

Infections invasives à méningocoques C en France : analyse de la couverture vaccinale chez les 15-24 ans suite aux nouvelles recommandations de 2010

Mark Fonderflick

▶ **To cite this version:**

Mark Fonderflick. Infections invasives à méningocoques C en France : analyse de la couverture vaccinale chez les 15-24 ans suite aux nouvelles recommandations de 2010. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733049

HAL Id: hal-01733049
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733049

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2013, sur un sujet dédié aux :

INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES C EN FRANCE : ANALYSE DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES 15-24 ANS SUITE AUX NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Mark Fonderflick

né le 28 juin 1988 à Epinal

Membres du Jury

Président : M. Christophe Gantzer, professeur de microbiologie

Juges : M. Vincent Labaeye, pharmacien chef de gamme vaccins, laboratoire Baxter.
M. Gregory Rondelot, pharmacien hospitalier, Chr Mercy
M. Hervé Weisbecker, pharmacien titulaire officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI ¤	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND ¤	*87*	*Environnement et Santé*
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⌑ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Mr. Christophe Gantzer, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et pour ses précieux conseils. Je le remercie particulièrement pour la liberté qu'il m'a laissé et pour la rigueur dont il a fait preuve dans les corrections qu'il a apportées à ce travail.

Je remercie également tout particulièrement Mr. Vincent Labaeye, car il a été le premier à me donner ma chance, et c'est en grande partie grâce à lui que j'ai choisi ce sujet de thèse. Je garde un excellent souvenir de notre collaboration.

Mr. Gregory Rondelot et Mr. Hervé Weisbecker pour le temps que vous avez consacré à juger mon travail et parce que j'ai apprécié travailler à vos côtés.

Assistante de choc, véritable ranger du risque de la paperasse et directrice artistique de ce travail je veux remercier ma nute nute. Pour m'avoir supporté quand « word » me poussait à bout et avoir éviter plus d'une fois que l'ordinateur ne termine pas à la poubelle, je te suis éternellement reconnaissant. Mais plus que ça encore, tu es ma plus belle rencontre et la personne la plus importante à mes yeux, tu es la partie de ma vie que je ne voudrais jamais voir changer. Je t'aime.

À mes parents, car ils ont toujours été là et qu'ils le seront toujours, car je sais quels ont été leurs sacrifices pour que je puisse faire ce que je voulais. Un remerciement spécial à ma maman pour son immense travail de correction, et ce, malgré sa charge « colossale » de travail. Sachez que je suis aussi fier de vous que vous pouvez l'être de moi. Non seulement je ne vous changerai pour rien au monde, et j'espère tenir mon rôle de parent aussi bien que vous. Et comme je ne suis pas sûre de vous l'avoir déjà dit, je vous aime.

Je souhaiterais également dédier cette thèse à tous ceux qui me sont chers :

À mon frère, qui a fait de moi un super tonton. Je suis content pour toi que tu aies trouvé, ta voie.

À pépère Michel, je sais que tu es fier de moi. Merci de m'avoir encouragé tout au long de mes études, mon seul regret est de ne te voir plus souvent.

À papy Pierrot car tu étais aussi un peu pharmacien à ta façon.

À Mamie Margot car je regrette de ne t'avoir plus connu et je ne doute pas que tu aurais été fière de moi.

À mémère Jeanette, que j'aurais tellement aimé connaître.

Je remercie tout particulièrement Albert et Sabine, car les patates et les knepps, ça réconforte lors des longues soirées de thèse. Mais aussi pour tout ce que vous faites pour nous.

Pierre Jean, Geoffrey, Aurore et Anne, tout simplement parce que vous avez toujours été là après toutes ces années. Vous êtes les vrais, et ça, je ne l'oublie pas.

Mayry et Chaton, pour leurs accompagnements et leurs soutiens dans mes dernières années d'études. Sans compter, nos nombreuses soirées qui sans nul doute ont contribués à ma réussite !

Éric pour avoir cru en moi lors de notre 1er entretien et m'avoir permit d'intégrer l'IMIS. Tu as été plus qu'un directeur, et pour ça je t'en remercie.

Table des matières

LISTE DES FIGURES **2**

LISTE DES TABLEAUX **4**

LISTE DES ABREVIATIONS **5**

INTRODUCTION **6**

1. LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE C **7**

1.1. LE MENINGOCOQUE C OU NEISSERIA MENINGITIDIS DE SEROGROUPE C 7

1.1.1. Classification bactériologique *7*

1.1.2. Habitat *13*

1.1.3. Répartition des sérogroupes *14*

1.2. L'INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE C 15

1.2.1. Les facteurs de virulence de la bactérie *15*

1.2.2. Pouvoir pathogène *18*

1.2.3. Passage à la pathogénicité *21*

1.2.4. Épidémiologie *22*

1.3. LA PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE C. 30

1.3.1. Diagnostic *30*

1.3.2. Traitements *34*

1.3.3. Mesures prophylactiques pour l'entourage du malade *36*

1.3.4. Les mesures inutiles *38*

1.3.5. Exemple de la prise en charge d'un cas d'IIMC *39*

2. VACCINATION CONTRE LES IIMC EN FRANCE **41**

2.1. LES VACCINS CONTRE LES IIMC. 41

2.1.1. L'histoire des vaccins polysaccharidiques anti méningococciques. *41*

2.1.2. Les différents types de vaccins anti-meningococciques *44*

2.2. LA MISE EN PLACE D'UNE RECOMMANDATION VACCINALE EN FRANCE 48

2.2.1. Le rôle du Comité technique de vaccination *48*

2.2.2. Le rôle du ministre chargé de la santé *48*

2.3. L'ACCES AU MARCHE D'UN VACCIN 49

2.4. LA RECOMMANDATION VACCINALE CONTRE LE MENINGOCOQUE C EN FRANCE 50

2.4.1. Le premier avis du CTV / octobre 2002 ..... *50*

2.4.2. Les situations épidémiques ou inhabituelles *50*

2.4.3. La décision d'une recommandation vaccinale à l'échelle nationale. 54

2.5. LE DEROULEMENT DE LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LE MENINGOCOQUE C 65

2.5.1. Les couvertures vaccinales attendues..... 65

2.5.2. Analyse des couvertures vaccinales 1 an après la mise en place de la recommandation..... 66

3. LA CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LES IIMC CHEZ LES 15-24 ANS. 71

3.1. L'IMPORTANCE DE LA VACCINATION DE CETTE CLASSE D'AGE.....71

3.1.1. Cinq points importants sur les IIMC chez les 15-24 ans..... 71

3.1.2. Une recommandation qui repose sur le rattrapage..... 71

3.1.3. Etat des lieux de la couverture vaccinale vis-à-vis des IIMC chez les 15 – 24 ans..... 73

3.2. LES RAISONS DE LA FAIBLE COUVERTURE VACCINALE 73

3.2.1. Les 15 à 24 ans, quel suivi médical ?..... 73

3.2.2. Les 15 à 24 ans, quel rapport entretiennent-ils avec la vaccination?..... 74

3.2.3. Les 15 à 24 ans, quelles opinions et connaissances sur la vaccination ?..... 78

3.2.4. Les personnes qui les accompagnent dans leurs décisions de santé 80

3.2.5. Conclusion sur les raisons de la faible couverture vaccinale chez les 15-24 ans..... 81

3.3. LES CAMPAGNES D'INFORMATION IMPACTENT-ELLES LA COUVERTURE VACCINALE DES 15-24 ANS ?..... 82

3.3.1. Les différents moyens d'information..... 82

3.3.2. L'impact d'une campagne de communication auprès des 15-24 ans, exemple avec le Finistère..... 91

CONCLUSION 94

ANNEXES 95

BIBLIOGRAPHIE.....100

WEBOGRAPHIE 109

Liste des figures

Figure 1 : phylum, classe, ordre, famille, genre du *Neisseria meningitidis* 7
Figure 2 : aspect en "grain de café" des bactéries du genre *Neisseria* 7
Figure 3: morphologie de *N. meningitidis* dans un prélèvement de LCR 8
Figure 4 : les différentes espèces de *Neisseria* 9
Figure 5: structure de la paroi de *N. meningitidis* 10
Figure 6 : paroi de *N. meningitidis* et marqueurs épidémiologiques 11
Figure 7 : exemple de caractérisation complète d'une souche de *N. meningitidis* C 11
Figure 8 structure de la cavité buccale 13
Figure 9 : répartition géographique des sérogroupes de *N. meningitidis* 14
Figure 10 : structure du lipooligosaccharide de *N. meningitidis* 16
Figure 11: mécanisme d'internalisation du méningocoque C dans le cytoplasme cellulaire ... 17
Figure 12: physiopathologie de *N. meningitidis* 20
Figure 13 : nombre de cas d'IIM C en France en 2011 et évolution de ces cas 23
Figure 14 : epidémiologie des cas d'IIMC en France en fonction des départements et des années 24
Figure 15 : évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B,C, W135 et Y déclarés en France entre 1985 et 2009 25
Figure 16 : nombre de cas notifiés d'infections invasives à méningocoque C au Canada entre 1985 et 2010 25
Figure 17 : taux d'incidence annuel moyen par année d'âge pour les IIMC et IIMB entre 2004 et 2009 26
Figure 18 : prévalence pour 100 000 du nombre de cas d'IIMC en fonction de la classe d'âge avant, pendant et après l'épidémie de 2002 27
Figure 19 : portage sain de méningocoque C selon les classes d'âge 28
Figure 20 : proportion des infections invasives à méningocoque C selon les classes d'âges pour la France en 2011 28
Figure 21 : moyennes mobiles des signalements d'infections invasives à méningocoques C sur 3 ans 29
Figure 22 : lien entre les pics épidémiques de la grippe saisonnière et les IIMC en France ... 30
Figure 23 : différence entre la réponse thymo dépendante et la réponse thymo indépendante…… 42

Figure 24 : cellules sécrétant des anticorps suite à une stimulation antigénique primaire chez la souris (vaccins TD et TI)..... 43
Figure 25 : cellules sécrétant des anticorps suite à une stimulation antigénique secondaire chez la souris (vaccins TD et TI). 43
Figure 26 : processus de mise sur le marché français d'un nouveau vaccin 49
Figure 27 : proportion du phénotype C:2a:P1.7,1 parmi les IIMC en France entre 1999 et 2008 57
Figure 28 : modélisation de l'évolution du nombre de cas en fonction de la stratégie vaccinale choisie au Royaume-Uni..... 61
Figure 29 : couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C en France chez les 12-23 mois selon le réseau vaccinoscopie et l'EGB 68
Figure 30: couverture vaccinale chez les 2 à 24 ans vis-à-vis du méningocoque C en France en décembre 2011 70
Figure 31: évolution de la couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C en France chez les 12-23 mois, les 24-35 mois et les 14-16 ans..... 70
Figure 32 : les principaux motifs de recours aux médecins généraliste par les 11-20 ans (hors problèmes dentaires et oculaires) 75
Figure 33 : origine de la demande de vaccination 76
Figure 34 : opinion des 15-35 ans sur la vaccination 78
Figure 35 : taux d'opinion "trés fovarable" et "plutôt favorable" à la vaccination exprimée en fonction de la classe d'âge 79
Figure 36 : nombre d'articles publiés sur les 3 principaux sites "santé grand public"..... 84
Figure 37 : place des professionnels de santé dans l'incitation à se faire vacciner..... 86
Figure 38 : affiche de la campagne "Nine C" d'information sur la vaccination meningococcique. 87
Figure 39 : nombre de doses de vaccin anti-méningococcique admises par semaine au remboursement pour le département du Finistère entre le 1er octobre 2012 et le 3 février 2013 selon les classes d'âges rapportés à une cohorte d’année de naissance..... 93

Liste des tableaux

Tableau I : posologie et mode d'administration des antibiotiques en cas de suspicion d'une IIMC. 36
Tableau II : incidence des IIMC en 1999 et 2006 dans les pays européens 55
Tableau III : incidence des IIMC pour 100 000 habitants en Europe en 2008 56
Tableau IV : les schémas vaccinaux contre les IIMC en Europe entre 1999 et 2006 61

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARS : agence régionale de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

BHE : barrière hémato-encéphalique

CEPS : comité économique des produits de santé

CIRE : cellule inter-régionale d'épidémiologie

CMI : concentration maximale inhibitrice

CnamTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CNR : centre national des références

CREDES : centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé

CTV : comité technique des vaccinations

DDASS : direction départementale des affaires sanitaires et sociales

DGS : direction générale de la santé

HAS : haute autorité de santé

HCSP : haut conseil de santé publique

IIMC : infection invasive à méningocoque C

INPES : institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

INVS : institut national de veille sanitaire

LCR : liquide céphalo-rachidien

LOS : lipooligosaccharide

PUI : pharmacie à usage intérieur

SMR : service médical rendu

SNC : système nerveux central

Sniir-AM : système national d'information inter régime de l'assurance maladie

Uncam : union nationale des caisses d'assurance maladie

URML : union régionale des médecins libéraux

Introduction

Nancy, dimanche 18 mars 2012, une étudiante de 20 ans est admise au centre hospitalo-universitaire pour une suspicion d'infection invasive à méningocoque C. Une enquête est menée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Lorraine pour identifier les personnes ayant été en contact rapproché et prolongé avec la patiente dans les 10 jours précédant la déclaration des premiers symptômes. Ainsi, une liste de 79 personnes est établie, chacune de ces personnes est contactée et un traitement antibiotique préventif leur est immédiatement administré.

La situation décrite ci-dessus montre la logistique qui doit être mise en place en urgence lorsqu'une infection invasive à méningocoque C est déclarée. Il s'agit véritablement d'urgence car le méningocoque C peut être à l'origine d'épidémies localisées et en cas d'infections invasives, être létales ou laisser de lourdes séquelles.

Pourtant, un vaccin existe contre les infections invasives à méningocoques C, et depuis 2010, il est recommandé et remboursé pour les 1 - 24 ans. Cependant, malgré la gravité des infections et la communication qui a été faite, les couvertures vaccinales restent faibles, et tout particulièrement chez les 15 à 24 ans.

Dans un premier temps, nous étudierons le méningocoque et sa physiopathologie afin de mieux comprendre le processus pathogène et la gravité des infections invasives à méningocoque C.

Ensuite, afin de comprendre la recommandation vaccinale et ses implications, nous détaillerons les étapes de sa mise en place ainsi que les couvertures vaccinales obtenues.

Enfin, pour analyser les taux de couverture vaccinale des 15-24 ans, nous étudierons le rapport de cette population vis-à-vis de la campagne de vaccination ainsi que les différents moyens de communication mis en place et leurs impacts sur cette population.

1. Les infections invasives à méningocoque C

1.1. Le méningocoque C ou *Neisseria meningitidis* de sérogroupe C

1.1.1. Classification bactériologique

1.1.1.1. Phylum, classe, ordre, famille et genre

Le genre *Neisseria* fait partie de la famille des Neisseriaceae, de l'ordre des Neisseiriales, de la classe des Betaproteobacteria et du phylum des proteobacteria (figure 1).

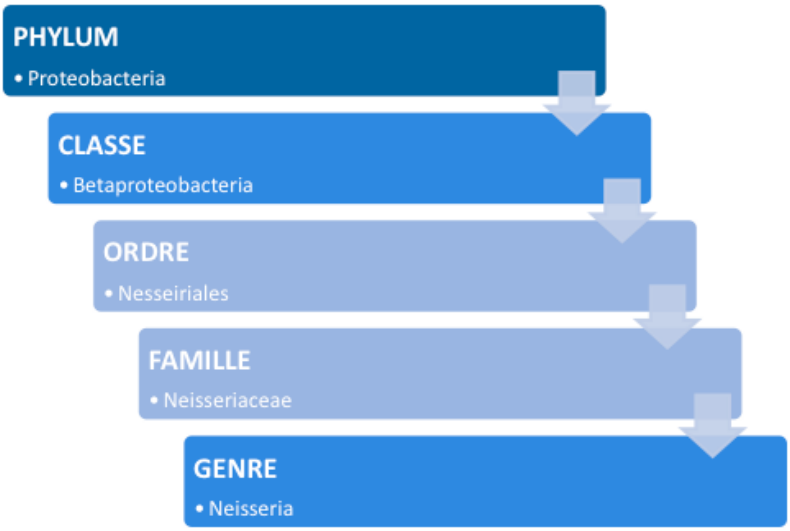


Figure 1 : Phylum, classe, ordre, famille, genre du *Neisseria meningitidis*

1.1.1.2. Le genre Neisseria

- Principaux caractères:

Les bactéries du genre *Neisseria* sont des bactéries Gram négatif, c'est-à-dire qu'elles se colorent en rose à la coloration de Gram.
Ce sont des diplocoques, c'est-à-dire qu'ils ont une forme de sphère et qu'elles se regroupent par paire. Elles s'accolent en formant une surface aplatie ce qui leur donne un aspect dit « en grain de café » (figure 2).

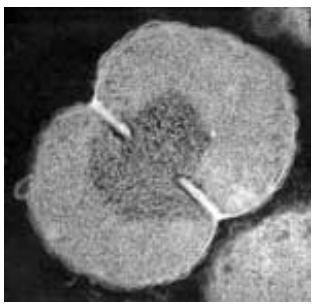


Figure 2 : Aspect en "grain de café" des bactéries du genre *Neisseria*



Figure 3: Morphologie de *N. meningitidis* dans un prélèvement de LCR

Leur taille varie entre 0,3 et 5 microns. Lors des observations elles sont souvent isolées ou en groupe de 8 à 10 éléments maximums (figure 3). Elles peuvent être intra ou extracellulaire.

Sur les milieux de culture, elles forment des colonies grisâtres, opaques, à surface lisse et humide.

Ces bactéries sont immobiles et non sporulées. Elles sont oxydase+, c'est-à-dire qu'elles sont capables d'oxyder la forme réduite de dérivés N-méthylés du paraphénylènediamine en semi-quinone (donnant une coloration rose violacée).

Comme la grande majorité des bactéries à gram négatif, elles sont également Catalase+. C'est à dire qu'elles catalysent la dismutation de l'eau oxygénée en oxygène et en eau selon la réaction :

$$2H_2O_2 \rightarrow 2O_2 + 2H_2O$$

Le dégagement de 2 molécules de dioxygène lors de cette réaction va créer une effervescence et signe la présence de la catalase. La catalase est une enzyme qui permet à la bactérie d'éliminer les oxydants qui peuvent être toxiques pour elle.

Enfin, les bactéries du genre *Neisseria* sont aérobies strictes et ont donc besoin d'oxygène pour se multiplier.

Ces bactéries sont fragiles et très sensibles aux variations de pH (optimal : 7,2) et de température (optimale : 37°C), ce qui explique qu'elles ne peuvent pas survivre dans le milieu extérieur.

- <u>Les différentes espèces de *Neisseria* :</u>

Dans le genre *Neisseria*, on retrouve 4 grandes espèces pathogènes pour l'homme ; *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, N. lactamia, N. polysacchareae*. Cependant *N. gonorrhoeae* et *N. meningitidis* sont les plus fréquemment rencontrées dans des pathologies humaines.

Comme le montre la figure 4, les différentes espèces appartenant au genre *Neisseria* peuvent être classées en 3 groupes : pathogène, commensal et exceptionnel. Aucune de ces espèces n'est saprophyte dans l'environnement et elles ne survivent pas dans le milieu externe. En

effet les bactéries du genre *Neisseria* font partie de la flore commensale des muqueuses humaines et animales et peuvent, selon l'espèce, devenir pathogènes dans certaines situations.

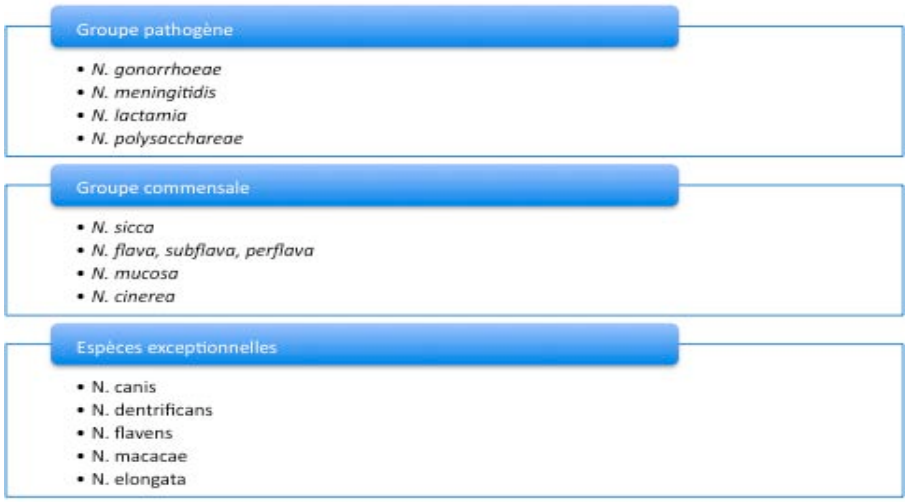


Figure 4 : les différentes espèces de *Neisseria* (Denis et al ; 2007)

- Caractéristiques biochimiques de *N. meningitidis* :

N. meningitidis va se différencier des espèces commensales et des espèces exceptionnelles, car elle ne pousse pas sur des milieux dits « usuels ». Elle pousse sur des milieux riches (type gélose au sang cuit et à une température de 36°C avec une atmosphère enrichie de 5% en CO_2). C'est l'un des points communs qu'elle partage avec l'ensemble du groupe pathogène. *N. meningitidis* va se différencier des autres *Neisseria* pathogènes par la présence d'une gamma-glutamyl transférase. Elle se différencie également de *N. gonorrhoeae* par sa capacité à utiliser le maltose. (Garnier, Ploy and Denis, 2007).

1.1.1.3. Caractérisation de l'espèce N. meningitidis

- La paroi de *N. meningitidis* :

La paroi de *N. meningitidis* comporte une capsule polyosidique composée des lipopolysaccharides (polysaccharide + lipide A). La membrane externe composée d'un feuillet de phospholipide et au niveau de laquelle on retrouve des protéines intrinsèques, comme des protéines de structure par exemple, des porines qui permettent le passage de petites molécules hydrophyles et des lipoprotéines qui font la jonction entre la membrane externe et le peptidoglycane.

La fine couche de peptidoglycane est composée d'un polymère de N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique.

La membrane plasmique est composée d'une double couche de phospholipides et de protéines associées (dont les Penicillin-Binding-Proteins qui synthétise le peptidoglycane). Elle joue une fonction respiratoire pour la bactérie et limite le cytoplasme (figure 5).

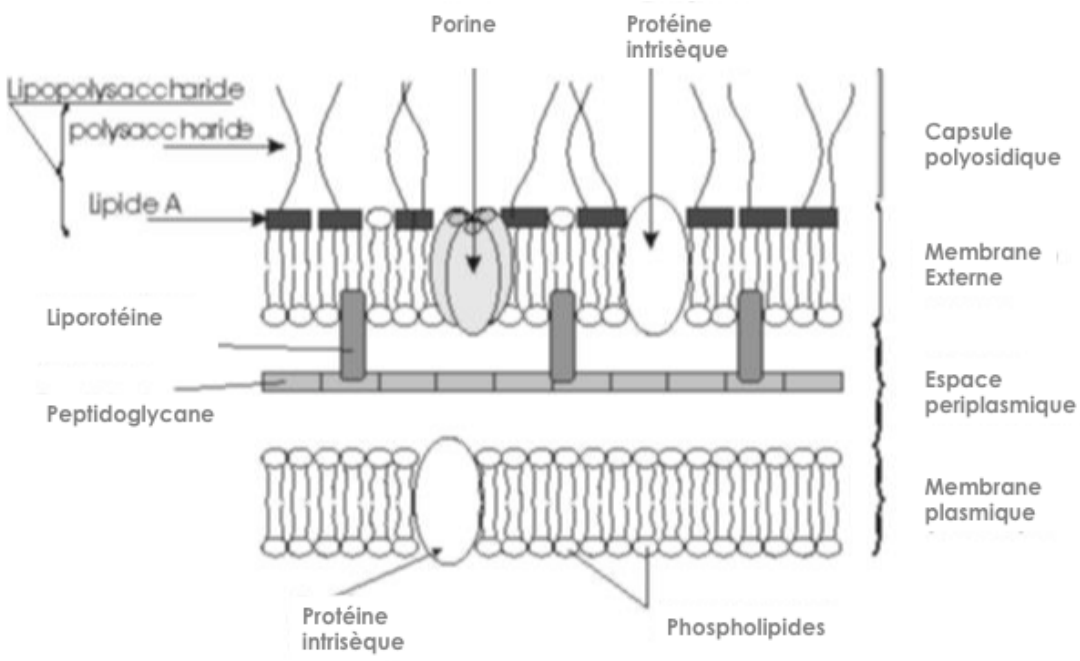


Figure 5: structure de la paroi de N. *meningitidis* (Nassif, 2002)

La structure de la paroi de *N. meningitidis* nous permet, comme le montre la figure 6 de déterminer un certain nombre de marqueurs qui servirons à la caractérisation épidémiologique.

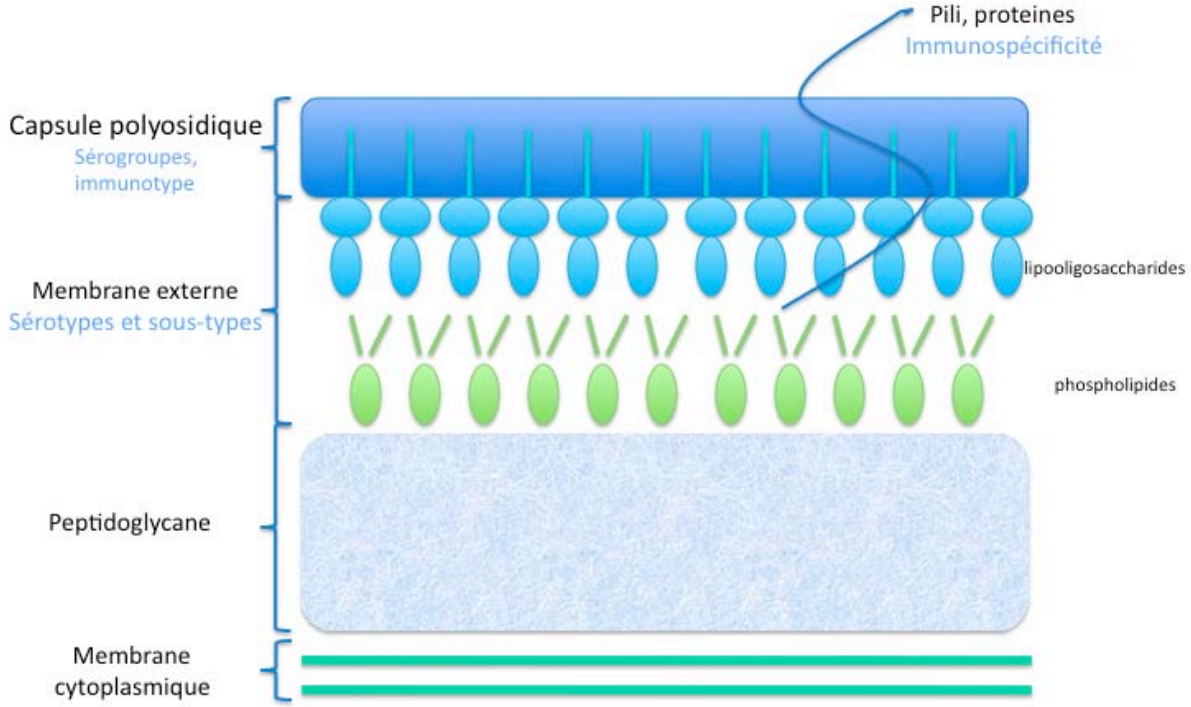


Figure 6 : Paroi de *N. meningitidis* et marqueurs épidémiologiques (Bingen; 2006)

Ainsi, la caractérisation complète d'une souche de *N. meningitidis* comprend la détermination du sérogroupe, sérotype, sous-type, immunotype, famille clonale et clone (figure 7). Elle n'est possible qu'au niveau du CNR.

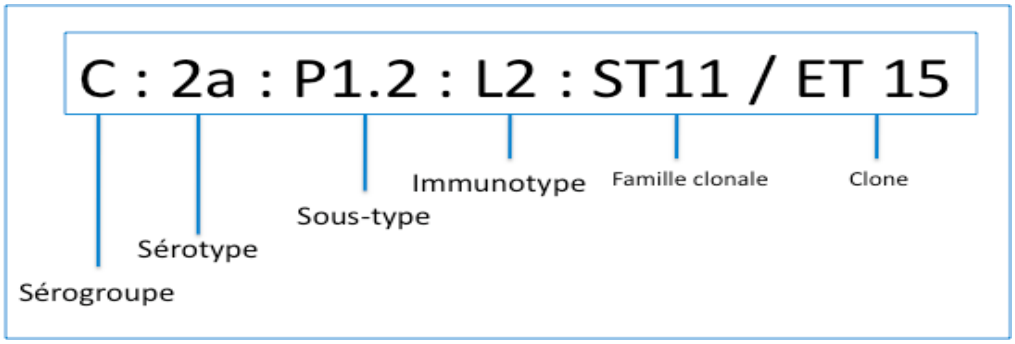


Figure 7 : Exemple de caractérisation complète d'une souche de N. meningitidis C (Denis et al ; 2007)

- Le sérogroupe :

On compte 12 sérogroupes différents (A, B, C, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, J, K, L) dans l'espèce *N. meningitidis.* Ils sont déterminés par la composition de la capsule poly-osidique située à l'extérieur de la paroi de la bactérie. En pratique, le sérogroupe est déterminé par des tests d'agglutination en présence d'antisérums.

- L'immunotype :

L'immunotype de *N. meningitidis* est déterminé par la reconnaissance immunologique par des anticorps du lipo-oligosaccharide à la surface de la bactérie. Ces immunotypes ne peuvent être déterminées que par le Centre National de Référence (CNR).

- Le sérotype :

Le serotype dépend de la variation de la séquence nucléotidique des régions VR1 et VR2 (régions variables) du gène codant pour la PorA (porine), protéines majeures de la membrane externe (Granier, Ploy, and Denis, 2007). Le sérotype est également déterminé par le CNR et servira notamment à identifier les différentes souches de *N. meningitidis.*

- Le sous-type :

La détermination du sous-type est très similaire à la celle du sérotype puisqu'elle consiste à analyser la séquence du gène codant pour la PorB (porine) qui se trouve dans la membrane externe de la paroi de la bactérie.

- Le complexe clonal

Le complexe clonal, ou famille clonale, est l'ensemble des souches identiques entres elles par au moins 4 gênes de manière à ce qu'une origine commune puisse leur être attribuée. Les complexes clonaux sont toujours mentionnés ST XX où XX représente un nombre. Il existe pour *N. meningitidis* une centaine de complexes clonaux différents. Le complexe clonal détermine en partie la virulence de la souche.

1.1.1.4. Le phénomène de commutation de la capsule et le changement de sérogroupe de N. meningitidis

Des expériences ont démontré que *N. meningitidis* pouvait changer de sérogroupe par une modification des polysaccarides de sa membrane (Swartley and Marfin, 1997).

La surveillance faite à la suite d'une campagne de vaccination dirigée contre une souche de sérogroupe C a montré l'apparition de souche de sérogroupe B, exprimant le même complexe clonal que la souche ayant motivé la campagne de vaccination. Ces souches B exprimaient également le même pulsotype (technique de biologie moléculaire appelée ainsi car obtenue par une électrophorèse en champ pulsé et qui aide à différencier les serotypes) que les souches de départ. Seuls les gênes qui codent pour la synthèse de la capsule polysaccaridique différaient entre ces 2 souches, ce qui appuie l'hypothèse d'un phénomène de commutation de la capsule (Alonso and Taha, 2006).

La virulence de la souche n'est alors pas modifiée, mais la bactérie échappe alors à l'immunité mise en place par une vaccination.

Le méningocoque est une bactérie qui est naturellement compétente pour faire des échanges horizontaux d'ADN par recombinaison (Taha and Deghmane, 2010). C'est un échange d'allèles au niveau du gène *siaD*, codant la spécificité de capsule (c'est à dire la composition de la membrane polysaccharidique), qui va modifier le sérogroupe du méningocoque et provoquer ce phénomène de commutation de capsule (Institut Pasteur, 2004).

1.1.2. Habitat

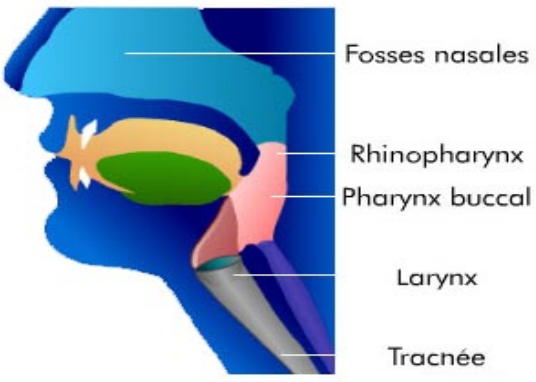


Figure 8 structure de la cavité buccale

N. meningitidis est une bactérie strictement humaine. Elle est présente au niveau du rhinopharynx (figure 8) chez une partie de la population. La grande majorité de ces personnes sont des porteurs sains du germe (c'est-à-dire que malgré la présence de la bactérie sur leur rhinopharynx, elles ne développent pas de symptômes).

L'Inpes estime entre 5 et 10% le taux de porteurs sains du méningocoque C dans la population française (Inpes, 2013), mais le taux de

portage est variable selon les communautés. Les porteurs sains peuvent tout de même transmettre la bactérie notamment en cas de transmission directe de salive (toux, postillon, baiser…). Les environnements confinés (internats, casernes) favorisent la transmission de la bactérie et peuvent conduire à des taux de portages sains allant de 50 à 75%.

1.1.3. Répartition des sérogroupes

le sérogroupe B est présent dans toutes les régions du monde. Le sérogroupe C est présent sur l'ensemble du continent américain, ainsi qu'en Europe, en Océanie et en Afrique du Sud. Le sérogroupe A est plus spécifique de l'Afrique et du Moyen-Orient (figure 9).

En France, le sérogroupe dominant est le B. En effet, 70% des personnes chez qui on retrouve un portage sain de méningocoque présentent le portage d'une souche de sérogroupe B. On retrouve ensuite le sérogroupe C avec 22% des souches retrouvées appartenant à ce sérogroupe. Les 8% restant correspondent aux autres sérogroupes (Y et W 135) (Inrs, 2011). Ce qui nous amène donc à dire qu'avec une population en France de 64 millions d'habitants, 6,4 millions seraient porteurs d'un méningocoque dont 1,4 million seraient porteurs sains de *N. meningitidis* sérogroupe C.

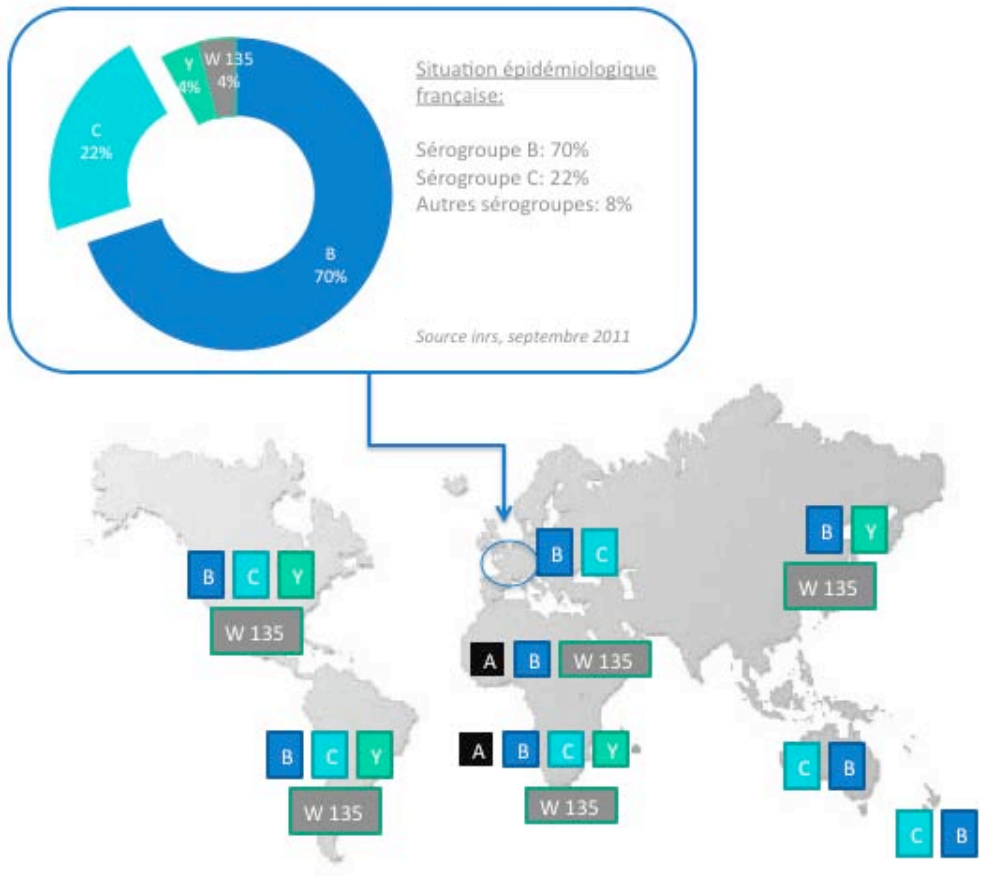


Figure 9 : Répartition géographique des sérogroupes de *N. meningitidis* (Laboratoire Baxter, 2011)

1.2. L'infection invasive à méningocoque C

1.2.1. Les facteurs de virulence de la bactérie

1.2.1.1. Au niveau de l'adhésion au rhinopharynx

Les immunoglobulines A sont les premières barrières défensives de l'organisme au niveau des muqueuses. Elles empêchent la fixation des éléments pathogènes au niveau des cellules épithéliales. *N. meningitidis* produit des IgA protéase qui vont cliver les chaines lourdes des Immunoglobulines A humaines pour les inactivés (Mulks, Plaut, Feldman and al., 1980). Ceci va faciliter l'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales des voies respiratoires et donc jouer un rôle dans le caractère virulent de la bactérie. Ces Ig A protéases vont en fait favoriser le portage et l'installation de la bactérie au niveau du rhinopharynx.

1.2.1.2. Au niveau sanguin

Il existe deux éléments impliqués dans la dissémination de *N. meningitidis* dans le sang et qui jouent un rôle dans sa virulence (tous sérogroupe confondus) ;

- La capsule polysaccaridique :

Il y a tout d'abord la présence d'une capsule polysaccharidique au niveau de la paroi bactérienne qui va empêcher la phagocytose et va prévenir de l'activité bactéricide du sérum en protégeant la bactérie de l'activité destructrice des leucocytes (Parija, 2009).
La capsule empêche l'activation de la voie du complément, en empêchant notamment la formation du complexe C3 convertase à la surface de la bactérie (Aubel and Fussenegger, 2007). C'est grâce à cette capsule que la bactérie va être capable de survivre dans la circulation sanguine, on parle alors de résistance au sérum.

- Les lipooligosaccharides

Le méningocoque produit également des lipooligosaccharides (LOS) qui jouent un rôle d'endotoxines et qui sont logés au niveau de la membrane externe de la paroi bactérienne (figure 5). Ces composés vont induire une importante réponse inflammatoire au cours de l'infection meningococcique et vont être responsables de dommages sur les vaisseaux sanguins (lésions purpuriques associées aux infections meningococciques) et de la réaction inflammatoire méningée (méningite) (Plant, Sunqvist, Zugahier et al., 2006).

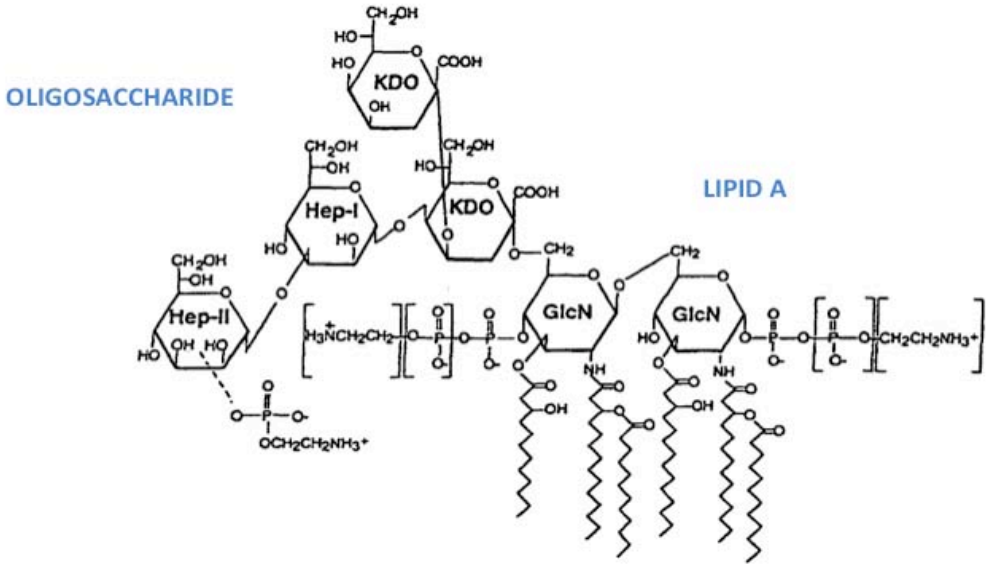


Figure 10 : structure du lipooligosaccharide de *N. meningitidis*

Contrairement à ce que l'on peut observer chez les entérobactéries, cette endotoxine ne contient pas de chaine latérale, mais seulement un lipide A et un hydrate de carbone (Partie osididique) appelé également oligosaccharide (figure 10) (Morand and Nassif, 2011). Ce LOS doit impérativement être sialylé (c'est-à-dire avoir subi une réaction introduisant un groupement dérivé de l'acide sialique) afin de se protéger contre la destruction au niveau sérique (Estabrook, Griffiss and Jarvis, 1997).

- Le système de captation du fer

N. meningitidis possède des récepteurs membranaires spécifiques qui lui permettent de se procurer le fer à partir de la transferrine, la lactoferrine ou de composés héminiques (hémoglobine, hémopexine). Ce système de captation du fer permet d'améliorer la multiplication de la bactérie dans le sang, ce qui explique des bactériémies élevées et prolongées (Nassif, 2002).

1.2.1.3. Au niveau méningé

N. meningitidis est une bactérie capable, de passer à travers la barrière hémato encéphalique et d'aller envahir les méninges. Dans la plupart des cas d'infections à bactéries pathogènes, le système nerveux central (SNC) est protégé par les plexus choroïdes (et notamment par l'endothélium choroïdale qui possède des jonctions serrées et un mécanisme de diffusion et de sécrétion qui contrôle les échanges entre le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR)) et

l'endothélium des capillaires cérébraux. L'endothélium des capillaires cérébraux est composé d'une zona occludens (cellules endothéliales à jonctions serrées) qui prévient le passage de substance entre le sang et le SNC (Nassif, 2002). Cependant, *N. meningitidis* possède des éléments lui permettant de passer outre ces barrières de protection.

Le méningocoque possède, au niveau de sa paroi, des pili (figure 6) et notamment des pilis de type IV qui sont en fait des adhésines qui permettent à la bactérie d'adhérer aux cellules endothéliales humaines (Bernard, 2012). Une fois l'adhésion réalisée avec les cellules endothéliales, « l'interaction (entre les pili et l'endothélium) est responsable de la transmission de signaux à la cellule endothéliale à l'origine de modifications de son cytosquelette, aboutissant à la formation de structures de type microvillosité au pôle apical de la cellule. Ces structures permettent l'internalisation de la bactérie dans le cytoplasme cellulaire, puis sa transcytose pour envahir les méninges (Nassif, 2002) (figure 11).

La découverte de bactérie intracellulaire au niveau de l'endothélium choroïdale et de celui des capillaires cérébraux montre que la bactérie réalise une transcytose au niveau de ces 2 barrières de protection (Pron, Taha and Rambaud, 1997) .

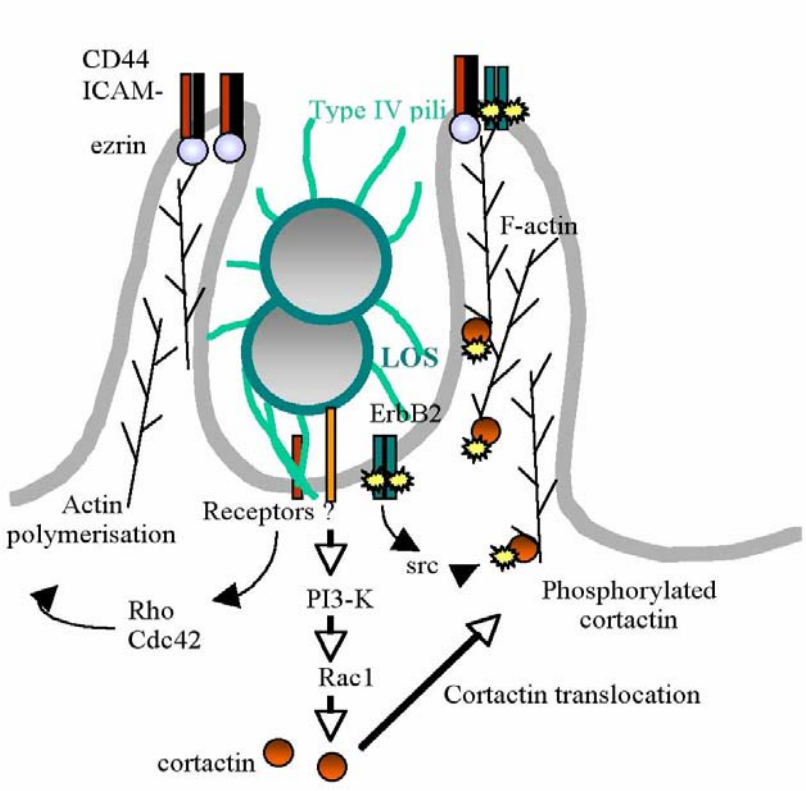


Figure 11: mécanisme d'internalisation du méningocoque C dans le cytoplasme cellulaire (Nassif, 2012)

1.2.2. Pouvoir pathogène

1.2.2.1. Transmission

Le méningocoque étant exclusivement humain, la transmission est toujours interhumaine. Il se transmet exclusivement par voie aéroportée et en général, la transmission se fait lors de contacts prolongés (plusieurs heures) et rapprochés (moins d'un mètre) avec un sujet porteur.
Certains comportements ou situations impliquant des échanges de salives comme les postillons ou l'échange de baiser favorisent la dissémination de la bactérie. La fragilité de la bactérie dans l'environnement extérieur exige un contact direct pour qu'il y ait transmission.
Le nasopharynx est toujours la porte d'entrée d'une infection invasive à méningocoque C (IIMC). Ce premier contact avec la bactérie peut ou non être accompagné d'une réaction inflammatoire transitoire locale. À partir de cette contamination, la bactérie se fixe sur les parois du rhinopharynx et le colonise.
Le méningocoque peut alors rester à ce niveau (portage sain, de manière transitoire, intermittente ou persistante) ou se disséminer dans l'organisme.

1.2.2.2. Dissémination dans l'organisme

Les conditions qui conduisent la bactérie à passer dans la circulation sanguine et à devenir pathogène sont peu connues. Ce passage pourrait être dû à des caractères propres à l'hôte (diminution transitoire des défenses immunitaires, déficit en complément) et à la souche (virulence de la souche). Il semblerait également que certaines infections respiratoires (grippe notamment) soient un facteur favorisant le passage à un état pathogène (Garnier, Ploy and Denis, 2007). Une fois la bactérie passée dans la circulation générale, on parle d'IIMC. Elle provoque alors une méningococcémie (septicémie), et peut évoluer en méningite (inflammation des méninges). Le temps d'incubation est généralement de 2 à 10 jours entre le passage de la bactérie dans la circulation et l'apparition des premiers symptômes.

1.2.2.3. La Méningococcémie

Il s'agit d'une septicémie à méningocoque qui apparaît dans environ 20% des cas d'infections invasives à méningocoque C et elle se caractérise par une fièvre oscillante, des frissons et des arthralgies (Fauchère and Avril, 2002). La dissémination de la bactérie provoque alors une infection généralisée de l'organisme avec une altération de l'état général et l'apparition de tâche purpurique.
La forme la plus grave de cette septicémie est le purpura fulminans, qui se caractérise par un choc septique et se manifeste par l'apparition de pétéchies sur la peau du patient (tâches

rouges violacées rapidement extensives). Ce phénomène est dû à la perméabilisation des vaisseaux par le lipooligosaccharide (endotoxine du *N. meningitidis*).

En l'absence de traitement efficace et rapidement instauré, la meningococcémie évolue en coma puis en décès dans les 12 heures. En cas d'apparition d'une meningoccocémie, on observe une mortalité allant de 20 à 30% et qui est proportionnel au délai d'instauration du traitement (Ministère de la santé, 2012). En cas d'évolution favorable, on peut observer d'importantes séquelles chez les patients et notamment des amputations ou des pertes cutanées dues à la nécrose tissulaire.

1.2.2.4. Méningite cérébrospinale

Elle se produit lorsque la bactérie franchit la barrière hématoencéphalique (BHE). Ceci sous-entend obligatoirement que le méningocoque est déjà passé dans la circulation sanguine (sans forcément provoquer de manifestation particulière). Une fois arrivée au niveau du SNC, la bactérie va infecter le LCR et provoque une inflammation des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière (les méninges), provoquant un syndrome méningé caractérisé par des céphalées d'instauration rapide, des nausées et vomissements, une photophobie et des myalgies, et une contracture méningée (position en chien de fusil, raideur de la nuque). C'est la forme clinique la plus fréquente lors d'une IIMC. La létalité à la suite d'une méningite cérébrospinale est d'environ 10% (Inpes, 2012).

La figure 12 reprend l'ensemble du processus pathogène du méningocoque.

1.2.2.5. Les autres manifestations

Outre les 2 manifestations cliniques précédentes qui sont largement majoritaires dans les cas d'IIMC, on peut retrouver d'autres formes cliniques comme des infections pulmonaires (pneumonies invasives), des péricardites, arthrites, ostéomyélites.

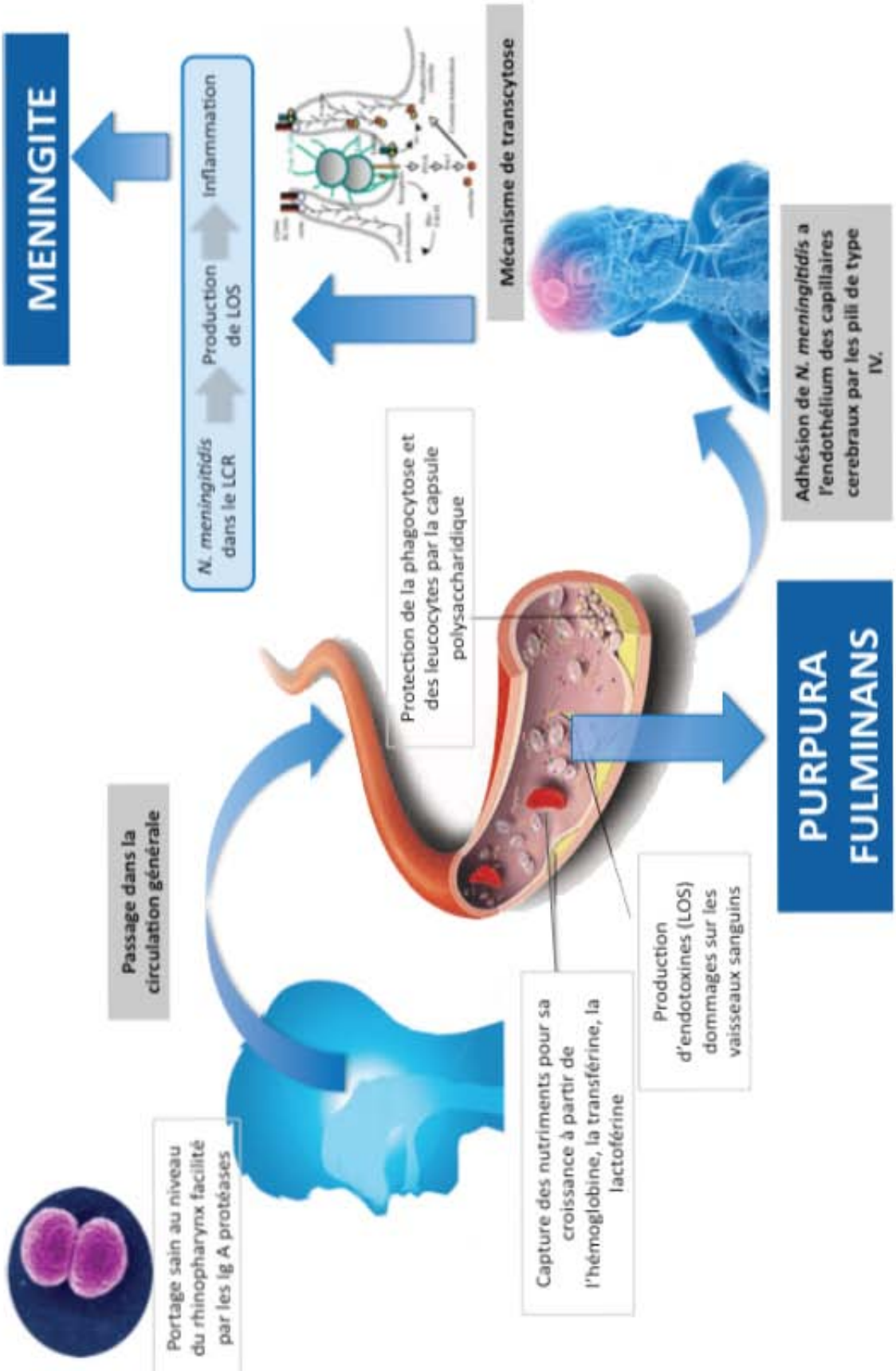


Figure 12: physiopathologie de *N. meningitidis*

1.2.3. Passage à la pathogénicité

Le passage de l'état de latent (porteur sain) à celui d'infection invasive est relativement mal connu pour le méningocoque C. Parmi les causes invoquées, on retrouve l'âge du patient, la virulence de la souche (liée au complexe clonal), le tabagisme, l'immunodépression et les antécédents d'infection virale des voies respiratoires (Stalh and Rougeaux, 2007).

1.2.3.1. Virulence de la souche : le complexe clonal

La virulence des souches de méningocoque C semble être liée au génotype de sa famille clonage. Des études ont montré que le complexe clonal ST 11 était l'un des plus virulents ce qui expliquerait en partie que certain porteur sain ne passe jamais à l'état pathologique. Les souches les plus souvent relevées dans des cas d'IIMC en France possèdent ce complexe clonal (Gaudelus, De Pontual and Grimprel, 2009).

Parmi les centaines de complexes clonaux qui existent pour *N. meningitidis*, le ST-11, ST- 8 et ST-32 sont des formes hyperinvasives et elles passent donc régulièrement vers un état pathogène (Deghmane, 2011).

C'est donc la présence, dans le génotype de la bactérie d'un des 3 complexes clonaux cités ci-dessus qui va déterminer le passage vers une forme invasive ou le portage sain.

Les souches ayant le complexe clonal ST-11 sont les plus virulentes et les plus pathogènes. En effet, ces souches ont montré un fort pouvoir d'apoptose sur les cellules épithéliales, ce qui favorise leur pouvoir invasif (Zarantonelli, Lancellotti, Deghame and al., 2008).

1.2.3.2. Virulence de la souche : Phénotype / Génotype

La virulence d'une souche de méningocoque C est également déterminée par son phénotype et son génotype.

Par exemple, la souche C : 2a : P 1.7,1 / complexe clonal ST-11, est caractérisée par une mortalité élevée, un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées et une implication fréquente dans les cas groupés. Il a été observé une prolifération de cette souche en France depuis quelques années. En effet, sa proportion parmi les souches de méningocoque C est passée de 1,1% avant 2005 à 24% en 2008. Elle pourrait, à terme, remplacer la souche majoritaire actuelle, à savoir la souche C : 2q : P 1,5.2 / ST-11, et être responsable d'une augmentation d'incidence et de sévérité des IIMC dans le futur (Gaudelus, De Pontual and Grimprel, 2009).

1.2.3.3. Facteurs environnementaux

Un état fragilisé des voies respiratoires semble intervenir dans la pathogenèse des IIMC.

Par exemple, une inflammation des voies respiratoires supérieures, provoquée le plus souvent par le tabagisme (actif ou passif), une infection ou un antécédent d'infection, favorise le passage du méningocoque du rhinopharynx à la circulation générale. (Stalh and Rougeaux, 2007)

1.2.3.4. Sujets principalement a risque

Les personnes soufrant d'un déficit en fraction terminale du complément ou traitées par un traitement anti-C5A, ayant une asplénie (anatomique ou fonctionnelle), ou souffrant d'un déficit en properdine sont des sujets particulièrement à risque dans le cadre des infections invasives à méningocoque C (HCSP, 2009).

1.2.4. Épidémiologie

1.2.4.1. Le réseau de surveillance

En France, les IIMC sont des maladies à déclaration obligatoire auprès de l'institut national de veille sanitaire (InVS). C'est ce qui permet de surveiller l'évolution annuelle de la maladie et de détecter au plus tôt les épidémies. La notification se fait par l'intermédiaire d'un formulaire téléchargeable directement sur le site de l'InVS et qui doit être rempli par le clinicien ou le biologiste. Des critères définissant les conditions de déclaration des IIMC ont été définis dans la circulaire DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 de la direction générale de la santé.

En parallèle de la notification auprès de l'InVS, la souche est envoyée au CNR pour une caractérisation complète et une surveillance des clones épidémiques potentiels par typage moléculaire. De par son caractère épidémique, cette maladie nécessite une intervention locale, voir nationale urgente, et c'est pour cette raison qu'elle doit être également notifiée par le clinicien ou le biologiste auprès des agences régionales de santé (ARS).

1.2.4.2. Épidémiologie des IIMC en France en 2010.

En 2011, il y a eu 574 cas d'infections invasives à méningocoques parmi lesquels le sérogroupe a pu être identifié dans 530 cas. On dénombre pour l'année 2011, 82 cas dus à *N. meningitidis* sérogroupe C (figure 13). L'année 2011 a été particulièrement faible en nombre de cas puisque sur les 3 précédentes années, on avait dénombré en moyenne 680 cas d'IIM par an dont 144 dus au méningocoque de sérogroupe C (Invs, 2011). L'analyse de l'évolution de ces cas nous montre que la méningite C a été fatale à 6 personnes en 2011 soit une

mortalité de 7,3%. Encore une fois, ces chiffres ont été très favorables en 2011, car sur les 3 précédentes années, on a déploré en moyenne 22 décès par an (soit une mortalité 15,3 %) (Invs, 2011).

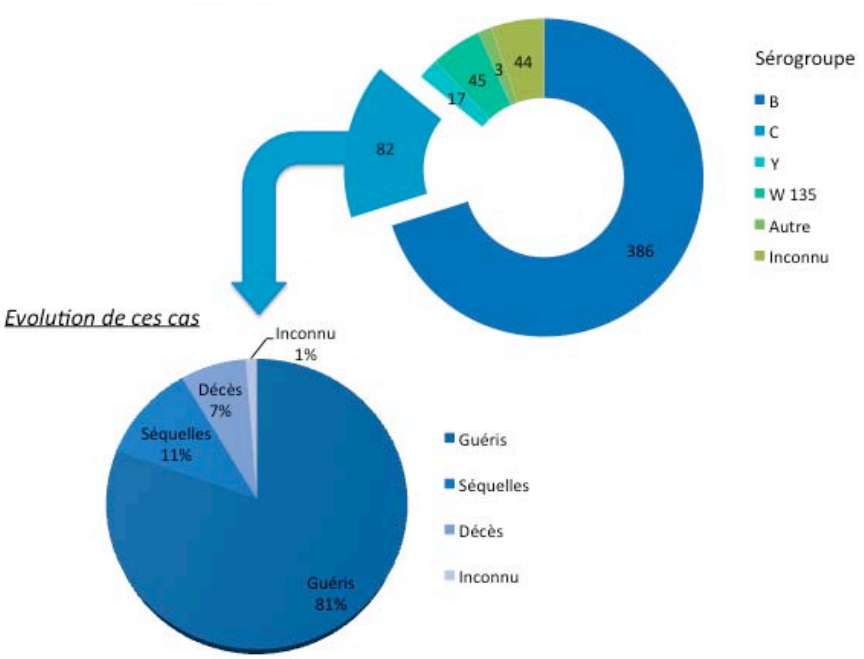


Figure 13 : Nombre de cas d'IIM C en France en 2011 et évolution de ces cas (Invs, 2012)

1.2.4.3. Les principaux foyers épidémiques

Le méningocoque C est responsable de cas sporadiques ou de petites épidémies (entre 2 et 15 cas.) (Invs, 2011). Ces épidémies sont extrêmement localisées, du fait de la fragilité de la bactérie dans l'environnement extérieur. La figure 14 montre que les épidémies sont localisées et fréquentes dans certaines régions, notamment en Bretagne (Finistère, Côtes d'Armor, Morbihan) ou dans le Nord-Pas-de-Calais, ou dans certains départements comme la Loire-Atlantique, les Alpes de Haute Provence (épidémie de Barcelonnette) L'Aisne, L'Ain, la Manche, les Landes ou encore la Seine Maritime. Ces zones présentes régulièrement des prévalences d'IIMC largement supérieures à la moyenne nationale (supérieur à 1,5/ 100 000 contre 0,2/100 000 de moyenne nationale.)

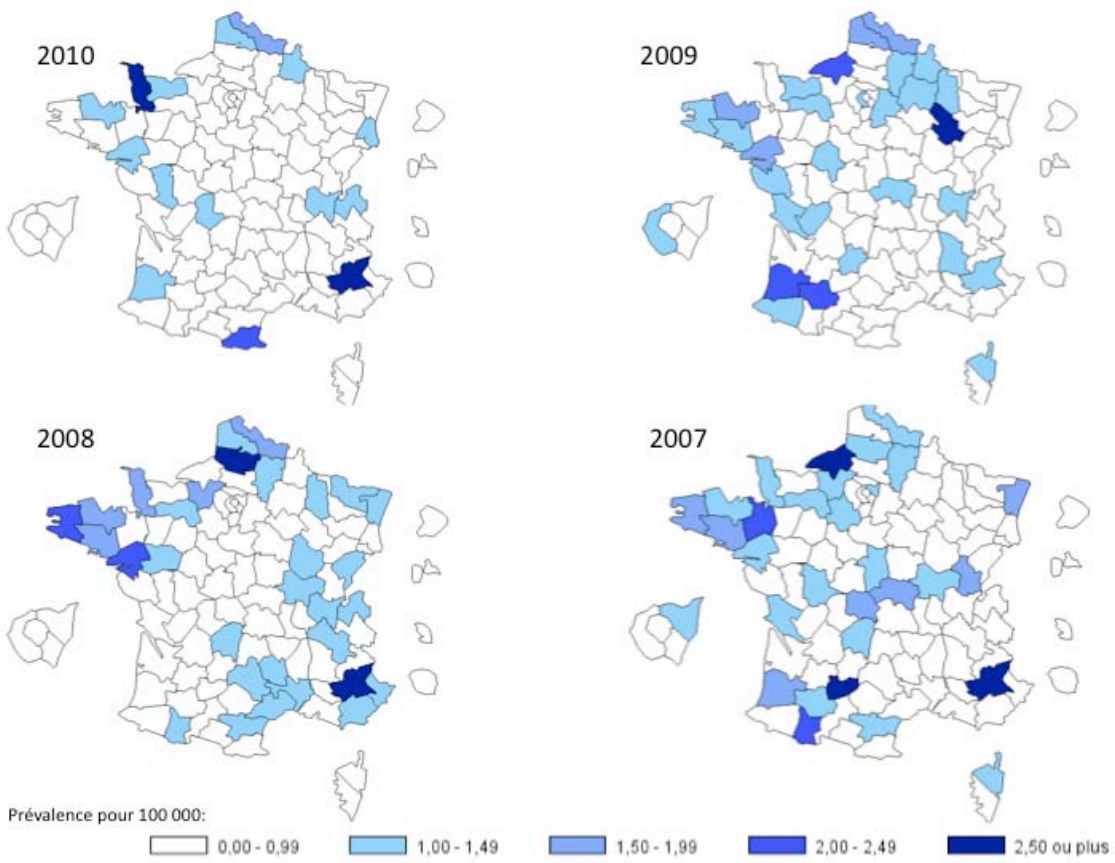


Figure 14 : Epidémiologie des cas d'IIMC en France en fonction des départements et des années (Invs; 2011)

1.2.4.4. L'évolution cyclique des épidémies

La figure 15 présente les résultats des déclarations d'infections invasives à méningocoque entre 1985 et 2009 en fonction de l'année et du sérogroupe. La fréquence des IIM dues au sérogroupe C connaît des variations cycliques. En effet, comme nous pouvons l'observer sur la figure 15, deux pics d'incidences sont survenus, l'un en 1992, et l'autre en 2002. Lors du pic de 2002, on a dénombré 250 IIMC (soit une incidence de 0,4/100 000) dont 44 décès. Lors de ces 2 épidémies le principal complexe clonal retrouvé a été le ST 11, qui est caractérisé par son implication fréquente dans les cas groupés (Gaudelus, De Pontual and Grimprel, 2009).

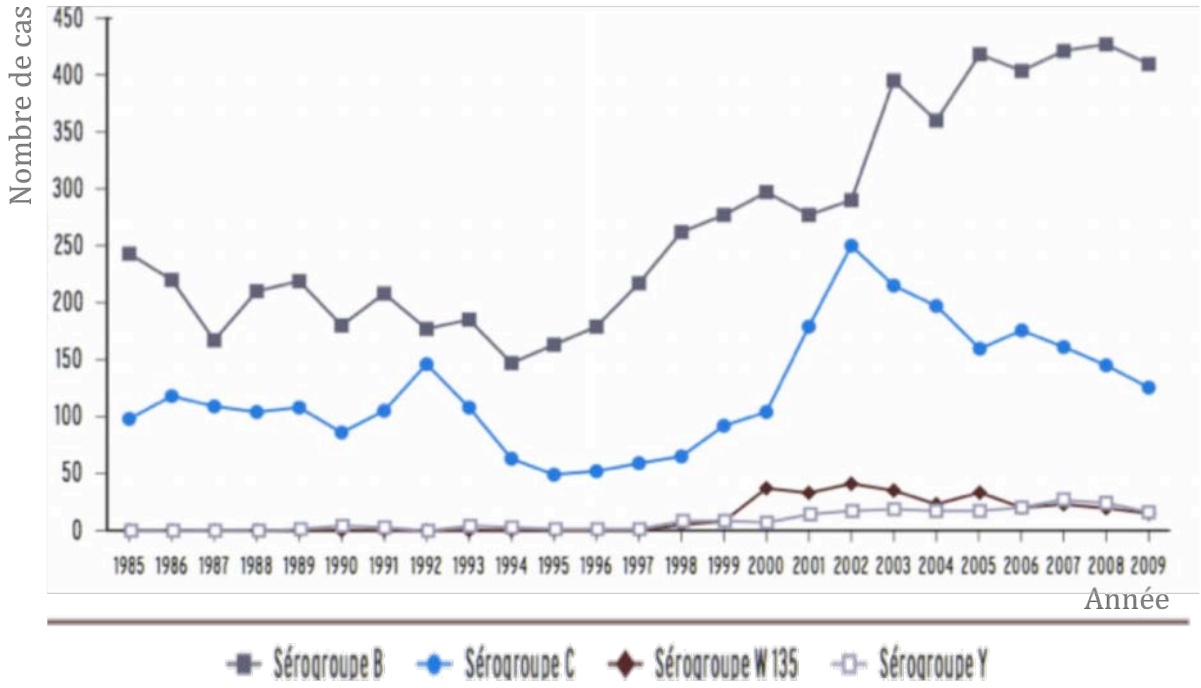


Figure 15 : Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B,C, W135 et Y déclarés en France entre 1985 et 2009 (Invs, 2011)

D'après ces données et d'après celles d'autres pays par exemple le Canada (figure 16) on peut voir que le sérogroupe C a un caractère cyclique avec une périodicité de l'ordre de 10 ans. En effet, la figure 16 nous montre également 2 pics d'incidences respectivement en 1991 et 2001.

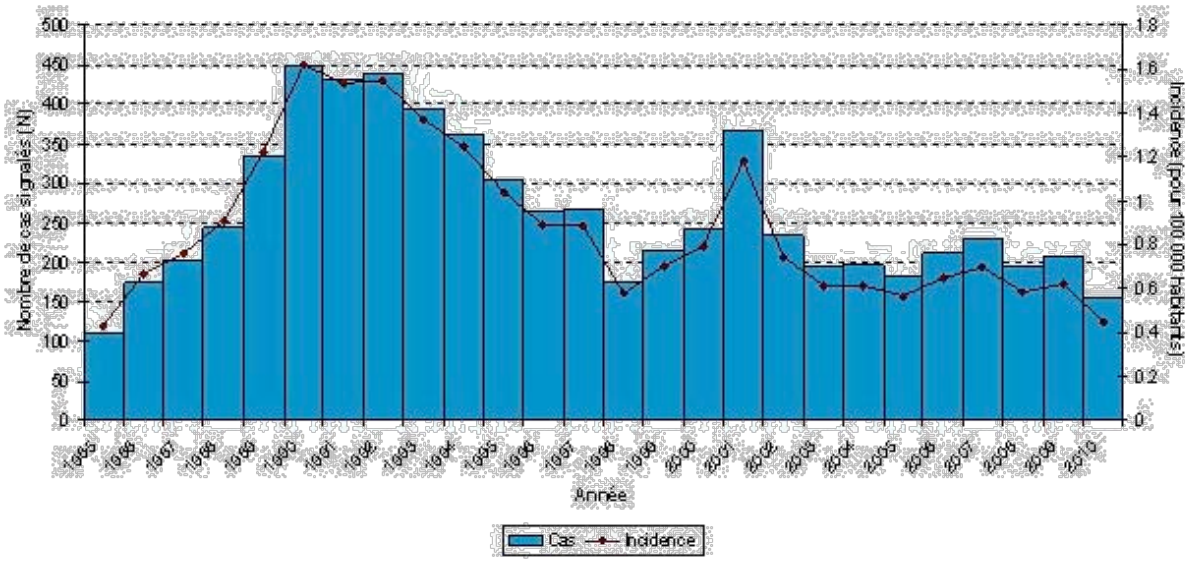


Figure 16 : Nombre de cas notifiés d'infections invasives à méningocoque C au Canada entre 1985 et 2010

Ce phénomène de périodicité n'est pas élucidé mais a été également observé avec le sérogroupe A au niveau de la ceinture africaine de la méningite où l'on peut voir tous les 7 à 10 ans des poussées épidémiques (OMS, 2002).

1.2.4.5. Les tranches d'âge les plus touchées

En France, les tranches d'âge les plus touchées par les IIMC sont les enfants de moins de 1 an avec une incidence de l'ordre de 2/100 000 (chiffres Invs des IIMC entre 2004 et 2009), comme le montre la figure 17. On observe ensuite une incidence qui reste élevée chez les 1 à 4 ans (entre 1,5 et 0,8/ 100 000), et largement supérieure à la moyenne nationale (qui est de l'ordre de 0,2/100 000). L'incidence diminue ensuite jusqu'à l'âge de 13 ans (incidence proche des valeurs moyennes entre 0,5 et 0,2/100 000) et augmente de nouveau à partir de 14 ans pour atteindre un maximum secondaire (incidence de 1,1/100 000) à 18 ans. On note également une incidence supérieure à la moyenne (oscillant entre 0,5 et 0,8/ 100 000) entre 20 et 25 ans. Puis, après cette période, l'incidence devient extrêmement faible. Ce sont donc des tranches d'âge jeunes, voir très jeunes qui sont touchées par les IIMC.

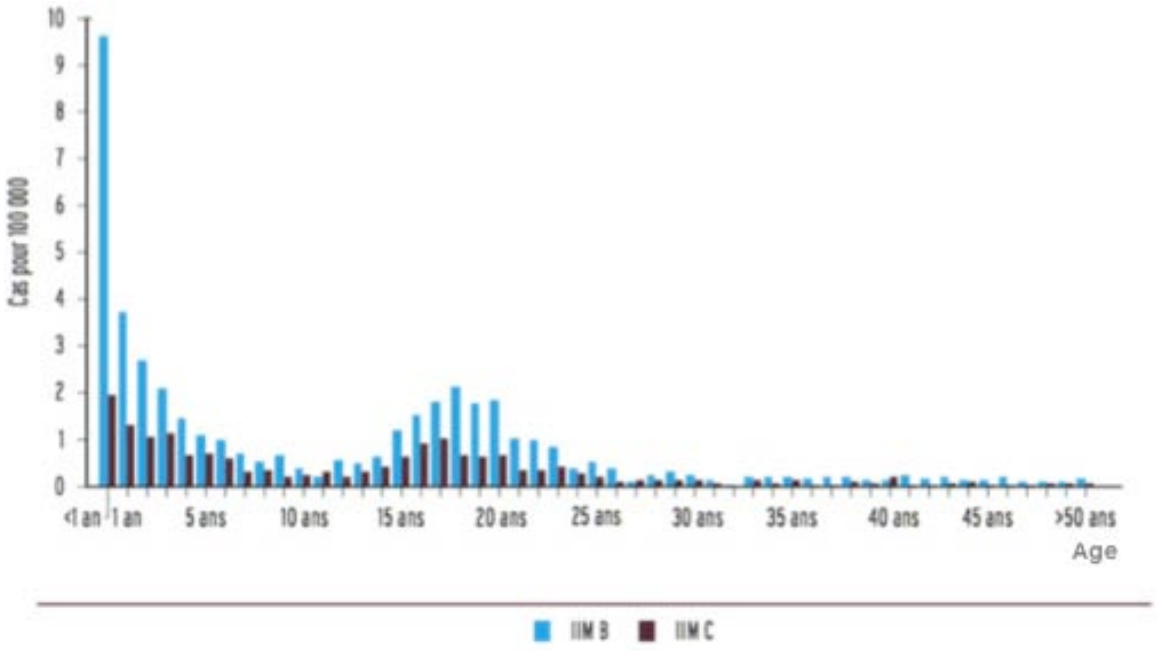


Figure 17 : Taux d'incidence annuel moyen par année d'âge pour les IIMC et IIMB entre 2004 et 2009 (Invs ; 2011)

Lors des situations épidémiques, on peut observer que l'augmentation du nombre de cas se situe essentiellement chez les moins de 1 an comme le montre la figure 18. La prévalence passe alors de 2,2/ 100 000 avant l'épidémie à 5,7/ 100 000 au pic épidémique. On note également une augmentation significative chez les 1 à 4 ans chez qui la prévalence fait plus que doubler (de 0,9 à 2/100 000). On peut observer que chez les moins de 1 an, la prévalence basale est retrouvée au bout de 2 ans après l'épidémie, mais que dans les classes d'âge plus vieilles, et notamment les 15-19 ans et les 20 – 24 ans, on observe toujours une prévalence

largement supérieure à la valeur avant épidémie plus de 2 ans après le pic épidémique (respectivement 1,2/100 000 contre 0,6/ 100 000 et 0,6/100 000contre 0,2/100 000).

Cette étude a été réalisée à partir des données de déclaration lors de l'épidémie de 2002, les chiffres avant l'épidémie sont une moyenne de la prévalence pour 100 000 des années 1999 et 2000, les chiffres après épidémie sont une moyenne sur les années 2003 et 2004 et les chiffres correspondants à la prévalence plus de 2 ans après épidémie sont une moyenne sur 2005 et 2006.

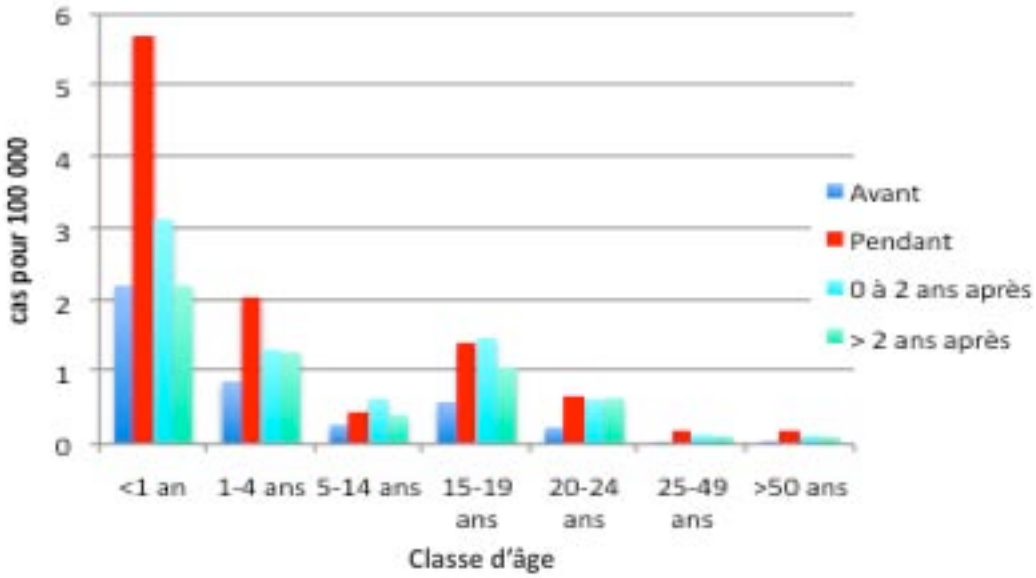


Figure 18 : Prévalence pour 100 OOO du nombre de cas d'IIMC en fonction de la classe d'âge avant, pendant et après l'épidémie de 2002 (Invs, 2011)

1.2.4.6. Le portage sain selon les classes d'âge

Cinq études ont été sélectionnées par le Haut Conseil de Santé Publique pour évaluer le portage sain de *N. meningitidis* dans le cadre de l'évaluation de l'intérêt médico-économique de la vaccination contre le méningocoque C. Comme le montre la figure 19, selon les études, le portage commence entre 10 et 15 ans, pour atteindre un maximum (moyenne pondérée à 31%) à l'âge de 20 ans. Le portage revient ensuite à un pourcentage moyen de 12% aux alentours de 25 ans. Nous pouvons donc en déduire que le portage sain est maximum chez les adolescents et jeunes adultes entre 15 et 25 ans.

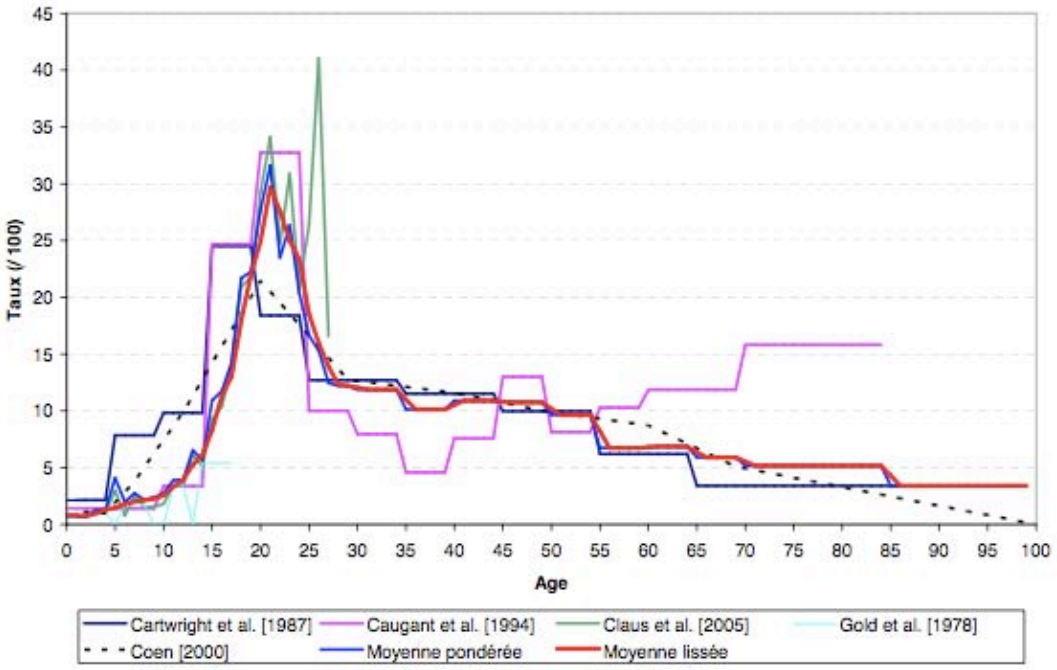


Figure 19 : Portage sain de méningocoque C selon les classes d'âge ; (HCSP ; 2010)

1.2.4.7. La proportion d'IIMC par classes d'âge

Parmi les cas déclarés d'infections invasives à méningocoques (tous sérogroupes confondus), il y a proportionnellement plus de cas imputables au sérogroupe C chez les 15-19 ans, les 20-24 ans et le 25-49 ans (respectivement 22 ; 23 et 18%, d'après les données de déclaration obligatoire de l'InVS) (figure 20). Ceci nous amène donc à dire que les 15-49 ans sont proportionnellement au nombre d'infections invasives à méningocoques, plus touchés que les autres classes d'âge par le sérogroupe C.

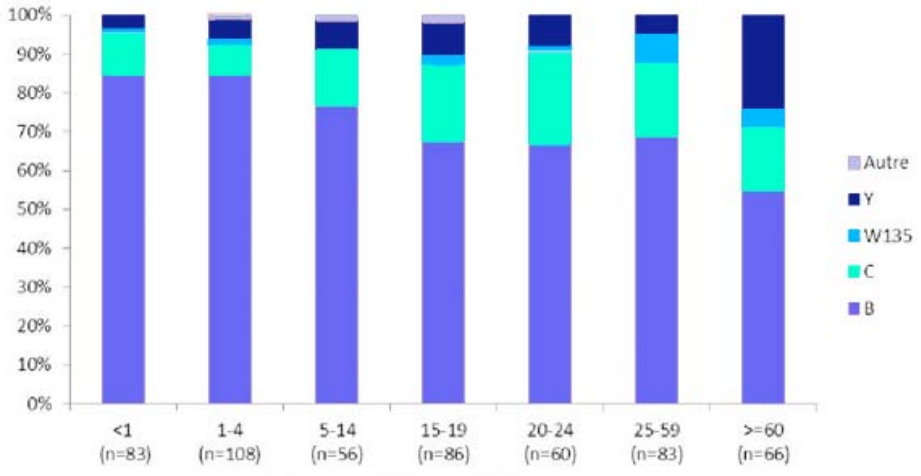


Figure 20: proportion des infections invasives à méningocoque C selon les classes d'âges pour la France en 2011; (d'après Invs, 2011)

1.2.4.8. La saisonnalité des IIMC

L'épidémiologie des infections invasives à méningocoque C varie en fonction de la saison (figure 21). On observe toujours une augmentation du nombre de cas au cours de l'hiver avec une incidence maximale à la fin du mois de mars.

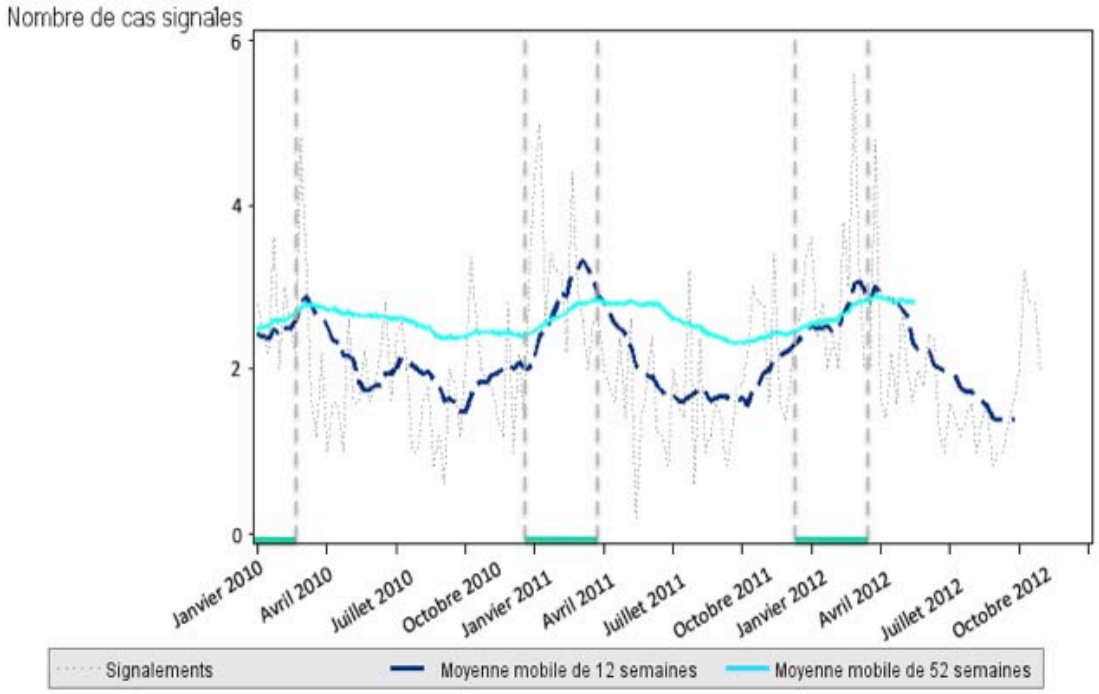


Figure 21 Moyennes mobiles des signalements d'infections invasives à méningocoques C sur 3 ans (source - donnée de déclaration obligatoire; Invs; 2012

1.2.4.9. Corrélation entre les IIMC et la grippe

Comme nous pouvons l'observer sur la figure 22, les pics d'épidémies d'IIMC sont observés avec quelques semaines de décalage à la suite des pics d'épidémies grippales. Ce phénomène n'est pas dû au hasard mais au lien qui existe entre ces 2 pathologies. Comme le souligne le Pr Bourillon, chef du service de pédiatrie générale à l'hôpital Robert Debré de Paris, « *l'association grippe méningite est bien établie. Une épidémie de grippe est toujours suivie d'une augmentation des méningites et des septicémies. De la même façon, les purpuras fulminans connaissent une forte progression*» (Bourillon, 2012).

Ce phénomène est en fait causé par une altération, due à la grippe, des défenses immunologiques, en particulier de la voie du complément, et de la muqueuse du rhinopharynx qui favorise le passage vers un état pathogène du méningocoque (Ministère de la santé, 2011).

Une étude menée en 2009 montre que le virus de la grippe, par l'intermédiaire de la neuraminidase, pourrait également agir sur la capsule du méningocoque (notamment sur la capsule du sérogroupe C) et favoriser l'adhésion de ce dernier aux cellules (Rameix-Welti, Zarantonelli, Giorgini and al., 2009).

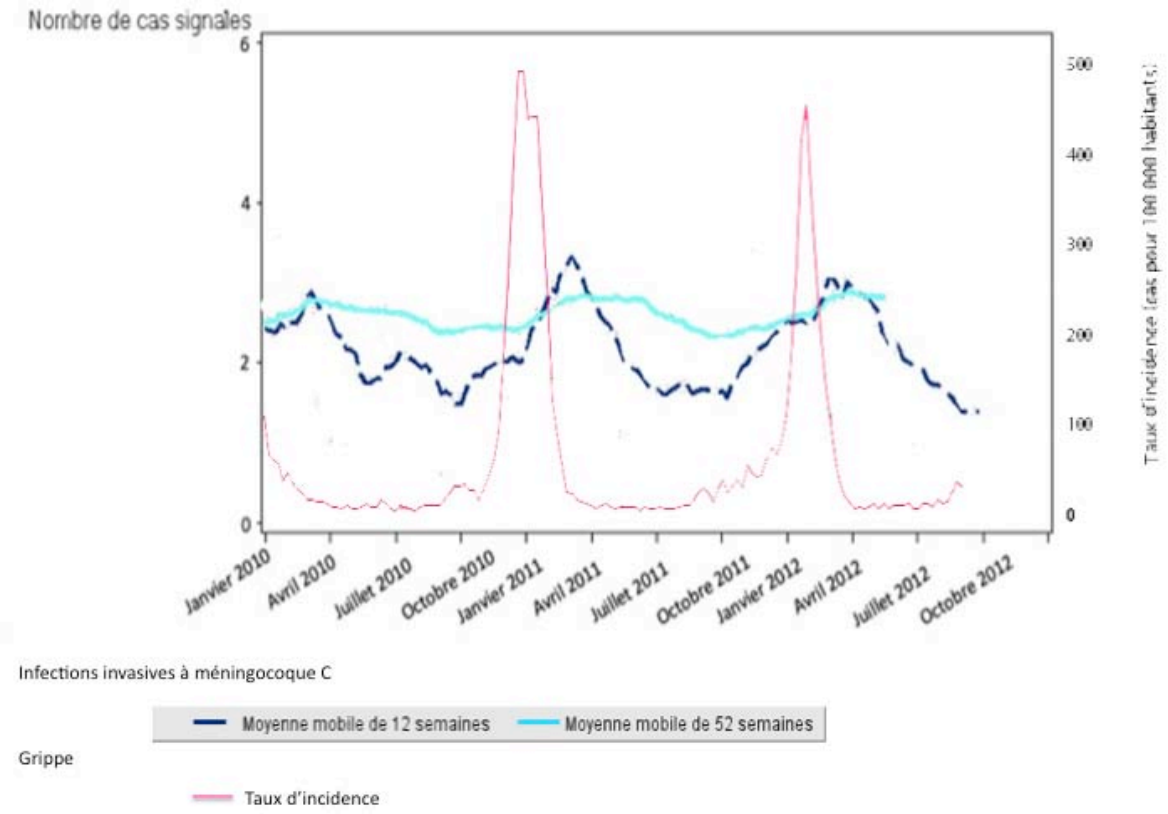


Figure 22 Lien entre les pics épidémiques de la grippe saisonnière et les IIMC en France (d'après données Invs, 2013)

1.3. La prise en charge d'une infection invasive à méningocoque C.

1.3.1. Diagnostic

1.3.1.1. Tableau clinique

- Chez le patient enfant, adolescent ou adulte

Le tableau clinique « classique » d'une infection invasive à méningocoque C est une fièvre élevée, accompagnée d'une raideur de la nuque (douleur à l'abaissement du menton), d'un état confusionnel ainsi que de violentes céphalées (Adarsh, 2012). D'après une étude rétrospective, dans 46 % des cas de méningite C, ces trois signes caractéristiques de la Triade sont présents et dans 95% des cas au moins 2 de ces signes (Attia, Cook and Wong, 2009). Cependant, « *le diagnostic de méningite doit toujours être gardé à l'esprit chez un patient présentant des céphalées et de la fièvre sans trouble de la conscience ni raideur de la nuque ni troubles neurologiques. En l'absence d'un autre diagnostic possible (…) s'il existe un*

syndrome inflammatoire évocateur d'une infection bactérienne (CRP et/ou procalcitonine élevées).» (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008).

Les céphalées sont le signe physique le plus évocateur d'une IIMC. Elles sont généralement violentes et accentuées par le bruit, la lumière ou les mouvements de la tête. Elles sont également l'un des signes cliniques les plus précoces avec les vomissements dits « en jets » (Laboratoire Multimédia Médical, 2006).

La raideur de la nuque est directement reliée à l'inflammation des méninges ; la contraction de la tête sur le sternum provoque une contracture vive et douloureuse des muscles cervicaux. Cette raideur de la nuque est confirmée par les signes de Kernig (impossibilité de fléchir les cuisses sans fléchir les genoux) et de Brudzinski (flexion involontaire des membres inférieurs lors de la flexion de la nuque) (Carli and Riou, 2004).

L'état de fièvre est généralement mal supporté par le patient qui peut aussi, selon les cas présenter des courbatures, notamment au niveau des membres inférieurs et une intolérance à la lumière (photophobie). Ces symptômes peuvent s'accompagner de frissons et de froid au niveau des extrémités (mains, pieds), et de somnolence. Le patient présente également des lèvres bleutées ainsi qu'un teint pâle (Ministère de la santé, 2012).

Il est ici à noter que tous les symptômes décrits dans le tableau clinique précédent ne sont pas obligatoirement présents et qu'ils peuvent s'installer de manière rapide ou très lente.

Une ou plusieurs taches rouges violacées lisses peuvent apparaître n'importe où sur la peau, manifestation de l'apparition d'un purpura.

- <u>Chez l'enfant de 3 mois à 2 ans</u>

Plus l'âge de l'enfant avance, plus ses symptômes se rapprochent de ceux de l'adulte. Cependant, avant 2 ans les signes cliniques peuvent ne pas apparaître aussi clairement que chez l'adulte. En l'absence des signes « classiques » de méningite bactérienne, un état de convulsions dans un état fébrile doit faire évoquer une possibilité d'IIMC, surtout chez l'enfant de moins de 9 mois (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008).

- <u>Chez le nourrisson de moins de 3 mois</u>

Les symptômes chez le nourrisson sont généralement beaucoup plus difficiles à mettre en évidence que chez l'enfant ou l'adulte. Le nourrisson présente de la fièvre bien que dans certains cas (rares) le nourrisson est en situation d'hypothermie ce qui doit indiquer également un signe d'alerte (Ministère de la santé, 2012).

« *Une modification de la présentation générale ou du comportement (modification du teint, altération de l'état général, troubles de la réactivité et de l'interactivité, perte du sourire)*» (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008) doit évoquer un diagnostic de méningite bactérienne. Malgré tout, les signes suivants nécessitent une surveillance hospitalière et l'établissement d'un diagnostic biologique (voir ci dessous) :

- modification comportementale comme par exemple « *un enfant grognon, geignard, ayant des cris à la mobilisation, témoignant d'une hyperesthésie cutanée*. » (Laboratoire Multimédia Médical, 2006). L'enfant est généralement inconsolable et facilement irritable.
- Une tachycardie couplée à une tension artérielle parfaitement normale ainsi qu'un temps de recoloration supérieur à 3 secondes doit être évocateur également d'une investigation de méningite bactérienne (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008). Il se montre particulièrement plaintif lorsqu'on le prend ou lorsqu'on le touche.
- L'enfant présente des troubles neurologiques il donne l'impression de manquer de tonus, est mou voir léthargique (hypotonie généralisée) et la raideur de la nuque présente chez l'adulte peut, dans le cas du nourrisson, être remplacée par une nuque particulièrement molle (hypotonie de la nuque). Un gonflement de la fontanelle apparaît dans certains cas (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008).
- Le nourrisson enchaine parfois des états de somnolence inhabituels avec des périodes de grandes agitations durant lesquelles il est impossible de le calmer, il refuse également le biberon et présente des vomissements. Il peut présenter des convulsions d'apparences isolées (Laboratoire Multimédia Médical, 2006).
- Dans les cas les plus graves un rash (éruption cutanée rouge) ou des points rouges violacés, témoins de lésions purpuriques peuvent apparaître.

Certains signes cliniques sont marqueurs d'une gravité particulièrement importante tels que la présence d'un purpura rapidement extensif ou des troubles de la conscience avec coma ou convulsions (hyperpression intracrânienne) (Laboratoire Multimédia Médical, 2006).

1.3.1.2. Diagnostic biologique

Devant un tableau clinique caractéristique d'une IIMC, un diagnostic biologique doit être effectué par le clinicien. Il doit être posé le plus rapidement possible en raison de l'évolution rapide de la maladie et afin de gérer le risque épidémiologique.

En cas de méningite présumée, le LCR est le prélèvement biologique de choix pour l'isolement et l'identification des agents étiologiques (OMS, 2002). Cependant, selon les cas, le diagnostic peut être effectué à partir de tout autre liquide stérile ou de lésions purpuriques (biopsie de lésions purpuriques ou aspiration du centre de la lésion). Cependant, les prélèvements sanguins ont une faible sensibilité (de l'ordre de 0,47) pour le diagnostic de *N. meningitidis* C (Kanegaye and Peyman, 2001) tandis que pour le LCR, la spécificité est de l'ordre de 0,74 (Agence Régional de Santé Nord Pas de Calais, 2011). Les prélèvements sanguins sont donc à réserver aux cas où les ponctions lombaires de LCR ne sont pas possibles, notamment contre-indiquées en cas d'hypertension intracrânienne, de lésions cérébrales avec effet de masse, d'infection cutanée de la région lombaire ou de trouble de l'hémostase (prise d'anticoagulants, plaquettes < 20 000 mm^3).

En cas de méningite bactérienne à *N. meningitidis,* comme dans le cas de méningites à *H. influenza,* S. *pneumoniae, Streptococcus B* le LCR présente un aspect trouble, signe qu'il est purulent (Vaubourdolle, 2007). Le LCR doit servir à réaliser une analyse biochimique, cytologique et microbiologique. À ce titre, 3 prélèvements de LCR doivent être faits dans le cadre du diagnostic d'une IIMC (Société des pathologies infectieuses de langue Française, 2008).

- L'examen cytologique

En présence d'une méningite bactérienne, l'examen cytologique du LCR va révéler plus de 500 cellules par mm^3, avec une prédominance des polynucléaires neutrophiles (Vaubourdolle, 2007). C'est cette présence massive de polynucléaires qui donne au LCR son aspect purulent/ trouble.

- L'examen biochimique

L'examen biochimique montre, chez le sujet atteint d'une IIMC, une hypoglycorachie (taux de glucose dans LCR inférieur à 40% de la glycémie ; valeur normale 60 à 75% de la glycémie), ainsi qu'une proteinorachie (taux de protéines dans le LCR) augmentée (supérieur à 1g/l contre 0,2 à 0,4 g/l en valeurs normales).

- L'examen microbiologique

L'examen microbiologique est certainement le plus important du diagnostic biologique. Il consiste en une coloration de Gram et l'observation au microscope des diplocoques « en grain de café » caractéristiques ainsi qu'une culture en milieux sélectifs (type gélose au sang cuit et à une température de 36°C avec une atmosphère enrichie de 5% en CO_2). La culture

bactérienne permet au praticien de confirmer le diagnostic et de réaliser l'antibiogramme. La recherche des polyosides capsulaires par agglutination sur particules de latex est également utilisée dans le cadre du diagnostic des IIMC. Les tests d'agglutination permettent de déterminer le sérogroupe de *N. meningitidis* (A, B, C, W135, Y).

Dans le cas où l'examen direct et la culture se révèlent négatifs, mais qu'une forte suspicion de méningite persiste, on parle alors de méningite décapitée. Ce cas se rencontre par exemple lorsqu'un traitement antibiotique a été initié avant les prélèvements sanguins (cas d'un purpura fulminans). Il est alors possible pour le clinicien de préciser le diagnostic par une réaction en chaine par polymérase (PCR) pour aller chercher la présence d'ADN spécifique de *N.meningitidis* dans le LCR, le sérum ou les urines. La méthode par PCR à une sensibilité de 0,96 dans le cas d'une recherche dans le LCR (Agence Régional de Santé Nord Pas de Calais, 2011).

Le clinicien peut également préciser son diagnostic par une recherche des antigènes solubles dans le LCR, le sang ou les urines concentrées. Cette recherche se fait par la technique d'agglutination de particules de latex sensibilisées. Cette technique présente l'avantage d'être rapide et constitue une aide précieuse dans le cas de méningites décapitées (Parent, 2006).

1.3.2. Traitements

1.3.2.1. Antibiothérapie

- Résistance aux antibiotiques

Les bactéries appartenant au genre *Neisseria* possèdent une résistance naturelle à la vancomycine, la teicoplanine et au triméthoprime (Garnier, Ploy and Denis, 2007). Historiquement, les méningites à *N. meningitidis* étaient traitées par de la pénicilline. Cependant, l'apparition de souches résistantes, dues à une modification des protéines PLP2 et PLP3 cible des pénicillines fait aujourd'hui préférer d'autres antibiotiques pour traiter les IIMC (Abeysuriya, 2010). Ce phénomène est dû à des échanges génétiques opérés entre *N. meningitis* C et d'autres *Neisseria* de la flore commensale (Garnier, Ploy and Denis, 2007).

Une autre hypothèse qui aurait pu expliquer ce mécanisme de résistance est la production de β-lactamase, et plus précisément de pénicillinase par les souches de *N. meningitidis*, cependant, aucune souche de ce type n'a été décrite en France (Dillon, Yei, Pauzé and al.,1989).

Vingt deux pourcent des souches de *N. meningitidis* C isolées en 2008 présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline G (Concentration minimale inhibitrice> 0,125mg.l^{-1}).

Entre 1998 et 2008, l'institut national de veille sanitaire a mené une étude montrant l'évolution de la diminution de la sensibilité des souches de *N. meningitidi*s C isolées. Le résultat montre qu'en moyenne 31,6% des souches isolées présentent une diminution de sensibilité sur ces 10 années avec une grande disparité selon les années avec un maximum à 49% en 2005 et un minimum en 2008 avec 22% (Invs, 2010).

- Traitement par les céphalosporines de 3ème génération

Le conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande, devant un patient présentant des signes infectieux et un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique d'un diamètre supérieur à 3 mm, une antibiothérapie en urgence. Celle-ci doit être instaurée avant prélèvement du LCR. Bien que l'antibiothérapie puisse fausser la culture bactérienne quand elle est débutée avant le prélèvement, l'apparition d'un purpura constitue une urgence extrême et doit être faite dès la prise en charge du patient par les équipes soignantes. En cas d'antibiothérapie initiée avant les prélèvements, les taux de spécificité passent à 0,04 pour l'hémoculture et à 0,42 pour le LCR (contre respectivement 0,47 et 0,72 sans antibiothérapie) (Agence Régional de Santé Nord Pas de Calais, 2011). Les céphalosporines de 3ème génération (ceftriaxone et céfotaxime) sont recommandées dans la mesure où leur activité a été démontrée sur la bactérie et qu'aucune résistance n'a été décrite. Ces 2 molécules possèdent par ailleurs des CMI comprises entre 0,002 et 0,008 $mg.l^{-1}$ (Garnier, Ploy and Denis, 2007). La ceftriaxone a en plus l'avantage d'avoir une action sur le portage naso pharyngé de *N. meningitidis.*

L'utilisation d'amoxicilline peut également être envisagée à défaut des 2 antibiotiques précédents malgré la diminution de sensibilité de certaines souches de la bactérie à la pénicilline. Dans ce cas, il faut néanmoins vérifier la sensibilité de la bactérie à ce traitement antibiotique. Les posologies et modes d'administration de ces 3 antibiotiques sont décrits dans le tableau I.

Quel que soit l'antibiotique choisi, l'administration doit se faire idéalement par voie intraveineuse ou, a défaut, par voie intramusculaire (Ministère de la santé, 2011). En l'absence de complications, le traitement antibiotique doit être poursuivi pendant 5 à 7 jours.

Tableau I : Posologie et mode d'administration des antibiotiques en cas de suspicion d'une IIMC. (Ministère de la santé, 2011)

ANTIBIOTIQUES	Posologie – mode d'administration	
	Adulte	Enfant - Nourisson
	voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans lidocaïne) ou à défaut voie IM	
Ceftriaxone	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g
Cefotaxime	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g
Amoxicilline	voie IV en utilisant une présentation pharmaceutique appropriée (sans alcool benzylique) ou à défaut voie IM	
	1g	50 mg/kg sans dépasser 1g (dose adulte)

1.3.2.2. Contrôle de l'efficacité du traitement

Le traitement antibiotique doit permettre d'obtenir une apyrexie (disparition de la fièvre) en 48 heures et une seconde ponction lombaire au bout de 48 heures doit revenir stérile. L'efficacité du traitement dépend en grande partie de la précocité de la prise en charge du patient (Pebret, 2003).

1.3.3. Mesures prophylactiques pour l'entourage du malade

Ces mesures prophylactiques concernent les sujets contacts du malade et ont pour but de limiter le nombre de cas secondaires. On entend par sujet contact, toute personne ayant eu un contact direct et prolongé avec les sécrétions oro-pharyngées d'un sujet infecté (Ministère de la santé, 2006). Le ministère de la santé, dans la circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques propose un arbre de décision pour l'établissement d'une prophylaxie autour d'un cas (annexe 1).

1.3.3.1. Chimioprophylaxie

L'antibiotique de référence utilisé en prophylaxie pour l'entourage est la rifampicine qui réduit le portage du méningocoque C de 98% (Ministère de la santé, 2006). La rifampicine doit être administrée selon le schéma thérapeutique suivant : 600mg 2 fois par jour pendant 2 jours chez l'adulte et 10mg/kg 2 fois par jour, sans dépasser la dose adulte chez l'enfant. L'administration de rifampicine doit se faire le plus tôt possible et n'a plus aucun intérêt au-delà de 10 jours après le dernier contact avec le patient. Il existe peu de souches de *N. meningitidis* C résistantes à la rifampicine, et selon l'Invs, le taux de souche résistante identifiée entre 1998 et 2008 a été en moyenne de 0,34% (Invs, 2010). Cependant, une tendance observée depuis le milieu des années 90 montre une augmentation de la

chimioprophylaxie autour des cas contacts, risquant de créer des phénomènes de résistances dans les années à venir si l'utilisation de la rifampicine est généralisée et qu'elle ne concerne pas uniquement les sujets contacts tels qu'ils ont été définis dans la circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 (Ministère de la santé, 2006).

La ceftriaxone par voie intra-veineuse ou la ciprofloxacine par voie orale, en dose unique, peuvent également être utilisées en cas de contre indication et / ou de résistance documentée de la souche à la rifampicine. La rifampicine est préférée en première intention car elle ne présente pas d'usage restreint chez l'enfant (contrairement à la ciprofloxacine), et est administrable par voie orale (contrairement à la ceftriaxone). Il est également à noter que compte tenu du contexte particulier, la ciprofloxacine peut-être utilisée chez la femme enceinte pour cette indication (Ministère de la santé, 2011).

1.3.3.2. Vaccin

D'après la circulaire de la DGS du 8 novembre 2001, la vaccination doit être pratiquée chez les sujets contacts dès lors que le sérogroupe a été identifié chez le sujet malade et dans un délai maximum de 10 jours après l'hospitalisation du malade. Ce délai de 10 jours correspond en fait au délai d'acquisition de l'immunité suite à la vaccination (qui est d'environ 10 jours). Toutefois, il n'existe pas de données scientifiquement validées sur le délai d'instauration de la vaccination des sujets contacts. Passé ce délai, la DGS estime que le niveau de risque pour les sujets contacts est revenu à sa valeur basale (niveau de risque dans la population générale). Cependant, le HCSP recommande la vaccination en routine des enfants de 12 à 24 mois et en rattrapage des enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à 24 ans, la vaccination des cas contacts peut être l'occasion d'appliquer cette recommandation, sans prendre en compte le délai de 10 jours pour les personnes entrantes dans la recommandation.

La circulaire DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque précise, pour les sujets contacts non vaccinés contre les infections invasives à méningocoques C :

- qu'avant 12 mois, ils doivent recevoir 2 doses suivies d'une dose de rappel au cours de la deuxième année,
- après 12 mois une seule dose est recommandée.

Chez les sujets ayant été vaccinés avant l'âge de 5 ans et depuis plus de 5 ans un rappel est nécessaire. Chez le sujet vacciné depuis plus de 3 ans avec un vaccin non conjugué (bivalent

A/C ou tétravalent A/C/Y/W135) une dose de rappel avec un vaccin conjugué C est recommandée (Ministère de la santé, 2011).

La vaccination des sujets contact vient en complément de l'antibioprophylaxie. Elle agit sur le portage et permet d'éviter la réintroduction de la bactérie pathogène au sein de la population du sujet malade. En effet, cette souche a pu être transmise à un autre sujet, tout en restant silencieuse chez ce sujet (notion de portage sain). La vaccination permettra alors de rompre la circulation de cette souche au sein de cette population.

1.3.4. Les mesures inutiles

Dans le cadre de la prise en charge d'un patient présentant une IIMC, certaines mesures sont inutiles. Du fait du faible taux de survie de la bactérie dans le milieu extérieur, la désinfection ou la fermeture des établissements fréquentés par le sujet malade (école, club de sport…) ne sont pas nécessaires.

La prise en charge prophylactique autour d'un cas ne doit pas s'étendre au-delà des sujets contacts (tels qu'ils sont définis par la DGS) d'une part, parce qu'elle est inutile, et d'autre part parce qu'elle risque à terme d'entrainer des phénomènes de résistance des souches de méningocoque C à la rifampicine notamment.

Le prélèvement rhinopharyngé chez les sujets contacts en vue de la recherche du méningocoque C est également inutile, car ce prélèvement ne signifie pas une quelconque contamination du sujet contact étant donné que la bactérie est retrouvée au niveau du rhinopharynx de 10% de la population générale (sous forme de portage sain) et que ce taux peut monter jusqu'à 31% à l'âge de 20 ans.

Les sujets contacts ne doivent pas être non plus évincés de la collectivité, car le méningocoque présente un faible taux de transmission (du fait de sa fragilité dans l'environnement et des conditions de transmission). De ce fait, le nombre de cas groupés d'IIMC est faible et le nombre de cas secondaires (du fait de la prise en charge des sujets contacts) est inférieur à 2% (Ministère de la santé, 2011).

Enfin, la vaccination du sujet malade lui-même ne présente pas d'intérêt dans la mesure où celui-ci a développé des anticorps du fait de l'infection.

Toutes ces mesures sont donc à proscrire de la prise en charge d'un cas d'IIMC et autour de ce cas.

1.3.5. Exemple de la prise en charge d'un cas d'IIMC

1.3.5.1. L'urgence thérapeutique

La prise en charge d'un cas d'IIMC est une urgence thérapeutique en raison de l'évolution rapide de la maladie. Un délai supplémentaire de quelques heures peut avoir des conséquences dramatiques sur la mortalité et la morbidité de cette pathologie. Le ministère de la santé a d'ailleurs défini dans l'instruction N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011, la prophylaxie et la conduite à tenir en cas d'infection invasive à méningocoque. Dans cette instruction, le ministre de la santé distingue la prise en charge pré-hospitalière et hospitalière autour d'un cas.

1.3.5.2. Les mesures pré hospitalières

En cas de suspicion d'un purpura fulminans en pré-hospitalier, le patient doit être « *pris en charge immédiatement avec appel systématique au SAMU. L'état de choc doit être reconnu et traité grâce à la mise en place d'une voie veineuse et d'un remplissage vasculaire ; une antibiothérapie appropriée aux IIMC doit être administrée* » (Ministère de la santé, 2011).

La suspicion de purpura se fait par un examen du patient totalement dénudé et la recherche d'éléments nécrotiques ou ecchymotiques d'un diamètre supérieur ou égal à 3mm (Ministère de la santé, 2011) ne s'effaçant pas au test de la vitro pression. Le test de la vitro pression consiste à appuyer un verre sur les éléments supposés purpuriques et observer à travers la surface vitrée si l'élément disparaît ou non. La non disparition de l'élément nécrotique ou ecchymotique indique une lésion purpurique. Toute la prise en charge pré-hospitalière repose sur l'administration, en urgence d'une antibiothérapie adaptée.

Le malade chez qui une IIMC est suspectée doit être transféré en urgence dans un service hospitalier, idéalement doté d'un service de réanimation adapté à son âge. Le service des urgences qui accueillera le patient devra être prévenu de son arrivée afin de préparer son accueil.

1.3.5.3. Les mesures hospitalières

La prise en charge hospitalière d'une susception de cas d'IIMC se fait toujours par le service des urgences. A l'admission dans le service, l'ensemble des prélèvements nécessaires au diagnostic et la confirmation de l'IIMC devront être pratiqués (ponction lombaire, prise de sang, ou prélèvement cutané de lésion purpurique). Après avoir réalisé ces prélèvements, une antibiothérapie par ceftriaxone ou cefotaxime par voie injectable doit être mise en place, que

le patient ait ou non déjà reçu une antibiothérapie avant son admission (Ministère de la santé, 2011).

La suite de la prise en charge hospitalière consiste en une surveillance du patient et une poursuite de l'antibioprophylaxie selon le schéma défini par les recommandations.

2. Vaccination contre les IIMC en France

2.1. Les vaccins contre les IIMC.

2.1.1. L'histoire des vaccins polysaccharidiques anti méningococciques.

2.1.1.1. Le pouvoir immunogène des polysaccharides capsulaires

Les sucres qui composent la capsule sont spécifiques de chaque sérogroupe (voir partie 1.1.1.3.2 Le sérogroupe). Les travaux de Gotschlich ont montré, dès 1969, que ces sucres complexes sont immunogènes (c'est-à-dire qu'ils sont capables d'induire une réponse immunitaire chez l'homme) (Gotschlich, Goldschneider and Artenstein, 1969).

Cependant, tous n'ont pas le même pouvoir immunogène, ainsi, les polysaccharides caractéristiques du méningocoque B le sont très peu, car ils ont une structure proche de la partie sucrée du N Cellular Adhesion Molecules (NCAM), présente à l'état naturel dans le cerveau. De ce fait, le système immunitaire ne les reconnaît pas comme étant « étrangers » au corps et ne déclenche pas de réponse immunitaire spécifique (Gaudelus, 2008). C'est pour cette raison que le vaccin contre le sérogroupe B (majoritaire en France) est difficile à mettre au point.

2.1.1.2. L'immunité T dépendante et T indépendante

Selon la nature de l'antigène, celui-ci générera soit une réponse immunitaire dite thymo-dépendante ou thymo-indépendante, c'est-à-dire qui sera dépendante ou non des lymphocytes T (appelés ainsi à cause de leur maturation dans le thymus).

Dans la réponse immunitaire thymo-dépendante, lorsque l'antigène est fixé par les récepteurs de surface du lymphocyte B, un premier signal est envoyé dans la cellule et va activer ce lymphocyte. Le lymphocyte B va ensuite se lier, par l'intermédiaire de son récepteur CD40 au ligand CD 40L du lymphocyte T. Cette liaison fournit un second stimulus au lymphocyte B indispensable à la récation immunitaire. (figure 23) Cette réaction oblige la liaison au lymphocyte T et c'est pour cette raison qu'elle est qualifiée de thymo-dépendante (Vaubourdolle, 2007).

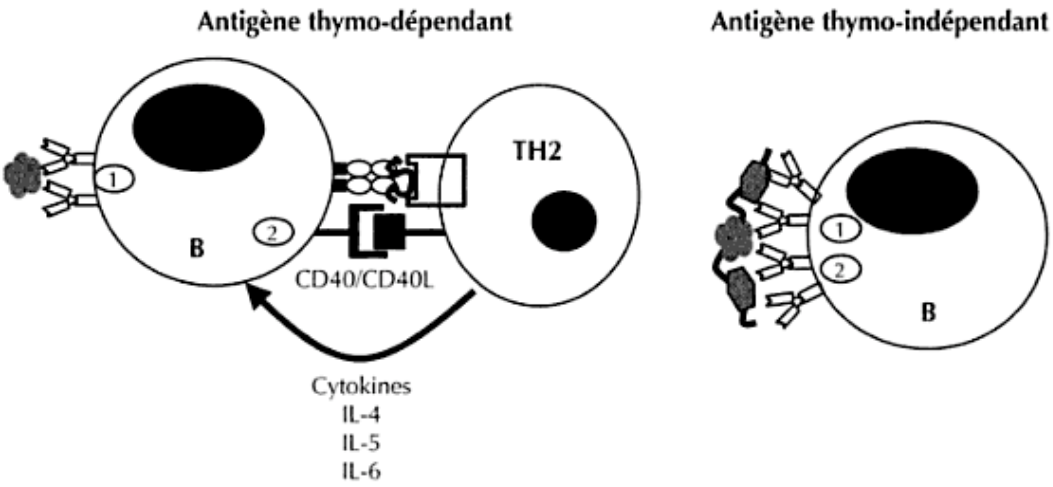


Figure 23 : Différence entre la réponse thymo dépendante et la réponse thymo indépendante. (Vaubourdolle, 2007)

Mais dans certains cas, le second signal envoyé aux lymphocytes B se fera directement par l'antigène, sans la présence des lymphocytes T spécifiques du peptide. C'est ce que l'on appelle des antigènes thymo-indépendants (TI) (Janeway, Murphy, Walport and al., 2009). Ce phénomène explique que les personnes souffrant de déficit en lymphocytes T ou que lors des expériences de thymectomies (ablation du thymus), les sujets sont capables de déclencher des réactions immunitaires contre de nombreux antigènes bactériens. Ils déclenchent en fait des réponses immunitaires indépendantes du thymus et des lymphocytes T (Vaubourdolle, 2007). La majorité des polysaccharides, comme c'est le cas pour les antigènes utilisés dans les vaccins anti-méningococciques, sont des antigènes TI (Weintraub, 2003).

2.1.1.3. Les antigènes thymo-indépendants

- Réponse et mémoire immunitaires

D'après les travaux de Roitt et Doniach, la réponse TI implique moins de cellules sécrétant des anticorps que dans le cas de la réponse TD comme le montre la figure 24. Dans ces 2 situations, lors de stimulation primaire, les anticorps produits sont essentiellement des IgM (Roitt, Brostoff and Male, 2002). La figure 25 nous montre que lors d'une nouvelle stimulation par un antigène TI, la réponse secondaire est presque identique à la réponse primaire et implique toujours essentiellement des IgM, tandis que dans le cas de l'antigène TD, une production d'IgM semblable à la réponse primaire est observée, suivie d'une production beaucoup plus importante d'IgG. L'absence d'activation du récepteur CD 40 par les lymphocytes T dans le cas des antigènes TI expliquera qu'ils impliquent une mémoire immunitaire plutôt faible.

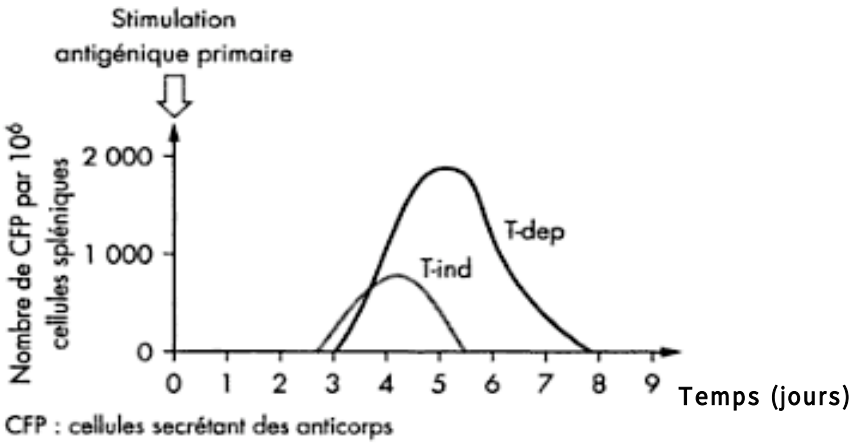


Figure 24 : cellules sécrétant des anticorps suite à une stimulation antigénique primaire chez la souris (vaccins TD et TI). (Roitt, 2002)

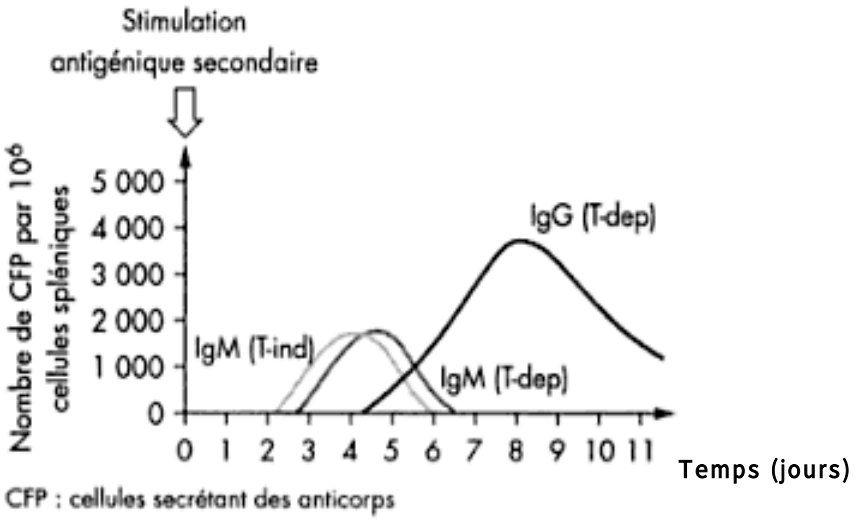


Figure 25 : cellules sécrétant des anticorps suite à une stimulation antigénique secondaire chez la souris (vaccins TD et TI). (Roitt, 2002)

- <u>Différents types d'antigènes thymo-indépendants</u>

Parmi les antigènes TI, on distingue les TI-1 et les TI-2, selon la voie par laquelle ils interagissent avec les lymphocytes B. Du fait de cette différence dans les voies d'activation, les antigènes TI-1 sont capables de stimuler à la fois les lymphocytes B matures et immatures tandis que les TI-2 ne peuvent stimuler que des lymphocytes B matures (Janeway, Murphy, Walport and al., 2009). Dans le cas des antigènes TI-2, le polyoside va activer les lymphocytes B en se fixant sur le récepteur CD 21 mature. Il faut que ce récepteur ait subi une maturation qui sera complète vers l'âge de 2 ans pour que les antigènes TI-2 puissent activer la production des IgG2 (J. Gaudelus, 2008).

La production des IgG2 et par conséquent la réponse immunitaire contre un antigène de type TI-2 ne peut donc pas intervenir avant l'âge de 2 ans. Les polysaccharides membranaires de *N. meningitidis* de sérogroupe C étant des antigènes de type TI-2 (García-Ojeda, Monser, Rubistein, and al., 2000), les enfants avant 2 ans ne sont pas capables de développer une réponse immunitaire contre ce polysaccharide, expliquant que les IIMC ont une incidence plus importante avant l'âge de 2 ans (J. Gaudelus, 2008).

2.1.2. Les différents types de vaccins anti-meningococciques

Il existe en France des vaccins contre le méningocoque dits non conjugués, qui sont appelés comme ça en opposition aux vaccins conjugués à une protéine porteuse. La conjugaison à une protéine porteuse permet d'augmenter l'immunogénicité du polysaccharide, notamment chez les jeunes enfants.

2.1.2.1. Les vaccins non conjugués

Dans ces vaccins, on retrouve uniquement les polysaccharides purifiés de la capsule du méningocoque. En France, 2 types de vaccins non conjugués sont disponibles, le vaccin A+C polyosidique, protégeant contre les sérogroupes A et C et le vaccin tétravalent A, C, Y, W135 (Mencevax®) protégeant contre les 4 sérogroupes A, C, Y et W135. Toutefois, en raison de l'utilisation d'antigène TI-2, et comme expliqué dans la partie précédente, ces vaccins ne peuvent pas être administrés avant l'âge de 2 ans (Haute autorité de santé, 2009). Le haut conseil de la santé publique a publié en juillet 2012 un rapport dans lequel il recommande l'utilisation préférentielle des vaccins tétravalents conjugués aux vaccins non conjugués du fait du risque d'hypo-réactivité et de la faible et courte réponse immunitaire des vaccins non conjugués (Haut conseil de la santé publique, 2012).

2.1.2.2. Les vaccins conjugués

- <u>Principe de la conjugaison d'un antigène</u>

La conjugaison de l'antigène consiste à le lier avec une protéine porteuse pour augmenter son pouvoir immunogène. L'augmentation d'immunogénicité des polysaccharides lorsqu'on les lie à une protéine porteuse a été démontrée dès 1929 par Avery et Gorbel (Avery and Gorbel, 1929), mais c'est en 1980 que les premières applications de cette découverte vont avoir lieu avec le vaccin conjugué anti *Haemophilus influenza b* (Schneerson, Barrera and Robbins, 1980).

Ainsi, par le phénomène de conjugaison entre un antigène TI et une protéine porteuse, on modifie la réponse immunitaire TI pour en faire une réponse TD. C'est-à-dire que l'antigène sera reconnu et fixé par le lymphocyte B qui sera alors activé. Dans le même temps, la cellule présentatrice d'antigène va reconnaître la protéine porteuse et va alors internaliser le complexe protéine porteuse – antigène. C'est cette étape qui est impossible lorsque le polysaccharide est utilisé seul. La protéine porteuse va donc jouer le rôle de reconnaissance du complexe auprès des récepteurs de la cellule présentatrice d'antigène qui va dès lors pouvoir activer les lymphocytes T spécifiques (cellules Th2), qui, en se liant aux lymphocytes B vont les activer en envoyant le second signal par l'intermédiaire de cytokines telles que les interleukines 4, 5 et 6. Les lymphocytes B vont ensuite se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps caractérisés par une forte avidité pour l'antigène et en lymphocytes B mémoires. Dans le cadre d'une réponse TD, on observe une réponse primaire constituée d'IgM puis une réponse secondaire d'IgG, IgA, IgE contrairement à la réponse TI qui est (en grande majorité) constituée exclusivement d'IgM (Vaubourdolle, 2007).
Cette différence dans les voies de la réponse immunitaire va permettre d'apporter plusieurs bénéfices pour les vaccins conjugués :

- D'abord une protection prolongée grâce à la production des lymphocytes B mémoires contrairement à la voie TI.
- Ensuite, dans le cas de la réponse TD, il y a une production d'IgA, anticorps majoritairement impliqués dans la première barrière de protection au niveau des muqueuses (Cahn, Decroix and Bouvet, 2001). Ceci permet de réduire le portage nasopharyngé de la bactérie (puisque les IgA vont agir au niveau de ces muqueuses) et favoriser l'immunité de groupe (par la vaccination des porteurs sains).
- Enfin, pour la réponse TD, le fait que l'activation du lymphocyte B provienne des interleukines envoyées par le lymphocyte T, l'activation par les récepteurs CD 21 du lymphocyte B n'est plus obligatoire. Ainsi, chez l'enfant de moins de 2 ans, pour qui la maturation des récepteurs CD 21 est incomplète, empêchant la réponse immunitaire TI, le passage par une voie TD résout le problème et permet une réponse immunitaire dès les premières semaines de la vie (Nicolas and Thivolet, 2003).

- <u>Les vaccins conjugués existants</u>

La conjugaison des antigènes à des éléments protéiques a été utilisée dans la conception des vaccins contre *Haemophilus influenza b* (Hib), contre le pneumocoque, ainsi que ceux contre le méningocoque. Toutes ces bactéries (Hib, pneumocoque, méningocoque) touchent les

enfants, et essentiellement la tranche d'âge avant 2 ans, il est donc essentiel pour le vaccin d'offrir une immunité chez le nourrisson. Ces bactéries sont encapsulées dans leurs formes pathogènes et l'antigène utilisé pour faire le vaccin est un polysaccharide capsulaire, donc qui n'induit pas naturellement une immunité chez le nourrisson. C'est pour ces raisons que ces vaccins ont été conjugués.

- Les protéines de conjugaison utilisées.

Dans le cas des vaccins contre les IIMC, les parties protéiques utilisées pour la conjugaison sont soit l'anatoxine tétanique soit la protéine CRM_{197} de *Corynebacterium diphteriae*. La protéine CRM_{197} est une toxine produite par *C. diphteriae* qui a subi une mutation qui lui a fait perdre sa virulence. L'anatoxine tétanique est la toxine produite par le *Clostridium tetani* qui a été dénaturée par utilisation de formol et de chaleur ce qui lui fait perdre son pouvoir toxique tout en gardant ses propriétés immunogènes. Ces anatoxines sont généralement utilisées dans la fabrication des vaccins contre le tétanos ou la diphtérie. Cependant, la présence de ces protéines (diphtérique ou tétanique), n'entraine pas de protection contre le tétanos ou la diphtérie. Leur rôle est uniquement de favoriser l'action du vaccin (Vidal, 2013). Ceci veut donc dire que l'utilisation d'une protéine de conjugaison, elle-même utilisée comme antigène dans la fabrication des vaccins antitétanique et antidiphtérique ne signifie pas qu'elle procure de protection contre ces 2 pathologies et donc qu'elle ne dispense pas des rappels du tétanos et de la diphtérie.

2.1.2.3. Les vaccins mono et tétravalents conjugués

Parmi les vaccins disponibles sur le marché français contre les IIMC, on distingue les vaccins monovalents, c'est-à-dire dirigés contre un seul sérogroupe (le sérogroupe C) de *N. meningitidis*, des vaccins dits tétravalents, c'est-à-dire dirigés contre 4 sérogroupes (A+C+Y+W135). Il est à noter ici que les vaccins bivalents (A+C) ne sont pas disponibles sous forme conjuguée. Selon le type de vaccin (mono ou tétravalent) les indications et recommandations vont être différentes.

- Les vaccins monovalents conjugués contre les IIMC

Les vaccins monovalents ne protègent que contre le sérogroupe C. Ils contiennent tous une faible quantité (10 µg) de polyoside de la capsule de *N. meningitidis* (Vidal, 2013).

3 vaccins monovalents contre les IIMC sont actuellement disponibles sur le marché :

- Meningitec® (Nuron Biotech)

- Neisvac® (Baxter)
- Menjugate Kit® (Novartis)

Ces vaccins étaient jusqu'en avril 2013 recommandés de manière systématique avec une seule dose de vaccins méningococcique C conjugués chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois.

Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C monovalent selon le même schéma vaccinal à une dose (Invs, 2012).

Cependant, dans le cadre de la politique de simplification du calendrier vaccinal, la recommandation a été modifiée et il est maintenant recommandé de vacciner avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué tous les nourrissons à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, des oreillons et la rubéole*)* (Invs, 2013). Il est à noter également que le rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans est maintenu dans cette nouvelle recommandation.

- <u>Les vaccins tétravalents conjugués</u>

Les vaccins tétravalents sont dirigés contre 4 sérogroupes du méningocoque (ACYW135), ils immunisent donc contre le méningocoque C. Il existe actuellement 2 vaccins conjugués tétravalents contre le méningocoque sur le marché français :

- Nimenrix® (GlaxoSmithKline)
- Menveo® (Novartis)

Ces vaccins sont recommandés préférentiellement au vaccin tétravalent non conjugué, chez les personnes âgées de 2 ans et plus, souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Si le sujet a reçu antérieurement un vaccin polyosidique non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué (Invs, 2012).Ces vaccins gardent donc les mêmes recommandations que les vaccins tétravalents non conjugués et ne sont donc pas recommandés en remplacement des vaccins monovalents conjugués. Par contre le HCSP a émis un avis recommandant préférentiellement le vaccin tétravalent conjugué au vaccin tétravalent non conjugué au regard des avantages de la conjugaison. Cependant, aucun des 2 vaccins tétravalents conjugués (Nimenrix et Menveo) ne disposant d'une AMM avant l'âge de 1 an (1 an pour Nimenrix et 2 ans pour Menveo), le HCSP recommande donc préférentiellement le vaccin bivalent non

conjugué entre 6 mois et 1 an, en dépit de l'absence de conjugaison de ce vaccin et donc de sa faible immunogénicité avant 2 ans (HCSP, 2012).

2.2. La mise en place d'une recommandation vaccinale en France

2.2.1. Le rôle du Comité technique de vaccination

Le comité technique de vaccination (CTV) fait partie intégrante du HCSP. Ses missions sont de :

« - *assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;*

- *élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, et d'études bénéfices/risques individuels et collectifs et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;*

- *de proposer des adaptations en matière de recommandation et d'obligation vaccinale pour la mise à jour du calendrier vaccinal* » (Code de la santé publique, 2007).

Le CTV est composé de 20 membres, nommés par le ministre de la santé pour une durée de 3 ans renouvelables.

Il peut être saisi par différents acteurs, par exemple la direction générale de la santé (DGS), un laboratoire pharmaceutique venant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une modification de cette AMM, en vue d'obtenir un avis quant à la mise en place d'une recommandation vaccinale. Dans certains cas, le CTV peut également s'autosaisir s'il considère un sujet important à traiter.

À la suite d'une saisine, le CTV étudiera, en collaboration avec d'autres organismes officiels comme l'Agence nationale pour la sécurité du médicament (ANSM), l'InVS ou encore l'INPES, l'intérêt prophylactique de la vaccination, ainsi que son intérêt médico-économique. L'avis que rend le CTV porte sur l'intérêt ou non de mettre en place une recommandation vaccinale, ainsi que sur les populations ciblées par la recommandation et les schémas vaccinaux à adopter.

Cet avis est ensuite validé par la commission spécialisée maladie transmissible du HCSP qui le publiera dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH).

2.2.2. Le rôle du ministre chargé de la santé

L'avis du HCSP sera ensuite transmis au ministre de la santé qui prendra la décision de le suivre ou non et donc d'inscrire ou non le vaccin au calendrier vaccinal. La décision d'établir une recommandation vaccinale appartient au ministre qui s'appuie pour prendre cette décision sur l'avis du HCSP.

2.3. L'accès au marché d'un vaccin

Après le passage au CTV, le processus d'accès au marché du vaccin est le même que celui des autres médicaments. C'est-à-dire qu'un dossier va être déposé auprès de la commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) qui évaluera alors le service médical rendu (SMR) par le vaccin ou l'amélioration de service médical rendu (ASMR) s'il préexiste sur le marché une spécialité ayant les mêmes indications thérapeutiques. Suite à l'attribution du SMR ou ASMR, la commission de transparence rendra un avis au comité économique des produits de santé (CEPS) qui négociera avec le laboratoire propriétaire du vaccin un prix de vente, et à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui donnera un avis sur le taux de remboursement, comme le montre la figure 26.

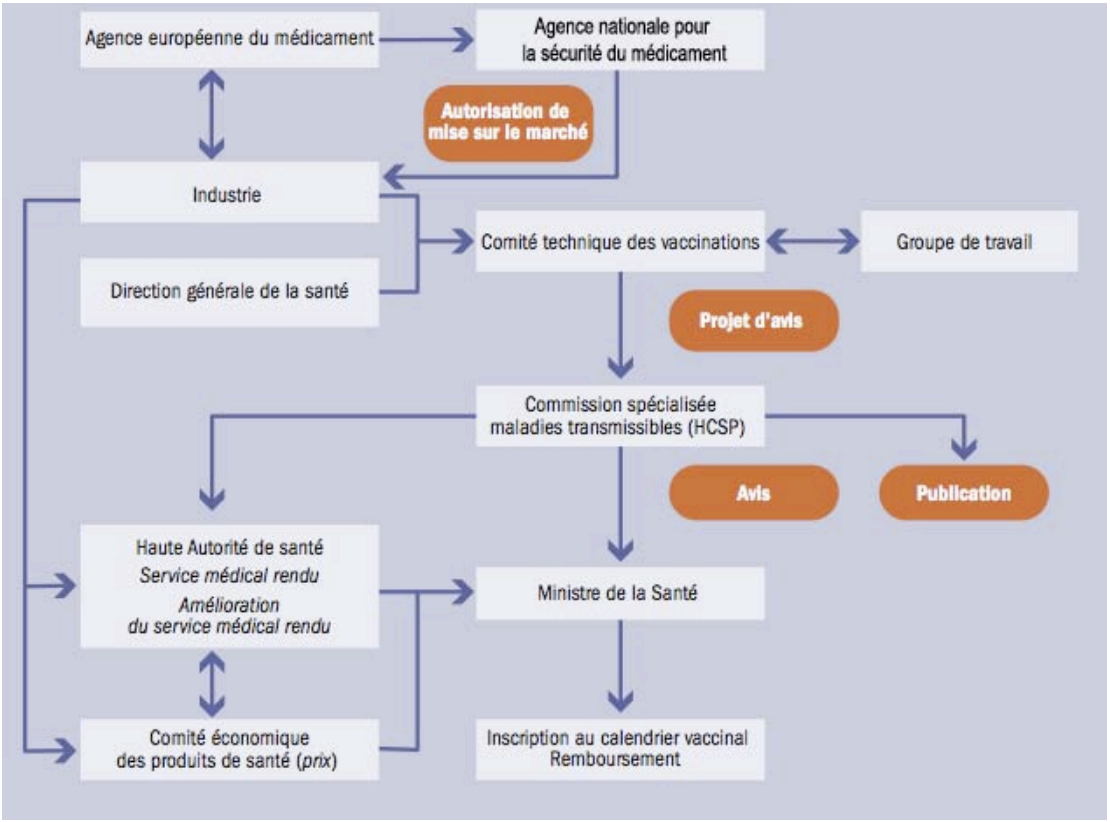


Figure 26 : Processus de mise sur le marché français d'un nouveau vaccin (comité technique des vaccination, 2002)

2.4. La recommandation vaccinale contre le méningocoque C en France

2.4.1. Le premier avis du CTV / octobre 2002

En janvier 2002, le vaccin Meningitec® (Wyeth) est le premier à obtenir une AMM pour le marché français. Suivi par le vaccin Menjugate (Novartis) en juillet de la même année, tous deux selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle. Dans le même temps, l'année 2002 a vu une forte augmentation du nombre de cas d'IIMC avec une incidence de l'ordre 0,4/ 100 000 (d'après les donnée de déclaration obligatoire de l'INVS, 2002). Cette augmentation est en partie due aux foyers de cas observés cette année là dans 3 départements du sud-ouest de la France : les Hautes-Pyrénées, Les Pyrénées-Atlantiques et les Landes avec une incidence respectivement de 3,1, 1,7, et 1,8 cas/ 100 000 habitants (d'après les donnée de déclaration obligatoire de l'INVS, 2002).

Suite à ces 2 évènements marquants de l'année 2002, le CTV a été saisi pour donner un avis sur la nécessité de mettre en place une vaccination généralisée contre les IIMC.

La commission spécialisée des maladies transmissibles du HCSP (sur la base de l'avis du CTV) a donc publié un avis en octobre 2002, ne recommandant pas la vaccination à l'échelle nationale et de manière généralisée des nourrissons, enfants, adolescents ou jeunes adultes, considérant, à cette époque, que la France avait l'un des plus faibles taux d'incidence d'IIMC en Europe (incidence de 0,3/ 100 000 pour les années de 2001 et 2002) (Comité technique des vaccinations, 2002).

Cependant, le CTV a maintenu la recommandation qui était valable jusqu'à présent, à savoir une vaccination recommandée pour :

- Les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- Les sujets contacts d'un cas d'IIM C ;
- Les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérogroupe C est particulièrement élevée (Comité technique des vaccinations, 2002).

2.4.2. Les situations épidémiques ou inhabituelles

Un réseau de surveillance de l'épidémiologie des IIMC est maintenu en France afin de déceler au plus tôt toute situation inhabituelle ou la survenue anormalement élevée de cas d'IIMC dans un intervalle de temps court. Si la situation est jugée comme épidémique, ou anormale, une cellule d'aide à la décision méningocoque peut être mise en place.

2.4.2.1. La cellule d'aide à la décision méningocoque

En présence d'un nombre de cas d'IIMC inhabituel ou d'une gravité inhabituelle de ces cas, une enquête est menée conjointement par la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS), La Cellule InterRégionale d'Epidémilogie (CIRE) et le CNR, qui décideront ou non d'alerter la DGS qui pourra alors mettre en place une cellule d'aide à la décision. Cette cellule fournit des recommandations sur les mesures à mettre en place (chimioprophylaxie élargie, campagne de vaccination…) face à la situation jugée inhabituelle. Cet avis sera transmis au directeur de la DGS qui prendra seul, la décision de mettre en place les mesures préconisées par la cellule d'aide à la décision (HCSP, 2009).

2.4.2.2. Les principales campagnes de vaccinations décidées à la suite du déclenchement de la cellule d'aide à la décision.

À partir de 2002, plusieurs situations anormalement graves ou présentant un nombre de cas élevé ont nécessité le déclenchement de la cellule d'aide à la décision et la mise en place d'une campagne de vaccination.

- Sud-Ouest en octobre et décembre 2002

Faisant suite à l'augmentation du nombre de cas observés dans les 3 départements du sud-ouest de la France, les Landes, les Pyrénées-Atlantiques et les Hautes Pyrénées, avec un taux d'incidence bien au-dessus de la moyenne nationale, qui avait été à l'origine du déclenchement de la saisine du CTV, il a été recommandé la vaccination des enfants de 2 mois à 20 ans ainsi que ceux de 21 à 24 ans vivant en collectivité. Une campagne de vaccination a donc été organisée par le ministère de la santé du 21 octobre au 21 décembre 2002 (CSHPF, 2006).

- Migennes en avril 2006

Suite à la survenue de trois cas d'IIMC chez des enfants âgé de 6 mois à 6 ans en l'espace de 2 mois et demi, une campagne de vaccination a été proposée pour les personnes de 2 mois à 19 ans (CTV, 2007).

- Barcelonnette en janvier et février 2007

Quatre cas d'infections invasives à méningocoque ont été identifiés dans la ville de Barcelonnette entre le 28 décembre 2006 et le 7 janvier 2007, chez des patients âgés de 7 à 18 ans. Après caractérisation des souches par le CNR, 3 de ces cas se sont révélés être dus au

sérogroupe C. La cellule d'aide à la décision a donc été déclenchée le 9 janvier 2007 et une campagne de vaccination anti-méningococcique C a été décidée le 18 janvier pour les enfants à partir de 2 mois et jusqu'aux adultes de 20 ans révolus pour la ville de Barcelonnette ainsi que pour 7 communes limitrophes. La survenue de 3 nouveaux cas après le déroulement de la campagne de vaccination chez des patients âgés de 14 à 26 ans a conduit les autorités à mener une nouvelle campagne de vaccination en élargissant la population cible aux 21-29 ans (CTV, 2007).

- Haute-Vienne en mars 2007

Entre le 22 janvier et le 28 février 2007, le département de la Haute-Vienne a connu 6 cas d'IIMC chez des patients âgés de 5 mois à 16 ans. Une première alerte avait été donnée en juin 2005 suite à une incidence anormalement élevée. Les cas observés au cours des mois de janvier et février 2007 se caractérisent par une gravité inhabituelle (43% de létalité pour une létalité moyenne en France de 15,3% (Invs, 2010)). Cette situation a conduit au déclenchement de la cellule d'aide à la décision et à la mise en place d'une campagne de vaccination de toute la population âgée de 2 mois à 19 ans (CTV, 2007).

- Autres campagnes

Sur la période 2002 à 2009, on compte 4 autres situations ayant nécessité la mise en place de la cellule d'aide à la décision et le déclenchement d'une campagne de vaccination auprès de la population locale. Ces cas se sont révélés plus faciles à traiter, car ils concernaient tous des établissements de vie en collectivité tels que des établissements scolaires. Le déclenchement de la vaccination élargie n'a concerné alors dans ces cas précis que les établissements en question.

2.4.2.3. Exemple d'une campagne de vaccination élargie, la campagne de Migennes du 4 au 14 avril 2006

- Rappel de la situation pour la ville de Migennes

Suite à un épisode de 3 cas d'IIMC entre le 11 décembre 2005 et le 28 février 2006, la DGS a pris la décision, sur avis du CTV de mener une campagne de vaccination contre le méningocoque C auprès des enfants et adolescents âgés de 2 mois à 19 ans révolus qui résident, sont scolarisés ou sont en mode de garde collectif (crèche, assistante maternelle, halte garderie) dans la ville de Migennes (CSHPF, 2006).

L'ensemble de la cible représentait un effectif de 2200 personnes, (Corazza, 2007) qu'il fallait être en mesure de contacter et de vacciner dans un délai relativement court.

- Information et mobilisation des professionnels de santé

Dans un premier temps, il a fallu mobiliser une triade d'acteurs du système de santé libéral : les médecins, les pharmaciens et le personnel infirmier afin de constituer des équipes de vaccination rapidement. L'information des professionnels de santé s'est faite essentiellement par l'organisation de réunion d'informations, destinées à définir les rôles de chacun et l'organisation générale de la campagne. Un dossier d'information a également été remis à l'ensemble des acteurs de santé participant à la campagne (DGS, 2007).

- Information et mobilisation des autres partenaires

En plus des acteurs du système de santé cités ci-dessus, une campagne de vaccination élargie organisée en urgence mobilise un grand nombre d'autres acteurs parmi lesquels on trouve, pour le cas particulier de la ville de Migennes :

- Des institutions nationales : DGS, InVS
- Des institutions locales : CIRE (antennes régionales de l'InVS), ARS, mairie, santé scolaire, écoles, hôpitaux, caisses d'assurances maladie
- Des associations : Croix rouge

- Information de la population

L'information de la population a reposé sur l'attribution de courriers, personnellement adressés aux personnes concernées ou à leurs parents pour le cas des mineurs. Ces courriers ont été adressés à la population cible par l'intermédiaire des caisses d'assurances maladie (Corazza, 2007).

Le deuxième pilier de l'information de la population a été les médias locaux grâce à une campagne d'information avec la collaboration des médias principalement les journaux locaux et radios locales (DGS, 2007).

Ces mesures d'information se sont accompagnées de la mise en place d'un centre d'appel pour répondre aux questions de la population et la publication des informations relatives à la campagne sur le site internet de la préfecture.

- Organiser les lieux de vaccination

Dans le cas de la campagne de Migennes, 14 centres de vaccinations ont été ouverts, dans des établissements scolaires (utilisation des infirmeries scolaires et de salles classes aménagées pour l'occasion), et dans des établissements d'accueils collectifs (gymnase, salle des fêtes…) (Corazza, 2007).

Ces lieux de vaccination devaient prévoir des zones d'accueil, ainsi que des zones de soin avec des réfrigérateurs pour stocker les vaccins.

Le choix a été fait par la ville de Migennes de laisser le libre choix de la vaccination auprès du médecin traitant (circuit de ville) ou des centres de vaccinations collectifs (circuit collectif) (Corazza, 2007).

À ce titre, il a fallu approvisionner les pharmacies de ville et les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux, qui fournissaient à leur tour les centres de vaccination collectifs.

2.4.2.4. Le prix de la prise en charge des situations inhabituelles ou hyper endémiques.

L'ensemble des campagnes de vaccinations exceptionnelles, citées ci-dessus, ont eu des répercussions en terme logistique importantes. Avec un prix des vaccins négocié entre l'état et les laboratoires situés entre 10 et 15 euros selon les campagnes (Devraux, Lenne, Van Cauteren, and al., 2009), elles ont conduit à vacciner 400 000 sujets, pour un coût logistique évalué à 900 000 euros et un coût représenté par les vaccins de 5,2 millions d'euros (HCSP, 2009).

Cette estimation ne prend en compte que les coûts directs liés à la campagne de vaccination et elle ne prend pas en compte les coûts liés à la prise en charge hospitalière des cas déclarés qui selon les classes d'âges varient entre 4915 euros et 9862 euros (Devraux, Lenne, Van Cauteren, and al., 2009).

2.4.3. La décision d'une recommandation vaccinale à l'échelle nationale.

Suite aux situations ayant nécessité la mise en place d'une campagne de vaccination entre 2002 et 2009, la question de mettre en place une vaccination généralisée contre les infections invasives à méningocoque C s'est posée à plusieurs reprises (HCSP, 2009)

En mai 2008, le directeur général de la santé a saisi le HCSP afin qu'il mandate le CTV pour statuer sur la mise en place d'une vaccination contre le méningocoque C (Ministère de la

santé, 2008). Le CTV a alors créé un groupe de travail sur le sujet et a rendu sa décision en s'appuyant sur plusieurs éléments.

2.4.3.1. Les éléments pris en compte en faveur de cette décision

- <u>L'évolution de la situation épidémiologique en Europe</u>

En 1999, lorsque le premier pays européen, le royaume uni, a mis en place une campagne de vaccination anti-méningococcique C, la France présentait un taux d'incidence d'IIMC de 0,164 cas / 100 000 habitants (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013). Comme le montre le tableau II, avec ce taux d'incidence, la France se plaçait alors parmi les pays ayant les plus faibles incidences d'Europe.

Tableau II : Incidence des IIMC en 1999 et 2006 dans les pays européens (Euvac, 2010)

	Incidence en 1999 pour 10^5	Incidence en 2006 pour 10^5		Incidence en 1999 pour 10^5	Incidence en 2006 pour 10^5
Irlande	3,248	0,097	Portugal	0,272	0,142
Royaume-Uni	1,84	0,053	Grèce	0,261	0,054
Espagne	0,879	0,107	Norvège	0,237	0,022
Suisse	0,752	0,228	Autriche	0,183	0,305
Belgique	0,74	0,105	France	0,164	0,278
Pays bas	0,523	0,025	Suède	0,122	0,166
Finlande	0,4	0,096	Allemagne	0,107	0,164
Danemark	0,383	0,351	Italie	0,04	0,067

Vaccination en 1999-2000
Vaccination en 2002
Vaccination en 2006

En 2002, malgré un pic de cas d'IIMC en France, lorsque le CTV avait été saisi pour statuer sur la mise en place d'une vaccination contre le méningocoque C, l'incidence était alors de 0,4/100 000 (d'après les donnée de déclaration obligatoire de l'INVS, 2002) donc toujours très éloignée des taux d'incidence qui avaient conduit les premiers pays européens à mettre en place des campagnes de vaccination (1,84/ 100 000 pour le Royaume-Uni, 3,248/ 100 000 pour l'Irlande et 0,879/100 000 pour l'Espagne).

Entre 1999 et 2006, le Royaume Uni, l'Espagne, l'Irlande, la Belgique, les Pays-Bas, la Suisse, l'Allemagne et le Portugal mettent en place une campagne de vaccination généralisée contre les IIMC

Les pays voisins de la France ayant mis en place des campagnes de vaccination dès le début des années 2000, lorsque se repose la question de la vaccination généralisée en 2008, la

France présente alors l'une des incidences les plus élevées d'Europe d'IIMC (incidence de 0,23/ 100 000, source InVS) comme le montre le tableau III.

Rg		Incidence en 2008 pour 10^5	Rg		Incidence en 2008 pour 10^5
1	Danemark	0,37	9	Allemagne	0,11
2	Autriche	0,29	10	Irlande	0,09
3	**France**	**0,23**	11	Italie	0,09
4	Suède	0,2	12	Pays bas	0,07
5	Espagne	0,18	13	Grèce	0,05
6	Norvège	0,17	14	Royaume-Uni	0,04
7	Finlande	0,13	15	Portugal	0
8	Belgique	0,12	16	Suisse	Abs de données

Vaccination en 1999-2000
Vaccination en 2002
Vaccination en 2006

Tableau III : Incidence des IIMC pour 100 000 habitants en Europe en 2008 (Euvac, 2010)

- La crainte de la grippe pandémique

Il a été démontré une association spatiotemporelle entre les cas d'IIMC et la grippe, c'est-à-dire que les épisodes de grippe sont généralement suivis, avec un décalage de quelques semaines d'un pic d'IIMC. En mai 2008, lorsque le CTV est saisi pour donner son avis sur la vaccination anti-méningoccocique C, la France craint une pandémie grippale A(H1N1) pour l'année 2009 et entame une réflexion sur un plan de prévention de cette pandémie.

Dans cette situation, la France craint donc une recrudescence importante des cas d'IIMC à la suite de cette pandémie. C'est ce qui conduit le CTV à écrire dans son rapport de travail sur la vaccination anti-méningococcique C : « *On peut craindre que la prochaine pandémie grippale ne soit à l'origine d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques, ce qui pourrait justifier une vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C avant que la pandémie ne s'installe.* » (HCSP, 2009)

- L'évolution cyclique

L'évolution dans le temps de l'incidence des IIMC a montré une évolution cyclique avec une périodicité de l'ordre de 10 ans. Cette évolution s'est confirmée en France avec un premier pic épidémique en 1992, et un second en 2002. On pouvait alors craindre un nouveau pic épidémique autour de l'année de 2012 étant donné cette périodicité.

- <u>L'émergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de sérogroupe C</u>

En France, parmi les méningocoques de sérogroupe C, le sérotype 2a est le plus fréquent avec entre 1998 et 2008, une moyenne de 53% des souches identifiées appartenant à ce sérotype (HCSP, 2009). Ces souches C :2a appartiennent majoritairement au complexe clonal ST-11, qui est le plus invasif et le plus virulent parmi les souches de *N. meningitidis* (Zarantonelli, Lancellotti, Deghmane, & al., 2008).

Parmi les souches de sérotype C :2a, il existe plusieurs phénotypes différents. La gravité des infections invasives à méningocoque C est directement liée au phénotype de *N. meningitidis* (Trotter, Fox, Ramsay, and al., 2002). Les phénotypes les plus pathogènes sont le C :2a :P1.7,1 et le phénotype C :2a :P1.5 qui se caractérisent par une virulence importante et une augmentation des cas de purpura fulminans et donc de la mortalité. Le phénotype C :2a :P1.5 a notamment été impliqué dans de nombreux cas de décès en France entre 2000 et 2005 (Deghmane, Parent du Chatelet, Szatanik, and al., 2010).

Ces deux phénotypes appartiennent à un groupe particulier du complexe clonal ST-11, le clone ET-15 qui se caractérise par une mortalité élevée, un déplacement des cas vers des classes d'âges plus élevées, et la survenue fréquente de cas groupés (Jelfs, Munro, Ashto, and al., 2000).

En 2008, lorsque se pose la question de la mise en place de la vaccination généralisée le phénotype C :2a :P1.7,1 est en forte augmentation depuis 2005 comme le montre la figure 27. Ce phénotype particulier est impliqué dans près de 20% des cas d'IIMC déclarés en 2007 et dans 26% de ceux déclarés en 2008.

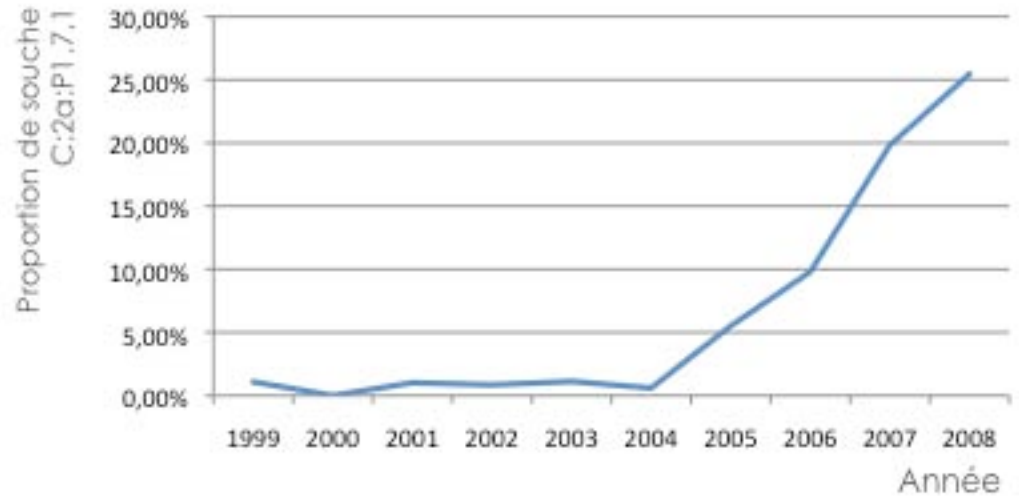


Figure 27 : Proportion du phénotype C:2a:P1.7,1 parmi les IIMC en France entre 1999 et 2008 (d'après données CNR 2009)

Le clone ET-15 a notamment été à l'origine de pics épidémiques d'IIMC au début des années 1990 dans plusieurs pays (Kriz, Vlckova, and Bobak, 1995). L'émergence de ce clone à travers le phénotype C :2a :P1.7,1 fait craindre de nouveaux pics d'incidence et une augmentation de la gravité des cas ainsi qu'un décalage dans les tranches d'âges, une mortalité élevée et la survenue de cas groupés.

- <u>Le coût et la logistique de prise en charge des cas groupés</u>

La prise en charge des patients en cas de situation exceptionnelle impose une réaction rapide et coordonnée d'un grand nombre d'entités à la fois nationales et locales. Cette organisation est lourde et fait naître des situations d'urgence. Toutes ces prises en charge ont également un coût financier important. Dans ce contexte, la mise en place d'une vaccination généralisée permet d'éviter ces situations d'urgence.

La multiplication des situations ayant nécessité le déclenchement de la cellule d'aide à la décision puis la mise en place de campagne de vaccination en urgence, ainsi que la complexité de ces situations ont été des facteurs allant dans le sens de l'établissement d'une recommandation généralisée.

- <u>Les expériences des pays ayant mis en place une vaccination généralisée</u>

Le premier pays européen à avoir mis en place une vaccination généralisée contre les IIMC l'a fait dès 1999 (Royaume Uni). La France et le CTV peuvent donc s'appuyer sur ces expériences des pays européens, ayant mis en place une vaccination généralisée depuis 9 ans pour les premiers, et un peu moins pour les autres.

- **L'expérience du Royaume Uni :**

Les autorités sanitaires du Royaume Uni ont choisi un schéma vaccinal en 3 doses chez le nourrisson (à 2, 3 et 4 mois), ainsi qu'un rattrapage, à 3 doses jusqu'à 1 an et une dose au delà, pour toutes les personnes âgées de 5 mois à 18 ans. Ils ont réussi à obtenir en l'espace de 2 ans une couverture vaccinale de 95% chez les nourrissons de moins de 1 an et de l'ordre de 80% sur l'ensemble de la population concernée par la vaccination (Balmer, Borrow, and Miller, 2002).

L'impact de cette campagne de vaccination au Royaume uni a été significatif puisqu'une réduction de 86,7% de l'incidence des IIMC a été observée dans les classes d'âge ciblées (2mois à 18 ans) entre 1999 et 2001 (Balmer, Borrow, and Miller, 2002).
Une diminution du portage de la bactérie a également pu être démontrée chez 75% des personnes vaccinées, permettant ainsi de faire naître une immunité de groupe au sein de la population (même non vaccinée). Le maintien de l'efficacité et la réduction du nombre de cas chez les nourrissons s'expliquent par l'immunité de groupe et l'action du vaccin sur le portage de la bactérie (Maiden and Martin, 2008).
Cette expérience a également permis de mettre en évidence que chez les sujets vaccinés par le programme de routine, c'est-à-dire 3 doses entre 2 et 4 mois, l'immunité est quasiment revenue à une valeur basale, seulement 1 an après la vaccination, et ce malgré l'utilisation des vaccins conjugués (Trotter, Andrews, Kaczmarski, and al., 2004).
Cette première expérience permet de montrer l'efficacité du vaccin, la notion d'immunité de groupe et l'action sur le portage de la bactérie. Elle permet également de remettre en cause le rationnel de la vaccination avant 1 an, à condition d'obtenir une immunité de groupe de manière rapide.

- **L'expérience des Pays-Bas :**

Les Pays-Bas ont été le premier pays à mettre en place une vaccination de routine à une seule dose. Le schéma vaccinal décidé par les autorités de santé néerlandaises a été une dose de vaccin à 14 mois en routine et un rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à 18 ans. Ce programme de vaccination élargie à été mis en place dès 2002 (Greeff, Ruijs, Timen and al., 2003).
Au cours de cette campagne un taux de couverture vaccinale de 95% de la population de routine (12 mois) a été atteint et a permis d'obtenir une réduction de 91% du nombre de cas 1 an après la mise en place (Greeff, Ruijs, Timen and al., 2003) une immunité collective a également été montrée avec des effets chez les personnes non vaccinées. La protection collective a pu être prouvée car on note, une diminution du nombre de cas hors de la population vaccinale. En effet, en 2004 une réduction de 83% des cas chez les patients de moins de 1 an et de 89% chez les plus de 18 ans a été observée (HCSP, 2009).
L'expérience des Pays-Bas est particulièrement intéressante pour la prise de décision en faveur d'une campagne généralisée en France, car elle prouve l'efficacité de la vaccination à partir de 1 an et montre une nouvelle fois l'immunité de groupe avec la protection des sujets

avant 1 an et après 18 ans, bien que ceux-ci ne soient pas immunisés par le programme de vaccination.

- **L'expérience des autres pays européens :**

Entre 1999 et 2008, ce sont, au total, 9 pays européens qui ont mis en place des programmes de vaccination généralisés contre les IIMC (tableau II).

Le tableau IV reprend les différents schémas vaccinaux utilisés dans 7 de ces pays européens.

Tableau IV : Les schémas vaccinaux contre les IIMC en Europe entre 1999 et 2006 (trotter 2007)

Country	Routine (months)	Catch-up	Year started
UK*	2, 3, 4	Under 18 years (to 24 years in 2001)	1999
Ireland	2, 4, 6	Under 23 years	2000
Spain†	2, 4, 6	Under 6 years (regional variation)	2000
Netherlands	14	1–19 years	2002
Belgium	12	1–5/1–18 years (regional variation)	2002
Iceland	6, 8	Up to 20 years	2002
Portugal	3, 5, 15	Up to 18 years	2006

*The UK routine infant immunization schedule changed in September 2006, whereby two doses of MCC vaccine are administered at 3 and 5 months of age, and a booster dose is given at 12 months of age (Chief Medical Officer, 2006).

†After 2001, all regions in Spain adopted a catch-up to age 18 years.

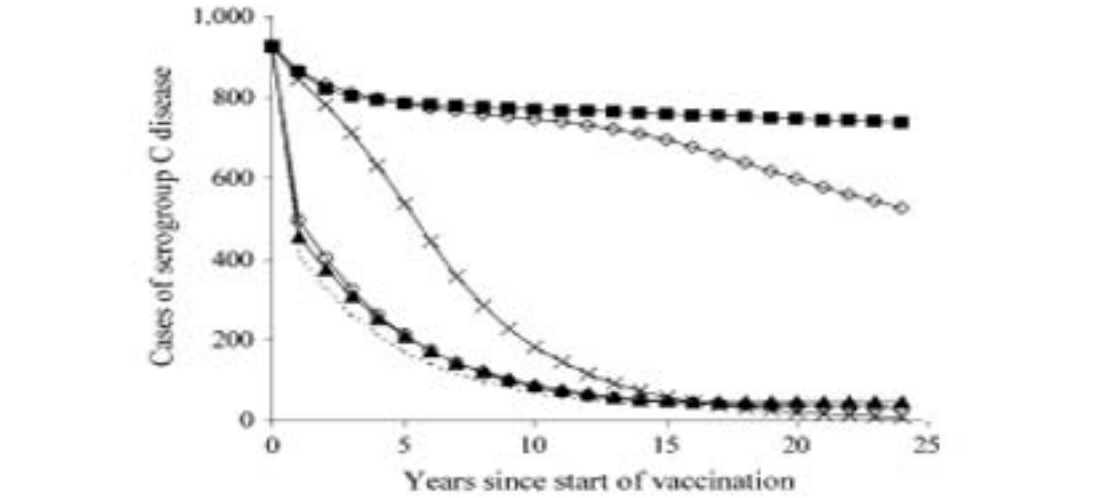
L'Espagne qui a suivi un schéma proche de celui utilisé au Royaume-Uni a observé une décroissance de la protection des enfants vaccinés à 2, 3 et 6 mois et ce 1 an après leur vaccination (Larrauri, Cano, Garcia and al., 2005). Les 2 exemples, de l'Espagne et du Royaume Uni posent la question de l'intérêt de la vaccination avant l'âge de 1 an et posent également la question de l'administration d'une dose de rappel au cours de la seconde année de vie chez ces enfants immunisés avant l'âge de 1 an.

La Belgique et les Pays-Bas ont fait le choix de suivre un programme de vaccination à partir de respectivement 1 an et 14 mois. En 1998, lors de l'évaluation du schéma vaccinal à appliquer au Royaume uni, ce type de schéma d'immunisation avait déjà été jugé plus coût efficace que les programmes d'immunisation avant l'âge de 1 an (Trotter and Edmunds, 2002). Cependant, le Royaume-Uni a décidé de mettre en place une vaccination dès l'âge de 2 mois, afin de s'assurer une protection chez cette population pour qui l'incidence des IIMC est très élevée. Les expériences de la Belgique et des Pays-Bas, ont montré que les enfants avant l'âge de 1 an peuvent être protégés grâce à l'immunité de groupe conférée par le vaccin anti-méningococcique C (Trotter and Ramsey, 2007).

Comme le montre le tableau IV, tous ces pays ont également mené un politique de rattrapage (« catch up ») en plus du programme de routine. Ces rattrapages se sont faits chez les enfants,

adolescents et jeunes adultes jusqu'un âge allant de 6 à 23 ans selon les pays. La mise en place des programmes de rattrapage est indispensable à l'établissement d'une immunité de groupe au sein de la population et permet notamment d'arrêter la circulation de la bactérie au sein de la population en réduisant le portage (grâce à l'action des vaccins anti méningococcique C conjugués sur le portage nasopharyngé de la bactérie) chez les principaux réservoirs de la bactérie. L'Espagne, qui a décidé de mener un rattrapage jusqu'à 6 ans n'a pas observé le même niveau d'immunité de groupe que les Pays-Bas ou le Royaume uni par exemple qui eux ont mené des rattrapages jusqu'à 18 puis 24 ans pour le Royaume-Uni et 19 ans pour les Pays-Bas (Trotter and Ramsey, 2007).

L'importance de la politique de rattrapage avait été démontrée par les modélisations lors du choix de la stratégie vaccinale du Royaume-Uni comme le montre la figure 28.



Strategies	Age at routine vaccination	Age group targeted for catch-up vaccination
strategy 1	2, 3, 4 months	None
strategy 2	12 months	None
strategy 3	2, 3, 4 months	<18 years
strategy 4	2, 3, 4 months	<25 years
strategy 5	12 months	<18 years
strategy 6	12 months and 12 years	None

Figure 28 : Modélisation de l'évolution du nombre de cas en fonction de la stratégie vaccinale choisie au Royaume-Uni (Trotter, 2007)

Cette figure montre, à travers la modélisation de l'évolution du nombre de cas pour les stratégies 3, 4 et 5 que quel que soit l'âge auquel est pratiquée la vaccination de routine et le schéma retenu (3 doses entre 2 et 4 mois, 1 dose à 12 mois), l'élément le plus important pour une réduction rapide de l'incidence des IIMC est la réalisation d'un rattrapage des adolescents

et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 18 ans. La comparaison de ces 3 stratégies montre également qu'il n'y a pas de différence théorique entre un rattrapage jusqu'à 18 ans et rattrapage allant jusqu'à 25 ans (Trotter, Gay, and Edmunds, 2005).

- Les craintes vis-à-vis de la commutation de la capsule

Le méningocoque est capable, à l'état naturel de faire des transferts horizontaux d'ADN, ce qui peut conduire à une modification du sérogroupe de la souche de *N. meningitidis.* (Il existe donc en théorie un risque de voir des phénomènes de commutation de la capsule et de transformation de souches de méningocoque de sérogroupe C en souches de sérogroupe B (pour lesquels il n'existe pas de vaccin) en cas de stratégies vaccinales généralisées (Swartley, Marfin, & al, 1997). Le risque est donc d'avoir une expansion d'un variant antigénique par changement de sérogroupe sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive contre le méningocoque *C* (HCSP, 2009).

La surveillance post campagne de vaccination au Royaume-Uni ne montre aucune preuve de phénomène de commutation de la capsule chez les souches de sérogroupe C suite à la vaccination (Trotter, Ramsay, Gray, and al., 2006). Cette surveillance effectuée pendant 6 ans après la campagne de vaccination au Royaume Uni permet de bénéficier du recul nécessaire pour dissiper les craintes de commutation de la capsule du méningocoque.

2.4.3.2. La recommandation vaccinale de 2009

- L'avis du comité technique des vaccins

En s'appuyant sur les différents éléments vus précédemment, ainsi que sur le profil d'efficacité et de sécurité des vaccins anti-méningococcique C conjugués, le CTV a rendu un avis qui recommande la vaccination systématique des enfants entre 12 et 18 mois avec une dose de vaccin anti-méningococcique C conjugué et, pendant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en vue d'obtenir rapidement une immunité de groupe, l'extension de la vaccination systématique jusqu'à l'âge de 19 ans (population de rattrapage). Cet avis précise également que cette stratégie et l'introduction éventuelle d'un rappel au moment de l'adolescence devront être réévaluées 5 ans après la mise en place de la vaccination, en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant mis en place cette vaccination (HCSP, 2009).

- L'avis publié par le haut conseil de la santé publique

Pour rappel, le CTV est un organe du HCSP qui est mandaté par ce dernier pour étudier les questions relatives à la vaccination. Dans le cas de la vaccination anti-méningoccocique C, un groupe de travail a été constitué au sein du CTV, qui a rendu l'avis présenté ci-dessus.

Le HCSP utilise le rapport de travail rendu par le CTV pour établir l'avis qu'il rendra au ministre de la santé. Dans son avis relatif à la vaccination par le vaccin anti méningococcique C conjugué, le HCSP recommande la vaccination systématique des enfants de 12 à 24 mois selon un schéma à une dose ainsi que l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus pendant la période initiale, selon le même schéma à une dose. Le HCSP insiste également dans son avis sur l'importance d'obtenir rapidement une couverture vaccinale élevée dans l'ensemble des classes d'âge pour obtenir une immunité de groupe (HCSP, 2009).

Le HCSP a donc choisi d'étendre la recommandation jusqu'à l'âge de 24 ans, bien que le CTV, dans son rapport, limitait la population de rattrapage à 19 ans et que les modélisations réalisées sur l'impact des différentes stratégies ne montrent pas d'avantage à prolonger le rattrapage au-delà de 18 ans (figure 28). Il est cependant précisé dans les études médico économiques menées au moment de la réflexion sur cette recommandation que si le taux de couverture avant 20 ans reste inférieur à 50%, l'élargissement de la population cible pour le rattrapage à la classe d'âge des 20-25 ans apparaît comme une option coût/efficace (HCSP, 2009).

La stratégie recommandée par le HCSP se justifie donc par la volonté d'agir au maximum sur le portage de la bactérie et d'en arrêter la circulation afin d'obtenir une immunité de groupe indispensable pour protéger l'ensemble de la population et plus particulièrement les nourrissons de 0 à 11 mois chez qui on retrouve une forte prévalence d'IIMC mais pour lesquels les expériences passées ont montré une quasi disparition de l'immunité 1 an après la vaccination (Trotter, Andrews, Kaczmarski, and al., 2004).

- La recommandation vaccinale choisie par le ministère de la santé

Suivant la procédure, la décision d'appliquer la recommandation du HCSP a été prise par le ministre de la santé selon les conditions préconisées par les HCSP. Suite à cela le vaccin méningococcique de sérogroupe C a été intégré au calendrier vaccinal de 2010, paru dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire en avril 2010 publié par l'InVS (Invs, 2010) et le vaccin a été remboursé à 65% pour l'ensemble des personnes entrantes dans la recommandation vaccinale.

2.4.3.3. La modification de la recommandation vaccinale vis-à-vis des IIMC en 2013

En mai 2008, le HCSP s'est auto saisi, pour étudier la possibilité de simplifier le calendrier vaccinal français. Cette auto saisie part du constat que le calendrier vaccinal français est trop chargé en comparaison à d'autres pays européens (plus d'injections en comparaison à d'autres pays européens), et que ce dernier est difficilement applicable en ce qui concerne les recommandations de rappels chez les adultes. Ce projet affiche plusieurs objectifs, d'une part, simplifier le suivi du statut vaccinal, notamment des patients adultes, ensuite d'améliorer l'acceptabilité des vaccins par la population et enfin de n'administrer que le strict nombre d'injection nécessaire à une protection efficace (HCSP, 2012).

Dans le cadre de ce projet, et afin de dissiper le flou qui pouvait exister quant à l'âge d'administration d'une dose de vaccin meningococcique C conjugué (entre 12 et 24 mois), et afin de définir clairement un rendez-vous vaccinal au cours duquel cette administration devra être réalisée, le HCSP a proposé de co administrer, à l'âge de 12 mois, une dose de vaccin Rougeole, oreillons, rubéole (ROR) et un dose de vaccin méningococcique C conjugué (HCSP, 2012).

Cette modification a été possible car la dose de rappel pneumococcique réalisée jusqu'à présent à l'âge de 12 mois en même temps que l'injection ROR à été avancée à l'âge de 11 mois, permettant ainsi d'injecter en co-administration le ROR et le méningococque C lors du rendez-vous vaccinal des 12 mois.

Cette modification de la recommandation est donc entrée au calendrier vaccinal 2013 (Invs, 2013). La recommandation en ce qui concerne la population de rattrapage reste inchangée, à la différence près que le rattrapage commence à partir de 13 mois et jusqu'à 24 ans. Par cette mesure, le HCSP espère améliorer la couverture vaccinale de la population de routine, mais on peut craindre que ce changement de recommandation n'ait pas d'incidence sur la

couverture vaccinale de la population de rattrapage notamment chez les adolescents et jeunes adultes.

2.5. Le déroulement de la campagne de vaccination contre le méningocoque C

2.5.1. Les couvertures vaccinales attendues

2.5.1.1. L'efficacité des programmes de vaccination

La recommandation vaccinale française contre le méningocoque C s'appuie sur l'expérience des pays ayant déjà mis en place cette vaccination et sur les résultats qu'ils ont obtenus.

L'évaluation de l'impact des différents scénarios de schémas vaccinaux sur l'incidence des IIMC (figure 28), s'est faite à partir d'une couverture vaccinale établie à partir des données du Royaume-Uni. Les scénarios présentés par la figure 27 prennent en compte une couverture vaccinale de 89% dans la population de routine (12 – 23 mois) et de 78% dans la population de rattrapage (2 – 19 ans) (Trotter, Gay and Edmunds, 2005). Ceci signifie que ce modèle n'est plus valable si ces taux de couverture vaccinale ne sont pas atteints.

L'autre expérience sur laquelle la France s'est appuyée est celle des Pays-Bas. La couverture vaccinale obtenue a été de 94% sur la population de routine (14 mois) et de 90% sur la population de rattrapage (15 mois -18 ans) une année après la mise en place du programme de vaccination (Greeff, Ruijs, Timen and al., 2003).

Ces deux expériences, sur lesquelles s'appuie en partie la recommandation française, ne prouvent leur l'efficacité que si il y a obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée. C'est pour cette raison que le HCSP précise dans son avis, que la réussite de cette stratégie vaccinale repose sur l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée.

2.5.1.2. Les bases de l'étude médico-économique

L'étude médico économique qui a servie à établir la recommandation vaccinale française contre le méningocoque C, s'appuie sur une couverture vaccinale minimale de 80% dans la population de routine (12 à 23 mois) et de 50% dans la population de rattrapage (1 à 19 ans qui était la population de rattrapage théorique utilisée dans l'étude médico-économique).

Ceci signifie donc qu'en dessous de ces taux de couverture vaccinale, les hypothèses de réduction de l'incidence des IIMC et du bien fondé économique de cette campagne ne sont plus valables.

2.5.1.3. L'objectif de la loi de santé publique

Au-delà des considérations sur l'efficacité des programmes de vaccination, la loi de santé publique fixe, pour toutes les vaccinations un objectif d'au moins 95% de taux de couverture, sauf pour la grippe où l'objectif est de 75% (Invs, 2012).

2.5.1.4. Conclusion sur les couvertures vaccinales attendues

Il est assez difficile de donner un chiffre pour les couvertures vaccinales attendues, car si l'on se base sur l'expérience des pays ayant un recul sur ce programme de vaccination et ayant fait la preuve de l'efficacité de leurs stratégies, on se rend compte que l'objectif de couverture vaccinale à atteindre est de l'ordre de 90% sur la population de routine et de plus de 80% sur la population de rattrapage. Cependant, l'étude médico-économique montre une réduction significative du nombre de cas de méningite C dès 80% de couverture vaccinale dans la population de routine et 50% dans la population de rattrapage. Ces deux objectifs restent des objectifs théoriques relatifs aux conditions d'efficacité du programme de vaccination, mais le seul objectif qui soit officiel au niveau des autorités de santé est celui fixé par la loi de santé publique, c'est-à-dire 95% de couverture vaccinale dans la population cible.

2.5.2. Analyse des couvertures vaccinales 1 an après la mise en place de la recommandation

2.5.2.1. L'évaluation de la couverture vaccinale en France

L'évaluation de la couverture vaccinale en France est une mission qui incombe à l'InVS. Jusqu'à l'âge de 15 ans, « *l'estimation de la couverture vaccinale se fait à partir des certificats de santé de l'enfant puis des enquêtes du cycle triennal en milieu scolaire. (…) Chez l'adulte, l'absence de système de recueil de routine explique le manque de données.*» (Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl, 2012).

Concernant la vaccination contre le méningocoque C, l'InVS précise dans son rapport sur la mesure de la couverture vaccinale en France publié en octobre 2012 « *qu'à ce jour, il n'existe pas encore de données de couverture vaccinale nationale fiable pour ce vaccin dont l'introduction dans le calendrier et l'admission au remboursement (janvier 2010) sont récente. Les estimations réalisées à partir des données de remboursement (données EGB de la Cnam-TS) sous-estiment la vraie couverture vaccinale, car ne tiennent pas compte des vaccinations faites avant l'admission de cette vaccination au remboursement* » (Guthmann, Fonteneau, and Lévy-Bruhl, 2012).

C’est à dire que contrairement aux autres vaccins, pour lesquels la couverture vaccinale est estimée à partir des carnets de santé des enfants, l’estimation de la couverture vaccinale par le vaccin anti méningococcique de sérogroupe C n’a pas pu encore être évaluée selon cette méthode, car elle encore trop récente. Les estimations qui sont présentées par la suite s’appuient donc sur les données fournies par l’échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de la caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam-TS) pour toutes les classes d’âge. L’EGB est un échantillon permanent représentatif de la population française protégée par l’assurance maladie, il regroupe actuellement 500 000 bénéficiaires (De Roquefeuil, Studer, and al., 2009).

D’autres méthodes permettent d’évaluer la couverture vaccinale française contre le méningocoque C au moyen d’enquêtes rétrospectives. Vaccinoscopie est un observatoire des couvertures vaccinales en France, qui se base sur des questionnaires auto-administrés (c’est-à-dire réalisés de manière autonome et sans assistance) qui sont envoyés par l’intermédiaire d’internet à un échantillon représentatif de 9 000 mères, réparties en 2 strates d’âge:

- 6750 mères d’enfants de 0-35 mois (2250 mères d’enfants de 0-11 mois, 2 250 mères d’enfants de 12-23 mois et 2 250 mères d’enfants de 24-35 mois)
- 2250 mères d’adolescents de 14-16 ans (750 mères d’adolescents de 14 ans, 750 mères d’adolescents de 15 ans et 750 mères d’adolescents de 16 ans) (Gaudelus, Cohen, Leptit, and al., 2011).

Les mères faisant partie de ce panel indiquent le statut vaccinal de leurs enfants. Cet échantillon est représentatif de la population étudiée et permet d’avoir une bonne estimation des couvertures vaccinales.

L’existence de ces 2 méthodes d’évaluation explique les différences qui peuvent être observées dans les couvertures vaccinales présentées ci-dessous.

2.5.2.2. Méningocoque C, La couverture vaccinale dans la population de routine

La couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C dans la population de routine (c'est à dire les 12 à 23 mois) est de 33,9% (données InVS, 2011). Le réseau de surveillance Vaccinoscopie révèle une couverture vaccinale de 32,3% en 2011 sur cette classe d'âge (Gaudelus, Cohen, Leptit, and al., 2011) et les estimations à fin 2012 montrent une couverture vaccinale de 35,9% (Gaudelus, Cohen, Leptit, and al., 2011). Quel que soit le chiffre privilégié, la couverture vaccinale, plus d'un an après la mise en place de la recommandation, est très faible et très éloignée des objectifs en terme de santé publique pour ce vaccin. On peut alors craindre que la campagne de vaccination ne soit pas aussi efficace que ce qui a pu être observé au Royaume-Uni ou aux Pays-Bas. La figure 29 montre l'évolution de la couverture vaccinale chez les 12-23 mois entre 2008 et 2012. Un effet du à la recommandation vaccinale et au remboursement du vaccin peut être observé (passage de 7,2% de couverture vaccinale en 2009 à 24,9% en 2010). La couverture vaccinale n'a cessée de progresser depuis 2010, ce qui signifie que le nombre d'enfants vaccinés à travers le programme de routine continue d'augmenter. Cependant, la vitesse de progression de la vaccination pourrait ne pas être suffisante, dans la mesure où les programmes de vaccinations ayant fait preuve de leur efficacité ont reposé sur un niveau de couverture vaccinale bien plus élevé dans les populations de routine (entre 89 et 94%) obtenu sur des durées plus courtes (1 à 2 ans). Le manque d'information sur la durée de protection du vaccin fait particulièrement craindre les effets d'une faible vitesse de progression de la vaccination.

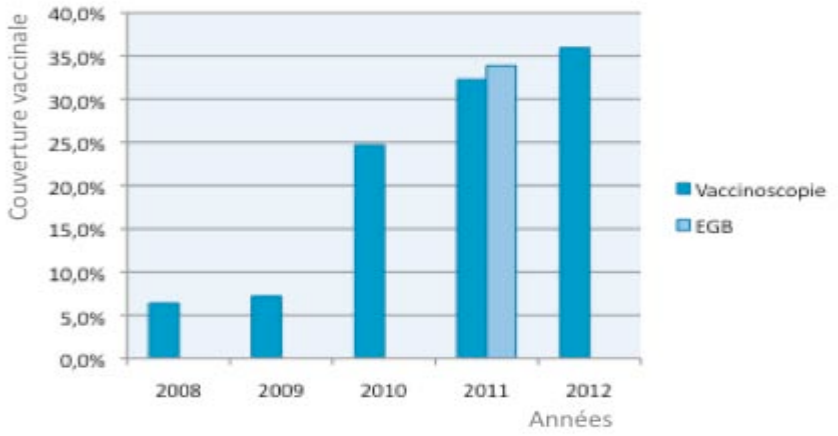


Figure 29 : Couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C en France chez les 12-23 mois selon le réseau vaccinoscopie et l'EGB (adapté de vaccinoscopie et EGB des Cnam)

2.5.2.3. Méningocoque C, la couverture vaccinale dans la population de rattrapage

La « population de rattrapage » concerne les enfants, adolescents et jeunes adultes entre 2 et 24 ans. Pour évaluer la couverture vaccinale de cette population, nous disposons de 2 types de données : celles issues de l'EGB des caisses nationales d'assurance maladie et celles issues du réseau de surveillance Vaccinoscopie. Les taux de couverture vaccinale présentés par la figure 30 ont été relevés à partir des données de l'EGB des Cnam en décembre 2011. Elles représentent le taux d'enfants vaccinés à partir de l'admission du vaccin au remboursement (janvier 2010) jusqu'au 31 décembre 2011. Ce qui signifie que pour les enfants de 2 ans, par exemple, la couverture vaccinale ainsi représentée est le résultat de la vaccination des enfants âgés de 1 an en 2010 et de 2 ans en 2011.

On peut donc voir que plus de la moitié (51 ,3%) des enfants de 2 ans en 2011 ont été vaccinés contre les IIMC. Ce taux de couverture vaccinale diminue au fur et à mesure que l'on avance dans les âges avec 41,70% à 3 ans, 31% à 4 ans… le taux de couverture passe sous la barre des 10% (8,3%) pour les 15-19 ans et descend à 2,7% pour les 20-24 ans.

Ces couvertures extrêmement faibles posent un problème majeur car elles ne permettent pas d'obtenir l'immunité de groupe qui contribue à la réussite de cette stratégie de vaccination, et de protéger au delà des personnes vaccinées, à savoir les moins de 1 an et les plus de 24 ans. De plus, la classe d'âge des 15 à 24 ans est la principale réserve de la bactérie au sein de la population avec un taux de portage sain culminant à plus de 30% à l'âge de 20 ans.

Si l'on considère la population de rattrapage dans son ensemble, le taux de couverture vaccinale global est de 16,4%. Ce taux est donc très inférieur aux 50% attendus dans les modélisations médico-économiques et encore plus par rapport aux 78% de couverture vaccinale dans la population de rattrapage pris en compte pour l'élaboration des différentes stratégies de vaccination.

Ces données, 2 ans après l'admission du vaccin au remboursement montrent qu'il y a encore un effort très important à faire pour réussir la campagne de vaccination contre les IIMC et voir le nombre de cas diminuer en France.

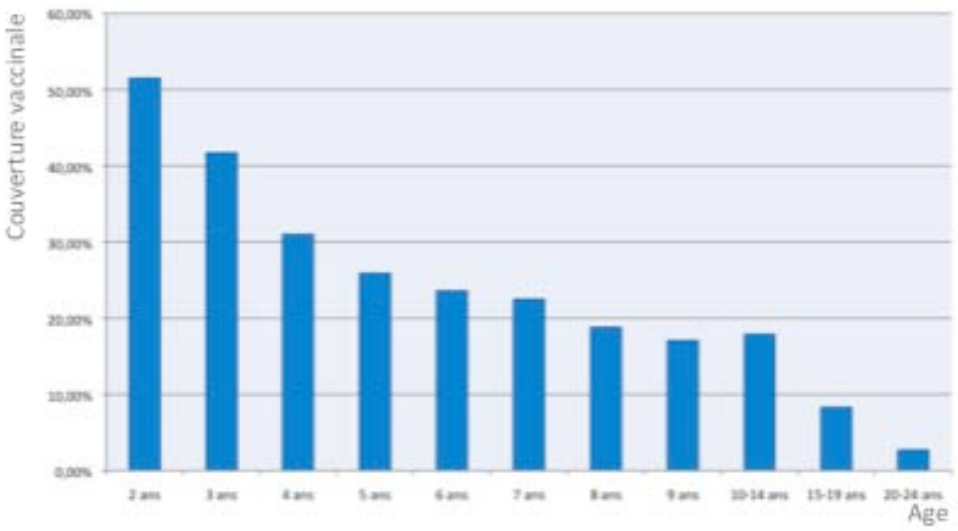


Figure 30: Couverture vaccinale chez les 2 à 24 ans vis-à-vis du méningocoque C en France en décembre 2011 (d'après les données de l'EGB des Cnam)

2.5.2.4. L'effet de la recommandation vaccinale et du remboursement.

Un effet positif de la recommandation et de l'admission du vaccin au remboursement peut être observé chez les 12 à 23 mois (+17,7% entre 2009 et 2010) et chez les 24-35 mois (+21,4% entre 2009 et 2010). Cependant, le même effet est plus difficilement observable chez les adolescents de 14 à 16 ans avec seulement 4,2% de progression entre 2009 et 2010 (figure 31).

Il apparaitrait donc que la recommandation vaccinale et l'admission du vaccin au remboursement n'aurait pas fondamentalement eu d'effet sur les classes d'âge les plus élevées.

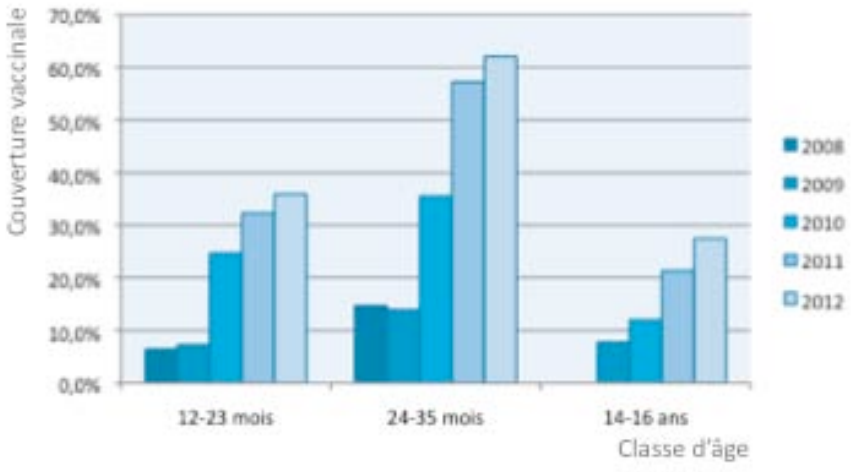


Figure 31: Evolution de la couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C en France chez les 12-23 mois, les 24-35 mois et les 14-16 ans (Vaccinoscopie, 2013)

3. La Campagne de vaccination contre les IIMC chez les 15-24 ans.

3.1. L'importance de la vaccination de cette classe d'âge

3.1.1. Cinq points importants sur les IIMC chez les 15-24 ans

- Ils sont la deuxième classe d'âge la plus touchée par les IIMC après les 0-4 ans.
- Dans cette classe d'âge, par rapport aux autres classes d'âge et au nombre d'infections invasives à méningocoque (tous sérogroupes confondus), les infections dues au sérogroupe C sont proportionnellement les plus importantes.
- Les 15 – 24 ans sont les principaux vecteurs de la bactérie.
- 31 cas d'IIMC ont été déclarés en 2011 dans cette classe d'âge.
- Cette classe d'âge est celle qui présente le plus de risque de transmission de la bactérie de par leurs mode de vie (vie en collectivité (écoles, facultés, collocation), sortie dans des lieux de regroupement (concerts, boite de nuit), participation à des sports collectifs et de contact).

3.1.2. Une recommandation qui repose sur le rattrapage

3.1.2.1. L'importance d'une couverture vaccinale élevée

Le portage sain est le plus élevé chez les 15 – 24 ans (avec un maximum à plus de 30% à 20 ans) ils sont le principal réservoir de la bactérie. Le vaccin ayant une action démontrée sur le portage nasopharyngé du méningocoque (Dellicour and Greenwood, 2007), la vaccination de cette classe d'âge permet :

- de protéger les adolescents et jeunes adultes chez qui on retrouve une incidence élevée d'IIMC comparée au reste de la population.
- d'arrêter la circulation de la bactérie au sein de la population française et ainsi faire naître une immunité de groupe, permettant de protéger par effet indirect les enfants de moins de 1 an, chez qui on retrouve l'incidence la plus élevée de cas d'IIMC (2/100 000, source : InVS) et qui ne sont pas immunisés de manière directe dans le programme de vaccination tel qu'il a été décidé en France. En effet, il est plus difficile d'immuniser les enfants avant l'âge de 1 an car l'administration du vaccin nécessite alors 3 doses (HAS, 2009) et le calendrier vaccinal est déjà très chargé chez l'enfant

de 2 à 11 mois (Invs, 2012) et l'expérience de vaccination menée au royaume uni révèle une perte quasiment totale des anticorps au bout de 1 an quand l'immunisation a été réalisée selon le schéma à 3 doses avant l'âge de 1 an (Trotter, Gay, and Edmunds, 2005).

Toutes les modélisations de l'efficacité de la vaccination qui ont été faites lors de la mise en place de la campagne de vaccination reposent sur l'obtention d'une couverture vaccinale élevée dans toute la population de rattrapage pour justement profiter de l'effet d'immunité de groupe et les expériences dans les autres pays européens se sont toutes appuyées sur des couvertures vaccinales élevées dans les populations de rattrapage.

Une étude menée 5 ans après le programme d'immunisation au Royaume-Uni montre que la persistance des anticorps sériques dirigés contre le méningocoque C est meilleure chez les enfants vaccinés après l'âge de 10 ans. Cela va donc en faveur des programmes de rattrapage des adolescents car leur vaccination permet de maintenir dans le temps une protection, par l'intermédiaire de l'immunité de groupe des plus jeunes enfants chez qui les anticorps sériques ont disparu (Snape, Kelly, Lewis and al., 2008).

3.1.2.2. La durée de mise en place de la couverture vaccinale

En plus du taux de couverture vaccinale, la durée de mise en place est également importante.

Une étude de phase IV, menée au Royaume-Uni 7 ans après le programme d'immunisation montre que la vitesse de disparition des anticorps est directement proportionnelle à l'âge auquel la vaccination a été pratiquée (Perrett, Kibwana, Jin and al., 2010). Ceci suggère donc que les enfants qui ont été vaccinés jeunes, lors de la mise en place de la recommandation (2010), risquent de ne plus bénéficier d'anticorps sérique bactéricide (donc de ne plus bénéficier de protection individuelle) dans les années à venir et que si au moment où ils ne bénéficient plus de cette protection, une immunité de groupe n'a pas été mise en place, ces enfants seront redevenus totalement vulnérables aux IIMC. La durée de protection à long terme n'est cependant pas établie aujourd'hui et nous n'avons donc pas d'éléments sur ce délai de mise en place (Grimprel, 2010)

A travers ces éléments, nous voyons tout l'intérêt et tous les enjeux qui reposent sur la vaccination des 15-24 ans dans la réussite du programme de vaccination contre le méningocoque C et pour voir, dans les années à venir une diminution de l'incidence des IIMC.

3.1.3. Etat des lieux de la couverture vaccinale vis-à-vis des IIMC chez les 15 – 24 ans

La dernière mesure de la couverture vaccinale des 15-24 ans vis-à-vis du méningocoque C en France s'arrête au 31 décembre 2011. A cette période la couverture vaccinale était de 4,1% pour les 15-24 ans (d'après les données de l'EGB de la cnam). Un chiffre bien en dessous des couvertures vaccinales espérées au moment de la mise en place de la recommandation vaccinale.

La couverture vaccinale tend à diminuer au fur et à mesure que l'on avance dans les âges puisqu'entre 15 et 19 ans, la couverture vaccinale est de 8,3% et elle descend à 2,7% pour les 20-24 ans.

Aucun nouveau relevé de la couverture vaccinale après le 31 décembre 2011 n'a été fait pour les 15-24 ans. Cependant, une baisse des ventes de vaccins anti méningococcique C a été observée après 2010, (baisse de 29 % entre 2010 et 2012 et 17 % entre 2011 et 2012, d'après les données GERS).

3.2. Les raisons de la faible couverture vaccinale

3.2.1. Les 15 à 24 ans, quel suivi médical ?

3.2.1.1. Le suivi médical obligatoire

Cette période de la vie, entre 15 et 24 ans, constitue une véritable charnière, y compris dans le suivi médical. Jusqu'à l'âge de 15 ans, en plus du suivi médical assuré par le médecin généraliste, un suivi obligatoire est organisé par le système scolaire. L'article L. 541-1 du code de l'éducation stipule qu'au cours de leurs sixième, neuvième, douzième et quinzième années, tous les enfants sont obligatoirement soumis à une visite médicale au cours de laquelle un bilan de leur état de santé physique et psychologique est réalisé (ministère de l'éducation, 2013). Ces visites sont notamment l'occasion pour les professionnels de santé qui reçoivent ces adolescents de vérifier leur statut vaccinal.

A partir de l'âge de 16 ans, une visite est programmée au moment de l'entrée dans l'enseignement supérieur et/ ou dans la vie active. Il existe donc un cadre réglementaire dans le suivi médical, au moins jusqu'à l'âge de 15 ans (obligation du code de l'éducation). Après l'âge de 15 ans si le patient quitte le système scolaire, il doit en toute logique rencontrer de nouveau le système médical de manière obligatoire au moment de l'entrée dans la vie active (visite médicale obligatoire). Si le patient poursuit ses études vers l'enseignement supérieur,

une visite médicale obligatoire lors de sa 1ère année d'étude supérieure doit être réalisée. Il existe donc, pendant la période des 15-24 ans au moins un rendez vous obligatoire avec le système de médecine préventive qui doit être l'occasion d'aborder les sujets de prévention.

3.2.1.2. Consultent-ils les médecins généralistes ?

La période de 15 à 24 ans apparaît être la moins propice à la consultation du médecin généraliste. C'est en tout cas un des motifs évoqués par les médecins pour expliquer la couverture vaccinale basse sur cette classe d'âge.

Il existe cependant, entre 15 et 24 ans de nombreux motifs pour consulter un médecin : une maladie bénigne, une demande de certificat de non contre indication à la pratique d'un sport, la prescription de contraceptifs… La question est donc posée de savoir si ces adolescents et jeunes adultes ont des contacts avec un médecin généraliste et si ces contacts sont fréquents.

L'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) a mené, en 2003, une enquête sur le recours aux soins des jeunes de 15 à 24 ans. Il ressort de cette étude qu'en moyenne, ces jeunes consultent 2,4 fois par an un médecin généraliste, avec cependant une forte disparité entre les sexes (les filles consultent en moyenne 2,9 fois par an et les garçons 1,9 fois par an). Cette étude montre également qu'entre 15 et 24 ans, 81,8% des jeunes déclarent avoir consulter au moins une fois un médecin généraliste dans l'année (INSEE, 2003).

Cette étude répond donc à la question et montre que les médecins généralistes voient dans leurs cabinets les jeunes de 15 à 24 ans et qu'ils ont donc la possibilité de leur proposer la vaccination anti méningococcique C. Cependant, le nombre de consultation de cette population reste bien inférieur à la moyenne nationale de 6,9 consultations par an et par habitant (OCDE, 2010).

3.2.2. Les 15 à 24 ans, quel rapport entretiennent-ils avec la vaccination?

3.2.2.1. La vaccination fait elle partie de leurs motifs de consultation?

Une étude menée par le Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES) montre que chez les 11 – 20 ans, le motif le plus fréquent de consultation concerne des troubles somatiques (75% des consultations). Arrive ensuite les consultations pour « *motifs administratifs et sociaux, prévention et contraception* » qui représentent 19% des motifs de consultations. Dans cette catégorie, on retrouve notamment le suivi sportif

(certificat de non contre-indication à un sport), et « *la prévention, notamment les vaccinations qui concernent 5 à 6 % des séances réalisées* » dans cette classe d'âge (CREDES, 2002).

La figure 32, issue de l'étude du CREDES, nous montre que la vaccination est une préoccupation plus importante chez les garçons (6,7% des consultations) que chez les filles (5% des consultations). Cependant, cette différence est peu significative et peut être expliquée par le plus grand nombre de consultation des filles (2,9 consultations par an contre 1,9 pour les garçons) et la part importante occupée par les motifs de contraception chez les adolescentes. D'après cette étude du CREDES, la vaccination reste une préoccupation et un motif de consultation important (4ème motif de consultation) même au moment de l'adolescence. Toutefois, ces chiffres sont à nuancer car cette étude prend en compte les 11-13 ans chez qui un rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, hépatite B ainsi qu'un rappel ROR était recommandé lorsque cette étude à été réalisée (Invs, 2003).

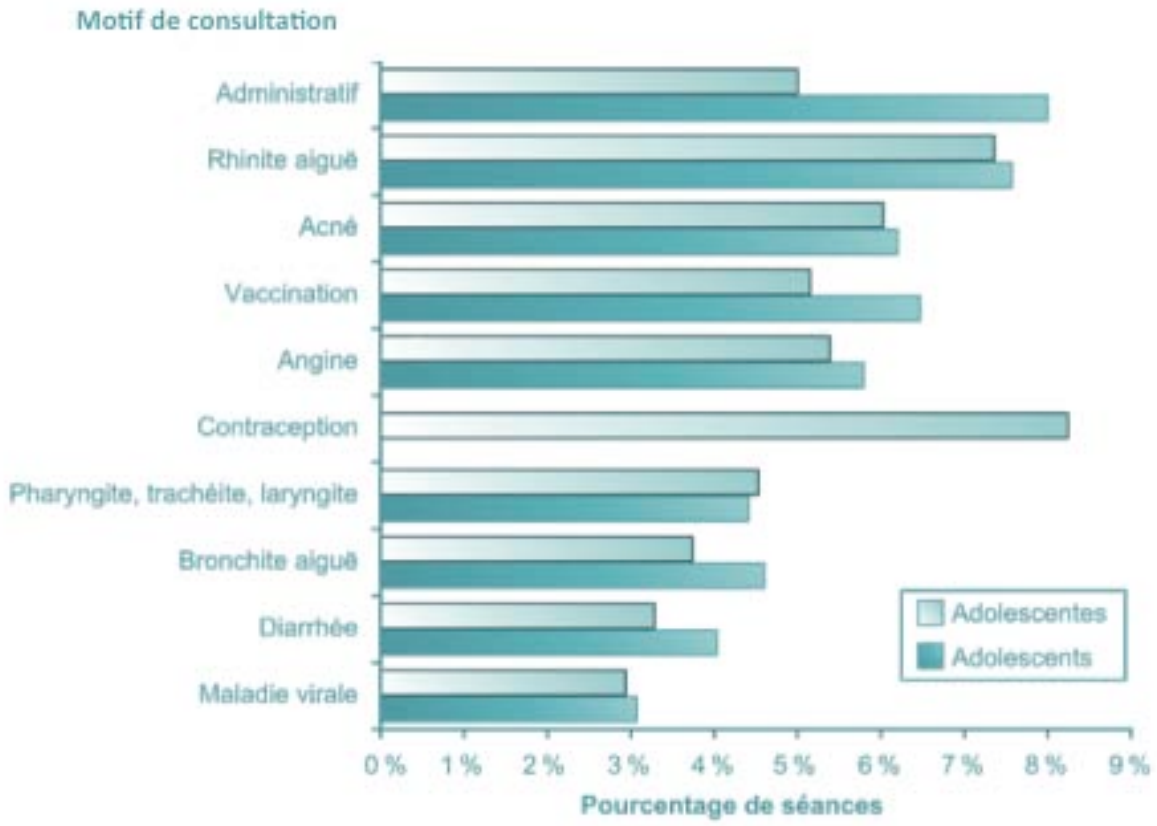


Figure 32 : Les principaux motifs de recours aux médecins généraliste par les 11-20 ans (hors problèmes dentaires et oculaires) (CREDES, 2002)

Une seconde étude, menée par l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML) d'Île de France, auprès de 2990 jeunes âgés de 15 à 20 ans, montre que pour 33% des jeunes de cette classe d'âge la vaccination était l'un des motifs de consultation (URML île de France, 2002).

La différence importante qui peut être observée entre ces 2 études peut être due à 2 éléments identifiés par les auteurs de l'étude : d'une part les disparités régionales, car cette seconde étude a été réalisée uniquement en Île de France et on sait qu'il existe de fortes disparités en terme de vaccinations entre les différentes régions Françaises, et notamment entre le nord et le sud et d'autre part, les données de cette seconde étude ont été récoltées au moment de la rentrée scolaire (du 15 septembre au 15 octobre 2002), et cette période est jugée propice à la vaccination et à son suivi.

Ces 2 études montrent que la vaccination est un motif de consultation non négligeable chez les adolescents au moins jusqu'à l'âge de 20 ans. Cependant, les études n'allant pas au delà de l'âge de 20 ans, nous ne connaissons pas la part représentée par la vaccination dans les motifs de consultation des 21-24 ans.

3.2.2.2. Sont-ils attentifs à leur statut vaccinal ?

Le baromètre de l'INPES, réalisé en 2010, montre que dans la population des 15 à 24 ans, 45% des personnes interrogées sont incapables de dire quel a été le dernier vaccin qui leur a été administré (Inpes, 2013). Ce résultat révèle un réel manque d'attention de cette population à son statut vaccinal. C'est ce qui, selon l'INPES pourrait expliquer les difficultés à atteindre des niveaux de couverture vaccinale satisfaisantes sur ces classes d'âge. Ce fait n'est pas nouveau puisque, déjà lors du baromètre santé 2005, les 15-25 ans étaient 49,7% (contre 19,9% pour le reste de la population) à ne pas pouvoir dire quelle était la nature de leur dernière vaccination alors que pour la majorité d'entre eux (91,8% des 15-19 ans et 74,4% des 20-24 ans), ils avaient reçu leur dernière vaccination moins de 5 ans auparavant (Inpes, 2005).

Ces chiffres témoignent donc d'un réel manque d'attention de cette population face aux questions de vaccination.

3.2.2.3. Sont-ils indépendants face de leurs décisions de vaccination ?

Si l'on en croit Philippe Binder, le sujet de la santé reste extrêmement lié à l'initiative parentale. En effet, il relève qu'à l'âge de 18 ans, 65% des rendez vous chez les médecins généralistes sont pris à l'initiative des parents.

Il montre également que l'influence des parents ne s'arrête pas là puisqu'à 18 ans, les filles sont 51% et les garçons 61% à venir en consultation accompagnés d'au moins un de leurs deux parents (Binder, 2005). Cette implication parentale dans la majorité des cas jusqu'à un âge avancé, montre un manque d'indépendance des jeunes vis-à-vis de leur santé.

Une étude menée en 2002 par l'URML d'Île de France, auprès de 2990 jeunes âgés de 15 à 20 ans montre une influence forte des parents dans la demande de vaccination. En effet, comme le montre la figure 33, les parents sont à l'origine de 47% des demandes de vaccination, l'adolescent, quant à lui, est le demandeur principal dans 31% des cas. Ceci montre donc, une nouvelle fois la présence importante et l'implication parentale dans les décisions de santé et notamment celles qui attraient à la vaccination.

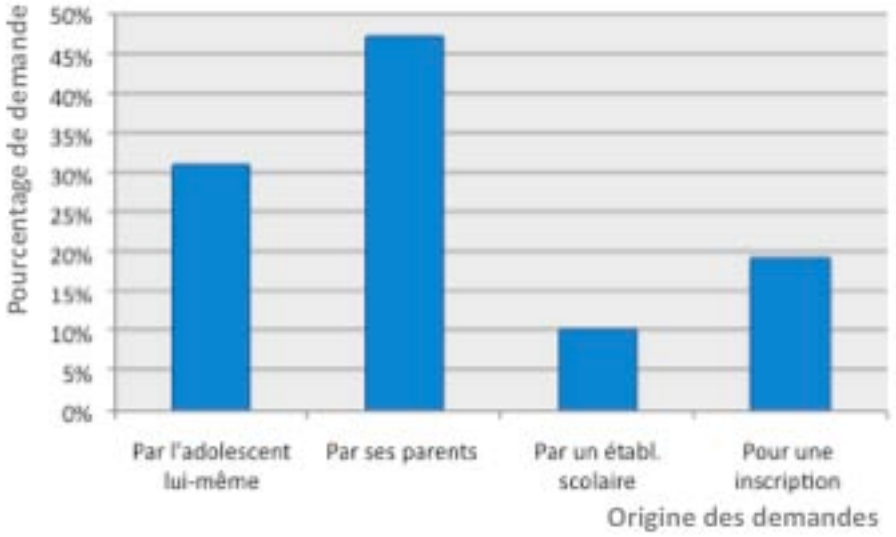


Figure 33 : Origine de la demande de vaccination (d'après les données de l'URML d'Île de France, 2002)

Qu'en est il après l'âge de 20 ans ? Si l'on en croit le médecin Christian Lheritier, vice-président des Bouches-du-Rhône du syndicat des médecins généralistes, il faut souvent accompagner les adolescents et jeunes adultes dans les démarches de vaccination. « *Le plus gros problème c'est que les ''vieux ados ou les jeunes adultes'' quittent le domicile familial sans leur carnet de santé, pour eux ce n'est pas une priorité. Après les adolescents ne sont pas les plus touchés par les problèmes de vaccination, la majorité d'entre eux sont bien suivis pendant leur enfance, les derniers vaccins sont effectués entre 16 et 18 ans (c'est le cas tu tétanos, de la poliomyelite…). C'est donc plus tard, à l'âge de 20 ans que le problème se pose. A cet âge-là ils ont d'autres préoccupations, études, travail, famille… et ne se soucient pas de leurs vaccins.* » (Lhéritier, 2012)

Si l'on en croit ses propos, il y a, aux alentours de 20 ans, au moment où la prise d'indépendance devient plus forte, et au moment où ces populations quittent le domicile familial, un réel problème car les jeunes adultes se désintéressent de leurs vaccinations et sont de moins en moins accompagnés dans ces démarches par leurs parents.

De plus, on peut ajouter à cela que dans le calendrier vaccinal 2013, le dernier rappel DTP fait entre 16 et 18 ans, dont parle le Dr. Lheritier, a été supprimé au profit d'un rappel à 25 ans, (InVS, 2013) ce qui pourrait impacter encore davantage la mauvaise couverture vaccinale entre 15 et 24 ans.

Pour conclure sur ce point, on peut dire que les 15 à 24 ans sont plutôt passifs en ce qui concerne leur santé et notamment leur statut vaccinal. On peut distinguer 2 types de comportements liés à l'âge : entre 15 et 18-20 ans, ils restent en grande partie sous l'influence parentale et sont accompagnés dans leurs démarches de santé, ensuite, après 20 ans l'influence des parents diminue, sans pour autant que ces jeunes adultes ne prennent leur indépendance dans la prise en charge de leur santé.

3.2.3. Les 15 à 24 ans, quelles opinions et connaissances sur la vaccination ?

3.2.3.1. Quelle est leur opinion sur la vaccination ?

L'étude de l'URML Île de France nous montre que 72% des personnes interrogées, appartenant à la classe d'âge des 15-20 ans se disent sensibles à l'intérêt des vaccins. Selon N. Courvoisier, rédactrice de cette étude, la sensibilité envers l'intérêt de la vaccination augmente avec l'âge. Cela nous montre donc que les adolescents et jeunes adultes prennent conscience de l'intérêt de la vaccination.

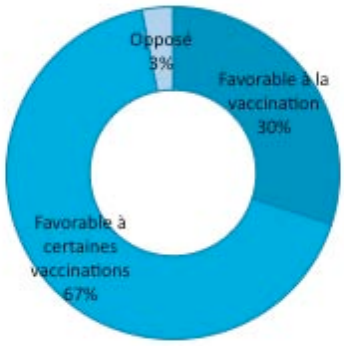


Figure 34 : Opinion des 15-35 ans sur la vaccination (d'après les données BVA, 2012)

La vaccination des jeunes est un problème récurant et qui touche plusieurs vaccins. Les 2 dernières éditions (2012 et 2013) de la semaine de la vaccination se sont par ailleurs focalisées sur cette problématique. Ainsi, à l'occasion de la semaine de la vaccination 2013, une enquête BVA, réalisée pour l'ARS centre, auprès de 2030 jeunes âgés de 15 à 35 ans a été réalisé à propos de leurs opinions sur les vaccinations (figure 34). Ainsi, si une faible proportion de cette population (3% des personnes interrogées) se dit clairement opposée à toute forme de vaccinations, ils sont plus des 2/3 (67% des personnes interrogées) à être favorables à certaines vaccination uniquement. Parmi les raisons qui les poussent à

s'opposer à certaines vaccinations, les personnes interrogées invoquent pour 2/3 d'entre eux le manque d'information sur l'importance de la vaccination et sur la tolérance des vaccins. Ce manque d'information est par ailleurs clairement ressenti car ils sont 31% à penser que les vaccins ne sont pas testés pour s'assurer qu'ils sont sans danger et 20% à dire ne pas connaître le mode de fonctionnement des vaccins (Agence régionale de santé – centre, 2013)

Le baromètre santé de l'INPES, dont est issu la figure 35, montre que la population des 15 – 25 ans reste malgré tout la plus favorable à la vaccination avec des taux d'opinions positives de 94,2% pour les 15-19 ans et 94,8% pour les 20-25 ans (Inpes, 2013).

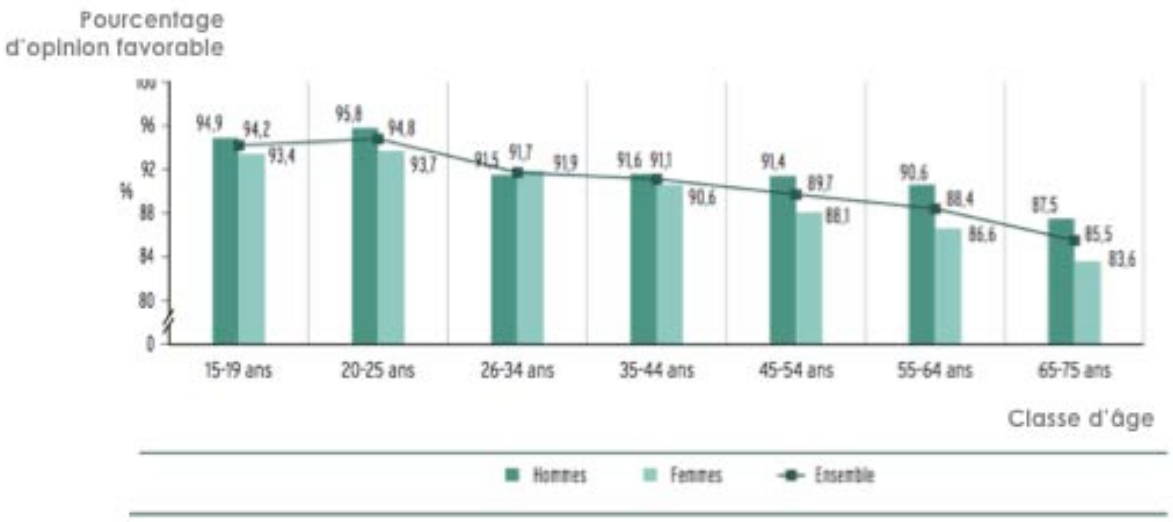


Figure 35 : Taux d'opinion "trés fovarable" et "plutôt favorable" à la vaccination exprimée en fonction de la classe d'âge (Inpes, 2013)

Nous voyons donc à travers ces études que l'adhésion à la vaccination de cette population n'est pas le problème majoritaire qui bloque l'évolution de la couverture vaccinal sur ces classes d'âge. Cependant, les résultats plus contrastés de l'étude BVA, nous poussent à chercher à en savoir plus sur leur niveau d'information.

3.2.3.2. Quel est leur niveau de connaissance sur la vaccination ?

Le baromètre santé de l'Inpes 2010 révèle que les jeunes de 15 à 25 ans font partie de ceux qui se sentent le moins bien informés sur la vaccination. En effet, 38,5% des 15-19 ans et 45,1% des 20-25 ans disent se sentir mal informés sur la vaccination. Ils sont, avec les 26-34 ans (41,3%) les populations qui se sentent les moins bien informés sur la vaccination (Inpes, 2013).

Ces résultats sont cohérents avec l'étude réalisée par BVA qui montrait que le manque d'information était l'une des raisons qui poussait une partie de cette population à se montrer favorable à certaines vaccinations seulement.

3.2.4. Les personnes qui les accompagnent dans leurs décisions de santé

3.2.4.1. L'information et la connaissance de la recommandation vaccinale de leurs parents?

Si l'influence des parents dans les décisions de santé et notamment en ce qui concerne la vaccination a été démontrée surtout chez les plus jeunes, il est intéressant de se poser la question du niveau d'information des parents de ces adolescents.

L'étude vaccinoscopie, réalisée en 2011, auprès de 2250 mères d'enfants de 14 à 16 ans montre que la méningite C représente une préoccupation importante pour ces mères puisqu'elles sont 58,6% à considérer cette vaccination comme indispensable. Compte tenu de la forte implication des parents dans les décisions de santé, nous devrions voir une répercussion de cette forte préoccupation sur la couverture vaccinale. Or si 54,5% des mères de cet échantillon déclarent que leur enfant a reçu au moins une dose de vaccin méningococcique C, elles sont 45,5% à se tromper, après vérification des carnets de santé (Gaudelus, Cohen, Leptit and al., 2011).

On observe donc qu'il existe une certaine confusion chez ces mères au niveau de la vaccination anti méningococcique C et on voit que la recommandation vaccinale est mal connue par cette population. Ce défaut de connaissance est dommageable car les mères, majoritairement favorables à cette vaccination (58,6% la considérant indispensable) pourraient aider à l'amélioration de la couverture vaccinale étant donnée l'influence que les parents ont dans les décisions relatives à la santé.

3.2.4.2. Quel est le rôle du médecin?

- <u>Connait-il la recommandation vaccinale ?</u>

Une étude menée auprès de 200 médecins Lorrains entre le 29 juin et le 28 juillet 2011 montre que 96,5% d'entre eux connaissent la recommandation vaccinale. Cependant, leurs connaissances sur cette recommandation restent assez parcellaires. En effet, 69% d'entre eux connaissaient avec précision l'âge de la vaccination de routine et il étaient 57% à connaître les recommandations liés au rattrapage (Leiritz, 2011)

- Pense-t-il à en parler à ses patients de 15 à 24 ans?

Selon l'étude Vaccinoscopie 2011, la vaccination contre le méningocoque C a été proposée à 35,7% des adolescents entre 14 et 16 ans (Gaudelus, Cohen, Leptit and al., 2011).

Parmi les médecins qui pratiquent cette vaccination 57% ne feraient pas le rattrapage entièrement. Les 3 principales raisons invoquées à ce sujet sont le manque d'habitude et le fait qu'ils n'y pensent pas, l'absence d'adolescents dans leur patientèle et enfin certains s'arrêtent à 16 ou 20 ans, âges qu'ils considèrent être la fin du calendrier vaccinal (Leiritz, 2011).

La tranche d'âge des 15-24 ans est bien particulière, avec ses propres problèmes : expérimentations diverses (drogue, alcool, tabac), premiers rapports intimes, état dépressif... Autant de problèmes qui doivent être abordés par le médecin au cours de la consultation et qui sont rarement l'objet même de la consultation. Ce qui ressort des chiffres précédents est que la vaccination n'est clairement pas une priorité pour les médecins lorsqu'ils voient des adolescents ou jeunes adultes en consultation. L'ensemble des préoccupations pré-citées occupe la majorité des sujets traités au cours d'une consultation, reléguant la vaccination au second plan. Il semble que chez les médecins, il y existe également un manque d'information sur la recommandation et sur ses modalités d'application.

3.2.5. Conclusion sur les raisons de la faible couverture vaccinale chez les 15-24 ans

Les précédentes études qui viennent d'être vues montrent plusieurs éléments très importants pour comprendre les raisons du manque de couverture vaccinale. En premier lieu, un doute a été dissipé sur la consultation des adolescents chez le médecin généralistes puisqu'on voit que la grande majorité des 15-24 ans (81,8%) consulte au moins un généraliste par an et que la moyenne est même à 2,4 rendez vous par an. De plus la vaccination reste un de leur motif de consultation privilégié (entre 6 et 33% des motifs de consultation selon les études).

Cette population se montre également être la plus favorable à la vaccination de manière générale (94,2% et 94 ,8% d'opinions favorables respectivement pour les 15-19 ans et les 20-24 ans). On aurait en effet pu craindre que le moment de l'adolescence soit un moment d'affirmation et de rejet des vaccins, mais les études nous ont montré le contraire.

Cependant, le point qui a été relevé à plusieurs reprises comme pouvant être l'un des motifs principaux de la faible couverture vaccinale est le manque d'information. Ce point s'entend aussi bien au niveau des intéressés eux-mêmes qui se disent « mal informés » (pour 38,5%

des 15-19 ans et 45,1% des 20-25 ans) sur la vaccination. Ces études révèlent également que dans cette classe d'âge, et notamment chez les plus jeunes, l'influence parentale dans les décisions de vaccination est très forte. Et il apparaît que le niveau d'information et de connaissance de ces « parents – décideurs » soit lui aussi faible. Enfin, les études réalisées auprès des médecins montrent également que si la recommandation vaccinale est maîtrisée pour la plupart d'entre eux chez les enfants, c'est loin d'être le cas pour les populations de rattrapage, et notamment les plus âgés. Nous allons donc essayer de voir si une amélioration du niveau d'information (campagne de communication) a un impact sur les couvertures vaccinales des 15-24 ans.

3.3. Les campagnes d'information impactent-elles la couverture vaccinale des 15-24 ans ?

3.3.1. Les différents moyens d'information

Un grand nombre d'outils et de moyen de communication autour de la recommandation vaccinale contre les IIMC ont été développés à la fois par des organismes officiels, mais également par des associations de patient ou encore par l'industrie pharmaceutique.

3.3.1.1. Les organismes officiels

- Le ministère de la santé et l'INPES

Le ministère en charge de la santé, en collaboration avec l'INPES, a mis en place un site d'information sur les infections invasives à méningocoque (tous sérogroupes confondus) intitulé « info-meningocoque.fr ». Ce site informatif est majoritairement destiné au grand public, et on y retrouve des informations sur les infections invasives à méningocoques, leurs traitements et leurs modes de transmission, les symptômes et signes d'alertes ainsi que la conduite à tenir en cas de manifestation clinique.

Une partie consacrée à la vaccination reprend les grandes lignes de la campagne de vaccination contre les IIMC. Ce site consacre également une rubrique aux professionnels de santé et leur fournit la plupart des documents de référence sur les IIMC ainsi que sur la campagne de vaccination.

Le ministère de la santé propose également sur son site internet une rubrique consacrée à la prévention contre les IIMC.

L'INPES a également développé un dépliant, mis à disposition du grand public sur son site internet, www.inpes.sante.fr. Ce document est intitulé « méningites et septicémies à

méningocoque C ; Enfants, jeunes et adultes : la vaccination, un moyen efficace de vous protéger » (annexe 2). C'est un outil informatif qui explique pourquoi les enfants, adolescents et jeunes adultes doivent se protéger contre les IIMC. Il vise clairement à promouvoir la vaccination anti-méningococcique C auprès de l'ensemble des cibles de cette vaccination.
Le ministère en charge de la santé et l'INPES mettent à disposition des professionnels de santé des affichettes et dépliants (annexe 3 et 4) à destination du grand public. Ces outils sont destinés par exemple aux salles d'attente des médecins et reprennent les principaux symptômes et signes d'alertes d'une IIMC, et rappellent les recommandations vaccinales. Ces documents sont l'occasion également pour les patients d'aborder les questions de vaccination avec leur médecin à l'occasion d'une visite et permettent au médecin de faciliter le passage de son message de prévention.

- <u>L'institut National de veille sanitaire</u>

L'InVS propose également sur son site internet un récapitulatif et un aide mémoire sur les IIMC, les principales données épidémiologique sur cette maladie, les principaux textes, circulaires à propos de la pathologie. Ce site est purement informatif, peu tourné vers le grand public, il ne fait pas promotion de la campagne de vaccination contre les IIMC mais informe sur les IIMC de manière générale.

3.3.1.2. Les sites internet généralistes « santé grand public »

Ces sites internet traitent des sujets de santé à destination du grand public. Les 3 principaux sites « santé grand public », en terme de fréquentation, sont santé-AZ.fr, Santé-médecine.net et doctissimo.fr avec respectivement une moyenne de 1,4 , 1,8 et 7,9 millions de visiteurs uniques mensuels (source : Médiamétrie/Netranting pour le Journal du net ; Décembre 2011).
Bien qu'au contenu parfois jugé douteux, ces sites sont des relais d'informations scientifiques auprès du grand public non négligeables comme en témoignent les audiences (moyenne de 16 millions de visiteurs uniques mensuel, tous sites confondus (source : Médiamétrie/Netranting pour le Journal du net ; Décembre 2011)).
Une recherche sur chacun de ces 3 sites avec les mots clés « vaccination + méningocoque + C » nous donne les résultats présentés dans la figure 36. Les articles sont quantifiés comme étant « sur la MenC/IIMC » s'ils apportent des informations sur les IIMC de manière générale (épidémiologie, symptômes, …) et sont quantifiés comme se rapportant à la campagne de vaccination si ils évoquent la recommandation vaccinale de manière détaillée. Certains

articles peuvent être quantifiés comme étant à la fois sur les IIMC et sur la campagne de vaccination s'ils évoquent ces 2 aspects.

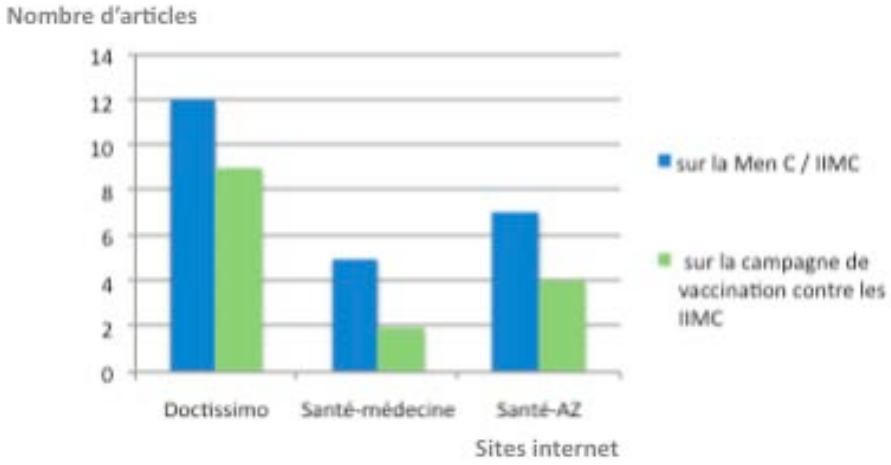


Figure 36 Nombre d'articles publiés sur les 3 principaux sites "santé grand public"

Ces sites internet constituent donc un relai non négligeable de l'information autour des IIMC et de la recommandation vaccinale auprès du grand public.

3.3.1.3. La presse nationale

Elle se fait également le relais, auprès du grand public, des informations sur la campagne de vaccination contre les IIMC. Généralement à la suite d'un cas, en rapport avec l'actualité, la presse nationale consacre quelques articles rappelant les recommandations vaccinales. Cependant, le nombre d'articles consacrés à ce sujet reste très faible.

3.3.1.4. Les professionnels de santé

- Le rôle des professionnels de santé dans l'incitation à se faire vacciner

La place des professionnels de santé dans la décision du patient de se faire vacciner a été l'un des sujets phares de la semaine européenne de la vaccination 2013. A ce titre, l'Inpes rappel que « *les efforts pour informer la population sur les bénéfices de la vaccination et l'importance d'être à jour doivent donc être poursuivis. Le rôle des professionnels de santé est alors primordial*. » (Inpes, 2013).

- Le rôle des médecins

Les médecins ont bien entendu le rôle le plus important dans l'information du patient sur ses vaccinations. 58,3% des personnes interrogées lors du baromètre santé de l'INPES en 2010

déclarent que le médecin (traitant ou autre comme médecin du travail, médecin scolaire…) a été celui qui a décidé ou conseillé leur dernière vaccination ou la dernière vaccination de leurs enfants (Inpes, 2013). Parmi l'ensemble des médecins, le médecin traitant est celui qui est le plus souvent cité, en effet 42% des personnes interrogées disent avoir suivi les conseils et recommandations de leur médecin traitant (Inpes, 2013).

- Le discours du médecin

Le ministère de la santé et l'Inpes ont identifié que le médecin avait un rôle déterminant dans la décision de vaccination (ministère de la santé, 2011).

D'après le dernier baromètre des médecins généralistes de l'Inpes, réalisé en 2009, les médecins généralistes se montrent en grande majorité, favorables à la vaccination. En effet 77% se disent « très favorables » et 21% « plutôt favorables » soit 98% d'opinion positive (Gautier, 2011).

L'étude menée par le réseau de surveillance vaccinoscopie montre l'importance du discours du médecin dans la décision de vaccination contre les IIMC chez les jeunes de 14 à 16 ans. En effet, les adolescents de 14 à 16 ans sont 40,9% à avoir été vaccinés après conseil de leur médecin alors qu'ils ne sont que 7,9% à s'être fait vacciner en l'absence de ce conseil médical. On note donc une différence très importante dans le comportement en fonction du conseil du médecin, mais le chiffre de 59,1% d'adolescents non vaccinés malgré le conseil du médecin pose également question (Gaudelus, Cohen, Leptit and al., 2011).

3.3.1.5. Les autres professionnels de santé

Selon le baromètre Inpes de 2010, dont les résultats sont reportés dans le graphique de la figure 37, les autres professionnels de santé sont largement minoritaires dans l'incitation à la vaccination avec seulement 5% des répondants qui déclarent qu'un autre professionnel de santé à influencer leur choix ou non de se faire vacciner. Regroupé sous le nom « autres professionnels de santé », on retrouve notamment les infirmières, le personnel hospitalier autre que les médecins, les pharmaciens. Leur rôle dans le conseil et l'incitation à la vaccination passe derrière celui de l'entourage et la famille (9%) et le libre arbitre du patient (24%) (Inpes, 2013). On peut donc dire que le médecin joue un rôle central dans le processus de vaccination.

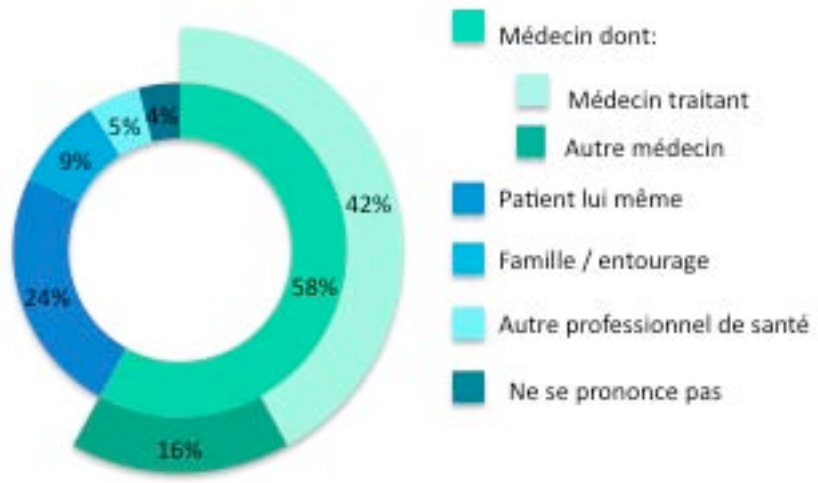


Figure 37: Place des professionnels de santé dans l'incitation à se faire vacciner. (Inpes, 2010)

3.3.1.6. Les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent informer de manière directe le grand public en ce qui concerne certains vaccins. Pour la communication sur les vaccins, on distingue 2 types de campagnes : les campagnes « institutionnelles » qui sont celles menées par les pouvoirs publics et les campagnes « non institutionnelles » qui sont celles menées par les laboratoires pharmaceutiques ou par des groupes privés. En ce qui concerne ces dernières, elles sont réglementées par le code de la santé publique

- <u>Réglementation en terme de publicité auprès du grand public en vigueur pour les vaccins</u>

Jusqu'au 29 décembre 2011, la publicité non institutionnelle était autorisée pour tous les vaccins. « *La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé stipule notamment que les campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du grand public ne sont autorisées que pour les vaccins figurant sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du Haut Conseil de la santé publique.* » (HCSP, 2012). Cette loi est donc venu modifier l'article L.5122-6 du code de la santé publique régissant la publicité autour d'un médicament soumis à prescription.

Le HCSP a émis un avis sur « *une liste de vaccin établie pour des motifs de santé publique* » (code de la santé publique, article L. 5122-6) et un arrêté en date du 28 septembre 2012 est venu fixer cette liste de vaccin, parmi lesquels on retrouve :

- La rougeole, la rubéole, les oreillons.
- Le méningocoque de sérogroupe C.
- La grippe saisonnière.
- La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche.
- La tuberculose.
- Les infections à pneumocoques.

Cet arrêté fixe également de nouvelles règles en terme de présentation des mentions minimales obligatoires que doivent comporter les publicités destinées au grand public.

- <u>La diffusion des publicités auprès du grand public</u>

La diffusion des publicités sur les vaccins peut se faire à travers tous les supports disponibles, c'est-à-dire, sous format papier (presse, poster, dépliant…), sous format audio ou audio-visuel (radio, TV, Cinéma…) ou sous format électronique (encart publicitaire sur un site internet, réseaux sociaux…).

Dans le cadre de la campagne anti-méningococcique, l'ensemble de ces supports a été utilisé par les campagnes « non institutionnelles » afin d'informer et d'alerter le public sur l'existence d'une recommandation vaccinale et sur la gravité des IIMC.

- <u>Les campagnes ciblées pour les 15 – 24 ans.</u>

Face aux couvertures vaccinales très faibles chez les 15 à 24 ans, certaines campagnes de communication autour de la vaccination contre les IIMC ont particulièrement ciblé cette tranche d'âge. Ce fut notamment le cas de la campagne intitulée « Nine C », développée par le laboratoire Pfizer en juin 2011 et qui se déclinait sous la forme d'un film diffusé dans les salles de cinéma et sur les réseaux sociaux. La campagne s'appuyait également sur un site internet dédié, habillé aux couleurs de la campagne et informant sur les situations à risque, les symptômes, et la prévention vaccinale. Des affiches (figure 38) renvoyant à ce site dédié ont également été distribuées et ce visuel a été diffusé dans la presse gratuite et la presse « traditionnelle ». Le but de cette campagne était de mettre en avant les différentes situations qui peuvent comporter un risque

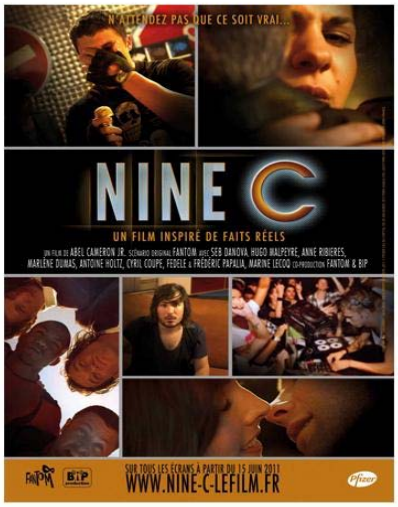


Figure 38: Affiche de la campagne "Nine C" d'information sur la vaccination meningococcique.

de transmission du méningocoque C dans la vie d'un adolescent. La vidéo est donc tournée sous la forme d'une bande annonce dans laquelle on peut voir des jeunes gens jouant au rugby, des personnes en boite de nuit, des étudiants vivant en collocation… c'est ainsi que 9 situations de cas de contact sont illustrées pour faire prendre conscience des situations à risque.

Cette campagne cible clairement les adolescents et jeunes adultes en se servant de leurs codes habituels. Le film est tourné à la manière d'une série policière et accroche avec le slogan « n'attendez pas que ce soit vrai pour vous faire vacciner. »

Cette campagne n'a cependant pas bénéficié d'une audience importante avec seulement 8235 vues pour le spot vidéo sur le site de partage de vidéo « You Tube » (source : You tube, consultation 25/04/13) et une campagne très rapidement arrêtée par Pfizer.

3.3.1.7. Les associations de patients

- Les différentes associations autour des IIMC

Il existe en France plusieurs associations de patients autour des IIMC. La plupart d'entre elles ont été créée par les familles ou les proches des victimes d'IIMC. Certaines associations sont particulièrement actives en France sur le sujet. Parmi elles on retrouve par exemple l'association méningite France - association Audrey, l'association petit ange, l'association Méningite Régis 76, l'association le combat de Nicolas, Handicap Lorenzo…

- Le rôle des associations de patients

Selon les associations, les objectifs poursuivis peuvent être différent, mais d'une manière générale, ces associations ont pour but d'informer le grand public comme le souligne l'association Audrey – Méningites France leur but est « *d'informer le public des signes et symptômes précoces de la maladie et de ses conséquences graves et également de développer une meilleure connaissance de la maladie auprès des personnes qui s'occupent régulièrement d'enfants au sein des écoles, des crèches, des centres de loisirs et même dans des lieux de santé.* » (Association Audrey – méningites France, 2012).

D'autres associations ont pour but « *d'aider à la recherche sur la méningite de type C, d'apporter une aide psychologique aux familles victimes de cette maladie et de financer, une plaquette d'information distribuée auprès des établissements hospitaliers.* » (Association le combat de Nicolas, 2012) comme le précise le président de l'association « le combat de Nicolas ».

Les associations de patients sont donc un relais de l'information auprès du grand public, ils organisent des événements afin de sensibiliser les populations à la maladie et font donc partie intégrante du processus de communication autour de la campagne de vaccination anti-méningococcique.

3.3.1.8. Les acteurs locaux

- Le rôle des agences régionales de santé

Les agences régionales de santé (ARS) ont été créées par l'article 118 de la loi « Hôpital, Santé, Patient, Territoire. » Les ARS regroupent en une seule entité plusieurs organismes chargés des politiques de santé dans les régions et les départements : directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales (DRASS et DDASS), agences régionales de l'hospitalisation (ARH), groupements régionaux de santé publique (GRSP), Unions régionales des caisses d'assurance maladie (URCAM), missions régionales de santé (MRS) et volet hospitalier de l'assurance maladie, composé d'une partie du personnel des caisses régionales d'assurance maladie (CRAM), du régime social des indépendants (RSI), de la Mutualité sociale agricole (MSA), des directions régionales du service médical (DRSM).
Les ARS regroupent donc tous ces acteurs afin de faciliter la mise en place des politiques de santé publique et l'organisation de l'offre de soin. Elles interviennent notamment dans les politiques de prévention en organisant, au niveau régional, les actions de prévention et de santé publique en coordination avec les acteurs institutionnels et les collectivités locales.
Dans le cadre de la campagne de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C, les ARS ont donc un rôle central à jouer. Ce sont elles qui vont organiser localement cette campagne et décider de réaliser des campagnes institutionnelles locales de prévention et d'information sur cette maladie. Ces campagnes sont centrées sur les problématiques locales et sont diffusées uniquement dans la zone géographique couverte par l'ARS concernée. Par exemple, l'ARS de Bretagne a lancé une campagne d'affichage titrée « Infections à méningocoque C, risque plus élevé dans le Finistère. Pour vous protéger, faîtes vous vacciner. » L'ARS de Bretagne a décidé de centrer sa communication sur le Finistère en raison de l'incidence particulièrement élevée dans ce département. L'affiche indique également les centres de vaccinations qui existent dans le Finistère.
D'autres ARS, comme par exemple l'ARS Bourgogne centre sa communication sur la vaccination de toutes les classes d'âge concernées par la recommandation. L'affiche titre « protégeons les jeunes » et montre 4 photographies, une d'un nourrisson, une d'un enfant,

une autre d'un adolescent et enfin une dernière d'un jeune adulte. L'affiche rend plus visuel les différentes populations concernées par la recommandation et le slogan « protégeons les jeunes ». L'expression « les jeunes » insiste bien sur la protection des adolescents et jeunes adultes. Suite à une recrudescence de cas dans le département de la Saône et Loire, l'ARS de Bourgogne a envoyé un courrier à l'ensemble des parents des élèves scolarisés en Saône et Loire afin de les sensibiliser à la vaccination contre les IIMC.

D'autres ARS ne font pas de la vaccination contre les IIMC une de leurs priorités et ne réalisent pas de campagnes d'affichage ou de communication à ce sujet et se contentent d'un article explicatif sur la maladie et sa prévention sur leur site internet.

Les ARS disposent donc, comme nous l'avons vu précédemment à travers ces 3 exemples de différents moyens de communication dans la prévention et l'information sur les politiques de santé publique. Chaque ARS communique comme elle le souhaite sur la prévention contre les IIMC et en fonction des problématiques relevées localement. La communication par la voie de ARS est donc inégalitaire selon les régions, en fonction des priorités définies en terme de prévention et de santé de publique. Cependant, le rôle localisé de ces structures permet de réaliser des campagnes adaptées aux problématiques locales.

- <u>Le rôle de la presse locale</u>

La presse locale réagit à l'actualité autour de la méningite C, comme par exemple les décisions de prévention des ARS. Elle est donc un relais de l'information et peut sensibiliser la population sur la recommandation vaccinale.

Par exemple le Journal de Saône et Loire a consacré un article le 7 février 2013 rappelant les recommandations vaccinales contre les IIMC à la suite de la décision de l'ARS Bourgogne et du rectorat d'envoyer un courrier de sensibilisation à la vaccination contre les IIMC à l'ensemble des parents d'élèves du département de la Saône et Loire.

« Le Télégramme », quotidien breton, a consacré un article à la prévention contre la méningite C le 27 octobre 2012 à la suite de la décision de l'ARS Bretagne d'intensifier la prévention contre les IIMC dans la région du Finistère.

A travers ces 2 exemples, on voit que la presse nationale est un acteur qui joue un rôle de relais dans les actions décidées par les ARS.

Cet acteur peut également réagir, tout comme la presse nationale autour des cas de méningite C. Par exemple, le quotidien « La voix du nord » a consacré un article le 7 février 2013 à la prévention contre les IIMC à la suite de 2 décès survenus dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Ces articles sont l'occasion de rappeler les principaux symptômes et signes d'alertes et d'informer la population sur la recommandation vaccinale.

Les quotidiens et journaux régionaux sont donc une des voies de communication et un des relais des actions menées à l'échelon local et permettent d'informer les populations, notamment dans les régions les plus touchées par les IIMC.

3.3.2. L'impact d'une campagne de communication auprès des 15-24 ans, exemple avec le Finistère

3.3.2.1. Résumé de la situation

Le 4 octobre 2012, le HCSP a été saisi par la DGS suite à une augmentation particulièrement élevée du nombre de cas d'IIMC dans le Finistère. Entre janvier et octobre 2012, 11 cas d'IIMC ont été déclarés dans le département du Finistère (HCSP, 2012).

Le taux d'incidence des IIMC dans le Finistère entre septembre 2011 et septembre 2012 était de 1,23/ 100 000 habitants soit supérieur à l'incidence des infections invasives à méningocoque B et 7,4 fois plus élevés que la moyenne nationale (HCSP, 2012)

La couverture vaccinale dans le département du Finistère était de l'ordre de 21% sur l'ensemble de la population recommandée (3% chez les adolescents et jeunes adultes de 14 à 24 ans, 42% chez les enfants de 1 à 4 ans) (Invs, 2013).

Face à cette situation, le HCSP a décidé :

- qu'une vaccination anti méningococcique C conjuguée soit proposée de manière transitoire dans le Finistère aux nourrissons âgés de 2 à 11 mois
- qu'une campagne d'incitation à la vaccination soit menée sur tout le territoire.
- de renforcer la vaccination des populations de 1 à 24 ans dans le département du Finistère, et recommande notamment d'améliorer la communication sur la campagne de vaccination contre les IIMC auprès des populations concernées (HCSP, 2012).

3.3.2.2. Déroulement de la campagne de communication

Les IIMC sont au centre de l'actualité Finistérienne depuis le début de l'année 2012 et l'ARS de Bretagne a lancé le 25 octobre 2012 un communiqué de presse à la suite de l'avis du HSCP relatif à la vaccination contre les IIMC dans le finstère. Ainsi, un grand nombre d'articles a été publié entre février 2012 et mai 2013 sur les infections invasives à méningocoque C dans différents journaux locaux (le Télégramme, Ouest France)

Suite à la recommandation du HCS, l'ARS Bretagne a mis en place une communication en 2 temps. Dans un premier temps, l'information des différents professionnels de santé sur

l'importance de cette vaccination et sur les recommandations spécifiques au département du Finistère pour les nourrissons de 2 à 11 mois. Ainsi, ce sont les médecins généralistes, pédiatres, professionnels des PMI, centres de vaccination, santé scolaire et universitaire, santé au travail, pharmaciens, infirmiers qui ont été sensibilisés par l'ARS Bretagne, puis, une information du grand public a été mise en place par l'intermédiaire d'une campagne d'affichage, d'abord dans les officines du Finistère ainsi que dans les mairies, puis dans les établissement scolaires Finistériens auprès des parents d'élèves. La communication auprès du grand public s'est faite également par l'intermédiaire d'un article publié sur le site de l'assurance maladie, « améli », et grâce à un courrier adressé par le réseau de la caisse d'allocations familiales aux allocataires.

3.3.2.3. Evaluation de l'impact de la campagne de communication chez les 15 à 24 ans

Les données du réseau Erasme de l'assurance maladie permettent de connaître le nombre de doses de vaccins anti méningococcique C admises au remboursement, mais également d'avoir des informations sur les patients auxquels ces vaccins ont été administrés.

La figure 39 illustre la présentation au remboursement des doses de vaccin anti méningococcique C conjugué pour le département du Finistère par semaine en fonction de la classe d'âge concernée. Les classes d'âge n'étant pas égalitaire en nombre de cohorte d'année de naissance (la classe d'âge des 1 à 4 ans regroupe 4 cohortes d'année de naissance alors que les autres classes d'âge en comptent 5) les données de la figure 39 on été rapportées à une cohorte d'année de naissance pour chaque classe d'âge. On considère ainsi que le nombre de doses présentées au remboursement est identique pour chaque cohorte d'année de naissance au sein d'une même classe d'âge. Ceci permet de comparer l'impact sur les différentes classes d'âge entre elles.

Comme le montre la figure 39, l'impact de la campagne de communication est inversement proportionnelle à l'âge. L'impact a été extrêmement modéré chez les 15-19 ans et est presque inexistant chez les 20-24 ans. Il existe par ailleurs un écart très net entre les 10 – 14 ans (137 doses de vaccin présentées au remboursement par cohorte d'année de naissance en semaine 49) et les 15-19 ans (67 doses de vaccin présentées au remboursement par cohorte d'année de naissance en semaine 49).

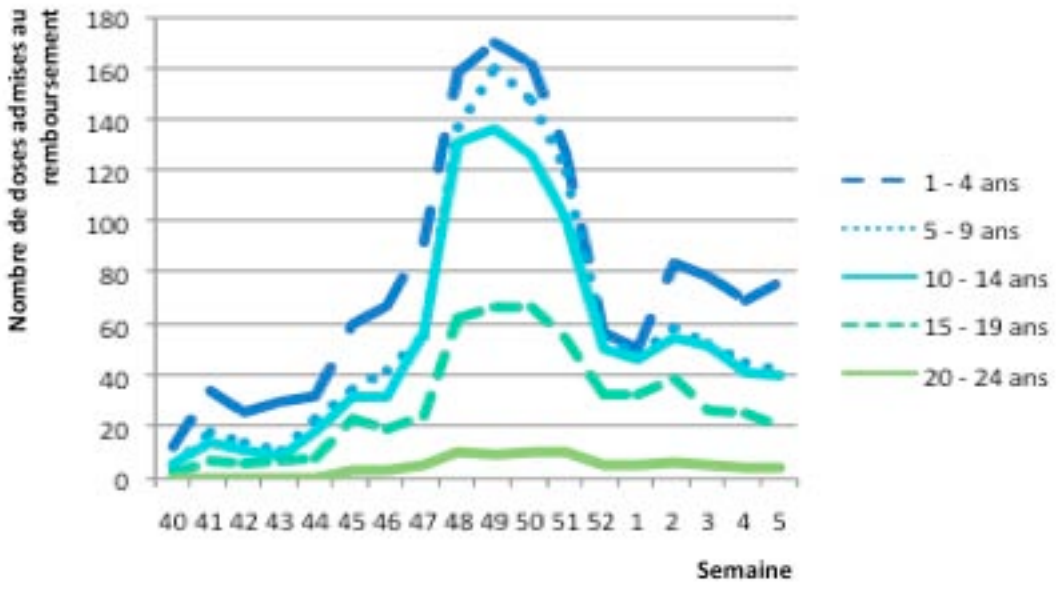


Figure 39 : Nombre de doses de vaccin anti-méningococcique admises par semaine au remboursement pour le département du Finistère entre le 1er octobre 2012 et le 3 février 2013 selon les classes d'âges rapportés à une cohorte d'année de naissance (d'apres les données Erasme ; 2013)

Ceci montre qu'un renforcement de la communication autour de la campagne de vaccination impacte de manière positive les 1- 4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans, mais très peu les 15 à 24 ans.

Conclusion

Lors de la mise en place de la recommandation vaccinale contre les IIMC, les autorités de santé française espéraient obtenir rapidement une couverture vaccinale élevée afin de protéger l'ensemble de la population. Cette stratégie vaccinale devait permettre de protéger de manière directe les individus vaccinés et, grâce à l'action du vaccin sur le portage de la bactérie, de protéger les individus non vaccinés par l'obtention d'une immunité de groupe.

Trois ans après cette recommandation, les couvertures vaccinales contre les IIMC sont encore trop faibles dans toutes les classes d'âge pour espérer la réussite de ce programme. La situation et particulièrement préoccupante chez les 15-24 ans puisque seul 5,5% d'entre eux sont vaccinés.

Comment peut-on expliquer une couverture vaccinale si faible ? Premièrement, il y a un fait : les 15-24 ans consultent moins le médecin généraliste que le reste de la population générale. Cependant, ils ne sont pas totalement absents des cabinets médicaux et les médecins les voient un peu plus de 2 fois par an, et ont donc théoriquement l'occasion de leur proposer la vaccination. Toutefois, ce n'est pas un sujet prioritaire pour le médecin chez cette classe d'âge, en raison du nombre important de sujet à évoquer (alcool, tabac, état dépressif, contraception …) lors des consultations.

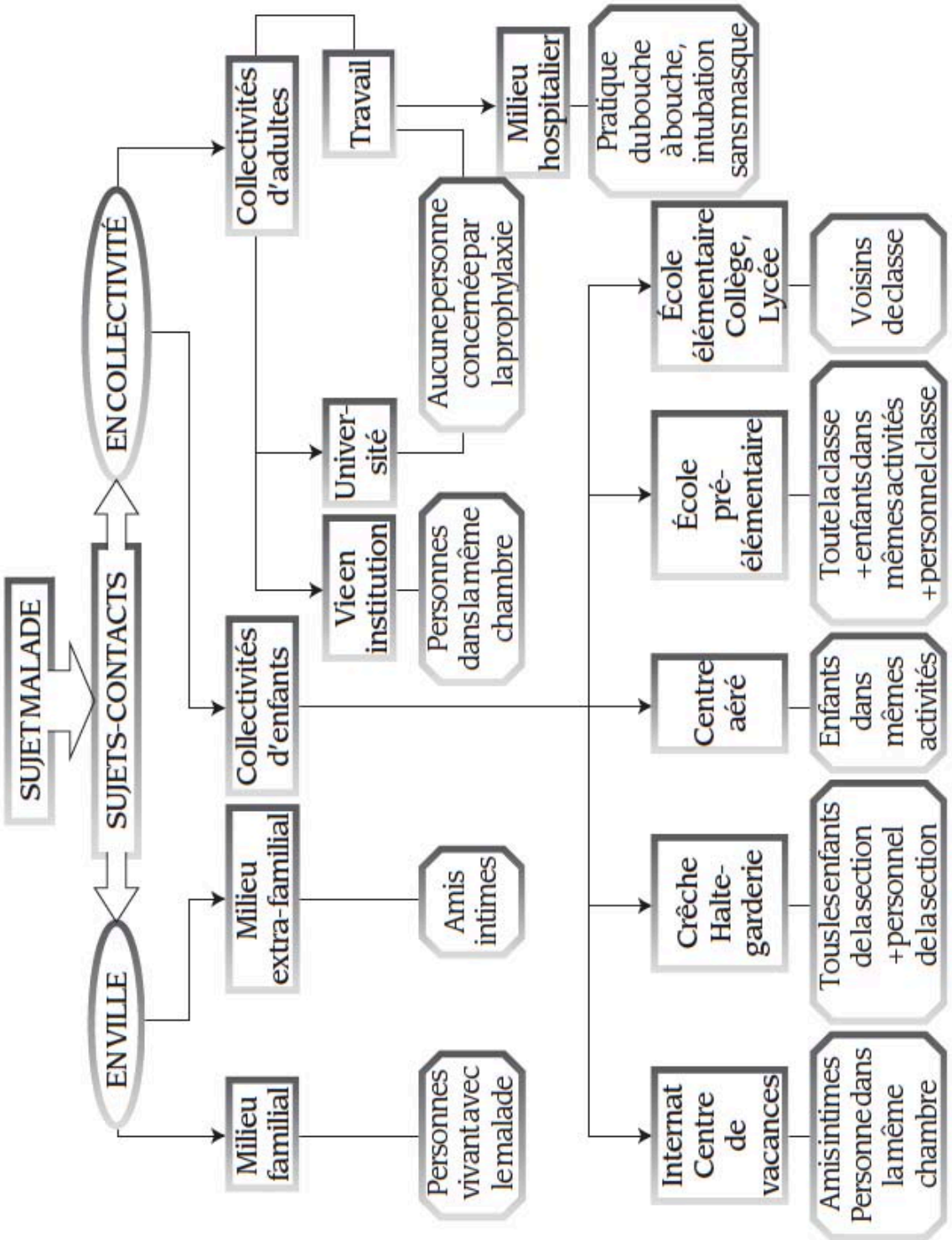
Deuxièmement, les 15-24 ans se montrent peu impliqués dans les décisions de vaccination car ils ont un rapport particulier au temps. Ils leur est difficile de se projeter et d'imaginer se prémunir contre des maladies qui leur semblent abstraites. Ils sont donc peu attentifs aux vaccinations. Ils restent d'ailleurs très influencés par leurs parents sur ces questions. Le problème est que ni eux ni leurs parents ne se disent bien informés sur la vaccination et que le suivi du statut vaccinal par les parents se révèle généralement très approximatif. Cependant les campagnes de communication et d'information semblent avoir peu d'impact sur la couverture vaccinale de ces classes d'âge.

Les 15-24 ans se montrant, dans l'immense majorité, favorable à la vaccination, on peut dire que les questions d'ordre idéologique sur les vaccins n'expliquent pas cette faible couverture vaccinale.

La seule solution qui permettrait une amélioration des couvertures vaccinales est une plus forte mobilisation des médecins auprès des 15-24 ans mais également auprès de leurs parents qui restent des prescripteurs importants chez les jeunes adultes en matière de vaccination.

Annexes

Annexe 1 :



Annexe 2 : (recto)

Annexe 2 : (Verso)

Les infections à méningocoque sont dues à des bactéries, les méningocoques, qui peuvent être présentes dans le fond de la gorge, sans pour autant rendre malade.

Ces bactéries sont très fragiles et ne peuvent se transmettre que par des contacts prolongés et rapprochés, notamment en face à face, par les sécrétions salivaires et respiratoires. Dans certains cas, les méningocoques peuvent provoquer des infections graves, comme la méningite et la septicémie.

Il existe plusieurs types de méningocoques responsables de ces infections graves. En France, les plus fréquents sont les méningocoques B et C.

DES MALADIES QUI PEUVENT ÊTRE TRÈS GRAVES : LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

Le méningocoque peut provoquer des infections dont les formes les plus graves sont :

- **LA MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUE**
  Le méningocoque infecte le liquide et les membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. **La méningite à méningocoque survient chez les jeunes enfants (surtout jusqu'à 4 ans) et chez les adolescents et adultes jeunes.**

- **LA SEPTICÉMIE À MÉNINGOCOQUE**
  Le méningocoque diffuse dans tout l'organisme et provoque une infection généralisée du sang et de différents organes. L'état de santé se dégrade très rapidement et des taches rouges ou violacées peuvent apparaître.

La prise en charge des infections graves à méningocoque doit être très rapide et conduire à appeler en urgence le 15 ou votre médecin traitant.
Pour en savoir plus sur les symptômes, les modes de transmission et les traitements : www.info-meningocoque.fr

LE VACCIN CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C : CE QU'IL FAUT SAVOIR

La vaccination est le moyen le plus efficace pour se protéger des infections à méningocoque C. Le vaccin contre le méningocoque C protège uniquement contre les infections dues au méningocoque C et leurs complications. A ce jour, il n'existe pas de vaccin contre le méningocoque B.

QUI DOIT ÊTRE VACCINÉ ? (Source : Calendrier vaccinal)
Le vaccin contre le méningocoque C est recommandé en France pour tous les enfants, les adolescents et jeunes adultes de l'âge de 1 an à 24 ans inclus, depuis 2010 :

- une seule dose de 1 à 24 ans ;
- trois doses chez le nourrisson entre 2 et 12 mois.

En dehors des rares cas d'allergie à un des composants du vaccin, il n'existe pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse. Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

LE VACCIN EST-IL REMBOURSÉ ?
Le vaccin est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale de 1 à 24 ans inclus.

OÙ SE FAIRE VACCINER ?
Avant l'age de 6 ans, adressez-vous au médecin de votre choix : votre médecin traitant, le pédiatre de votre enfant ou un médecin d'un centre de Protection maternelle et infantile (PMI).
Après l'age de 6 ans, adressez-vous à votre médecin traitant ou à un centre de vaccination public.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES ?
Ces vaccins sont efficaces et bien tolérés.
Aucun effet secondaire n'est observé après la vaccination dans la majorité des cas.
Une douleur ou une rougeur peut apparaître à l'endroit de la piqûre.
Une fièvre passagère, des maux de tête ou des malaises peuvent être constatés.

Annexe 3 (Recto et verso) :

» VACCINS CONTRE LE MENINGOCOQUE

Il existe plusieurs types de méningocoques.

Les plus fréquents en France sont les méningocoques B et C.

Des vaccins sont efficaces contre certains types mais aucun ne protège contre tous les types.

Depuis 2010, le vaccin contre le méningocoque C est recommandé et remboursé chez tous les enfants, adolescents et jeunes adultes de 1 à 24 ans.

Une seule dose de 1 à 24 ans.

Pour plus d'informations, parlez-en à votre médecin, ou rendez-vous sur :
www.info-meningocoque.fr

Comment reconnaître un purpura ?

Les taches rouges ou violacées ne sont pas des boutons. La peau reste lisse.



Pour savoir s'il s'agit d'un purpura, vous pouvez réaliser un test simple :

prenez un verre transparent et pressez le fond du verre sur la tache. Si elle ne disparaît pas, il peut s'agir d'un purpura.



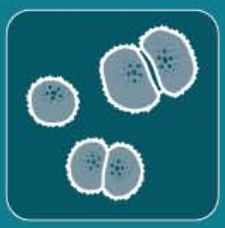
Ce qu'il faut retenir

- **Fièvre mal supportée** et/ou
- **Taches rouges ou violacées** (purpura) n'importe où sur la peau
- **Et surtout, au moindre doute,**

contactez en urgence le 15 ou votre médecin traitant.

Surveillez le malade (y compris la nuit) et n'hésitez pas à rappeler en cas d'aggravation.

Les infections graves (invasives) à méningocoque



Méningites et septicémies à méningocoque
(purpura fulminans)

Comprendre et agir

» COMPRENDRE

Le méningocoque est une bactérie qui peut séjourner dans le fond de la gorge, sans pour autant rendre malade.

Cette bactérie très fragile, qui se transmet difficilement, circule entre les personnes par le biais des sécrétions respiratoires mais en aucun cas par les objets, les animaux ou l'eau.

Le méningocoque peut provoquer deux infections graves, qui peuvent survenir en même temps :

LA MÉNINGITE



Le méningocoque infecte le liquide et les membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière.

LA SEPTICÉMIE À MÉNINGOCOQUE
(dont la forme la plus grave provoque le purpura fulminans)



Le méningocoque se disséminе dans l'ensemble de l'organisme et provoque alors une infection généralisée du sang et de différents organes. L'état de santé se dégrade et des taches rouges ou violacées peuvent apparaître.

» AGIR

Un de ces deux signes doit vous alerter :



1 Une fièvre mal supportée* :
on est abattu(e), on se sent très mal.

Cette fièvre peut être accompagnée de :



- courbatures (surtout dans les jambes)
- mains et pieds froids
- très mauvaise mine (teint gris, bleuté, marbré…)
- vomissements
- violents maux de tête
- gêne à la lumière
- changement de comportement
- somnolence
- raideur de la nuque…

Attention, pour les nourrissons, cette fièvre peut être accompagnée de signes qui sont parfois différents :



- le bébé n'est pas comme d'habitude
- il est grognon, plaintif surtout quand on le prend ou quand on le touche
- il a très mauvaise mine (teint gris, bleuté, marbré…)
- il refuse de s'alimenter
- il est tout mou…

* Très rarement, le nourrisson n'a pas de fièvre. Au contraire, son corps est froid : il est en hypothermie, c'est aussi un signe d'alerte.



2 Une ou plusieurs taches rouges ou violacées (purpura) n'importe où sur la peau

Déshabillez-vous ou déshabillez votre enfant ou votre bébé complètement (enlevez tee-shirts, culottes, couches…) à la recherche de taches rouges ou violacées n'importe où sur la peau.



Si l'un de ces signes d'alerte apparaît, ou au moindre doute, contactez en urgence le 15 ou votre médecin traitant.

Ces infections peuvent avoir un début progressif et un diagnostic difficile pour le médecin. Même après un premier avis médical, **surveillez le malade (y compris la nuit) et n'hésitez pas à consulter de nouveau en urgence**, en cas d'aggravation ou d'apparition de nouveaux signes.

Tous les signes ne sont pas toujours présents ; ils peuvent apparaître parfois lentement et parfois très rapidement.

Annexe 4 :


MÉNINGITES ET SEPTICÉMIES
À MÉNINGOCOQUE
2 signes d'alerte
Une fièvre mal supportée
On n'est pas comme d'habitude, on est abattu(e), on se sent très mal.
Une ou plusieurs taches rouges ou violacées (purpura) n'importe où sur la peau
15
Si l'un de ces signes apparaît, ou au moindre doute, contactez en urgence le 15 ou votre médecin traitant.
Surveillez le malade (y compris la nuit) et n'hésitez pas à rappeler en cas d'aggravation.
Il existe d'autres signes de ces maladies. Pour plus d'informations :
www.info-meningocoque.fr
www.inpes.sante.fr
inpes
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Bibliographie

1 - Abeysuriya, Shivanti. “ Penicillin-resistant *Neisseria meninigitis* bacteraemia.” *CDI* 34, no. 3 (2010): 342-344.

2 - Adarsh, Bhimraj. “Acute community-acquired bacterial meningitis and promptly begin workup and treatment Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review .” *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 79, no. 6 (juin 2012): 393-400.

3 - Agence Régional de Santé Nord Pas de Calais. “Opération de sensibilisation à la vaccination contre la méningite C.” Dossier de presse (2011) : 1-13.

4 - Agence régionale de sante - centre. “point sur la semaine de la vaccination 2013.” (2013).

5 - Alonso, J-M, and MK Taha. “CNR méningocoques; rapport d'activité 2006.” *Rapport d’activité Institut pasteur* (2006) : 7-8.

6 - Attia, J, R Hatala, DJ Cook, and JG Wong. “Does this adult patient have acute meningitis?” *Journal of the American Medical Association* 282, no. 2 (Juillet 2009): 175-181.

7 - Aubel, D, and M Fussenegger. *Precis de bactériologie clinique.* 2e édition. éditions ESKA, (2007) : 687-698

8 - Avery, GT, and WF Gorbel. “Chemoimmunological studies on conjugated carbohydrate proteins.” *J Exp Med* 50 (1929): 533-550.

9 - Balmer, P, R Borrow, and E Miller. “Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK.” *J. Med. Microbiol* 51 (2002): 717–722.

10 - Bernard, Sandrine. “Adhérence de *Neisseria meningitidis* aux cellules endothéliales humaines : rôle du récepteur cellulaire CD147.” Institut Cochin, (2012).

11 - Binder, Philippe. “Comment aborder l’adolescent en médecine générale ?” *La revue du praticien* 55 (2005): 1073-1077.

12 - Bourrillon, A. “Pédiatrie, connaissances et pratique“. 4ème édition. Masson, (2012) : 670-671

13 - Cahn, Quan, Nipa Decroix, and Jean-pierre Bouvet. “Properties of mucosal antibodies.” *Journal de la société de biologie* 195, no. 2 (2001): 119-124.

14 - Carli, P, and B Riou. *Urgences neurochirurgique de l'adulte.* 2ème édition. Arnete, (2004) :725-742.

15 - Code de la santé publique. “Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations. .” *Journal officiel* 224 (septembre 2007).

16 - Comité technique des vaccinations. “Avis du Comité technique des vaccinations du 3 octobre 2002 relatif à l’augmentation de l’incidence des infections invasives à méningocoque de sérogroupe C observée dans le Sud-Ouest de la France .” Avis , Haut Conseil de la santé publique, (2002).
17 - Corazza, jean-louis. “Des formes d’intervention adaptées aux particularités locales : mise en œuvre de la campagne de vaccination anti-meningococique C à Migennes du 4 au 14 avril 2006.” *Colloque « Les campagnes de vaccination contre le méningocoque C en France ».* (2007) : 25-28.
18 - CREDES. “Adolescents : État de santé et recours aux soins .” *Bulettin d'information en économie de la santé*, (mars 2002).
19 - CSHPF. “Avis du 24 mars 2006 relatif à la mise en place d’une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la ville de Migennes dans le département de l’Yonne .” (2006).
20 - CTV. “ Avis du 15 mars 2007 relatif à la mise en place d’une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans le département de la Haute Vienne .” (2007).
21 - CTV. “Avis du 18 janvier 2007 relatif à la mise en place d’une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la commune de Barcelonnette (département des Alpes de Haute Provence) .” (2007).
22 - De Gans, Jan, and Diederik van de Beek. “Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis.” *Engl J Med* , (novembre 2002): 1549-1556.
23 - De Roquefeuil, L, A Studer, A Neumann, and Y Merlière. “L’échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites.” *Pratiques et Organisation des Soins* 40, no. 3 (Juillet 2009): 213-223.
24 - Deghmane, Ala-Eddine. “Bactériologie et physiopathologie des infections invasives à méningocoque.” Unité Postulante des Infections Bactériennes Invasives, Institut Pasteur, (2011).
25 - Deghmane, Ala-Eddine, Isabelle Parent du Chatelet, Marek Szatanik, and et al. “Emergence of New Virulent *Neisseria meningitidis* Serogroup C Sequence Type 11 Isolates in France.” *JID* 202 (Juillet 2010): 247-250.
26 - Dellicour S, and Greenwood B. “Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci.” *Trop Med Int Health.* 12, no. 12 (décembre 2007): 1409-1421.
27 - Devraux benoit, Xavier Lenne, Dieter Van Cauteren, Isabelle Parent, and Daniel Levy-Bruhl. “Analyse cout/ efficacité de la vaccination contre les infections invasives à

méningocoques de type C (IIMC).” Groupe de travail "vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C", (2009).
28 - DGS. “Communication : un élément indispensable à la réussite de la campagne ; à propos de l’expérience de Migennes du 4 au 14 avril 2006.” *les campagnes de vaccination contre le méningocoque en France; Décision, mise en œuvre et impact.* (2007) : 34-49.
29 - Dillon, J.R, KH Yei, M Pauzé, and KH Yeung. “Spread of Penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *N. meningitdis*.” *The Lancet* 321 (1989): 779-781.
30 - Estabrook, M, J Griffiss, and G Jarvis. “Sialylation of *Neisseria meningitidis* lipooligosaccharide inhibits serum bactericidal activity by masking lacto-N-neotetraose.” *Infection and immunity* 65, no. 11 (Novembre 1997): 4436–4444.
31 - European Centre for Disease Prevention and Control. “External quality assessment scheme 2011 for Neisseria meningitidis“. ECDC. (2013).
32 - European Disease Awareness Barometer. “% mothers of daughters 9-17 years old among 5 main European countries (Belgium, Germany, France, Italy, Spain).” (2007).
33 - Fabry, Patrick. “Infection à méningocoque C - Témoignages.” *Panorama du médecin*, (février 2013) : 12-13.
34 - Fauchère, Jean-louis, and Jean-Loup Avril. “Les cocci à Gram négatif de la famille des Neisseriaceae.” In *Bactériologie médicale et générale*. Ellipses, (2002) : 229-35
35 - García-Ojeda, Pablo, Martha Monser, Leonard Rubinstein, Harold Jennings, and Kathryn Stein. “Murine Immune Response to *Neisseria meningitidis* Group C Capsular Polysaccharide: Analysis of Monoclonal Antibodies Generated in Response to a Thymus-Independent Antigen and a Thymus-Dependent Toxoid Conjugate Vaccine.” *Infect Immun.* 68, no. 1 (Janvier 2000): 239-246.
36 - Garnier, François, Marie Ploy, and Francois Denis. “Cocci à Gram négatif.” In *Bactériologie médicale, techniques usuelles*. Elsevier Masson, (2007) : 321-30
37 - Gaudelus, J. *Vaccinologie.* Doin éditeur, (2008) : 110-121.
38 - Gaudelus, J, R Cohen, H Leptit, and M Le Danvic. “Vaccinoscopie: couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C.” *médecine et enfance* 31, no. 5 (2011): 205-208.
39 - Gautier, A. “Barométre santé médecins généralistes 2009. .” Inpes, (2011) : 266-268.
40 - Gotschlich, Emil, Irving Goldschneider, and Malcom Artenstein. “Human immunity to the meningococus- Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysacharrides in human volounters.” *JEM* (1969): 1367-1384 .

41 – Greeff S, Ruijs H, Timen A, Van Deurren M, De Vries M, De Melker H, Spanjaard L, and Dankert J. “First effects of meningococcal C vaccination campaign in the Netherlands.” *Euro Surveill.* 7, no. 30 (2003): 2264-2265.
42 - Grimprel, Emmanuel. “Expérience de la vaccination MenC en Europe .” *mt pédiatrie* 13 , no. 2 (mars-avril 2010): 151-155.
43 - Guthmann, JP, L Fonteneau, and D. Lévy-Bruhl. “ Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles.” *Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire* , (2012): 98.
44 - HAS. “Avis de la comission de la transparence 21 octobre 2009.” Avis, Comission de la transparence, (2009) : 7-9.
45 - Haut conseil de la santé publique. “Avis du 12 juillet 2012 relatif à l’utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués .” Avis, Comission specialisee maladies transmissibles , (2012).
46 - Haute autorité de santé. “Avis du 4 mars 2009 concernant les Vaccin méningococcique polyosidique des groupes A, C, Y, W135 .” Avis de la comission de transparence, (2009).
47 - HCSP. “Avis du 12 juillet 2012 relatif à l’utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués .” (2012) : 8-12
48 - HCSP. “Avis du 16 février 2012 relatif à la liste des vaccins pouvant faire l’objet de campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du grand public .” (2012) :12-18
49 - HCSP. “Avis du 19 octobre 2012 relatif à la vaccination contre le méningocoque du sérogroupe C au vu de la situation épidémiologique du Finistère .” (2012) : 3-20
50 - HCSP. “avis du 21 décembre 2012 relatif à la simplification du calendrier vaccinal.” (2012) :2-18
51 - HCSP. “Avis du 26 juin 2009 relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C .” (2009) :10-15
52 - HCSP. “Rapport du groupe de travail sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C.” Commission spécifique maladie transmissible - Comité technique des vaccinations, Haut conseil de santé publique, (2009) : 17-19.
53 - Hubert, B., L. Watier, P. Garnerin, and S Richardson. “Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. .” *J Infect Dis* , no. 166 (1992): 542-545.
54 - INPES. “Baromètre santé 2005.” (2005).

55 - INPES. « Baromètre santé 2010 ». (2013).
56 - INPES. “Du 20 au 27 avril 2013 semaine européenne de la vaccination une occasion pour aborder le sujet de la vaccination avec les patients et mettre à jour leurs vaccins .” (2013).
57 - INPES. « Guides des vaccination 2012 ». Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations, (2012).
58 - INSEE. “Enquête décennale santé 2003 .” (2003).
59 - Institut Pasteur . “Rapports d'activité 2004.” unité *Neisseria*, (2004).
60 - Invs. “bulletin épidémiologique hebdomadaire n°6.” (2003).
61 - Invs. “Caractéristiques de la résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques .” Centre national de réferencement des méningocoques, (2010).
62 - Invs. “Estimation de la couverture vaccinale contre le méningocoque C chez les personnes âgées de 1 à 24 ans à partir des données agrégées de remboursement .” *Bulletin épidémilogique hebdomadaire* 8-9 (mars 2013): 83-85.
63 - Invs. “Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l’avis du Haut conseil de la santé publique.” *Bulletin épidémiologique hébdomadaire* 14 (Avril 2010): 127-130.
64 - Invs. “Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l’avis du Haut Conseil de la santé publique.” *Bulletin épidémiologique hébdomadaire (beh)* 14-15 (Avril 2012): 168-170.
65 - Invs. “Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l’avis du Haut Conseil de la santé publique.” *bulettin épidémiologique hébdomadaire* 14 (avril 2013): 129-158.
66 - Janeway, Murphy, Walport, and Travers. *Immunobiologie.* 3ème édition. De Boeck université, (2009) : 479-502
67 - Jean-Michel Doki-Thonon. “méningocoque C. Objectif : 80% de vaccinés bretons !” *Le Télégramme*, (avril 2013).
68 - Jelfs, J, R Munro, F.E Ashto, and D.A. Caugant. “Genetic characterization of a new variant within the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* associated with outbreaks in various parts of the world.” *Epidemiol Infect* 125 (2000): 285-298.
69 - Kanegaye, John, and Peyman Soliemanzadeh. “Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: Defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens After Parenteral Antibiotic Pretreatment .” *Pediatrics* 108, no. 5 (Novembre 2001): 1169-1174.

70 - Kriz, P, J Vlckova, and M. Bobak. “Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic.” *Epidemiol Infect* 115 (1995): 411-418.
71 - Laboratoire Multimédia Médical. “Méningites infectieuses et méningo-encéphalites chez l'enfant et chez l'adulte.” cours internat, Faculté de médecine Lyon sud, (2006).
72 - Larrauri, A, R Cano, M Garcia, and S Mateo. “Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. .” *Vaccine* 23 (2005): 4097–4100.
73 - Leiritz, Jean-Charles. “Evaluation de la connaissance et de la mise en pratique de la vaccination anti méningococcique en Lorraine.” (2011).
74 - Maiden, Martin, and & al. “Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity.” *J Infect Dis.* 197, no. 5 (2008): 737-743.
75 - Ministère de la santé. “CIRCULAIRE N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque .” Circulaire, Maladie transmissible et politique vaccinale, Direction générale de la Santé, (2006).
76 - Ministère de la santé. “INSTRUCTION N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.” Direction générale de la santé, Ministère du travail, de l’emploi et de la santé, (2011).
77 - Ministère de la santé. “Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique relative à la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C.” (2008).
78 - Ministère de l'education. “code de la santé publique.” (2013).
79 - Moore, P.S., et al. “ Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis.” *Jama* , no. 264 (1990): 1271-1275 .
80 - Mulks, M, A Plaut, H Feldman, and B Frangione. “IgA proteases of 2 distincts specificities are realesed by N. meningitidis.” *The journal of experimental medicine* (septembre 1980): 1442-1447.
81 - Nassif, Xavier. “physiopathologie des infections méningocociques.” *Mt pédiatrie* 5, no. 5 (Octobre 2002): 187-190.
82 - Nicolas, Jean-François, and Jean Thivolet. *Immunologie clinique et allergologie.* John Libbey Eurotext, (2003) : 327-336
83 - OMS. “le point sur les épidémies.” *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 40, no. 77 (Octobre 2002): 329-40.
84 - OMS. “Techniques de Laboratoire pour le Diagnostic des Méningites à *Neisseria meningitidis*, Streptococcus pneumonia et Haemophilus influenzae.” (2002).

85 - Parent, Isabelle. “Les infections invasives à méningocoques en France en 2005.” *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, no. 49 (2006): 383-387.
86 - Parija, Subash Chandra. “Bacteriology Nesseiria.” In *Text book of microbiology & immunology*. Elsevier, (2009) : 278-285
87 - Pebret, François. *Maladies infectieuses, toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales et paramédicales.* Editions heures de France, (2003) : 342-347
88 - Perrett KP, E Kibwana, C Jin, TM John, LM Yu, R Borrow, N Curtis, AJ Pollard. “Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999-2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial.” *Clin Infect Dis.* 50, no. 12 (juin 2010): 1601-1610.
89 - Picherot, Georges. *Santé, prévention, vaccination de l’adolescence Comprendre les jeunes et mieux les informer.* dossier de presse, Sanofi Pasteur Msd, (2012).
90 - Plant, laura, Johanna Sunqvist, Susu Zugahier, and Lena Lökvist. “Lipooligosaccharide Structure Contributes to Multiple Steps in the Virulence of *Neisseria meningitidis*.” *Infection and immunity* (American society of Microbiology) 74, no. 2 (fevrier 2006): 1360-1367.
91 - Pron, B, M Taha, and C Rambaud. “Interaction of *Neisseria meningitidis* with the components of the blood-brain barrier correlates with an increased expression of PilC.” *Infection diesease* 176 (1997): 1285-1292.
92 - Rameix-Welti, MA, Zarantonelli, ML, Giorgini, D, Ruckly, C, Marasescu, M, van der Werf, S, Alonso, JM, Naffakh, N, Taha, MK. “Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules.” *Infect Immun.* 9, no. 77 (septembre 2009): 3588-3595.
93 - Roitt, Brostoff, and Male. *Immunologie - aide mémoire illustré*. Editions De boeck, (2002).
94 - Schneerson, R, Barrera, O, Sutton, A, Robbins, JB. “Preparation, characterization and immunogenicity of Haemophilus influenza type b polysaccharide-protein conjugates“. *The journal of expérimental médecine.*152. (1980) : 361-375
95 - Snape, MD, DF Kelly, S Lewis, and Al. “Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study.” *BMJ* , (2008): 1487-1488.
96 - Société des pathologies infectieuses de langue Française. “Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires.” *17e conference de consensus en prise en charge thérapeutique.* (2008).

97 - Stalh, JP, and O Rougeaux. “Vaccin anti-ménigococcique en France.” cours dispensé à la faculté de médecine - Grenoble, (2007).
98 - Swartley, J and Marfin, A. “Capsule switching of *Neisseria meningitidis*.” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94, no. 1 (Janvier 1997): 271–276.
99 - Taha, MK, and AE Deghmane. “Vaccins anti-méningococciques et développement des vaccins contre le méningocoque B.” *Mt pédiatrie* 13, no. 2 (mars-avril 2010): 156-160.
100 - Trotter, Caroline, and John Edmunds. “Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales.” *BMJ.* 324, no. 7341 (Avril 2002): 809-812.
101 - Trotter, Caroline, and Mary Ramsey. “Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines.” *FEMS Microbiol Rev* 31 (2007): 101-107.
102 - Trotter, Caroline, Nigel Gay, and John Edmunds. “Dynamic Models of Meningococcal Carriage, Disease, and the Impact of Serogroup C Conjugate Vaccination.” *American Journal of Epidemiology* 162, no. 1 (février 2005): 89–100.
103 - Trotter, CL, AJ Fox, ME Ramsay, and et al. . “Fatal outcome from meningococcal disease an association with meningococcal phenotype but not with reduced susceptibility to benzylpenicillin.” *Journal of Medical Microbiology* 51, no. 10 (Octobre 2002): 855-860.
104 - Trotter, CL, ME Ramsay, S Gray, A Fox, and E Kaczmarski. “No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. .” *Lancet Infect Dis* 6 (2006): 616–617.
105 - Trotter, CL, NJ Andrews, EB Kaczmarski, E Miller, and ME. Ramsay. “Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.” *Lancet* 364 (2004): 365-367.
106 - URML Île de France. “enquête sur le suivi des vaccinations des 15 - 20 ans.” (2002).
107 - Van de Beek, Diederik, Jan de Gans, Lodewijk Spanjaard, Martijn Weisfelt, Johannes B. Reitsma, and Marinus Vermeulen. “Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis.” *The New England journal of Medecine* 351 (Octobre 2004): 1849-1859.
108 - Van Melkebeke, Eric. “Infection à méningocoque C - Témoignages.” *panorama du médecin*, (février 2013) : 20-21
109 - Vaubourdolle, Michel. *Infectiologie.* 3ème édition. Vol. 3. Walters Kluwer, (2007) :643-648

110 - Weintraub, Andrej. *Immunology of bacterial polysaccharide antigens.* Elsevier, (2003) : 121-124

111 - Zarantonelli, ML, M Lancellotti, AE Deghmane, and et al. “Hyperinvasive genotypes of *Neisseria meningitidis* in France.” *Clinical Micribiol Infect* 14 (2008): 467-472.

Webographie

112 - ARS. *présentation générale des ARS*. http://www.ars.sante.fr/Presentation-generale.89790.0.html (Pages consultées le 8 mai 2013).

113 - Association Audrey - Méningite France. *Objectifs.* http://www.asso-audrey.org/pageLibre0001003b.html (Pages consultées le 12 mai 2013).

114 - Association le combat de Nicolas . *présentation de l'association.* http://associations.sud-gresivaudan.org/associations/le-combat-de-nicolas/3004-annuaire.htm (Pages consultées le 12 mai 2013).

115 - Gaudelus, J, L De Pontual, and E Grimprel. "Vaccination contre le méningocoque C." *pediatrie.com.* http://www.jppediatrie.com/pdf/livre-2009/Article17_Gaudelus.pdf (Pages consultées le 28 novembre 2012).

116 - Inrs. "*Neisseria meningitidis* : agent de l'infection invasive à méningocoque." *Inrs.* http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCMENINGOCOQUE (Pages consultées le 21 novembre 2012).

117 - Invs. *Base de données des infections invasives à méningocoques.* http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/default.htm (Pages consultées le 23 novembre 2012).

118 - Lhéritier, Christian. "Majeur et vacciné ?" http://www.sante13.fr/actualites/majeur-et-vaccine (Pages consultées le 11 mai 2013).

119 - Ministère de la santé; Inpes. "Les infections graves (invasives) à méningocoque." *Info-méningocoque, méningites et sépticémies à méningocoques.* http://www.info-meningocoque.fr/infections-graves-a-meningocoques.html (Pages consultées le 21 novembre 2012).

120 - Ministère de la santé; inpes. "Les symptômes des infections à méningocoque." *info-méningocoques.* http://www.info-meningocoque.fr/symptomes-des-infections.html. (pages consultées le 18 novembre 2012).

121 - Morand, P, Nassif, X. microbe-edu. Espace professionel, DES Microbiologie médicale. http://www.microbe-edu.org/professionel/Neisseriades/neisseria.html. (pages consultées le 16 septembre 2012).

122 - OMS. *Aide mémoire: Méningites à méningocoques.* http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/index.html. (pages consultées le 16 avril 2013).
123 - Vidal. (2013). Vidal.fr *Monographie*. http://www.vidal.fr/Medicament/neisvac-63699.htm. (pages consultées le 12 avril 2013).

N° d'identification :

TITRE

INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOCOQUE C EN FRANCE : ANALYSE DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES 15-24 ANS SUITE AUX NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE 2010.

Thèse soutenue le 20 décembre 2013
Par Mark FONDERFLICK

RESUME :

En 2010, le haut conseil de la santé publique a pris la décision de recommander la vaccination contre les infections invasives à méningocoques C. Pour fonctionner, la stratégie nécessite l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée dans l'ensemble de la population ciblée (1 à 24 ans). 3 ans après sa mise en place, les couvertures vaccinales obtenues chez les 15-24 ans sont encore trop faibles (5,5%) pour obtenir une immunité de groupe. Pourtant, les résultats d'une étude menée par l'INSEE montre que les 15-24 ans consultent un médecin généraliste en moyenne 2,4 fois par an et d'après le CREDES, la vaccination fait partie des principales motivations de ces visites. De plus cette population se montre en grande partie favorable à la vaccination. Toutefois, le manque d'indépendance face à ces questions de vaccination , le manque d'information des adolescents, des parents de ces adolescents et des médecins bloquent certainement la progression de la couverture vaccinale. L'expérience à grande échelle, menée dans le département du Finistère, mobilisant l'ensemble des moyens d'information disponible ainsi que les acteurs de santé, dans un contexte de nombre élevé de cas n'a pas montré d'impact majeurs sur l'évolution de la couverture vaccinales sur les classes d'âge pré-cités.

MOTS CLES : VACCINATION, INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE C, MENINGITE C, MENINGOCOQUE C, COUVERTURE VACCINALE.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
CHRISTOPHE GANTZER		Expérimentale ☐ Bibliographique X Thème ☐

Thèmes		
	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20 décembre 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Mark FONDERFLICK

Sujet : INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES C EN FRANCE : ANALYSE DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES 15-24 ANS SUITE AUX NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE 2010

Jury :

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur de microbiologie
Directeur : M. Christophe GANTZER, Professeur de microbiologie
Juges :
- M. Vincent LABAEYE, Chef de gammes vaccins laboratoire BAXTER
- M. Hervé WEISBECKER, Pharmacien titulaire officine
- M. Grégory RONDELOT, Pharmacien hospitalier CH de Mercy

Vu,

Nancy, le 3 décembre 2013

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 3.12.13

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 19.12.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6721.