porté par le médecin pour toutes consultations faites dans les urgences du Québec.

Le fichier MED-ÉCHO contenait quatre cas hospitalisés pour un SN entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2016. Trois cas étaient des enfants âgés de 2 à 5 ans dont deux avaient été identifiés par la surveillance active. **Le troisième patient avait été vacciné, mais n'avait pas participé à la surveillance active. Il a été hospitalisé à l'automne 2014. La revue de son dossier médical a confirmé le diagnostic de syndrome néphrotique.** Le dernier patient était un adolescent non vacciné selon les fichiers de vaccination SI-PMI et V09 qui avait été hospitalisé dans une autre région que celle du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Bien que selon MED-ÉCHO ce patient avait une adresse de résidence au Saguenay–Lac-Saint-Jean, un des fichiers de vaccination indiquait qu'il résidait dans la région où il avait été hospitalisé. Comme il était non vacciné, qu'il avait été hospitalisé à l'automne 2015, soit près d'un an après que la 2^e dose ait été administrée en milieu scolaire et qu'il n'était pas clair s'il résidait dans la région 02 ou dans cette autre région, ce cas n'a pas été retenu et son dossier médical n'a pas été révisé.

La recherche de nouveaux cas dans le fichier des consultations à l'urgence de la région 02 a été faite pour la période du 1^{er} mai 2014 au 31 décembre 2015, ce qui correspond à la période où sont apparus les symptômes de SN des trois cas identifiés par la surveillance active et du cas additionnel identifié dans MED-ÉCHO. Durant cette période, cinq patients ont consulté à l'urgence et ont eu un diagnostic de syndrome néphrotique.

- a) Trois patients étaient des cas déjà identifiés par la surveillance active.
- b) Le quatrième patient est un jeune ayant reçu une première dose de vaccin Bexsero en juin 2014. Il a consulté à l'urgence d'un centre hospitalier de la région au cours de l'été 2014 où il a reçu un diagnostic de syndrome néphrotique. Ce patient avait reçu un diagnostic de SN quelques années auparavant et il s'agissait d'une récurrence. Il n'a donc pas été retenu.
- c) Le cinquième cas était un jeune qui a consulté à l'été 2015 dans un hôpital de la région 02. Le patient présentait une hématurie importante, une créatinine sérique élevée à 93 µmol/L, une albuminémie sérique à 34 g/L et un streptozyme est fortement positif. Il n'avait pas de données sur la présence de protéinurie. La revue de ces données par un infectiologue et la néphrologue pédiatrique a permis de conclure que le patient avait plutôt un syndrome **néphritique** causé par une glomérulonéphrite post-streptococcique et n'a donc pas été retenu.

En résumé, un seul nouveau cas confirmé de SN vacciné a été trouvé lors de cette investigation.

3.6 Recherche de cas dans le reste de la province

Depuis son homologation, le 4CMenB a principalement été utilisé lors de la campagne de vaccination dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean (RSS 02) qui cumulait 75 % des doses administrées au Québec (tableau 3).

Il y a aussi eu une vaccination des enfants de 2 mois à 5 ans de la MRC de Lotbinière dans la région de Chaudière-Appalaches (RSS 12) depuis septembre 2016. Cette vaccination a été recommandée par le CIQ à cause d'une incidence élevée d'infection invasive à méningocoque de sérotype B touchant ces enfants depuis quelques années(6). Sept pour cent des doses administrées au Québec l'ont été par cette région.

Tableau 3 Nombre de jeunes ayant reçu les 4CMenB selon l'âge, le nombre de doses et la région socio-sanitaire (RSS) de résidence selon le fichier V09 au 6 mars 2017

	RSS 02 N (%)	RSS 12 N (%)	Autres RSS N (%)	RSS inconnue N (%)
0-9 ans				
1 dose	27 737 (62 %)	5 353 (12 %)	10 589 (24 %)	786 (2 %)
2 doses	24 685 (71 %)	3 433 (10 %)	6 141 (18 %)	512 (1 %)
10-19 ans				
1 dose	21 983 (88 %)	250 (1 %)	2 799 (11 %)	19 (0)
2 doses	20 107 (93 %)	133 (1 %)	1 345 (6 %)	8 (0)
Total	94 512 (75 %)	9 169 (7 %)	20 874 (17 %)	1 325 (1 %)

Par ailleurs, le vaccin est disponible gratuitement depuis 2014 pour les patients présentant certaines maladies augmentant leur risque d'infection invasive à méningocoque.

Finalement, le vaccin est disponible sur le marché privé et est offert entre autres par des cliniques médicales pour l'immunisation des jeunes enfants. Le nombre de doses vendues par le marché privé n'est pas connu, mais les vaccinés étaient tenus légalement de faire inscrire les doses administrées de ce vaccin dans le

fichier de vaccination V09 lorsque l'enquête était toujours en cours. Selon ce fichier, près de 21 000 doses (17 %) ont été administrées en dehors des régions 02 et 12 entre mai 2014 et mars 2017 (tableau 3).

Comme la très grande majorité des doses ont été administrées à des jeunes de moins de 10 ans de la région 02, et que tous les cas de la région 02 appartiennent à ce groupe d'âge, la recherche de cas additionnels s'est limitée à ce groupe d'âge. La recherche s'est faite à partir du fichier MED-ÉCHO mis à jour au mois d'avril 2017 en utilisant les mêmes codes diagnostiques aux mêmes positions que pour la région 02. Au total, 47 patients avaient eu une première hospitalisation pour SN répondant à ces critères entre 2014 et 2017. Après vérification au registre de vaccination, cinq d'entre eux avaient reçu le 4CMenB. Après vérification des informations médicales, trois de ces patients étaient des enfants de moins d'un an nés avec une atteinte rénale congénitale connue ayant causé le SN. Un autre enfant âgé d'un peu plus d'un an présentait aussi une atteinte congénitale et était en attente d'une greffe rénale. Finalement, le dernier patient avait reçu son vaccin après avoir été hospitalisé pour SN. Cette recherche n'a donc permis d'identifier de nouveaux cas de SN survenus après la vaccination.

3.7 Description des cas

Les parents des quatre cas confirmés et leur médecin traitant ont été rencontrés en mai 2017 par l'enquêteur mandaté, le Dr Gaston De Serres. Cette rencontre a permis de recueillir les informations sur la réponse au traitement initial de leur enfant, l'évolution du SN, la survenue de récurrence, le résultat de la biopsie rénale le cas échéant et la survenue d'autres problèmes de santé importants depuis la vaccination. La description ci-dessous fait la synthèse des informations provenant des dossiers médicaux, des médecins traitants et des parents. Les données de laboratoires de chacun des cas sont présentées au tableau 4. Parmi les quatre cas, il y avait deux garçons et deux filles, mais pour des fins de confidentialité, le sexe de chaque cas n'est pas dévoilé, et le genre masculin n'est utilisé que de façon générique.

Patient 1 (identifié par surveillance active)

Enfant de 2 ans sans antécédents médicaux qui a reçu sa 1^{re} dose de Bexsero en mai et la 2^e en novembre 2014. Il a commencé à présenter un œdème palpébral intermittent bilatéral environ une semaine **avant sa deuxième dose**. Environ un mois et demi après la 2^e dose, il consulte à l'urgence pour un œdème généralisé d'installation rapide avec oligurie. Il est alors admis à l'hôpital pour syndrome néphrotique. Son hospitalisation a duré 6 jours. Il a été traité avec furosémide intraveineux, des corticostéroïdes et une transfusion d'albumine. Après l'hospitalisation, il a continué un traitement ambulatoire de corticostéroïde. En février 2015, alors qu'il commençait à diminuer la dose, il a développé une IVRS et aurait alors eu des traces de protéines dans ses urines. Le traitement de corticostéroïde à pleine dose a été repris. Il a développé une insuffisance surrénalienne secondaire et a dû réduire lentement son traitement. Il aura pris des corticostéroïdes pendant un total de 10 mois pour cet épisode de SN. Il n'a eu aucune récurrence depuis la fin de ce traitement.

Patient 2 (identifié par surveillance active)

Enfant de 3 ans né prématurément mais sans problème rénal malgré un séjour de plusieurs semaines à l'unité néonatale.

Vacciné avec le 4CMenB en mai et septembre 2014. Environ 150 jours post-2^e dose, il commence à présenter de la toux, un œdème généralisé et une prise de poids. Il consulte une première fois et reçoit un diagnostic de laryngite. Revu par le médecin quatre jours plus tard qui note une aggravation de l'œdème et une perte d'appétit et pose les diagnostics de syndrome néphrotique, pneumonie et adénite. Le patient est hospitalisé pour 6 jours. Il a été traité avec de l'ampicilline IV, des corticostéroïdes IV, du furosémide et a eu une transfusion d'albumine. Après son hospitalisation, il a poursuivi ses corticostéroïdes par voie orale à domicile. Aucune récurrence n'est survenue en date de mai 2017.

Patient 3 (identifié par surveillance active)

Enfant de 4 ans sans antécédents médicaux. Il a été vacciné avec le 4CMenB en mai et octobre 2014. Il a consulté à l'urgence plus de 100 jours après sa 2^e dose pour une douleur abdominale intermittente depuis 2 semaines avec apparition d'œdème aux paupières, aux jambes et au ventre quatre jours avant la consultation et gain de poids d'environ 4,5 kg. Le patient avait des anticorps antistreptolysine élevés (ASLO ≥ 200 UI/mL) mais l'été précédent, il avait eu un épisode d'impétigo surinfectant une lésion eczémateuse. Il reçoit un diagnostic de syndrome néphrotique, mais compte tenu de son très bon état général, il n'est pas hospitalisé. Il a été traité sur une base ambulatoire avec des corticostéroïdes en dose décroissante pendant 3 mois. Aucune récurrence en date de mai 2017.

Patient 4 (identifié seulement grâce au fichier MED-ÉCHO)

Enfant de 5 ans qui avait des antécédents de retard de croissance intra-utérin et de retard staturo-pondéral sévère depuis la naissance pour lesquels aucune étiologie n'a pu être identifiée malgré une investigation extensive. Le patient a été vacciné avec le 4CMenB en mai et octobre 2014.

Environ 2 semaines avant la 2^e dose, l'enfant consulte pour un œdème palpébral bilatéral sans qu'un diagnostic clair ne soit posé. Il reconseille à l'urgence une ou deux journées après sa 2^e dose pour une douleur pharyngée, une douleur abdominale et de l'œdème du visage. Une pharyngite à streptocoque est suspectée par le médecin. Revu cinq jours plus tard, le médecin note un œdème du visage, des pieds, des mains et des parties génitales et diagnostique un syndrome néphrotique. Le patient a été hospitalisé durant 6 jours. Traité avec des corticostéroïdes, du furosémide et de l'enalapril, il a aussi reçu une transfusion d'albumine. Le patient a eu une bonne réponse initiale aux corticostéroïdes donnés en dose décroissante sur trois mois. À l'été 2015, le patient présente une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) qui s'accompagne d'une récurrence du SN. Le patient recommencera alors les corticostéroïdes pour une période de 3 mois. Il fera de nouvelles récurrences en janvier et en mai 2016. Pour prévenir ces récurrences, le patient est traité de façon continue avec un immunosuppresseur. Le patient n'a pas eu de biopsie rénale.

Tableau 4 Caractéristiques des patients ayant eu un syndrome néphrotique confirmé au moment où ils ont été diagnostiqués

	Numéro du patient			
	1	2	3	4
Âge	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Mois de la 1 ^{re} dose Bexsero	Mai	Mai	Mai	Mai
Mois de la 2 ^e dose Bexsero	Novembre	Septembre	Octobre	Octobre
Mois du début des symptômes	Octobre	Février	Février	Octobre
Intervalle (jours)				
Entre 1 ^{re} et 2 ^e dose (jours)	180	133	165	164
Entre 2 ^e dose et début symptômes	-8	145	116	-14
Entre début symptômes et hospitalisation/consultation	55	10	14	21
Signes cliniques				
Œdème	Généralisé	Généralisé	Généralisé	Généralisé
Hématurie	Oui	Non	Non	Non
Protéinurie (critère ≥ 3 g/L)	> 3,0	3,0	3,0	≥ 10
Tension artérielle (mm Hg)	117/66	145/73	114/86	106/77
Infections concomitantes	IVRS	Pneumonie	Aucune	IVRS
Hospitalisation	Oui	Oui	Non	Oui
Réponse initiale aux corticostéroïdes	Oui	Oui	Oui	Oui
Récidive	Non	Non	Non	Oui
Sang (valeurs normales)				
Sodium (136-145 mmol/L)	135	138	142	139
Potassium (3,0-5,5 mmol/L)	5,8	4,7	4,7	4,9
Chlore (95-110 mmol/L)	110	106	109	108
Glycémie (3,1-6,1 mmol/L)	4,9	6,4	5,2	5,3
Azote uréique sanguin (1,4-6,9 mmol/L)	3,8	2,8	-	7,3
Créatinine (20-70 μ mol/L)	< 18	17	27	31
Protéine totale (63-81 g/L)	32	41	43	39
Albumine (36-52 g/L)	< 15	< 6	15	7
C3 (0,90-1,80 g/L)	-	-	1,13	-
C4 (0,1-0,4 g/L)	-	-	0,23	-
Triglycérides (0,4-1,3 mmol/L)	3,17	3,7	1,8	4,2
Cholestérol (3,2-4,4 mmol/L)	12,32	11,8	8,0	8,7
LDL (0,0-2,8 mmol/L)	10,1	9,1	-	5,1
Antistreptolysine (0-199 UI/mL)	≤ 199	≥ 200	≥ 200	
Protéine C réactive (mh/L)	-	29,8	0,1	8,8
TSH (0,35-5,50 mU/L)	21,58	-	13,87	10
T4 libre (8,0-21,0 pmol/L)	9,1	-	10,6	8,4

3.8 Comparaison de l'incidence du syndrome néphrotique au Saguenay-Lac-Saint-Jean avant et après la campagne de vaccination

Au Saguenay-Lac-Saint-Jean au cours des huit années précédant la campagne de vaccination (entre avril 2006 et mars 2014), il y a eu 10 nouveaux cas de SN chez les jeunes de 20 ans et moins pour un taux d'hospitalisation de 2,03 par 100 000 p.-a (IC 95 % 1,0 à 3,6), ce qui était semblable au taux provincial (2,23) (tableau 5). Par contre, chez les jeunes de 1 à 9 ans, le taux était environ la moitié du taux provincial (1,6 vs 3,5 par 100 000 p.-a) (tableau 5).

À la suite de la campagne de vaccination, parmi les jeunes de 20 ans et moins de la région 02 qui ont reçu au moins une dose de 4CMenB avant le 1^{er} décembre 2014, quatre ont développé un SN au cours des 13 mois entre le 1^{er} mai 2014 et le 31 mai 2015, soit un

taux d'incidence de 7,5 par 100 000 personnes-années (IC 95 % 2,4 à 18,2).

Parmi les jeunes vaccinés âgés de 1 à 9 ans, le taux d'incidence était de 16,3 par 100 000 (IC 95 % 5,2 à 39,4) pour l'ensemble des cas. Comme deux des quatre cas ont commencé leurs symptômes avant de recevoir la 2^e dose, l'incidence entre la 1^{re} et la 2^e dose et celle après la 2^e dose semble du même ordre de grandeur.

Le taux d'hospitalisation (qui exclut le cas ambulatoire) des jeunes vaccinés âgés de 1 à 9 ans était de 12,3 par 100 000 p.-a (IC 95 % 3,1 à 33,4). Ce taux était significativement plus élevé (RTI = 7,65, IC 95 % 1,02 à 57,09) que celui observé dans le même groupe d'âge de cette région au cours des 8 années précédant cette campagne. Bien que le taux ait aussi été 3,5 fois plus élevé que le taux provincial, ceci n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Tableau 5 Incidence du syndrome néphrotique au Saguenay-Lac-Saint-Jean et dans la province de Québec par période et par groupe d'âge

	1 à 9 ans	10-20 ans	0-20 ans
PROVINCE DE QUÉBEC			
<u>2006-2016 MED-ÉCHO</u>			
Nombre de cas hospitalisés	260 cas	139 cas	408 cas
Dénominateur	~740 000	~1 004 000	~1 830 000
Incidence par 100 000 (IC 95 %) pour suivi sur 10 ans	3,5 (3,1 à 3,95)	1,4 (1,17 à 1,6)	2,23 (2,02 à 2,5)
SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN (SLSJ)			
<u>2006-2014 MED-ÉCHO</u>			
Nombre de cas hospitalisés	3 cas	7 cas	10 cas
Dénominateur	~23 400	~35 200	~61 400
Incidence par 100 000 (IC 95 %) pour suivi sur 8 ans	1,6 (0,4 à 4,4)	2,5 (1,1 à 4,9)	2,03 (1,0 à 3,6)
<u>2014-2015 Enquête épidémiologique</u>			
Nombre de cas chez les vaccinés (mai 2014 à mai 2015)	4 cas	0 cas	4 cas
Dénominateur ≥1 dose	~22 600		~49 000
Incidence par 100 000 (IC 95 %) pour suivi de 13 mois	16,3 (5,2 à 39,4)		7,5 (2,4 à 18,2)
Nombre de cas hospitalisés			
Incidence par 100 000 (IC 95 %)	3 cas 12,3 (3,1 à 33,4)		3 cas 5,6 (1,4 à 15,4)
Rapport de taux d'incidence pour les cas hospitalisés			
SLSJ Enquête vaccinés mai 2014-mai 2015 vs Province de Québec MED-ÉCHO 2006-2016	3,5 (0,71 à 10,3); p = 0,11	Non applicable	2,5 (0,52 à 7,47); p = 0,23
SLSJ Enquête vaccinés mai 2014-mai 2015 vs SLSJ MED-ÉCHO 2006-2014	7,67 (1,03 à 57,28); p = 0,047	Non applicable	2,78 (0,49 à 10,78); p = 0,25

4 Actions réalisées

À la suite du signal initial, à la validation des premiers cas et à l'identification du quatrième cas, plusieurs démarches ont été effectuées pour informer les partenaires impliqués dans la sécurité vaccinale, soit les organismes régulateurs, les groupes impliqués dans la surveillance de la sécurité vaccinale et le fabricant.

5 Discussion

L'investigation a identifié quatre cas confirmés de syndrome néphrotique parmi les jeunes vaccinés avec le 4CMenB lors de la campagne au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Malgré de grands efforts, aucun autre cas associé au 4CMenB n'a été identifié dans le reste de la province. Trois des quatre cas ont bien évolué, mais l'autre a eu des récives et reçoit un traitement immunosuppresseur à long terme. Alors qu'au moment du signalement les cas semblaient être survenus après la deuxième dose, l'enquête a permis de mettre en évidence que deux des quatre cas avaient commencé leurs symptômes avant la deuxième dose.

Bien qu'aucun cas n'ait eu de biopsie, comme ils sont âgés de 2 à 5 ans et qu'ils ont bien répondu au traitement avec des stéroïdes, le syndrome néphrotique à lésions minimales (SNLM) ou syndrome néphrotique idiopathique est la cause la plus probable de leur syndrome néphrotique. Puisque le mécanisme biologique à l'origine du SNLM n'est pas connu, il est difficile de comprendre comment le 4CMenB pourrait avoir causé cette maladie. Le Saguenay–Lac-Saint-Jean n'est pas une région qui avait une incidence de base de SN plus élevée que le reste de la province. Dans cette région, les enfants de 1 à 9 ans avaient un taux d'hospitalisation de SN de 1,6 par 100 000, soit la moitié de celui de la province. Comme la fréquence de base du SN dans la RSS 02 a été établie à partir des cas hospitalisés, les rapports de taux ont été calculés pour les cas hospitalisés en excluant le cas traité sur une base ambulatoire. Chez les jeunes vaccinés de 1 à 9 ans, le taux d'hospitalisation au cours des 13 mois suivant leur première dose a été significativement plus élevé que celui des huit années précédant la campagne de vaccination.

Avec une maladie comme le SN dont les premiers symptômes peuvent être légers, il est difficile de préciser la date de début des symptômes. Néanmoins, deux des cas ont clairement commencé leurs symptômes quelques mois après la deuxième dose de 4CMenB. Un tel intervalle rend difficile la reconnaissance par les médecins ou les parents d'une association temporelle avec un vaccin.

L'incidence initialement calculée lors du signalement à 60 par 100 000 p.-a chez les répondants a été réévaluée à la baisse pour se situer à 16,3 par 100 000 p.-a chez les 1 à 9 ans pour les 13 mois de suivi. Avec seulement quatre cas, même avec des probabilités qui atteignent le seuil de signification habituel dans le groupe des 1 à 9 ans de la région 02, on ne peut exclure que cette association soit due au hasard. Bien qu'il n'existe pas pour le moment de mécanisme connu qui pourrait fournir une plausibilité biologique à un lien causal, l'identification de quatre cas est un signal préoccupant compte tenu de la rareté du SN.

Au niveau de la littérature, aucun cas de SN n'a été rapporté parmi les participants des études cliniques publiées. Cependant, la grande majorité des participants étaient des nourrissons ou des adolescents et des adultes. Peu de participants appartenaient à la strate d'âge entre 1 et 9 ans où l'incidence du SN à lésions minimales est la plus élevée. Les autorités réglementaires et de santé publique américaine et britannique n'avaient pas reçu de déclarations de SN suivant le 4CMenB, mais dans ces deux pays, les groupes d'âge pour lesquels le vaccin est homologué (10 ans et plus pour les États-Unis) ou ciblés par le programme (2,4 et 12 mois en Grande-Bretagne) n'incluent pas les jeunes de 2 à 9 ans.

Une des composantes du vaccin 4CMenB est dérivée de vésicules de la membrane externe (outer membrane vesicles, OMV) du méningocoque de sérogroupe B. Plusieurs vaccins ne contenant que des OMV ont été développés et largement utilisés. Pour le vaccin combiné contre le méningocoque de sérogroupe B et C (VA-MENGO-C-BC®, Finlay Institute) développé à Cuba et dont plus de 55 millions de doses ont été utilisées dans plusieurs pays, on ne rapporte pas d'association avec le syndrome néphrotique(18). En Norvège où un vaccin OMV ciblant uniquement le sérogroupe B (Folkehelsa®) a été administré à plusieurs

dizaines de milliers de jeunes, on n'a pas signalé de cas de SN(19). En Nouvelle-Zélande où 3 millions de doses d'un vaccin OMV spécifiquement préparé pour les souches circulantes dans ce pays (MeNZB®) ont été administrées à des jeunes de moins de 20 ans, le SN n'a pas été identifié chez des vaccinés(20). Une revue de l'expérience avec les vaccins constitués uniquement d'OMV n'a pas identifié d'association avec le SN(21).

6 Conclusion

Quatre cas confirmés de syndrome néphrotique sont survenus parmi les jeunes vaccinés avec le 4CMenB lors de la campagne au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Bien qu'il n'existe pas pour le moment de mécanisme connu qui pourrait fournir une plausibilité biologique à un lien causal entre le vaccin et le SN, ces cas constituent un signal préoccupant compte tenu de la rareté du SN. Pour confirmer ou infirmer si ces cas sont réellement dus au 4CMenB, il faudra voir si cette association se manifeste aussi dans d'autres pays ou territoires où ce vaccin est administré aux jeunes de 2 à 9 ans.

Lorsqu'il y a une forte incidence ou lors d'éclosions de méningocoque de sérotype B, le taux de mortalité et les séquelles de ces infections sont tellement graves que l'utilisation du 4CMenB continuerait d'être justifiée même si on confirmait qu'il est associé au SN.

Références

1. De Serres G, Billard M-N, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et collab. Rapport final de surveillance de la sécurité de la vaccination des jeunes de 20 ans et moins contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Institut national de santé publique du Québec, 2016, 37 p. Disponible au : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2110_surveillance_securite_vaccination_jeunes_meningocoque_saguenay.pdf
2. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159.
3. Boyer O, Baudouin V, Bérard E, Dossier C, Audard V, Guigonis V, et collab. Aspects cliniques du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant *Arch Pediatr.* 2017 Nov 20. pii: S0929-693X(17)30408-6.
4. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, *et al.*, editors. *Pediatric nephrology.* 1. 7th ed., Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p. 839–82.
5. Bouissou F. Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant. Disponible au http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/pediatrie/Item_328_Syndrome_nephrotique.pdf
6. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la pertinence d'une intervention visant à contrôler une incidence élevée d'infections invasives à méningocoque de sérotype B dans la région de la Chaudière-Appalaches. Institut national de santé publique du Québec, 16 septembre 2016. Disponible au : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2168_avis_pertinence_controler_infections_meningocoque_chaudiere_appalaches.pdf
7. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, *et al.* Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:e71–9.

8. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1127–37.
9. 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.* 2012 Feb 18;379(9816):617-24.
10. Gossger N, Snape MD, Yu L-M, Finn A, Bona G, Esposito S, *et al.* European MenB Vaccine Study Group Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Feb 8;307(6):573-82
11. 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.* 2013;381:825–35.
12. Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Næss LM, Aaberge IS, *et al.* Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9:1241–53.
13. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Kittel C, Toneatto D, Kohl I, *et al.* A phase 2 randomised controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vacc Immuntherapeut.* 2014;10(7):2005-14.
14. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, *et al.* A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vac Immunother* 2014;10(7):2005-14.
15. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, *et al.* Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine* 2015 Sep 22;33(39):5217-24.
16. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarski E, Miller E, *et al.* Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine* 2015 Jun 26;33(29):3322-30.
17. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, *et al.* Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. *Vaccine* 2016 Feb 24;34(9):1180-6.
18. Sotolongo F, Campa C, Casanueva V, Fajardo EM, Cuevas IE, Gonzales N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. *Medicc Review* 2008 Oct;9(1):16-22.
19. Bjune G, Høiby EA, Grønnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A, *et al.* Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet.* 1991;338:1093–6.
20. McNicholas A, Galloway Y, Stehr-Green P, Reid S, Radke S, Sexton K, *et al.* Post-marketing safety monitoring of a new group B meningococcal vaccine in New Zealand, 2004-2006. *Hum Vaccin.* 2007;3:196–204.
21. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P, O’Hallahan J, *et al.* Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009;27 Suppl 2:B3-12.

www.inspq.qc.ca