UNIVERSITE BORDEAUX II VICTOR SEGALEN
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n°140

Hyperendémie d'infection invasive à méningocoque B : description de la série de cas de la souche B:14 P:1-7,16 dans le Béarn et état des lieux à un an du plan de vaccination ciblée.

Thèse pour l'obtention du **DIPLOME d'ETAT** de **DOCTEUR** en **MEDECINE**.

Présentée et soutenue publiquement le 13/11/2014 par

Justine Roux

née le 28/07/1987 à St Michel d'Entraygues

Directeur de thèse : **Dr Cabasson Sébastien**

Membres du jury :

Président du jury : **Pr Floret Daniel**, PU-PH.

Membre du jury : **Pr Neau Didier**, PU-PH.

Membre du jury : **Dr Lehours Philippe**, MCU-PH.

Membre du jury : **Dr Sarlangue Jean**, PH.

UNIVERSITE BORDEAUX II VICTOR SEGALEN
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n°140

Hyperendémie d'infection invasive à méningocoque B : description de la série de cas de la souche B:14 P:1-7,16 dans le Béarn et état des lieux à un an du plan de vaccination ciblée.

Thèse pour l'obtention du **DIPLOME d'ETAT** de **DOCTEUR** en **MEDECINE**.

Présentée et soutenue publiquement le 13/11/2014 par

Justine Roux

née le 28/07/1987 à St Michel d'Entraygues

Directeur de thèse : **Dr Cabasson Sébastien**

Membres du jury :

Président du jury : **Pr Floret Daniel**, PU-PH.

Membre du jury : **Pr Neau Didier**, PU-PH.

Membre du jury : **Dr Lehours Philippe**, MCU-PH.

Membre du jury : **Dr Sarlangue Jean**, PH.

Index

Glossaire d'abréviations 4

Introduction 5

I. Microbiologie et Epidémiologie 6

1. Le méningocoque : bactériologie et manifestations cliniques 6

a) Bactériologie 6

b) Variabilité du méningocoque 8

c) Physiopathologie de l'infection invasive à méningocoque 9

d) Manifestations cliniques 12

2. Epidémiologie 14

a) Incidence et Mortalité 14

b) Facteurs de risque 17

c) Système de surveillance en France 17

3. Etat actuel de la vaccinologie 19

a) Les vaccins OMV 19

b) Exemple du MenBvac® en Norvège et en France 21

c) Les vaccins recombinants 22

d) Etudes sur le portage asymptomatique 26

II. Description de la série de cas ayant mené à la vaccination **27**

1. Chronologie de l'épidémie et mise en place du protocole vaccinal 27

2. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de la série de cas 31

a) Matériel et Méthodes 31

b) Résultats 32

3.Adhésion vaccinale de la population cible 38

III. Discussion **41**

1. Sur la série de cas ayant conduit à la vaccination 41

2. Nouveaux cas postérieurs à la mise en place de la vaccination 43

3. Cas possibles liés à l'épidémie 47

4. Résultats de la campagne vaccinale 48

IV. Ouverture : les perspectives de vaccination **57**

Conclusion **59**

Références bibliographiques **60**

Annexes **65**

1. Cartes géographiques des Pyrénées-Atlantiques et du Béarn
2. Frise chronologique des cas d'IIM B:14:P1,7-16 dans les Pyrénées-Atlantiques entre 2012 et 2014
3. Supports de communication

Résumé **72**

Abréviations :

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

BHM: Barrière Hémato-Méningée

Cire : Cellule de l'INVS en région

CNR : Centre National de Référence

DO : Déclaration Obligatoire

DGS : Direction Générale de la Santé

fHbp : factor H binding protein

GNA : Genome-derived Neisserial Antigen

HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique

hSBA: human Serum Bactericidal Antibody

IIM : Infection Invasive à Méningocoque

IL-1: InterLeukine 1

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LOS: Lipo Oligo Saccharide

MLST : Multi Locus Sequence Typing

NCAM: Neural Cell Adhesion Molecule

OMV : Outer Membrane Vesicle

PCR: Polymerase Chain Reaction

SBA : Serum Bactericidal Activity

SNC : Système Nerveux Central

TNF: Tumoral Necrosis Factor

Introduction :

Entre 2012 et 2013, une augmentation significative des cas d'infection invasive à méningocoque B a été observée dans les Pyrénées-Atlantiques, notamment dans la population pédiatrique. Une souche particulière, la B:14:P1-7,16, a pu être mise en évidence. La circulation de cette souche hypervirulente s'est déjà produite en France (Normandie) , de 2003 jusqu'à maintenant, et est connue comme accessible à une vaccination spécifique.

Six cas entre juillet 2012 et avril 2013 ont été identifiés pour cette souche et ont conduit à un taux d'attaque localement élevé, dans deux cantons : Lagor et Navarrenx. Cette zone géographique dite « zone 1 », comme « l'épicentre » de l'infection, a été considérée comme la plus à risque de diffusion de la souche hypervirulente. Les instances de santé publique françaises ont donc recommandé la mise en place d'une vaccination ciblée par MenBvac® dans cette zone afin de limiter l'extension de cette bactérie à partir de juin 2013.

Nous avons cherché à décrire les caractéristiques des sujets ayant conduit à cette vaccination et à évaluer et discuter la situation à un an du plan de vaccination locale.

I. Microbiologie et Epidémiologie

1.Le méningocoque : bactériologie et manifestations cliniques

a) Bactériologie

Le méningocoque est une bactérie diplocoque Gram négatif oxydase plus aérobie stricte, de la famille des Neisseriaceae, le *Neisseria meningitidis.* [1] (Fig. 1)

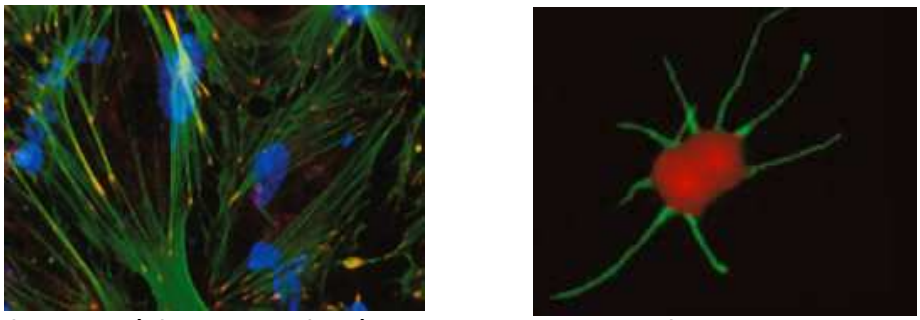


Figure 1. Méningocoque d'après © Inserm, E. Emmanuel

Il s'agit d'un germe encapsulé, dont le phénotype est déterminé par sa structure antigénique.

Il comporte une capsule polyosidique (un polysaccharide de surface), déterminant le sérogroupe, qui sont au nombre de 13, les principaux étant les sérogroupes A, B, C, W135 et Y, avec une répartition différente selon les régions géographiques.[2-4]

Ces sérogroupes, dits majeurs ou invasifs, sont responsables à plus de 90% des Infections Invasives à Méningocoque (IIM).[5]

Le sérotype, est déterminé par des protéines de la membrane externe de type PorB (Porine B).

Le séro-sous-type est déterminé par les protéines PorA (Porine A) de la membrane externe. Le génotype de PorA est réalisé par le séquençage ADN de VR 1 et 2 (*Variable Region*), plus précis et ayant des conséquences sur la compréhension de bactéries mutantes.

La variété génétique est révélée par le *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) qui permet d'indexer les variations nucléotidiques de 7 gènes, dont 4 au moins doivent être identiques pour déterminer un *Sequence Type* (ST), permettant d'identifier le génotype de la bactérie. Chaque complexe clonal est composé d'un groupe de souches qui sont suffisamment proches pour supposer une origine génétique commune.[6-8]

Il existe plus de 100 complexes clonaux identifiés mais seuls quelques-uns sont responsables d'une pathogénie invasive. L'avantage de ces protéines codées par les séquences de gènes analysées par le MLST pour la vaccinologie est leur stabilité au sein des souches. Elles ne sont pas soumises à la pression de sélection due à l'environnement et sont donc une cible de choix pour le développement de vaccins visant ces éléments stables.[9]

Cette méthode de caractérisation moléculaire n'est en revanche pas assez discriminante pour l'investigation d'hyperendémies; elle peut donc être conjuguée à d'autres méthodes comme le séquençage génétique des protéines de membrane externe, des électrophorèses, des séquençages en mode 16s ou des analyses répétées de *multi-locus*.[7]

exemple : Méningocoque type B(sérogroupe):14(sérotype):P1.7(sous-type) (Fig. 2)

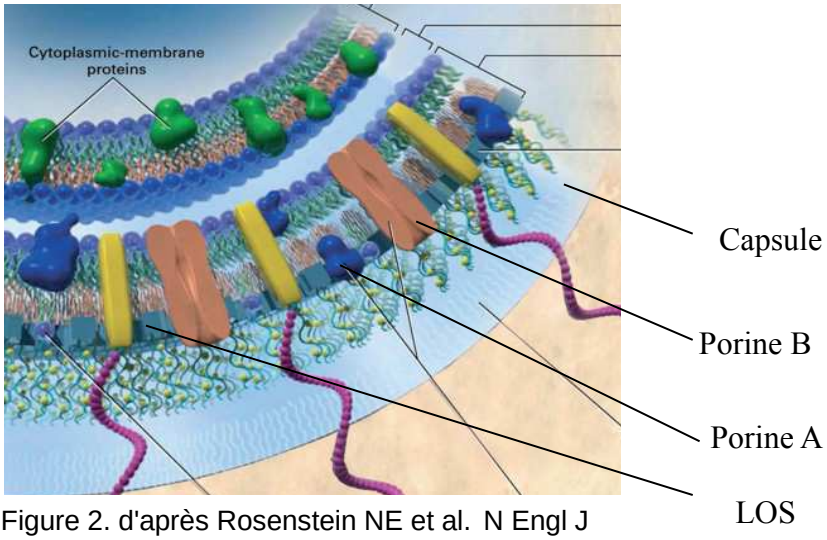


Figure 2. d'après Rosenstein NE et al. N Engl J Med, 2001;Vol.344,No.18

L'isolement et la culture de cet agent bactérien requièrent des conditions spécifiques, le germe étant sensible à de nombreux inhibiteurs et au phénomène de dessiccation. Elle ne peut donc pas résister et survivre en milieu extérieur.

Les moyens diagnostiques d'une IIM sont les suivants :

- Culture positive dans un milieu normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire ou péricardique),
- PCR ou antigènes solubles sur des liquides habituellement stériles,
- Biopsie de purpura nécrotique.[5,10]

Les moyens classiques de diagnostic microbiologique sont la plupart du temps suffisants (examen direct et/ou culture du LCR), mais près d'un quart de ces examens reviennent négatifs, le plus souvent par décapitation due à une antibiothérapie préalable.[10]

b) Variabilité du méningocoque

Le méningocoque B présente une forte diversité avec une compétence naturelle pour la transformation par transferts horizontaux permettant l'acquisition de grandes séquences ADN provenant d'autres souches, ce qui créé constamment de nouvelles souches génétiquement hétérogènes.[6,10,11]

Il est aussi capable de recombinaison autologue, et de modifier son profil antigénique en faisant varier son expression génique au travers de mécanismes de réarrangement de l'ADN par *slipped-strand mispairing*, de variation des segments poly-C et d'insertions de séquences.[7]

La variation de pilC et pilE, codant pour les pili à la surface de la bactérie, aurait un rôle modulant l'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales, mécanisme initial de la colonisation nasopharyngée.[6]

Le phénomène de mutation reste non-prouvé pour le méningocoque et n'est en tout cas pas le mécanisme principal de sa variabilité.

Le principal mode de variation du méningocoque reste le transfert horizontal, par l'échange capsulaire. Il semblerait que ce mécanisme d'échange capsulaire pourrait déclencher ou entretenir des épidémies de méningocoque par échappement à l'immunité du sérogroupe initial, mais il ne surviendrait que dans le contexte d'un portage pharyngé d'au moins deux souches différentes. Ce phénomène a été démontré *in vitro*, et par plusieurs fois retrouvé *a posteriori* d'épidémies localisées, *in vivo*, avec comme point commun, un portage pharyngé concomitant de méningocoque B et C.[6-7]

Cette grande variabilité antigénique est directement impliquée dans la difficulté à concevoir un vaccin adapté et dirigé spécifiquement contre un antigène.[2]

c) Physiopathologie

Le méningocoque est une bactérie qui se transmet de manière inter-individuelle par un contact étroit et prolongé avec une personne infectée, via les gouttelettes de sécrétions respiratoires ou pharyngées (contact étroit et prolongé défini par un contact de moins d'un mètre et pendant plus d'une heure). Le réservoir est strictement humain et environ 10 à 20% de la population mondiale serait porteur de *N.meningitidis* de manière asymptomatique. Un porteur sain peut transmettre durant 6 mois le germe à un sujet contact susceptible de développer une IIM.[4,5,10]

Plusieurs conditions doivent être réunies pour développer une IIM; trois étapes sont nécessaires : la colonisation du nasopharynx, la translocation de la bactérie puis sa survie et prolifération dans le sang.

Le portage nasopharyngé concerne en grande majorité des souches non pathogènes. Surtout présent chez les sujets jeunes de 15 à 24 ans vivant dans des espaces confinés ou ayant un mode de vie avec une grande proximité. Il peut donc être préalable au développement d'une IIM mais paradoxalement il semble impossible de corréler ce portage de souche souvent non pathogène type *Neisseria lactamica* à la déclaration d'une IIM.

Le portage pharyngé isole en général de nombreuses lignées de *N.meningitidis* qui sont rarement ou jamais associées à une maladie, alors que les IIM sont causées par des souches peu nombreuses mais hypervirulentes[10,12].

La colonisation du nasopharynx est une des premières étapes vers l'infection généralisée. Elle peut être favorisée localement par un tabagisme (actif ou passif) ou des infections virales préalables. La bactérie entre en contact avec la muqueuse par les pili type IV, ancrées dans la capsule polyosidique, venant se lier à l'épithélium non-cilié de la muqueuse par une protéine cofacteur ou CD46. Cela déclenche une cascade de réactions et de nouvelles connexions faisant intervenir les LipoOligoSaccharides (LOS), et les protéines de la membrane externe, qui sont une grande source de variation antigénique et donc impliqués dans les mécanismes d'échappement à l'immunité innée de l'hôte.[10,13]

La pénétration de la muqueuse nasopharyngée se déroule par un mécanisme d'endocytose. La survie du méningocoque dans les cellules épithéliales est favorisée par la stimulation de la dégradation des glycoprotéines de membranes des endosomes et lyosomes[10].La survie du méningocoque dans le sang dépend de plusieurs facteurs de virulence de la souche ou d'un défaut de compétence immunitaire du sujet touché.

Les bactéries de la famille *Neisseriaceae* ont développé un mécanisme produisant de nouveaux récepteurs à la transferrine sur leur membrane externe permettant la chélation de fer d'origine humaine et augmenter leur croissance et multiplication, car leur propre source de transferrine est rapidement épuisée. [10,14]

D'autre part, la capsule polysaccharidique est le principal facteur de virulence de la bactérie empêchant les phénomènes d'opsonisation, phagocytose et bactériolyse médiée par le complément.[15] En effet, les résidus d'acide sialique des capsules groupe B et C ainsi que les LOS diminuent l'activité bactéricie du sérum (SBA) en favorisant l'affinité entre le facteur H inhibiteur de la voie alterne et le C3b, et donc inhibant l'activation du complément. Le type MLST de la bactérie est également connu comme facteur de virulence car certains complexes clonaux ont pu être identifiés comme plus fréquents chez les patients atteints d'IIM. [6,7]

Environ 63% des bactériémies dues à *N.meningitidis* sont associées à une méningite[16]. Le mécanisme de propension du méningocoque à passer la barrière hémato-encéphalique (BHM) et envahir les méninges est mal connu mais très probablement lié au polymorphisme génétique humain et bactérien. Les études portant sur ce phénomène sont complexes et surtout incomplètes puisqu'il n'existe pas de modèle animal d'IIM et la plupart des résultats sont tirés d'analyses réalisées en *post-mortem*. Il semblerait que le système veineux soit une localisation vulnérable de la BHM.[13]

La bactérie entre ensuite en contact avec les cellules endothéliales du système nerveux central (sans qu'on ne connaisse précisément le récepteur permettant l'adhésion à l'endothélium) et plusieurs théories sont plausibles pour passer cette barrière endothéliale; les données *in vitro* tendent plutôt vers l'hypothèse paracellulaire.[13] (Fig.3)

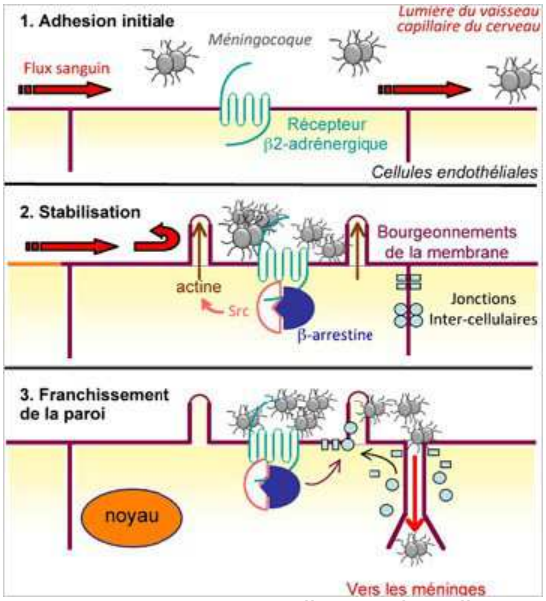


Figure 3. d'après Coureuil M et al. Cell. 2010; 143:1149-60

Une fois atteint l'espace sous-arachnoïdien, la prolifération bactérienne se fait de manière incontrôlée, en l'absence de mécanisme de défense humorale et cellulaire (complément et immunoglobulines). La libération d'endotoxines (les LOS) provoque une cascade de réactions moléculaires entraînant une prolifération dans un espace compartimenté de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF et IL-1, qui augmentent la perméabilité de la BHM et entretiennent l'invasion méningée et le relargage des produits des polynucléaires neutrophiles, contribuant au développement d'une méningite clinique.[10,13]

d) Manifestations cliniques de l'infection à méningocoque

La durée d'incubation varie entre 2 et 10 jours, pouvant mimer initialement une infection banale de type grippal. Les symptômes, lorsque la bactérie provoque une IIM, sont regroupés dans plusieurs types de manifestations cliniques : la méningite à méningocoque (environ 50 à 70% des cas), la bactériémie à méningocoque, parfois appelée méningococcémie (environ 30% des cas), pouvant être accompagnée ou non par une méningite, et le purpura fulminans, forme catastrophique de la méningococcémie (environ 25% des cas). [4,10]

Les signes cliniques communs sont fièvre, frissons, vomissements, confusion, rash cutané (non systématique) et des myalgies, peu spécifiques et pouvant différer le diagnostic.

Les symptômes plus spécifiques apparaissent dans les 13 à 22 heures après l'apparition des premières anomalies cliniques.[17]

Les signes classiques de méningite comprennent des céphalées, une douleur ou raideur de nuque, une photo- et/ou phono-phobie, parfois des convulsions ou des troubles de la conscience. Chez le nouveau-né où le diagnostic de méningite est parfois difficile, il faut rechercher un changement de comportement, une léthargie, un enfant geignard ou "*ill appearance*".[10,17]

Concernant la bactériémie méningococcique, on retrouve : une altération de l'état général, des arthralgies ou douleurs diffuses, un pupura extensif, classiquement décrit comme faisant plus de 3mm de diamètre, d'allure nécrotique, et des signes de choc. Le purpura fulminans étant une forme d'évolution très brutale de la méningoccocémie avec un syndrome infectieux sévère, prédominé par la défaillance circulatoire très aigüe, plus fréquemment observé dans les IIM B et C.[10].(Fig. 4)



Figure 4. d'après Mandel R et al. MT Pédiatrie 1999;2:137-40

A noter que 95 à 99% des enfants présentant une fièvre associée à un purpura auront une autre cause qu'une infection méningococcique, mais le pronostic étant tellement sévère et la phase initiale ne permettant parfois pas la distinction entre un tableau viral et une méningococcémie, il convient de suspecter l'IIM devant cette clinique et administrer au plus vite une antibiothérapie.[5,18]

Des séquelles, sont présentes chez environ 20% des sujets souffrant d'une IIM. [11,19]

Elles sont principalement neurologiques avec des troubles cognitifs et mnésiques, une épilepsie, une difficulté d'apprentissage. Le déficit auditif est une complication classique des méningites bactériennes.

Des séquelles locomotrices peuvent être observées dans le cas particulier des purpura fulminans nécessitant une amputation de membre.[20]

2.Epidémiologie

a) Incidence et Mortalité

Dans le monde, on compte environ 500 000 cas par an de méningites à méningocoque. Il s'agit de la seule forme de méningite bactérienne qui provoque des épidémies.[7,19]

Le sérogroupe A est responsable de larges épidémies dans la "*meningitis belt*" en Afrique subsaharienne, avec un taux d'attaque (taux d'incidence sur une courte période) qui a pu atteindre jusqu'à 1/100 et une mortalité jusqu'à 75% chez les enfants et adolescents.[4,7]

En Amérique du Nord, le sérogroupe B est dominant (plus de 50%) mais les sérogroupes Y et W135 sont en hausse depuis quelques années.[21]

Comparativement au sérogroupe A, les épidémies de sérogroupe B commencent plus lentement, déclenchent un plus faible taux d'IIM et durent souvent une décennie ou plus.[7]

Les épidémies sont souvent dues à un petit nombre de souches hypervirulentes, définies par des séquences types (ST) appartenant à un même complexe clonal.[2,7]

Les complexes clonaux hypervirulents responsables de la majorité des IIM de sérogroupe B sont les suivants :

ST 41/44, ST 32, ST 11, ST 8 et ST 269, d'émergence plus récente (années 2000)[2]

En Europe, la majorité des maladies méningococciques sont dues au sérogroupe B (50 à 75% des cas), tendance qui va en s'affirmant depuis l'introduction dans certains pays de la vaccination systématique contre la méningite C. Le nombre de méningites diminue dans son ensemble, la quasi disparition des méningites à méningocoque C n'ayant pas créé de pression de sélection faisant augmenter les méningites à méningocoque de sérogroupe B.[7,10]

En Europe, la corrélation entre le taux de mortalité et le complexe clonal suggère que le génotype serait un marqueur de virulence (via la capsule polysaccharidique), notamment pour les complexes ST-11/ET-37 et ST32/ET-5.[2,6,9]

L'incidence annuelle en Europe et en France d'IIM est proche de 1/100 000 habitants, avec une variabilité annuelle selon l'apparition d'épidémies ou hyperendémies. (Fig. 5)

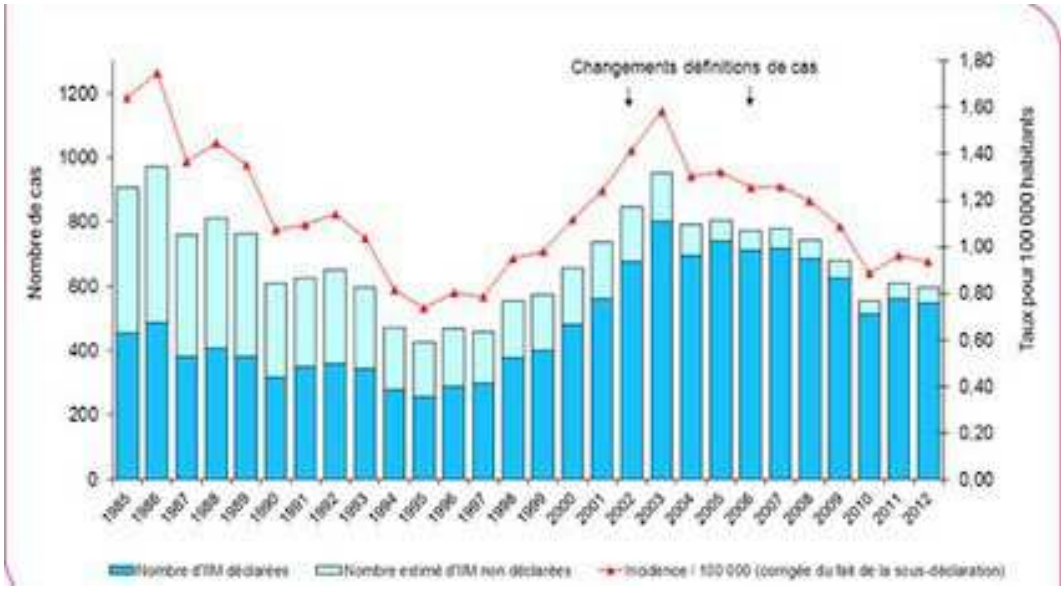


Figure-5-d'après Les Infections Invasives à méningocoque en France en 2011InVS

En France, près de la moitié des méningites de l'enfant sont dues au méningocoque, devenant la première cause de méningite bactérienne.[22]

Le sérogroupe B reste le plus fréquemment retrouvé dans les méningites bactériennes de l'enfant en France, suivi du sérogroupe C.

Le *sex-ratio* est en faveur des garçons avec un rapport de 1,2 . La majorité des cas survient chez des enfants de moins de 5 ans, et on retrouve des pics de la maladie chez les moins de 1 an et - de moindre mesure - chez les adolescents.[22]

Ces données sont retrouvées dans la plupart des études menées sur des périodes espacées dans le temps, et ce, depuis l'introduction du vaccin contre le méningocoque C en 2010 en France (jusqu'à 90% d'IIM dues au sérogroupe B depuis la vaccination systématique anti-méningocoque C en Europe). [16]

La mortalité est de l'ordre de 10%, et peut monter jusqu'à 25% dans les cas de purpura fulminans.[7] En général, on peut considérer une mortalité d'environ 20% pour la présentation bactériémie méningococcique, 10% pour le tableau mixte septicémie et méningite, et 1 à 1,5% pour une méningite à méningocoque seule.[5]

Ce taux de mortalité élevé reste stable depuis une vingtaine d'année malgré une prise en charge précoce et appropriée dans les pays disposant d'un accès immédiat aux antibiotiques.[11] Car même si le nombre d'IIM diminue globalement, le taux de mortalité parmi elles reste important.

Plusieurs scores pronostiques de l'IIM sont validés comme le PIM (*Pediatric Index of Mortality*) et le PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), mais le plus connu reste le GMSP (*Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognosis*), avec un risque élevé de mortalité si ≥ 8.[5]

Les données les plus récentes publiées pour la France datent de 2012, avec une incidence annuelle pour cette année de 0,94/100 000 habitants, pour un *sex-ratio* H/F de 1,1, 8% de létalité, 22% de purpura fulminans et 68% des souches identifiées étaient du sérogroupe B. Deux événements étaient particuliers à cette année : une augmentation de l'incidence des IIM C chez les enfants de moins de 1 an et chez les adultes (groupes d'âge non ciblés par la vaccination contre le méningocoque C); et deux regroupements spatio-temporels d'IIM B en Alsace et dans les Pyrénées Atlantiques.[23]

b) Facteurs de risque

Les défauts d'immunité innée ou acquise de l'hôte sont beaucoup plus rares dans la responsabilité d'une IIM; la production d'anticorps spécifiques après la colonisation tardant une semaine, la défense initiale est assurée par l'immunité innée. Parmi ces rares causes, on peut citer des déficits en properdine (lié à l'X) ou un déficit de composant terminal de la chaîne du complément.[6] Ce déficit en complément peut aussi être secondaire à des traitements médicamenteux comme le Soliris® (éculizumab), anticorps monoclonal recombinant, inhibiteur de la fraction terminale du complément, utilisé dans le traitement des syndromes hémolytiques et urémiques atypiques ou de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.[24] On peut estimer que ce traitement expose à un risque d'IIM comparable à des des sujets naturellement déficitaires en complément. [25]

La splénectomie est reconnue comme un facteur de risque d'infection à germe encapsulé mais on remarque que les IIM surviennent rarement chez des sujets splénectomisés. [10]

c) Système de surveillance en France

La surveillance de la pathologie méningococcique se fait de façon nationale par comptabilisation du nombre de cas confirmés par les laboratoires, par culture puis par PCR qui devient pratiquement systématique.

Le suivi et la surveillance des IIM B repose sur la déclaration obligatoire (DO) à l'Agence Régionale de Santé (ARS) qui est chargée d'évaluer les mesures de prophylaxie pour les sujets contacts et de les mettre en œuvre, et la caractérisation des souches par le Centre National de Référence Méningocoque (CNRM) à l'Institut Pasteur, qui reçoit les souches ou prélèvements biologiques des laboratoires hospitaliers.

Une fois le diagnostic établi, les critères de DO doivent comprendre au moins un des critères suivants :

- isolement bactériologique (culture) de méningocoque ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile

- présence de diplocoques Gram négatif à l'examen direct du LCR

- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente ET éléments purpuriques ou Ag solubles méningocoque dans le LCR sang ou urines

- purpura fulminans (extension rapide, au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3mm associé à un syndrome infectieux sévère) [26,27]

Le CNRM confirme l'identification des souches, détermine l'antibiogramme et effectue le typage génétique et moléculaire par séquençage de l'ADN et MLST qui caractérise le sérogroupe, les VR1 et 2 de la protéine PorA, FetA et le complexe clonal ou ST.

Le taux de notification par DO a été évalué par une analyse de capture-recapture à trois sources et a été estimé > 90% depuis 2005, ce qui permet de calculer les incidences corrigées selon l'estimation de la sous-déclaration.[28]

D'autres sources de données épidémiologiques sont également apportées par Epibac (réseau de l'InVS) et un groupe indépendant depuis 2001 de l'Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'enfant : le GPIP/ACTIV (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique et Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne).[29]

3. Etat actuel de la vaccinologie contre le méningocoque B

L'existence d'antigènes cibles polysaccharidiques de surface stables a permis la création de vaccin dirigés contre les sérogroupes A, C, Y, W135. Les capsules polyosidiques sont composées d'acide sialique, molécule peu immunogène naturellement, surtout chez l'enfant de moins de 2 ans.[11]

En revanche, si elle est conjuguée à une protéine, elle devient très immunogène dès les premiers mois de vie grâce à une production important d'anticorps lors de la réaction primaire au vaccin, qui est maintenue par les injections successives et le phénomène de rappel par le système d'immunité mémoire.

Les études d'efficacité de vaccination ont déterminé une activité bactéricide dans le sérum humain (SBA) de 1:4 , dilution du sérum capable de réduire de 50% la viabilité bactérienne, basées sur l'étude princeps de Goldschneider en 1969.[11,30,31]

Le principe de prévention par un vaccin polyosidique capsulaire n'a pu s'appliquer au méningocoque de sérogroupe B. Ce dernier possède une capsule qui a des similitudes avec les résidus glycosyl de protéines cellulaires telles que les molécules d'adhésion de cellules neurales foetales (NCAM), impliquant un risque de maladie auto-immune si ce type d'antigène capsulaire était utilisé dans un vaccin visant le méningocoque B.[3,31,32]

a) Les vaccins OMV

D'autres moyens ont été recherchés pour tenter une protection vaccinale spécifique contre les méningocoques B; en pratique, une cible vaccinale sont les protéines de surface bactérienne, via les antigènes sous-capsulaires. Les associations en complexes clonaux d'antigènes protéiques de surface sont définis par des ST de gènes codant pour des protéines cytoplasmiques du métabolisme fondamental de la bactérie. Ces complexes clonaux sont peu soumis à la pression environnementale et les souches hyperinvasives représentées par certains complexes clonaux sont en petit nombre et paraissent donc accessibles à une vaccination.[8]

Les premiers vaccins développés sur ces complexes clonaux grâce à l'association de plusieurs antigènes ou plusieurs variants d'un même antigène, sont les vaccins OMV (*Outer Membrane Vesicle*), obtenus après détersion d'une suspension bactérienne sous forme de "*blebs*". Ces vésicules de membrane externe sont libérées à partir de la surface de bactéries en croissance, qui contiennent les protéines dont on supprime par la détersion l'activité endotoxinique des LOS.[8,19,33]

Une technique de vaccin OMV "natif" a été proposée, car les OMV "détergés" certes suppriment la toxicité des LOS mais diminuent par la même occasion des antigènes que l'on souhaiterait conserver comme le fHbp et le GNA 2132, qui deviendront les futures cibles des vaccins recombinants (cf *infra*).[34]

La meilleure protection vaccinale est obtenue grâce à la sélection des protéines de surface type PorA, qui permettent la production d'anticorps sériques avec une activité bactéricide à un taux satisfaisant. Cependant, l'antigène codant pour PorA peut être très variable lui aussi, selon les zones géographiques et les souches retrouvées, et il apparaît peu immunogène chez les moins de 2 ans, qui est une des périodes avec le plus d'IIM.[8]

De plus, ce mode de préparation du vaccin ne permet pas de choisir les antigènes codant pour les protéines de surface car la réponse immune est majoritairement dirigée contre la protéine PorA et un tel vaccin ne peut donc être protecteur que contre une souche en particulier; donc en pratique, ne peut être utilisé que dans des épidémies avec une seule souche clonale identifiée, comme à Cuba, en Norvège, en Nouvelle-Zélande et en France plus récemment.[33]

L'utilisation de ces vaccins doit respecter deux critères: la souche épidémique locale doit être proche phénotypiquement et génotypiquement de la souche du vaccin (même protéine PorA) et les anticorps des sérums des sujets vaccinés avec le vaccin sélectionné doivent présenter une activité bactéricide contre la souche locale à un titre équivalent à celui obtenu contre la souche vaccinale.[35]

b) Exemple du MenBvac © en Norvège et en France:

Une épidémie d'IIM B a été identifiée en France à partir de 2003 ayant débuté dans le département de Seine-Maritime. Entre 2003 et 2005, 86 cas ont été notifiés et 31 ont été identifiés à une souche hypervirulente: le B:14:P1-7,16.[35]

Cette hyperendémie normande retrouvait des souches identiques (B:14:P1.7,16) et proches de la souche identifiée comme responsable de l'épidémie norvégienne (B:15:P1.7,16) des années 70, ce qui a permis d'utiliser le MenBvac®, initialement produit par la Norvège à cette époque, à partir de 2006, hors AMM dans le but d'endiguer la diffusion de cette souche virulente.[36]

Les vaccins de type OMV ont une efficacité considérée comme suffisante en terme clinique (de 70 à 87% selon les souches) mais il existe une labilité de protection liée à la présence d'anticorps à taux bactéricide: c'est à dire que le schéma vaccinal nécessite d'être complet afin d'espérer une couverture et une protection cliniquement suffisantes. En effet, les titres d'anticorps chutent rapidement: cinq mois après la dernière dose de primovaccination, le taux de séroprotection chute à 27%.[8,33]

Pour le MenBvac®, il induit une montée satisfaisante des anticorps avec un schéma de primovaccination en 3 doses, nécessitant un rappel puisqu'on observe une chute rapide des taux 6 à 8 mois après la primovaccination.

Plusieurs essais de vaccins OMV produits à partir de deux souches ou de souches mutantes exprimant plusieurs molécules PorA ont démontré un SBA efficient, mais ont vite été contrebalancés par d'autres études montrant certains types VR des PorA peu immunogéniques. Un vaccin à base de 9 types de VR PorA est en cours d'étude aux Etats-Unis et produit en Hollande (Nonamen®) mais cette perspective paraît peu prometteuse étant donné que géographiquement parlant, certaines IIM B sont causées par une diversité antigénique très importante (parfois plus de 20 VR PorA). [11]

Le problème d'une couverture vaccinale universelle contre les méningocoques de sérogroupe B restait donc entier, les vaccins existants jusqu'alors ne couvrant que certaines souches particulières, il y avait un réel besoin de développer un vaccin couvrant une majorité de souches circulantes.

c) Les vaccins recombinants

La « vaccinologie inverse » ("*reverse vaccinology*") constitue une nouvelle approche de la vaccination basée sur le séquençage génétique de la bactérie.

Un *screening* complet du génome du méningocoque est réalisé permettant d'identifier 570 séquences codant des protéines de surface cellulaire parmi les 2158 séquences génomiques. Chaque séquence codant pour une protéine de surface a ensuite été produite dans un système d'expression (au cours de la croissance bactérienne, la bactérie utilisée étant *E.coli)*, les 350 protéines obtenues ont été purifiées et testées sur leur immunogénicité chez l'animal. 28 antigènes protéiques ont été sélectionnés sur leur capacité bactéricide et au final 3 seulement ont été sélectionnés comme candidat au vaccin recombinant.[8,37] (Fig.6)

Ils complétaient les critères requis pour être candidat au vaccin: ils doivent être communs aux principales souches pathogènes circulantes, être des antigènes de surface, être exprimés en quantité suffisante lors de la croissance bactérienne et induire la production d'anticorps bactéricides fonctionnels.

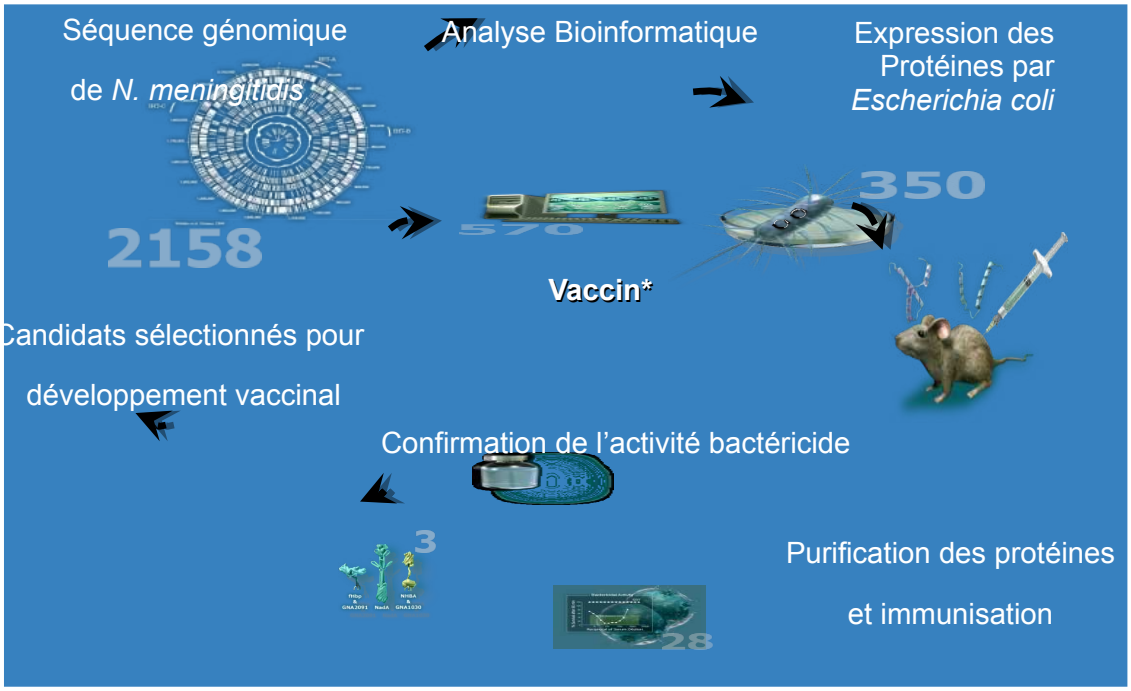


Figure 6.D'après Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809-1815; Rappuoli R. *Vaccine* 2001;19:2688-2691; Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816-1820

Le mode de préparation du vaccin recombinant anti-méningococcique B est devenu le modèle de la "*reverse vaccinology*".

Les 3 protéines retenues pour le développement de vaccin recombinant sont les suivantes:

- la protéine fHbp (*factor H binding protein*), une lipoprotéine de surface présente dans toutes les souches de *N.meningitidis*, permettant d'inhiber la lyse médiée par le complément.

Elle a une variabilité importante en fonction des séquences d'acides aminés, dont les sous-variants A ou B sont retrouvés dans 100% des souches de méningocoque B (parmi 1837 souches testées). Leur expression selon le complexe clonal reste très variable que ce soit sur la quantité ou la qualité du fHbp.[8]

- la protéine NHBA (*Neisserial Heparin-Binding Antigen*), ou GNA 2132, autre lipoprotéine de surface, a une fonction incertaine. Elle aurait également un rôle dans la lyse bactérienne médiée par le complément et dans la liaison à l'héparine assurant la survie des bactéries *in vivo*. En tout cas, son gène a été détecté dans toutes les souches de méningocoque testées et sur l'animal, elle induisait une réponse bactéricide satisfaisante et chez les humains ayant reçu des vaccins OMV combinés avec la protéine recombinante GNA 2132, on obtenait une réponse SBA plus élevée que dans le groupe contrôle de sujets ayant reçu un vaccin OMV seul.

- la protéine NadA (*Neisserial Adhesin A*), ou GNA 1994, a un rôle dans l'adhésion des cellules épithéliales, notamment au niveau du nasopharynx. Il induit une réponse SBA chez la souris mais sa fréquence est très variable selon les complexes clonaux hyperinvasifs et les pays. Ce gène est absent dans environ 40% des séquences génétiques responsable d'IIM B.[8 ,37]

A l'heure actuelle, un vaccin recombinant est déjà utilisé : le vaccin 4CMenB, commercialisé par Novartis sous le nom de Bexsero© (AMM depuis le 14 janvier 2014).

Bexsero© comporte 5 protéines recombinantes :

- la protéine fHbp fusionnée avec une protéine accessoire GNA 2091

- la protéine NHBA fusionnée avec une protéine accessoire GNA 1030

- la protéine NadA.

Dans sa version finale a été ajouté le composant OMV du vaccin néozélandais utilisé dans les années 90 pour améliorer la couverture théorique du vaccin et ajouter un effet immunomodulateur adjuvant (limitation du risque de mutants).[34,38]

Le schéma de vaccination avec une immunogénicité démontrée a été validé par les études de phase III pour une primovaccination en trois doses à 2-4-6 mois ou 2-3-4 mois puis un rappel à 12 mois chez les nourrissons, et en trois doses chez l'enfant, adolescent ou adulte.[8]

Il couvrirait 80% des isolats sérogroupes B circulants le plus fréquemment, sous réserve de la présence et du niveau d'expression des antigènes sous-capsulaires visés dans les souches circulantes.[11]

Les premiers résultats, en 2012, ont montré un taux hSBA satisfaisant contre les souches de référence de 87, 85 et 95% après la troisième dose, atteignant les 100, 96 et 93% après le *boost* du rappel à 12 mois, induisant une mémoire immunologique.[3,39]

Il a également été démontré que le 4CMenB était immunogène avec le schéma à 2-3-4 mois, fait important puisque les taux d'IIM sont élevés dans les 6 premiers mois de vie, et il est bien toléré avec l'administration des autres vaccins habituels (ROR, DTPc), par simple prise de paracétamol, et aucun des vaccins ne perd en immunogénicité lors de co-administrations.[3]

La tolérance avait un profil satisfaisant, avec des réactions locales et systémiques qui n'augmentaient pas au fil des doses et aucun effet indésirable important lié au vaccin n'a été rapporté.[39]

Pour les AMM auprès des autorités européennes et américaines de santé, il n'est pas exigé d'étude clinique d'efficacité. En effet, le taux d'incidence d'IIM B reste faible et ne permettrait pas un nombre suffisant de sujets pour réaliser des essais thérapeutiques. Les vaccins candidats sont donc acceptés sur leur profil de tolérance et d'immunogénicité, ainsi que leur capacité à couvrir la majorité des souches hypervirulentes circulantes dans le pays devant l'utiliser, au moyen, théoriquement du SBA, mais qui n'est pas testable sur toutes les souches circulantes pour des questions techniques de logistique et de quantité de sérum disponible.[8]

Un laboratoire pharmaceutique a établi une méthode pour contourner ce problème, permettant le calcul théorique de la couverture vaccinale prévisible pour chaque pays.

Elle permet de corréler les niveaux d'expression antigénique de différentes souches de méningocoque B par la destruction de ces souches lors de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA) [8]

Cette technique, appelée MATS Elisa (*Meningococcal Antigen Typing System*), repose sur quatre temps :

- détermination de la quantité et qualité des antigènes (fHbp,NadA, NHBA) produits par une sélection de souches de méningocoque de sérogroupe B (ELISA),

- la lyse des souches dans un test d'activité bactéricide du sérum hSBA et comparer souche par souche le niveau d'expression des antigènes vaccinaux par rapport à des souches de référence communes aux laboratoires nationaux,

- déterminer le seuil d'activité bactéricide suffisante (hSBA > 1:4) pour chaque antigène vaccinal,

- calculer selon les pays, le pourcentage de souches circulantes qui ont ce niveau suffisant d'activité bactéricide, prédicteur d'une couverture vaccinale. [8,40]

Grâce à cette méthode, il est possible de tester pour toute souche de méningocoque B par ELISA son expression d'antigènes similaire aux antigènes vaccinaux et de corréler ce résultat à sa probabilité d'être lysée par des anticorps vaccinaux.[11,41]

En France, la prédiction de couverture est de 85%. En Europe elle varie entre 69 et 87%, cependant l'étude principale ayant montré ces résultats n'inclue qu'un panel de souches isolées pendant une année épidémique, dans l'Europe de l'Ouest, des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats et les étendre à plus de souches et plus de pays. [42]

d) Etudes sur le portage :

Le portage asymptomatique, d'une durée estimée en moyenne à 4 mois, produit une immunité acquise grâce à une réactivité croisée d'organismes proches de *N.meningitidis* comme *N.lactamica*. Mais les souches portées sont hautement hétérogènes et capables de switcher leurs capsules. Alors que les épidémies sont provoquées par des souches rarement portées.[6]

Une question reste en suspens: les vaccins recombinant ont-ils un effet sur le portage nasopharyngé, prérequis pour l'établissement d'une immunité acquise ? Si oui, les stratégies visant les porteurs adolescents ou adultes pourraient être intéressantes, en vue de limiter les phénomènes d'échanges entre les différentes souches qui mènent possiblement au déclenchement et entretien de certaines épidémies. [3] (cf.infra IV.)

II. Description de la série de cas

1. Chronologie de l'épidémie

La série de cas ayant mené au constat d'une hyperendémie d'IIM B s'est déroulée entre 2012 et 2013. (cf.Annexe 2.)

Entre décembre 2011 et novembre 2012 on avait observé que l'incidence annuelle des IIM B en Aquitaine était passée de 0,53 à à 0,80/100 000 habitants, pour une incidence au niveau national de 0,60.

Cette augmentation était due à une augmentation des IIM B en fait plus localisée : sur 26 des cas d'IIM B identifiés, 15 étaient du département des Pyrénées-Atlantiques. Trois autres cas étaient proches géographiquement, dans le département des Landes et deux foyers géographiques ont pu être identifiés : parmi les 18 cas, 11 étaient regroupés sur la zone côtière ouest des deux départements, sans qu'un lien épidémiologique ou bactériologique ait pu être mis en évidence, et donc sans suspicion d'émergence clonale dans cette zone.[43]

En revanche, 4 autres cas qui étaient également regroupés de manière plus rapprochée dans le temps et l'espace (sur les mois de juillet, août et septembre 2012 et dans deux cantons limitrophes), partageaient les mêmes caractéristiques bactériologiques de la souche de méningocoque B les ayant atteints:

- 1er cas le 18/07/2012 (cas n°1)

- 2ème cas le 02/09/2012 (cas n°2)

- 3ème et 4ème cas co-primaires (paire de frères) le 13/09/2012 (cas n°3 et n°4)

Le clone virulent s'était propagé en Normandie et dans la Somme à partir de 2003: le B:14:P1-7,16 du complexe clonal ST-32.

En considérant la zone géographique des deux cantons limitrophes de Lagor et Navarrenx, peuplée de 21 404 habitants, l'incidence calculée sur 12 mois - incluant donc les 4 cas groupés - atteignait le taux de 18,7/100 000 habitants. Or le taux d'attaque défini par la DGS (Direction Générale de la Santé) du seuil épidémique est de 10/100 000 habitants.[26] Cette zone regroupant les deux cantons de Lagor et Navarrenx ont été définis comme "Zone 1" par la DGS.

Le HCSP a été saisi en janvier 2013 de la DGS concernant ces cas groupés. Il a émis l'avis d'une surveillance rapprochée (recherche systématique de lien épidémiologique avec la zone de Lagor et Navarrenx en cas de nouvelle IIM B14) et de la mise en place d'une vaccination ciblée par MenBvac® dans les deux cantons sus-cités si un ou plusieurs nouveaux cas survenaient jusqu'en septembre 2013 soit dans les 12 mois suivant le dernier cas.

Pour les autres zones (reste des Pyrénées-Atlantiques et départements limitrophes: Landes, Hautes-Pyrénées et Gers), un nouveau cas impliquerait la vaccination des sujets contacts.[43]

Un nouveau cas confirmé d'IIM à méningocoque B14:P1-7,16 a été signalé le 07/05/2013. Il correspond en fait à deux cas co-primaires (paire de frères) d'une commune proche et en lien épidémiologiques avec le canton de Lagor. (cas n°5 et n°6)

Il est à noter que ces deux frères avaient initialement été considérés comme en dehors de la zone 1, car leur lieu de vie en était éloigné de plus de 20 kilomètres. Après une enquête plus approfondie, un des frères était gardé en mode collectif en zone 1 et un contact proche des deux frères travaillait dans cette même zone. Ils furent ainsi considérés comme résidents en zone 1, ce qui a déclenché la mise en place du protocole vaccinal.

Conformément à l'avis du HCSP de Février 2013, un arrêté ministériel décrète l'organisation d'une campagne de vaccination dans les Pyrénées-Atlantiques par MenBvac® (indication hors AMM) pour limiter la diffusion de la souche virulente de méningocoque B14, après avis auprès du Comité Technique des Vaccinations. [44]

L'ARS met par la suite en place l'opération de vaccinations à partir du 24 juin 2013.

Le protocole vaccinal concernait 6911 personnes, âgées de 2 mois à 24 ans résidant, travaillant, scolarisées, en apprentissage, bénéficiant d'un mode de garde collectif ou par un assistant maternel dans les cantons de Lagor et Navarrenx.

Le schéma vaccinal préventif comportait quatre doses avec trois injections espacées de six semaines puis un rappel à un an après la troisième dose.

D'autre part, pour les mesures de prophylaxie autour d'un cas confirmé d'IIM à B:14:P1-7,16 dont le lien avec les cantons de la zone 1 est établi, la vaccination par MenBvac® est recommandée pour tous les sujets contacts de 2 mois à 24 ans selon le même schéma que décrit ci-dessus; et pour les sujets de plus de 25 ans par un schéma simplifié à deux doses à six semaines d'intervalle.

Concernant les mesures de prophylaxie autour d'un cas confirmé, dans les Pyrénées-Atlantiques hors zone 1, les Landes, le Gers et les Hautes-Pyrénées, la vaccination est recommandée pour tous les sujets contacts de plus de 2 mois selon le schéma simplifié à deux doses espacées de six semaines.

Le mois suivant la mise en place de MenBvac®, un sujet de plus de 24 ans a contracté une IIM B de la souche concernée (cas n°7). Il a bénéficié de la vaccination simplifiée.

En janvier 2014, le HCSP a émis un avis concernant le schéma vaccinal par MenBvac® et l'éventuelle introduction du vaccin Bexsero® qui indique que :

- toute nouvelle vaccination doit être initiée par Bexsero® (selon la même fréquence d'injections que le MenBvac®)

- toute vaccination initiée par MenBvac® doit être complétée par le même vaccin

Ceci en prenant compte du fait que les stocks de MenBvac® se périmaient en novembre 2014 et ne pourraient être renouvelés.

Le HCSP a considéré que la quatrième dose peut être considérée comme un rappel si elle est administrée au moins six mois après la dernière dose du schéma de primo-vaccination.

Donc, les personnes ayant reçu leur troisième dose de MenBvac® au plus tard en mai 2014 pourront achever leur vaccination. Et celles qui ont initié leur vaccination après mai 2014 devraient réinitier un schéma vaccinal avec Bexsero®, en respectant un délai d'un mois minimum entre la dernière dose de MenBvac®et la première dose de Bexsero®.

Le schéma vaccinal par Bexsero® comportait une primo-vaccination par deux doses et une dose de rappel en fonction de l'âge:

- entre 2 et 5 mois : trois doses dont la première à 2 mois, espacées d'un mois minimum et un rappel entre 12 et 23 mois

- entre 6 et 11 mois : deux doses espacées de 2 mois et un rappel au cours de la deuxième année espacée d'au moins 2 moise la primovaccination

- entre 12 et 23 mois : deux doses espacées de 2 mois et un rappel avec u intervalle de 12 à 23 mois avec la primovaccination

- entre 2 et 10 ans : deux doses espacées d'au moins 2 mois, le besoin de rappel n'étant pas établi

- à partir de 11 ans et plus : deux doses espacées d'au moins 1 mois, le besoin de rappel n'étant pas établi [45]

Finalement, en juillet 2014, la campagne de vaccination était stoppée, et ce malgré un nouveau cas survenu chez une fille de 9 ans le 09/06/2014, alors qu'elle avait suivi le schéma vaccinal recommandé pour la zone 1 puisqu'elle vivait dans le canton de Lagor (cas n°8). Elle avait reçu trois doses de MenBvac® dont la dernière en janvier 2014 .

Le HCSP a donc recommandé l'arrêt de la campagne, en étant conscient que la souche hypervirulente B:14:P1-7,16 est encore en circulation dans les départements des Pyrénées-Atlantiques (comme dans la Somme et la Seine-Maritime).[46]

En revanche, les personnes ayant initié leur vaccination par MenBvac® compléteront leur vaccination conformément à l'avis de janvier 2014, sans réinitier la vaccination par Bexsero® pour ceux n'ayant pas reçu leur troisième dose en mai 2014.Le vaccin Bexsero® visant à couvrir d'autres souches au-delà du B:14:P1-7,16, et donc considérant son bénéfice attendu, les personnes ayant initié leur vaccination par Bexsero® complèteront leur vaccination selon le schéma recommandé par l'AMM du vaccin.

La dernière recommandation de cet avis HCSP de juillet 2014 est de sensibiliser l'ensemble de la population soignante à l'importance de la surveillance épidémiologique et la caractérisation sérotypique et génotypique des souches de méningocoque B.[46]

2. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de la série de cas

a) Matériel et Méthodes

L'objectif principal était de décrire les cas de cette hyperendémie ayant évolué vers une épidémie, pour laquelle nous avons recueilli les données en croisant plusieurs sources d'information :

Dans un premier temps nous avons effectué une recherche de dossiers médicaux de manière rétrospective au Centre Hospitalier de Pau, en utilisant le codage PSMI via le logiciel Clinicom© à la recherche des cas d'infection à méningocoque B pris en charge à l'hôpital de Pau entre juin 2012 et septembre 2014.

Parmi ces dossiers, nous avons sélectionné ceux qui correspondaient aux données des DO de l'ARS et de la Cire d'infection à méningocoque. Enfin, nous avons pu préciser les cas qui ont été identifiés comme infectés par la souche B:14:P1-7,16 grâce aux données du CNR Méningocoque, qui typait les souches et transmettait également ses résultats à l'ARS Aquitaine.

Nous avons donc inclus tous les cas confirmés d'infection invasive à méningocoque B:14:P1-7,16 de 2 mois à 24 ans ayant été hospitalisés au Centre Hospitalier de Pau entre juin 2012 et juin 2013 pour décrire la série de cas ayant mené à la mise en place d'une vaccination ciblée par MenBvac® puis Bexsero® dans les Pyrénées-Atlantiques. Nous avons aussi inclus les cas confirmés postérieurs à la mise en place des vaccins jusqu'à juillet 2014 et les sujets ayant contracté une IIM B non typée entre juin 2012 et juillet 2014, afin de les décrire comme des cas possiblement liés à l'épidémie.

Les données recueillies étaient l'âge, le sexe, le lieu de résidence, l'origine ethnique, la date d'admission au CH de Pau, le statut vaccinal, la présence de comorbidités, la durée de la fièvre jusqu'à l'admission à l'hôpital (définie par une température supérieure à 38°C), la présence de signes méningés, de purpura, la nécessité de support réanimatoire (intubation, remplissage vasculaire, amines, durée de séjour en réanimation), les signes cliniques associés, la durée de séjour à l'hôpital, l'issue de l'épisode infectieux (vivant ou décédé), les données du premier bilan sanguin de la Numération Formule Sanguine, de CRP, PCT et TP, les éléments du LCR, la protéinorachie, la glycorachie, la bactériologie du LCR et des hémocultures, l'identification à la souche B:14:P1-7,16 par le CNR.

b) Résultats

Nous avons donc identifié 14 sujets ayant contracté une IIM B entre juin 2012 et juillet 2014, ayant été hospitalisés au CH de Pau, dont les 5 cas confirmés de B:14:P1-7,16 de 2 mois à 24 ans (âge-cible de la vaccination) liés à la zone définie par l'ARS de Lagor et Navarrenx et survenus avant juin 2013. Nous avons confirmé auprès de l'ARS la déclaration des 14 sujets et parmi ces derniers, nous avons obtenu la confirmation de l'identification des 5 cas ayant un génotype de B:14:P-7,16 via le CNR et l'ARS. Le cas n°1 nous a été signalé par l'ARS comme lié épidémiologiquement à la zone 1 alors que la DO et l'envoi de prélèvement au CNRM avait été fait depuis le Centre Hospitalier de Bayonne. La personne était en stage à Biarritz au moment du diagnostic mais son lieu de vie était en zone 1. Ses données ont été obtenues secondairement via le codage PSMI et la date d'hospitalisation au CH de Bayonne.

Les sujets n°1 à 6 correspondent aux cas confirmés d'IIM du clone B:14:P1,7-16 de la zone 1 ayant conduit à un taux d'attaque élevé et donc à la vaccination ciblée. Leurs caractéristiques épidémiologiques sont décrites dans le Tableau 1.

Les patients étaient des jeunes enfants, sauf un, tous avaient moins de 7 ans dont deux nourrissons au moment du diagnostic (17 mois- cas n°5 et 21 mois- cas n°3).

Cinq sujets étaient des garçons, un sujet était féminin .

Seuls deux sujets co-primaires (cas n°5 et n°6) avaient une origine ethnique hors France : ils avaient des parents originaires du Maghreb.

Seul un sujet (cas n°2) n'était pas à jour dans ses vaccinations obligatoires, il lui manquait une injection de ROR. On peut noter que le reste des sujets (hors n°2) était vacciné également contre le méningocoque C (Neisvac® ou Meningitec®). Le sujet n°1 aurait reçu une injection de Meninvact®, le reste du statut vaccinal était inconnu.

Aucun des sujets n'était porteur de co-morbidité préalable.

	n°1	n°2	n°3	n°4	n°5	n°6
Age (mois)	212	72	21	92	17	43
Sexe	F	M	M	M	M	M
Vaccinations*	inconnu	non	oui	oui	oui	oui

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques des cas de la zone 1 ayant conduit à la vaccination

*Vaccinations à jour

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont décrites dans le Tableau 2.

Le délai entre l'apparition de la fièvre et l'admission à l'hôpital était important : tous les patients étudiés avaient une fièvre depuis plus de 12 heures.

Quatre sujets avaient une présentation clinique de méningite au premier plan (cas n°1, n°2, n°3 et n°6) mais le cas n°3 n'a pas eu de ponction lombaire immédiate devant une instabilité clinique et des troubles de la coagulation.

Trois sujets ont présenté des signes cliniques associés à l'infection invasive, autres que des signes de méningite :

Un des premiers cas co-primaires a développé une arthrite septique du genou (cas n°4); un sujet des deuxièmes cas co-primaires (cas n°6) a présenté une diarrhée précédent de quatre jours l'infection à méningocoque; et son frère (cas n°5), une myosite de l'épaule.

L'enfant qui est décédé n'avait pas d'autre symptômes que des signes de choc témoignant de la dissémination de l'infection, il s'agissait d'un nourrisson (cas n°3).

Excepté dans ce dernier cas où l'enfant a été transféré au CHU de Bordeaux en moins de 24 heures, la durée minimum de séjour à l'hôpital était de 3 jours.

La cytologie du LCR chez les sujets qui ont eu une ponction lombaire retrouvait de nombreux éléments à l'examen direct, le plus petit nombre d'éléments étant de 15/mm^3. La cytologie du LCR était constituée exclusivement de PNN altérés.

Le diagnostic bactériologique a été confirmé par culture du LCR dans deux cas. Les autres sujets avaient une culture de LCR négative ou qui n'a pas pu être réalisée.

Les hémocultures sont revenues positives pour seulement un tiers des cas. Les souches étaient systématiquement envoyées au CNR pour un typage sérotypique et génotypique, et parmi les 6 sujets étudiés, l'identification pour la souche B:14:P1-7,16 par PCR a été concluante pour un sujet sur du LCR (cas n°1), pour un sujet sur du liquide articulaire (cas n°4) et sur du sang pour les autres.

	n°1	n°2	n°3	n°4	n°5	n°6
Durée fièvre (heures)	14	48	12	12	20	13
Signes méningés	oui	oui	oui	non	non	oui
Purpura	oui	oui	oui	non	oui	non
Durée hospitalisation (jours)	12	15	1	3	16	5
Remplissage vasculaire	oui	non	oui	non	oui	oui
Intubation	non	non	oui	non	non	non
Leucocytes (.10^3/mm^3)	4,8	5,7	2,2	13,7	21	8,9
Hémoglobine (g/dL)	14,8	10,9	10,3	12,2	11	12,7
Plaquettes (.10^3/mm^3)	187	155	148	275	155	140
TP (%)	59	36	38	88	53	85
CRP (mg/L)	72	105	58	56	111	1
PCT (µg/L)	Non faite	114	113	0,45	45	0,9
Cytologie LCR (éléments/mm^3)	15	11200			3500	
Protéinorachie (g/L)	0,48	1,14			1,48	
Glycorachie (mmol/L)	3,44	3,3			2,9	
Culture LCR	positive	positive			négative	
Hémoculture	négative	positive	négative	négative	positive	négative
Confirmation CNR	LCR	sang	sang	Liquide articulaire	sang	sang
Issue	normale	normale	décès	normale	normale	normale

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques des sujets ayant conduit à la vaccination

Nous avons par ailleurs dans la recherche initiale pu identifier d'autres sujets étant liés à cet évènement de santé publique : deux cas confirmés dont un qui avait plus de 24 ans donc en dehors de la tranche d'âge ciblée (cas n°7) et un est survenu postérieurement à la vaccination ciblée dans la zone 1 (cas n°8) ; et des cas d'IIM douteux ou qui n'ont pu être typés mais faisant potentiellement partie de l'épidémie (cas n°9, n°10 et n°11)

Le cas n°7, identifié comme infecté par la souche B14:P1-7,16 mais dont l'âge était en dehors de la cible vaccinale est survenu en juillet 2013, c'est à dire après la mise en place du plan de vaccination (cf.supra). Il s'agissait d'un sujet féminin, de 29 ans, dont le lieu de résidence était Pau, également en dehors de la zone 1. Le recueil de données figurant dans son dossier médical n'a pas permis de connaitre son statut vaccinal.

La présentation clinique était un purpura fébrile (durée de la fièvre de 24 heures avant l'arrivée à l'hôpital) associés à des signes méningés et biologiquement un syndrome infectieux très marqué avec 20.10^3 GB/L, une CRP à 394mg/L, une PCT à 24µg/L, 5400 éléments/mm^3 dans le LCR, une hyperprotéinorachie à 5,7g/L associée à une hypoglycorachie à 0,35mmol/L, les hémocultures sont revenues négatives et la culture bactériologique du LCR positive. La PCR du CNR a confirmé le diagnostic de souche B:14:P1-7,16 sur le LCR.

La patiente a été hospitalisée au total 5 jours dont 2 en réanimation.

Le cas n°8, a été identifié en juin 2014, soit un an après le début de la campagne de vaccination, que cette dernière avait respecté puisqu'elle résidait à Mourenx, dans le canton de Lagor. La fièvre durait depuis 24 heures à l'admission à l'hôpital. Cliniquement elle présentait des signes méningés associés à un purpura. L'IIM a évolué vers un choc septique nécessitant un remplissage vasculaire atteignant 350mL/kg, le recours aux amines vasopressives, à la transfusion de plasma et l'intubation. Elle a été hospitalisée 12 jours au total, dont 10 en réanimation pédiatrique. Biologiquement le premier dosage sanguin montrait une leucocytose normale à $7.10^3/mm^3$, un taux de plaquettes à $149.10^3/mm^3$, une CRP élevée à 128mg/L, une PCT élevée à 52µg/L. Une ponction lombaire a été réalisée révélant une cytologie avec 7000 éléments/mm^3, 1g/L de protéinorachie et 4,7mmol/L de glycorachie. La culture sur LCR n'a pas été contributive (négative), mais les hémocultures se sont positivées et la confirmation par le CNR a pu être réalisée sur un prélèvement sanguin. L'issue de l'IIM a été favorable.

Parmi les cas douteux, on peut noter trois cas d'infection invasive à méningocoque B qui n'ont pu être typées :

- le premier cas est survenu le 19/04/2013 (cas n°9), chez une patiente de 20 ans, qui résidait à une trentaine de kilomètres de Lagor. Elle était vaccinée par Meningitec® en prévention dans un contexte particulier de traitement par Soliris®, pour un syndrome urémique et hémolytique atypique ; elle était insuffisante rénale chronique. Le tableau clinique était une méningite, diagnostiquée après 48h de fièvre. Son bilan biologique retrouvait un syndrome infectieux marqué par 22.10^3GB/L, une CRP à 206 mg/L et une PCT à 42 µg/L. La créatinine était à 164µmol/L (majorée par rapport à ses chiffres de base). La ponction lombaire retrouvait 10 000 éléments/mm^3, une hyperprotéinorachie à 2,7 g/L, une hypoglycorachie à 1,7mmol/L et une culture bactériologique isolant un méningocoque de sérogroupe B. Les hémocultures sont restées négatives et la patiente a nécessité une intubation et un séjour de 3 jours en réanimation mais pas de mesure de soutien hémodynamique. L'issue a été favorable.

- le deuxième est survenu le 23/10/2013 (cas n°10), chez une enfant de 5 ans qui résidait dans la zone 1. Elle avait reçu deux doses de MenBvac® mais n'était pas vaccinée contre le méningocoque C. Elle a présenté un purpura fébrile (fièvre de 24 heures jusqu'à l'admission à l'hôpital) avec des signes méningés. Biologiquement, l'hyperleucocytose était marquée par 22.10³ GB/L, la CRP était modérément élevée à 90mg/L, la PCT à 47µg/L; en revanche la cytologie du LCR ne retrouvait que 45 éléments/mm³, et une protéinorachie basse à 0,2g/L et une glycorachie élevée à 4,2mmol/L. Les cultures du LCR et du sang sont revenues négatives et la PCR faite au CNR sur LCR et sang également. L'issue de l'IIM a été favorable au bout de 8 jours d'hospitalisation dont deux en réanimation.

- le troisième a été admis en hospitalisation au CH de Pau le 27/10/2013 (cas n°11). C'était un enfant de 7 ans, ne résidant pas dans la zone 1 mais qui vivait dans une commune assez proche (40km de Lagor, moins de 30km de la bordure de la zone 1). Ce patient n'était pas à jour dans ses vaccinations obligatoires. Il a présenté un tableau de méningite sans purpura; la fièvre durait depuis 10 heures lorsqu'il a été admis à l'hôpital. Le syndrome infectieux biologique prédominait initialement sur l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles atteignant 38.10³GB/L tandis que la CRP n'était qu'à 39mg/L et la PCT à 1,9µg/L. La cytologie du LCR était panachée avec 12500 éléments/mm³ dont 70% de PNN; la protéinorachie était à 2,8g/L et la glycorachie à 4,8mmol/L. La culture de LCR est revenue positive à méningocoque B. Les hémocultures, elles, sont restées négatives. L'issue clinique a été favorable au bout de 8 jours d'hospitalisation conventionnelle.

3. Adhésion vaccinale de la population cible

Le suivi réalisé par l'ARS et la Cire Aquitaine a concerné toute la population éligible à la vaccination, à savoir les personnes de 2 mois à 24 ans domiciliées, travaillant ou étudiant dans les cantons de Lagor et Navarrenx, représentant 6911 sujets. Ils ont été définis à partir des données de caisses d'assurance maladie, des listes de l'éducation nationale et de la médecine du travail. La synthèse en fonction des tranches d'âge est décrite dans le Tableau 3.

- Résultats intermédiaires à 5 mois :

Au 30 Novembre 2013, parmi les 6911 sujets éligibles, 1486 (21,5%) avaient contacté la plateforme téléphonique pour prendre un rendez-vous et parmi eux 1305 (88%) ont reçu au moins une dose de vaccination.

Il faut noter que suite à l'envoi d'information et invitation des sujets éligibles, 583 (8%) personnes étaient "NPAI" (« *N'Habite Pas à l'Adresse Indiquée* »).

Ce qui fait sur le total des sujets éligibles un taux d'adhésion de 19% (en considérant le nombre de personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin).

Parmi ces personnes qui ont reçu au moins une dose, 86% ont déjà reçu deux doses mais ceux n'ayant pas reçu la deuxième dose avaient tous dépassé 6 semaines depuis la première injection.

Cinq cent quarante-sept personnes ont reçu le schéma complet de primo-vaccination à 5 mois du début de la campagne, soit 8% seulement.

Dans le canton de Navarrenx, 29% des personnes y étant domiciliées ont été vaccinées, avec une tranche d'âge prédominante entre 1 et 4 ans; dans le canton de Lagor (majorité en nombre de sujets éligibles), seuls 15,5% des personnes domiciliées entre 2 mois et 24 ans ont été vaccinées, avec un taux plus élevé chez les moins de 1an.

A ce stade de la campagne, il a été calculé qu'il restait 1964 personnes à vacciner pour une couverture vaccinale de 50%, et 3239 pour l'objectif à atteindre de couverture vaccinale de 70%.

A 5 mois, les personnes éligibles ne pouvaient être vaccinées qu'après leur prise de rendez-vous basée sur le volontariat dans un centre de vaccination; la proposition de vaccination dans les écoles n'était pas encore en place.

- Résultats à un an :

A partir de janvier 2014, soit 6 mois après le début de la campagne de vaccination, le schéma vaccinal a changé avec l'introduction de Bexsero®, en deux injections et la vaccination en milieu scolaire a été initiée. Ce dispositif a permis de vacciner 203 jeunes de 10 à 19 ans.

Après 12 mois, 1790 des 6911 patients éligibles avaient contacté la plateforme téléphonique (25,9%) et parmi eux, 88,5% ont reçu au moins la première dose. On pouvait ajouter 34 personnes qui avaient reçu la deuxième ou troisième dose, et qui avaient probablement initié leur vaccination avec leur médecin traitant.

Donc au total, après un an de campagne en juin 2014, 1619 personnes ont bénéficié de la vaccination (au moins une dose), soit un taux d'adhésion vaccinal de 23,4%; ce en considérant que les personnes recensées comme ayant reçu leur deuxième ou troisième dose non répertoriée sur le logiciel de base de données ont aussi reçu la première dose (soit 1585 personnes répertoriées dans le logiciel de données ajoutées aux 34 non répertoriées).

Globalement, 31,9% des sujets domiciliés de 2 mois à 24 ans dans le canton de Navarrenx ont été vaccinés, avec une prédominance pour la tranche d'âge de 1-4 ans. Dans le canton de Lagor, 18,4% des domiciliés ont été vaccinés avec une prédominance chez les moins de 1 an. (Tableau 3)

Et parmi les personnes éligibles mais non domiciliées dans ces deux cantons, 33,8% d'entre elles ont été vaccinées.

Une étude finale sur la couverture vaccinale sera réalisée dans le courant du deuxième semestre 2014 , mais étant donné que la vaccination s'est officiellement arrêtée 15 jours après cette évaluation, on peut considérer des chiffres finaux très proches des résultats à un an.

A savoir sur 6911 sujets éligibles, selon le logiciel de base de données utilisé,

1585 (23%) ont reçu au moins une dose et 1058 (15%) ont réalisé le schéma complet de primovaccination.

	6 mois		12 mois	
	Navarrenx	Lagor	Navarrenx	Lagor
< 1 an	20	34	20	39
1-4 ans	114	166	116	187
5-9 ans	148	133	153	261
10-14 ans	127	169	159	219
15-19 ans	73	102	79	127
20-24 ans	19	21	20	25
Total	501 (29%)	725 (15,5%)	547 (32%)	858 (18%)

Tableau 3. Couverture vaccinale à 6 mois et 12 mois en fonction des tranches d'âge.

Les pourcentages sont basés sur le nombre de sujets éligibles dans chaque classe d'âge.

III. Discussion

1. Série de cas d'IIM B:14:P1-7,16 ayant conduit à la vaccination

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen était de 76 mois (6 ans). Les patients étaient donc très jeunes, en moyenne dans le quart inférieur de l'âge de la population-cible. On retrouvait les tranches d'âge habituelles pour les IIM B, qui sont constantes dans le temps pour les infections à *N.meningitidis*, avec des pics de la maladie chez les sujets de moins de 4 ans (et majoritairement chez les moins de 1 an) et un autre pic entre 15 et 20 ans, comme on le retrouve dans les séries Epibac ou GPIP, avec deux nourrissons de 17 et 21 mois et un sujet de 17 ans. [29,47]

Dans la série de cas ayant déclenché la vaccination, sauf un, tous les sujets touchés étaient des garçons, ce qui correspond au sex-ratio connu dans les séries de surveillance d'infections à méningocoque. En effet, le sex-ratio masculin/féminin atteignait 2 chez les enfants de moins d'un an pour un sex-ratio global de 1,1 sur les cas déclarés d'IIM en France en 2012.[23]

Les vaccinations obligatoires et même une vaccination non-obligatoire mais recommandée contre le méningocoque C étaient à jour chez la majeure partie des cas. Cela peut laisser présager de familles qui auraient été sensibles à un protocole vaccinal à titre plus exceptionnel.

Sur le plan clinique, le début de la fièvre avant l'admission à l'hôpital était prolongé puisqu'il dépassait toujours 12 heures. On peut penser que, comme c'est souvent le cas dans les IIM, le tableau clinique initial est peu spécifique et conduit donc à un retard diagnostique assez habituel par rapport au début d'installation de la fièvre. [10,17]

Trois sujets ont présenté une forme méningée de l'IIM B, associée à un purpura (cas n°1, n°2 et n°3). Un des patients avait une fièvre isolée sans purpura ni signes méningés (cas n°4). Il s'agissait du grand frère du sujet décédé (cas n°3), qui lui avait un tableau clinique très bruyant, on a donc probablement suspecté le même diagnostic (cas-contact) chez le cas n°4 devant une fièvre et une exposition évidente à son frère chez qui le diagnostic a été porté très rapidement.

La durée d'hospitalisation était relativement courte alors qu'il s'agissait d'épisodes infectieux sévères, avec une durée moyenne de 9 jours, sans séjour systématique en réanimation.

En outre, la plupart des patients n'ont pas eu besoin de mesures de réanimation : même si trois patients ont nécessité un remplissage vasculaire, un seul a du être intubé et avoir recours à des drogues vasopressives; il s'agissait du nourrisson qui est décédé (cas n°3).

Un patient est décédé, les autres ont eu une issue favorable.

Aucune séquelle neurologique, locomotrice ou cutanée n'a été recensée chez ces patients dans le suivi à un an de l'IIM.

Sur le plan biologique, la leucocytose avait une forte dispersion entre les 6 sujets, donnant donc une moyenne avec un taux normal de globules blancs, qu'il faut modérer car le premier bilan biologique était fait plus ou moins tôt dans l'évolution de l'infection et prendre en compte qu'un sujet était sur le versant leucopénique.

Il en va de même pour le dosage de la CRP, qui a tendance à monter de manière différée par rapport au début de l'infection. Alors que le dosage de la procalcitonine (PCT), réalisé chez tous les sujets considérés, était très élevé à l'admission avec une moyenne à 54µg/L. Ce biomarqueur a probablement été dosé devant une forte suspicion clinique de sepsis, permettant de distinguer un purpura fébrile d'origine méningococcique d'une virose, avec une élévation de la PCT plus précoce et plus spécifique que la CRP dans les infections bactériennes.[48,49]

Il semblerait que le taux de PCT à l'admission d'un sepsis méningococcique soit un facteur pronostique corrélé à la sévérité.[50]

Elle a probablement été dosée à la phase précoce de l'IIM chez le patient n°6 car le lendemain, les taux avaient respectivement augmenté à 48mg/L et 13µg/L pour la CRP et la PCT.

Le taux de plaquettes était initialement normal voire au-dessus de la normale pour tous les sujets étudiés. La coagulation a en revanche été perturbée pour deux patients avec un abaissement du TP en dessous de 50%.

La confirmation bactériologique a pu être mise en évidence dans le LCR chez deux patients; mais seulement trois patients étudiés avaient eu une ponction lombaire, le reste des sujets avait une présentation clinique de méningococcémie sans méningite ou un état clinique ne permettant pas la réalisation du prélèvement.

Les hémocultures, prélevées chez tous les patients, sont revenues positives seulement pour deux sujets, alors qu'un seul patient avait reçu une antibiothérapie préalable (cas n°1).

L'aspect clinique de l'IIM reste primordial puisque de toute façon l'antibiothérapie doit être débutée sans attendre les résultats bactériologiques; d'autant plus qu'on constate que 3 sujets n'ont finalement eu ni examen sur LCR ni hémoculture ayant permis le diagnostic bactériologique.

La confirmation de souche (son sérotype et génotype) a pu être réalisée pour les 6 patients; tous avaient pu être prélevés de liquides biologiques à envoyer au CNRM.

2. Nouveaux cas postérieurs à la mise en place de la vaccination

Deux nouveaux cas sont survenus depuis la mise en place de la campagne de vaccination ciblée par MenBvac® puis Bexsero® :

- un cas en juillet 2013 : cas n°7

Cette femme de 29 ans, vivait à Pau. Elle n'était donc pas directement impliquée dans la campagne de vaccination ciblée car elle était en dehors de la zone géographique et de la tranche d'âge visée, c'est à dire non-éligible à la vaccination préventive. Nous ne savons pas comment ces deux paramètres ont été fixés mais en l'occurrence, elle vivait à moins de 30 km de la zone terrestre concernée et n'était éloignée de la limite supérieure d'âge de la vaccination que de 5 ans. Il n'a pas pu être mis en évidence une fréquentation de la zone 1 par le travail ou d'autres raisons de déplacements dans ces cantons, donc pas de lien épidémiologique expliquant le développement de l'IIM B14. Cela peut faire poser la question de la détermination des zones géographiques estimées comme lieu de circulation des souches hypervirulentes.

Le découpage s'est fait selon des limites géographiques administratives. Or, les deux cantons de Lagor et Navarrenx, bien que limitrophes, sont socio-démographiquement très différents.

En effet autour de Mourenx (canton de Lagor), l'activité professionnelle principale est liée à une usine d'exploitation de gaz depuis les années 50, avec donc une population plutôt ouvrière et de niveau socio-économique faible qui est arrivée en masse, venant peupler ce qu'on appelle la « Ville Nouvelle » alors qu'une dizaine d'années auparavant il y avait moins de 300 habitants. L'urbanisme de cette bourgade est révélatrice du type de population qu'elle héberge : même si elle dispose de tous les commerces et d'établissements scolaires, l'organisation des logements, conçue pour l'arrivée de l'usine voisine, est constituée de tours et de barres, lui conférant un aspect de banlieue ou cité périphérique d'une grande ville.

Tandis que Navarrenx a traditionnellement été une bourgade commerçante (par les voies fluviales), dotée d'un patrimoine culturel et habitée par des familles nobles même royales depuis un millénaire. Les ressources actuelles sont surtout liées au tourisme et au commerce de produits locaux, avec une population bien différente de la commune voisine.

La population ciblée par la vaccination est donc très hétérogène, et n'a sans doute pas été réceptive de la même manière. Cela se traduit d'ailleurs sur le taux de participation entre les deux cantons : celui de Navarrenx était bien plus représenté avec 32% d'adhésion contre 18% dans le canton de Lagor.

Pour ce qui est de l'âge, la cible 2 mois à 24 ans a été définie par les nombreuses séries décrites dans la littérature, objectivant près de 85 à 90% des infections à méningocoques entre 15 et 24 ans, le taux d'IIM baissant brutalement après 25 ans. [19,47] En comparaison, la vaccination durant l'épidémie de Normandie a progressivement visé des tranches d'âge et des zones géographiques de plus en plus large à partir de 2006 : les premiers ciblés ont été les enfants de 1 à 5 ans résidants ou étant scolarisés dans trois cantons, puis en 2007 la même tranche d'âge a été visée dans trois autres cantons, enfin jusqu'en 2011 l'extension s'est poursuivie jusqu'à proposer la vaccination aux sujets de 2 mois à 24 ans révolus résidants, travaillant ou étudiant dans 18 cantons au total après la survenue de nouveaux cas hors zone 1 (le foyer d'hyperendémie initial).[51]

Ceci en accord avec tous les essais cliniques (14 au total) sur les vaccins OMV réalisés sur une population d'étude d'âge inférieur à 25 ans pour les vaccins utilisés dans les épidémies des années 80 jusqu'en 2009, conformément aux données épidémiologiques (cf.supra).[19]

Cinq études de phase II ou III ont également testés une population infantile pour des vaccins recombinants. Les études les plus récentes, avec des vaccins OMV visant un plus grand nombre de souches (2 études anglaise et américaine) ont été pratiquées sur des sujets adultes. Et les études en cours en phase I sur des vaccins recombinants visant le fHBP sont testés d'une part sur une population de 18-25 ans, et d'autre part chez des adultes, sans que la limite d'âge supérieur soit précisée.[19]

- un cas en juin 2014 : cas n°8

Le 09/06/2014 cette fille de 10 ans a été touchée alors même qu'elle avait suivi le protocole vaccinal par MenBvac®, dont elle avait reçu les trois doses de primovaccination, dont la dernière en janvier 2014, soit 5 mois avant de développer l'IIM. Elle vit à Mourenx, dans le canton de Lagor. L'issue de l'IIM a été favorable mais la cause de cet échec vaccinal est encore inconnue ; des analyses immunologiques sont en cours la concernant. Toutefois, on sait que la couverture vaccinale par le MenBvac® - comme tout vaccin - n'est pas de 100%. Elle avait le maximum de chances d'être protégée contre la souche de méningocoque circulante en ayant reçu les trois doses, qui corrigent la baisse rapide des anticorps après une seule dose de vaccin, mais on sait que ce taux d'anticorps continue de baisser rapidement entre 6 et 8 mois après le schéma complet de primovaccination.[8] Pour exemple, l'étude d'immunité menée en Norvège en 2002 suite à la vaccination par MenBvac contre la souche B:14:P1-7,16 sur des sujets de 13 à 15 ans montrait une protection (définie par le pourcentage de sérum avec un hSBA ≥ 1:4) de 76% six semaines après la troisième dose et de 52% dix mois après la troisième dose. En France en 2006, le même type d'étude était menée sur des enfants de 1 à 5 ans, avec un schéma de primovaccination à 2 doses. Elle retrouvait une séroprotection de 37% six mois après la deuxième dose. L'étude la plus récente en France en 2012, avec le même design que la précédente, retrouvait seulement 41% de séroprotection six semaines après la deuxième dose et 26% six mois après la deuxième dose.[52]

Il y donc probablement une variabilité entre les régions et l'âge des sujets testés, ne permettant pas de déterminer une population-cible de manière universelle.

Dans son cas, nous n'avons pu disposer de son taux SBA au moment de l'infection, qui aurait pu être indicatif, au moins sur le plan théorique, de la probabilité qu'elle avait de développer une IIM B14 alors qu'elle avait été vaccinée. On peut également penser que même si ce taux avait été retrouvé comme bas, la petite quantité d'anticorps qu'elle avait produit a pu favoriser la bonne évolution clinique, pouvant justifier malgré tout l'indication de cette vaccination ciblée, qui si elle n'évite pas systématiquement l'infection, peut en améliorer le pronostic.

3.Cas possibles liés à l'épidémie

Trois autres cas « douteux » sont décrits dans la partie Résultats.

Le premier cas de la jeune femme traitée par Soliris®, est notable, car même si la souche n'a pas été identifiée comme B:14:P1-7,16, l'IIM s'est produite chez un sujet avec un traitement favorisant les infections méningococciques, dans une zone très proche des cantons ciblés par la campagne vaccinale et dans une période de temps compatible avec un contact de ladite souche. Le HCSP a publié le 10 juillet 2014, à la même date que son avis décidant de l'arrêt de la campagne de vaccination, une révision de l'avis de 2012 concernant la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab. Il étend la recommandation de vaccination quadrivalente contre les méningocoques A,C,Y,W135 de 2012 à la vaccination par Bexsero® chez toutes les personnes traitées à partir de 2 mois.[53]

Les deux autres cas douteux, étaient proches dans le temps et dans l'espace, faisant suspecter des cas possibles d'IIM B14 ; d'autant plus que les souches n'ont pu être génotypées.

On pourrait donc suspecter l'existence d'un deuxième cas d'échec vaccinal, en considérant que le cas du 23/10/2013 était à haute probabilité de B14, et qu'il avait reçu deux doses de vaccin MenBvac®.

4. Résultats de la campagne de vaccination ciblée

La campagne de vaccination contre le méningococque B:14:P1-7,16 s'est arrêtée à partir de juillet 2014, dans les Pyrénées-Atlantiques comme dans la Somme et la Seine-Maritime.

Malgré l'identification d'un cas confirmé à cette souche dans la zone 1 des Pyrénées-Atlantiques (cas n°8) après avoir initié le protocole vaccinal, il a été estimé par le Comité Technique des Vaccinations et la Commission Spécialisée des Maladies Transmissibles qu'étant un cas unique survenu avec presqu'un an d'écart depuis le dernier cas identifié, il ne permettait pas de « craindre la résurgence d'un foyer d'hyperendémie ». Cependant, il témoigne du fait que la souche est toujours circulante dans la région, tout comme dans le Nord (Somme, Seine-Maritime).[46]

Et l'arrêt a fait suite à un cas d'échec vaccinal, qui fait poser la question du bénéfice attendu par la vaccination MenBvac®, dont on sait que les taux d'anticorps diminuent assez rapidement selon les différentes séries d'étude d'immunogénicité comme rapporté dans la discussion du cas d'IIM chez cette fille de 9 ans vaccinée.

Par ailleurs, la campagne a été également un échec considérant la faible adhésion vaccinale obtenue à l'issue d'une année de sensibilisation auprès du public ciblé.

Moins de 25% des sujets éligibles à la vaccination a reçu une ou plusieurs dose(s) de MenBvac® ou Bexsero®, taux bien moindre que les 70% escomptés pour assurer une couverture vaccinale (CV) satisfaisante et mettant en sécurité la population de la zone 1.

En comparaison avec la vaccination par MenBvac menée en Normandie à partir de 2006, l'évaluation à un an du taux de couverture vaccinale était bien plus satisfaisant que dans le Béarn.

Effectivement, en Normandie, sur 4189 personnes éligibles, 2859 ont reçu la première dose de vaccination, conduisant à une couverture vaccinale de 68%. De plus, 2835 ont reçu la deuxième dose et 2747 la troisième dose, avec respectivement une couverture vaccinale à 68% pour la deuxième dose (complétude 2/1 de 99%) et 65% pour la troisième dose (complétude 3/2 de 97%). (Tableau 4)[51,54]

	Sujets éligibles	1ère dose	2ème dose	3ème dose
Seine-Maritime (avril 2007)	4189	2859 (68%)	2835 (67%)	2747 (65%)
Pyrénées-Atlantiques (juin 2014)	6911	1585 (23%)	1371 (20%)	1058 (15%)

Tableau 4. Nombre de sujets vaccinés à un an du début de campagne vaccinale contre le méningocoque B14:P1,7-16 en Seine-Maritime (2007) et dans les Pyrénées-Atlantiques (2014).

Ces résultats comparatifs sont à mettre en perspective avec la population visée. En Seine-Maritime, sur cette première année de vaccination, seuls les 1-5 ans étaient ciblés. Il a peut être été plus aisé de sensibiliser une petite tranche d'âge, comparé avec une tranche d'âge très large, qui nécessite une délivrance d'informations différentes en fonction qu'on s'adresse à des parents de nourrissons ou à de jeunes adultes, majeurs et en âge de décider pour eux-mêmes.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce manque de participation à une vaccination non obligatoire, selon qu'on se place d'un point de vue « médical » ou professionnels de la santé ou d'un point de vue « patient » ou sujets cibles.

Du côté des professionnels impliqués dans la mise en place de la campagne vaccinale, selon les retours parvenus à la Cire et l'ARS Aquitaine, il semblerait que les sujets-cibles, ou du moins leur famille puisqu'il s'agissait en majorité d'enfants, ne se soient pas sentis concernés par ce risque d'IIM. C'est aussi le message que relayaient les médecins généralistes locaux, mais qui eux-mêmes n'étaient pas toujours présents en nombre lors des manifestations organisées afin de sensibiliser les « vaccineurs » ou les professionnels de santé sur le terrain, en première ligne pour informer la population générale. Ces derniers rapportaient le fait que les gens ne se sentaient pas en danger, probablement lié au faible nombre de cas. Ce sont des constats officieux, et il pourrait être intéressant de faire une étude auprès des médecins des cantons de Lagor et Navarrenx, ainsi qu'à la population-cible afin de dégager les principales raison de la non-adhésion vaccinale.

D'autre part, ces médecins étaient sollicités lors des actions de sensibilisation mais n'étaient pas directement impliqués pour réaliser les actes de vaccination. Ils sont cités dans le communiqué de presse de juin 2013 comme devant intervenir à partir du mois de juillet mais finalement très peu de participants se sont tournés vers leur médecin de famille, quand on considère les chiffres recensant les doses de vaccination reçues : une trentaine de personnes avait reçu la première dose chez un médecin généraliste (cf. III.3).

Deux centres avaient été mis en place, coordonnés par l'ARS et le CH de Pau qui stockait les vaccins.

Or, ce sont les intervenants de première ligne habituellement pour la population générale recourant à la vaccination. Cela peut remettre en question l'organisation pratique de la vaccination ; cependant en Normandie, initialement le centre de vaccination était unique et situé au CH de Dieppe, et malgré cela la population a fortement participé. On peut supposer alors que la population-cible manquait d'information (cf.infra).

D'autres raisons plus « pratiques » ont défavorisé la mobilisation de la population éligible : la campagne a débuté au mois de juin, c'est à dire juste avant les grandes vacances scolaires, impliquant une difficulté à établir un partenariat avec le rectorat pour une vaccination en milieu scolaire, et l'absence même des personnes éligibles. La vaccination dans les établissements scolaires ne s'est faite qu'à partir de janvier 2014.

Par ailleurs, le nombre d'injections était important et contraignait la population à d'abord prendre rendez-vous via la plateforme téléphonique puis de se rendre plusieurs fois dans un centre de vaccination avec les contraintes d'horaires de journée.

Le nombre important d'injections était d'autant plus gênant qu'il fallait vacciner des nourrissons ; chez qui d'ailleurs on ne pouvait pas co-administer de vaccin dans le même temps type ROR ou DTP, il fallait respecter 8 jours d'intervalle avant et après le MenBvac® pour une autre injection de vaccin.

Il semblerait que pendant ces six premiers mois, la Cire et l'ARS ont mené pratiquement seules les actions de communication et de sensibilisation de la population, avec un retard de partenariat avec le rectorat, et un soutien faible des autorités politiques locales pour relayer l'information auprès des citoyens.

Le budget relatif à la campagne vaccinale a majoritairement été attribué à l'achat des vaccins et a donc limité les actions de communication.

Pourtant, le plan de communication établi par l'ARS était élaboré : courriers adressés à la population cible, opération de *phoning* pour les personnes n'ayant pas pris rendez-vous par téléphone, des affiches et dépliants pour le grand public (cf.annexes), une page internet dédiée, 3 communiqués de presse et 2 conférences de presse, une information auprès des médecins libéraux et un article dans le journal de l'URPS d'Aquitaine, 2 formations destinées aux professionnels de santé des cantons concernés, et enfin 5 « fil info » destinés aux élus locaux puis diffusés aux médecins, rectorat et CPAM.

Communiqué de presse dans « La République des Pyrénées » : http://www.larepubliquedespyrenees.fr/2013/06/19/meningite-vaccination-a-lagor-et-navarrenx,1137308.php

D'après le rapport à un an de la mise en place de la vaccination en Seine-Maritime, il semblerait que la communication a été le point fort de leur campagne. Ce retour d'expérience rapporte « d'importants relais d'information qui ont permis de surmonter les aléas rencontrés (interrogation sur la qualité du vaccin, retard dans le calendrier vaccinal) ». Même lorsqu'une jeune fille a développé une IIM B14 alors qu'elle avait était vaccinée, la perception par le grand public n'a pas été négative.

Les relais principaux favorisant une communication « intensive » ont été les médias locaux, les professionnels de santé (CH et canton de Dieppe), les réunions publiques à l'initiative des élus, les déplacements du directeur de la DGS à la rencontre des acteurs locaux, l'association Audrey 76 avec une action de sensibilisation bien reçue par le public.

En outre, on peut remarquer qu'entre 6 et 12 mois, peu de sujets ont été « rattrapés » dans les Pyrénées-Atlantiques : le nombre de sujets vaccinés augmente peu à 12 mois, malgré la simplification du schéma vaccinal par Bexsero® et la mise en place de vaccination scolaire.

(Tableau 3. Figure 7.)

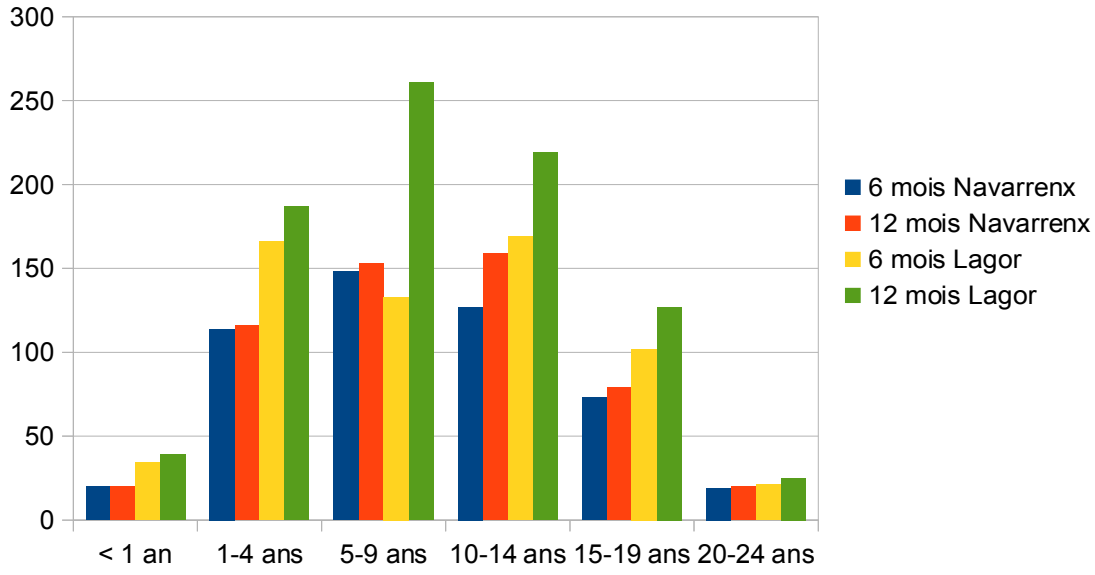


Figure 7. Evolution de la vaccination dans chaque canton à 6 mois et 12 mois, en fonction des tranches d'âge. En ordonnée, le nombre absolu de sujets vaccinés.

La communication après le bilan à 6 mois et le changement des modalités de vaccination aurait sans doute dû être renforcé. Néanmoins, le rapport de couverture vaccinale à 6 mois est paru pendant les fêtes de fin d'année, donc encore une fois à une période plus difficile pour capter l'attention de la population.

Du côté de la cible, le problème commun à tous les sujets touchant la vaccination est celui d'une méfiance vis à vis du contenu du vaccin et sa potentielle dangerosité. On peut lire par exemple sur des sites internet grand public le doute concernant le MenBvac®, « qui n'a même pas une autorisation de mise sur le marché règlementaire mais qui est au contraire autorisé "sous des conditions exceptionnelles" sur base de seulement 6 cas déclarés de méningite de cette souche » comme le dit l'article « L'étrange campagne de vaccination contre la méningite B14 » paru dans Initiatives citoyennes en juillet 2013. Le questionnement soulevé est : « pourquoi risquer des effets indésirables notoires chez des milliers de personnes alors que « *seulement* » 6 cas étaient recensés au moment du lancement de la vaccination ? »

[http://www.initiativecitoyenne.be/article-b14-vacciner-plusieurs-milliers-de-personnes-pour-seulement-6-cas-tout-a-pour-a-118856535.html] http://0z.fr/59yiV

Ce questionnement qui peut paraître une attitude purement « anti-vaccin », doit faire écho à la problématique soulevée devant le cas d'échec vaccinal, à savoir quels sont les bénéfices attendus de cette vaccination anti-méningococcique et quel est son apport au niveau médico-économique ?

L'immunogénicité du vaccin OMV MenBvac® a déjà été décrite (cf.supra), pouvant mettre en doute le bénéfice incontesté de ce vaccin (variation de la séroprotection en fonction des études). Pour le vaccin recombinant Bexsero®, les taux de séroprotection mesurés par le hSBA sont plus intéressants, avec un taux > 80% chez le nourrisson et l'enfant après la fin de la primovaccination et la baisse (plus modérée qu'avec le MenBvac®) du hSBA 12 mois après la primovaccination est vite récupérée après l'administration d'une dose de rappel. La seule étude menée sur le portage n'a pas retrouvé d'effet significatif. Et même si la couverture des souches invasives circulantes en France entre 2007 et 2008 a été estimée à 85%, les analyses coût/efficacité ne sont pas à l'heure actuelle en faveur de l'introduction généralisée de ce vaccin : en partant de l'hypothèse d'un impact sur le portage induisant une immunité de groupe et d'une immunogénicité de la première dose de vaccin chez le nourrisson, pour une CV de 80% de l'ensemble des doses, la proportion de cas évités est inférieure à 30% (en considérant plusieurs scénarios de schéma vaccinaux et de CV). Au regard des seuils habituellement considérés au niveau international, le ratio coût-efficacité serait très élevé. Il est impératif d'avoir des preuves d'induction d'immunité de groupe et d'une durée de protection suffisante avant d'envisager une vaccination de routine par le Bexsero®.[55]

L'utilisation d'aluminium dans les vaccins est elle aussi de nouveau mise en cause, dans le même article. Polémique que dément le HCSP en 2013, qui « estime que les données scientifiques disponibles à ce jour en permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfice/risque ». Même si des cas de myofasciite à macrophages ont été décrits comme liés à la vaccination, ce sont des cas isolés et ces symptômes ne sont pas retrouvés chez les nourrissons, recevant pourtant plus de quantité d'aluminium, compte tenu des schémas vaccinaux habituellement employés.[56]

Cet avis recommande la poursuite des vaccinations selon le calendrier en vigueur et met en garde par rapport à une baisse de CV résultant d'une méfiance envers les adjuvants à base d'aluminium.

La méfiance fait suite aux nombreuses polémiques causées par les vaccinations de masse comme l'hépatite B dans les années 90, et plus récemment la grippe H1N1 ou le Gardasil®, vaccin anti-HPV.

Concernant l'hépatite B, la vaccination de masse en France a débuté en 1994. La CV a été très satisfaisante et les objectifs même dépassés. Dans les suites, plusieurs notifications d'épisodes démyélinisants aigus ont été rapportés chez des sujets récemment vaccinés. Si physiopathologiquement un lien entre hépatite B et Sclérose en plaques peut être expliqué par un mécanisme immunologique, la corrélation en terme de risque relatif n'a jamais été démontrée.

Deux études françaises ont été menées rapidement après ces déclarations : une étude cas-témoin, qui s'est suivie d'une seconde cas-témoin multicentrique, toutes deux commandées par l'Agence du Médicament, retrouvant un *Odds Ratio* supérieur à 1 mais dont l'intervalle de confiance contenait également 1.[57]

Trois importantes études internationales (de Zipp et Ascherio aux Etats-Unis, et Sadnovick au Canada) ont suivi et ont trouvé les mêmes conclusions. Aujourd'hui aucune donnée ne permet d'affirmer une augmentation de risque de sclérose en plaques.[58-60]

La pandémie de grippe H1N1 en 2010 , qui a été couverte par une large vaccination (par le H1N1-AS03-P), s'est suivie d'un constat d'augmentation de cas de narcolepsie. Ceci s'est produit à la fois chez les sujets vaccinés et chez les sujets ayant développé la maladie. Dans ce cas, un lien statistiquement significatif a pu être mis en évidence dans plusieurs pays, et a été affirmé par l'*European Medicines Agency.* Il semblerait que dans ce cas particulier, le virus, sous sa forme de vaccin ou d'infection, soit un facteur déclenchant spécifique de narcolepsie ; à la différence du vaccin de l'hépatite B qui serait, comme n'importe quel autre vaccin, un facteur déclenchant aspécifique de réactions immunologiques pouvant induire des maladies comme les épisode démyélinisants aigus.[61]

Le vaccin HPV a été largement critiqué par la population générale et par des médecins. Après 5 ans de commercialisation, le taux de notifications d'effets indésirables et le suivi national et européen menés n'ont pas fait émerger de signe d'alarme particulier. [62]

Il existe un lien entre les vaccinations et les pathologies auto-immunes ; cependant, avec la médiatisation croissante des évènements de santé publique, il est souvent difficile de lutter contre l'amalgame d'informations. Faire la différence entre un vaccin comme vecteur immunologique déclencheur de désordres auto-immuns et l'imputer spécifiquement à tel ou tel vaccin.

Les études d'ordre sociologique montrent globalement que les croyances et perceptions créées autour des vaccins et le refus de vaccination sont majoritairement liés à un défaut d'information du public.[63,64]

Le défaut d'adhésion vaccinale dans les cantons de Lagor et Navarrenx a donc été multifactoriel, avec des déterminants bien communs en matière de vaccination mais aussi d'autres bien spécifiques liés à la région, à la population et l'organisation de la campagne.

L'issue a tout de même été la non-compréhension de la nécessité d'une CV maximale pour une protection collective, problème inhérent aux maladies transmissibles.

IV. Ouverture : perspectives de vaccination

Les vaccins OMV natifs, sont une version des vaccins OMV sans détersion, laquelle diminue l'activité endotoxinique liée aux LOS mais diminue aussi le taux de fHbp et le GNA 2132, qui sont des cibles vaccinales dans les vaccins recombinants. Il serait possible de créer des vaccins OMV en conservant les antigènes solubles désirés en sélectionnant des souches ayant naturellement une faible activité endotoxinique. [34] Des études utilisant un OMV natif génétiquement modifié pour détoxifier l'endotoxine et surexprimer le fHbp impliquait des taux élevés d'anticorps anti-fHbp et par extension un SBA élevé.[34] Un essai clinique est en phase 1 sur des adultes pour un OMV natif avec une activité endotoxinique atténuée, une surexpression de fHbp et plus d'un type VR de PorA.

D'autres vaccins sont en cours d'essais cliniques visant l'immunogénicité des composants de la membrane externe de la bactérie ou ses cellules de paroi comme :

- Les LOS mais ces derniers ont un composant similaire à certains des antigènes des globules rouges, raison pour laquelle il serait nécessaire de créer un vaccin OMV enrichi en LOS mais en délétant génétiquement cette partie pour éviter une réactivité immune croisée avec les érythrocytes [8]

- Le fHbp, comme décrit plus haut, devient une cible de choix car il est présent dans toutes les souches de méningocoque B et permettrait théoriquement de couvrir presque l'ensemble des souches. Le vaccin en cours de développement par Pfizer est basé sur deux variants de fHbp. Des études de phase II ont évalué un vaccin contenant des antigènes des deux sous-familles A et B et ont conclu à un SBA chez un grand nombre de sujets humains, et ont estimé une couverture de 87% des souches B chez l'animal.[19,65]

Le 4CMenB (Bexsero®) n'a actuellement pas d'AMM pour une vaccination de masse mais de réels bénéfices sont attendus en terme de santé publique. Les études en cours de Novartis Vaccines® sur ce vaccin portent d'une part sur l'immunogénicité du vaccin (taux hSBA après le schéma vaccinal et pourcentage d'IIM dans une population d'enfants après vaccination) et d'autre part sur la diminution du portage dans la population générale après vaccination, supposant que la forte diminution du portage nasopharyngé du méningococque B éviterait la diffusion de ses souches et donc le développement d'IIM. [66]

De plus, il semblerait que ces vaccins visant à produire des anticorps anti-fHBP couvriraient d'autres sérogroupes, à savoir tous ceux qui expriment le fHBP à leur surface, ce qui a été démontré pour le méningocoque C et potentiellement pour le méningococque X.[11,66,67]

La question restante est celle du bénéfice estimé par rapport aux coûts en santé publique : une vaccination globale serait-elle rentable pour éviter des prises en charge liées à une maladie grave, nécessitant une hospitalisation, des soins de réanimation et souvent des séquelles irréversibles ? Les premières études menées dans ce sens, notamment en France, sont peu concluantes et nécessitent de confirmer l'hypothèse de l'induction d'une immunité de groupe.[55]

Et encore faut-il que la population générale – parents comme médecins – soit encline à accepter une vaccination de plus dans le calendrier.

Plusieurs enquêtes ont été menées auprès de médecins (généralistes, pédiatres...) et de parents concernant l'introduction d'un vaccin anti-méningococcique B dans le calendrier vaccinal, et il semblerait qu'en France, une majorité de médecins (96% de ceux ayant répondu à l'enquête Info-Vac de 2012) serait en faveur, compte tenu de la gravité de cette maladie. D'après l'enquête NewVIP, menée en 2012 auprès de parents et de médecins, 68% des parents de jeunes enfants sont convaincus de l'intérêt des vaccins s'ils sont recommandés par des professionnels de santé.[68,69]

Conclusion

Cet événement hyperendémique, n'est pas devenu épidémique à grande échelle et a touché peu de personnes si l'on se réfère au nombre absolu de cas. Probablement la raison principale pour laquelle la population générale n'a pas répondu à l'appel d'une vaccination visant une protection collective. Mais cette maladie transmissible n'en demeure pas moins très grave et entraine de lourds enjeux de santé publique sur une population essentiellement pédiatrique, d'autant plus que la souche hypervirulente B:14:P1-7,16 est encore circulante dans trois départements français. Cependant cet échec de vaccination ciblée est à mettre en perspective avec l'état actuel des connaissances sur les vaccins méningococciques B : le vaccin OMV MenBvac® induit une séroprotection avec des taux d'anticorps qui diminuent rapidement, et on a pu observer des cas d'IIM chez des enfants qui avaient été vaccinés, dont un décès en Normandie ; les vaccins recombinants visant le fHBP, dont le 4CMenB (Bexsero®) qui a été utilisé dans la campagne des Pyrénées-Atlantiques, sont intellectuellement séduisants car ils ont la capacité théorique de couvrir une grande majorité de souches circulantes virulentes, mais les études d'intérêt médico-économiques ne vont pour l'instant pas dans le sens d'une vaccination large.

Dans notre série de cas, le faible nombre de cas rend difficile l'interprétation de la diminution de l'incidence d'IIM B:14:P1-7,16 dans la zone 1 après la vaccination, d'autant plus que la cible de CV n'a pas été atteinte. Un seul échec vaccinal a été constaté, qui est survenu dans la période entre la fin de de primovaccination et la dose de rappel, dont on sait qu'elle est déterminante pour maintenir une séroprotection intéressante. On peut supposer que le taux d'anticorps produits par la primovaccination ont permis la bonne évolution clinique de cette IIM. La caractérisation des paramètres d'exploration d'échec vaccinal chez cette jeune fille sont en cours et peuvent nous éclairer sur les facteurs de risque et la survenue potentielle de nouveaux cas chez des sujets vaccinés.

Il semblerait que la persistance dans le temps d'un taux d'anticorps suffisant serait mieux corrélé à une protection contre l'IIM que le taux de SBA mesuré précocément, comme cela a été décrit dans une série anglaise de 2006 sur les échecs vaccinaux anti-méningocoque C.[70]

Bibliographie

[1] Neisseria meningitidis, agent de l'infection invasive à méningocoque. Fiche INRS septembre 2011. (http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf(allDocParRef)/FCMENINGOCOQUE?OpenDocument)

[2] Racloz VN, Luiz SJ.The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. BMC Infect Dis 2010;10:175.

[3] Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch Dis Child 2012;97:993-8.

[4] Méningite à méningocoques. Aide-mémoire n°141 OMS, Novembre 2012.

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/

[5] Sabra A, Benger J. Meningococcal disease in children: a clinical review. Turk J Pediatr 2011;53:477-88.

[6] Taha MK, Deghmane AE, Antignac A. The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. Trends Microbiol 2002;10:376-82.

[7] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009;27:51-63.

[8] Dommergues MA. Meningococal serogroup B vaccines. Arch Pediatr 2012;19:65-9.

[9] Watkins ER, Maiden MCJ (2012) Persistence of hyperinvasive meningococcal strain types during global spread as recorded in the PubMLST Database. PloS ONE 7(9): e45349.

[10] van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000;13:144-66.

[11] Taha MK, Deghmane AE. New recombinant vaccines for the prevention of meningococcal B disease. Vaccine, Development and Therapy 2012;2:15–22.

[12] Claus H, Maiden MC, Wilson DJ et el. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. J Infect Dis 2005;191:1263-71.

[13] Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer H, et al. Mechanism of meningeal invasion by Neisseria meningitidis. Virulence 2012;3:164–72.

[14] Petterson A, Poolman JT, van der Ley P et al. Response of *Neisseria meningitidis* to iron limitation. Antonie Van Leeuwenhoek 1997;71:129-36.

[15] Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:142-64.

[16] Surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae,Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae,Streptococcus agalactiae* (B) et *Streptococcus pyogenes* (A) en France métropolitaine. Réseau Epibac, InVS, données 2010.
http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees.htm

[17] Thompson MJ et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006;367:397-403.

[18] Rajapaksa S, Starr M. Meningococcal sepsis. Australian Family Physician 2010,39:276-8.

[19] Panatto D, Amicizia D, Lai PL et al. *Neisseria meningitidis* B vaccines. Expert Rev Vaccines 2011;10:1337-51.

[20] Buysse CM, Oranje AP, Zuidema E. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. Arch Dis Child. 2009;94:381-6.

[21] Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT et al. A review of vaccine research and development: Meningococcal disease. Vaccine, 2006:24;4692-700.

[22] Levy C, Taha MK, Weill Olivier C et al. Characteristics of meningococcal meningitis in children in France. Arch Pediatr 2008;15:105-10.

[23] Barret AS, Deghmane AE, Lepoutre A et al. Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. Bull Epidémiol Hebd 2014;(1-2):25-31.

[24] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300mg solution à diluer pour perfusion). 9 novembre 2012.

[25] Fijen CAP, Kuijper EJ, Dankert J, et al. Complement characterization of Neisseria meningitidis strains causing disease in complement-deficient and complement-sufficient patients. J Clin Microbiol 1998;36:2342.

[26] INSTRUCTION N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, République Française.

[27] Infections Invasives à Méningocoque – Comment signaler et notifier cette maladie ? InVS 2003

http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Infections-invasives-a-meningocoques/Comment-signaler-et-notifier-cette-maladie

[28] Berger F, Parent du Chatelet I, Bernillon P. Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005. Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à trois sources Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010.

http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=467

[29] Levy C, Taha MK, Bingen E, et al. Paediatric meningococcal meningitis in France: ACTIV/GPIP network results. Arch Pediatr 2012;19:49-54.

[30] Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. J Exp Med, 1969;129:1307-26

[31] Eckhardt M, Muhlenhoff M, Bethe A, et al. Molecular characterization of eukaryotic polysialyltransferase 1. Nature 1995;373:715-8.

[32] Finne J, Bitter-Suermann D, Goridis C, Finne U. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. J Immunol 1987;138:4402–7.

[33] Holst J, Feiring B, Naess LM, et al. The concept of "tailor-made", protein-based, outer membrane vesicle vaccines agents meningococcal disease. Vaccine 2005;23:2202-5.

[34] Granoff D. Review of meningococcal group B vaccines. 2010;50:54-65.

[35] Rouaud P, Perrocheau A, Taha MK, et al. Prolonged outbreak of meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. Euro Surveill 2006;11:178-81.

[36] Taha MK, Zarantonelli ML, Alonso JM, et al. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. Vaccine 2007;25:2537-8.

[37] Feavers I, Pizza M. Meningococcal protein antigens and vaccines. Vaccine 2009;27:42-50.

[38] Résumé des Caractéristiques du Produit Bexsero.

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

[39] Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent,recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administrated with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. Lancet 2013;381:825-35.

[40] Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. Vaccine 2001;19:2688-91.

[41] Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:19490-5.

[42] Vogel U, Taha MK, Vazquez JA et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis 2013;13:416-25.

[43] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination ciblée contre les infections invasives à méningococque liées au clone B14:P1.7,16 du complexe clonal ST-32 avec les vaccins MenBvac® et Bexsero® dans le département des Pyrénées-Atlantiques. 22 février 2013.

[44] Arrêté du 10 juin 2013 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1-7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques, les Landes, les Hautes-Pyrénées et le Gers et aux modalités d'organisation de cette vaccination. JORF n°0137 du 15 juin 2013 page 9913 texte n° 9.

[45] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif au schéma vaccinal par le vaccin MenBvac® et à une éventuelle revaccination par Bexsero®. 22 janvier 2014.

[46] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la nécessité de poursuivre les campagnes de vaccination contre le clone B:14:P1.7-16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les Pyrénées-Atlantiques. 10 juillet 2014.

[47] Epibac. Données 2010.Unité des maladies à prévention vaccinale.InVS

www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/...2010/Epibac_Donnees2010.ppt.

[48] Lepe Jimenez JA, Vazquez Florido A, Ramos de Mora M et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein ans leukocyte count in the detection of meningococcal disease during an epidemic cluster. An Pediatr 2005;62:328-32.

[49] Guven H, Altintop L, Baydin A, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. Am J Emerg Med. 2002;20:202-6.

[50] Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. Intensive Care Med. 2002;28:1606-12.

[51] Erouart S, Martel M, Vanbockstael C. Evaluation de la couverture vaccinale par le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme en 2013. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire;2014.31p. Disponible à partir de l'URL: http://www.invs.sante.fr.

[52] Caron F, Delbos V, Deghmane AE, et al. Evolution of immune response against Neisseria meningitidis B:14:P1.7,16 before and after the outer membrane vesicle vaccine MenBvac Vaccine 2012;30:5059-62.

[53] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis, Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300mg solution à diluer pour perfusion). 10 juillet 2014.

[54] Direction Générale de la Santé, département des situations d'urgence sanitaire. Retour d'expérience, Hyper-endémie d'infections invasives à méningocoque B en Seine-Maritime. 4 avril 2007

[55] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : place du vaccin Bexsero®. 25 Octobre 2013.

[56] Haut Conseil de la Santé Publique . Aluminium et vaccins, Rapport. 11 juillet 2013.

[57] Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer M, et al. First central nervous system demyelination and hepatitis B vaccination : a pilot case-control study. Rev Neurol 2000;156:242-6.

[58] Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med 1999;5:964-5.

[59] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination an d the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001;344:327-32.

[60] Sadnovick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet 2000;355:549-50.

[61] Baker C, Snape M. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. Lancet Infect Dis 2014;14:227-38.

[62] Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil®. Comission nationale de pharmacovigilance. 22 novembre 2011.

[63] Zimet G, Rosberger Z, Fisher W et al. Beliefs, behaviors and HPV vaccine : correcting the myths and the misinformation. Preventive Medicine 2013;57:414-8.

[64] Bégué P. Vaccine refusal and implications for public health in 2012. Bull Acad Natl Med 201;196:603-17.

[65] Safety and immunogenicity of serogroup B *Neisseria meningitidis* (MnB) rLP2086 vaccine in adult and adolescent subjects: overview of 3 clinical trials. Presented at the 17th International Pathogenic Neisseria Conference; 11-16 september 2012; Banff, Canada.

[66] Panatto D, Amicizia D, Lai PL et al.New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. Indian J Med Res 2013;138:835-46.

[67] Harris SL, Zhu D, Murphy E, et al. Preclinical evidence for the potential of a bivalent fHBP vaccine to prevent *Neisseria meningitidis* serogroup C disease. Hum Vaccin. 2011;7:68–74.

[68] Cohen R, Levy C, Bechet S et al. Comment pédiatres et généralistes envisagent-ils l'introduction d'une vaccination contre le méningocoque en France ? Arch Pediatr 2012;19: 1379-85.

[69] Bakhache P, Rodrigo C, Davie S. et al. Health care provider's and parents' attitude toward administration of new infant vaccine. A multinational survey. Eur J Pediatr 2013;172:485-92.

[70] Auckland C, Gray S, Borrow R et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. J Infect Dis 2006;194:1745-52.

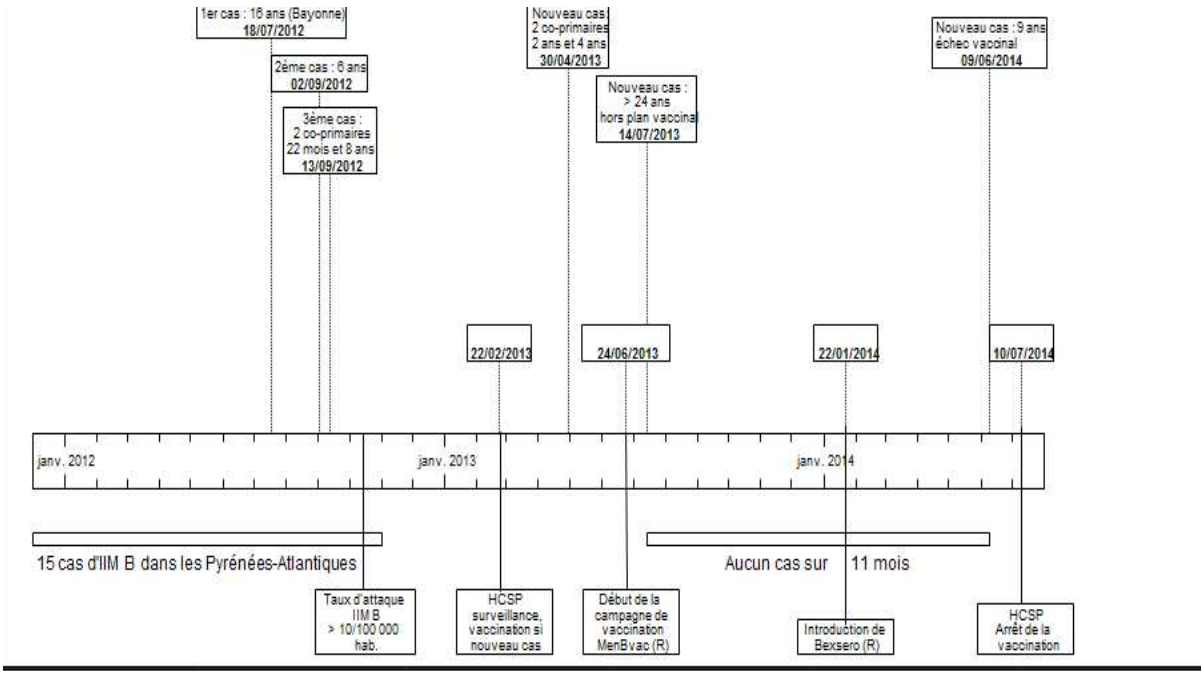
Annexes

Annexe 1 : cartes géographiques des Pyrénées-Atlantiques et du Béarn



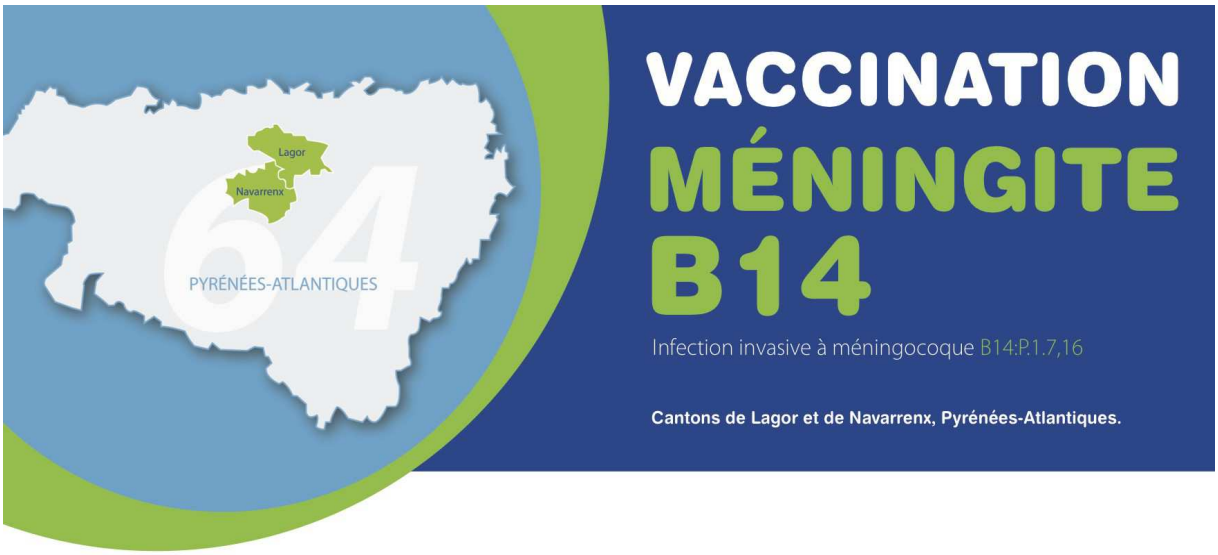


Annexe 2 : Frise chronologique des cas d'IIM B:14:P1-7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques entre 2012 et 2014



Annexe 3 : supports de communication

Affiche grand public :



VACCINATION MÉNINGITE B14

Infection invasive à méningocoque B14:P.1.7,16

Cantons de Lagor et de Navarrenx, Pyrénées-Atlantiques.



Je me fais vacciner et je fais vacciner mon enfant

La méningite B14 peut avoir des conséquences graves. La vaccination est le seul moyen efficace de s'en protéger. Elle concerne :

- **les nourrissons, enfants et jeunes adultes âgés de 2 mois à 24 ans,**
- **qui habitent, sont scolarisés ou en mode de garde collectif, étudient ou travaillent sur les cantons de Lagor et de Navarrenx.**

4 injections sont nécessaires pour garantir une protection durable.



Je suis vigilant

Ne laissez pas un malade sans surveillance et soyez attentifs aux premiers signes de la méningite : fièvre mal supportée et/ou tâches violacées sur le corps. Dans ces cas ou au moindre doute, contacter en urgence votre médecin traitant ou le 15.

Où me faire vacciner ?



Pour bénéficier du vaccin contre la méningite B14, pour vous-même ou votre(vos) enfant(s), **prenez rendez-vous** :

- en contactant la plateforme méningite au **05 59 72 72 99** pour être vacciné gratuitement dans un centre de vaccination,
- chez un médecin de ville participant à la vaccination.

Les services de la Protection maternelle et infantile (PMI) contribuent à la vaccination des enfants en bas âge.

Les doses de vaccin sont fournies, vous n'avez pas besoin d'aller les chercher à la pharmacie.

Réalisation : service communication ARS Aquitaine (juin 2013)

Plus d'informations sur
www.ars.aquitaine.sante.fr

ars Agence Régionale de Santé Aquitaine

Communiqué de presse n°1

Agence Régionale de Santé Aquitaine

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Bordeaux, vendredi 28 juin 2013

La vaccination contre la méningite B14 se déploie chez les médecins généralistes et au centre PMI de Mourenx (cantons de Lagor et de Navarrenx)

La campagne de vaccination contre la méningite B14 concernant les enfants et jeunes adultes âgés de 2 mois à 24 ans résidant, scolarisés, en mode de garde collectif, étudiant ou travaillant sur les cantons de Lagor et de Navarrenx :

- **se poursuit dans les centres de vaccination sur rendez-vous au 05 59 72 72 99*,**
- **se déploie :**
  - **chez les médecins généralistes des cantons concernés à compter du 1er juillet** (prendre rendez-vous directement auprès des cabinets médicaux),
  - **au centre de la Protection maternelle et infantile (PMI) de Mourenx à compter du 2 juillet** pour les enfants de 2 mois à 2 ans (prendre rendez-vous au 05 59 72 72 99*).

Se vacciner pour se protéger et protéger les autres

Les infections invasives à méningocoque peuvent avoir des conséquences graves (séquelles neurologique voire décès dans des cas fulgurants). Elles se transmettent par le biais de sécrétions respiratoires (toux, postillons…) et touchent essentiellement les enfants et les jeunes adultes.

La présence de cas d'infections invasives à méningocoque B14 sur les cantons de Lagor et de Navarrenx indique que cette souche particulière est en circulation. La vaccination est le seul moyen de lutter efficacement contre cette souche.

Afin d'être protégé durablement, cette vaccination prévoit un schéma composé de trois doses, réalisées à six semaines d'intervalle et un rappel à un an.

Adresse des centres de vaccination et centre PMI :

- **Centre de vaccination de Navarrenx :** Salle de danse L'Arsenal (face à la place d'Armes - Mairie) - 64190 Navarrenx *(du lundi au vendredi, 9h-13h/15h-19h)*
- **Centre de vaccination de Mourenx :** Salle des fêtes Bichendaritz - Avenue Paul Heroult - 64150 Mourenx *(du lundi au vendredi, 9h-13h/15h-19h – fermeture exceptionnelle le vendredi 19/07 après-midi)*
- **Centre de PMI de Mourenx :** 1, place du Somport – 64150 Mourenx *(mardi et jeudi, 9h-12h/13h30-17h)*

** Prix d'un appel local – du lundi au vendredi, de 8h30 à 18h30)*

Pour en savoir plus : *www.ars.aquitaine.sante.fr*
Pour toutes questions, les personnes peuvent écrire à *ars-aquitaine-cvags@ars.sante.fr*

Contacts presse : ARS Aquitaine – Service communication
Séverine HUGUET / Véronique SEGUY : 05 57 01 44 14/13 - 06 10 51 86 32/ 06 74 31 87 21
veronique.seguy@ars.sante.fr /severine.huguet@ars.sante.fr

103 bis, rue Belleville – CS 91704 – 33063 BORDEAUX Cedex
Standard : 05.57.01.44.00
www.ars.aquitaine.sante.fr

Information aux élus



La campagne de vaccination contre la méningite B14 se poursuit sur les cantons de Lagor et de Navarrenx*.

Au 14 octobre 2013, 17% de la population cible a bénéficié de la vaccination. C'est un bon début mais rappelons que **pour stopper cette maladie**, qui peut avoir des conséquences graves (séquelles neurologiques voire décès dans les cas fulgurants), **il faut atteindre une couverture vaccinale d'au moins 70% de la population cible.**

Il est donc primordial de poursuivre la promotion de cette campagne afin de permettre à un maximum de personnes concernées de se faire vacciner. C'est pourquoi l'ARS Aquitaine a souhaité **consolider son partenariat avec les médecins généralistes** à travers l'Union régionale des professionnels de santé médecins libéraux d'Aquitaine et a également lancé **une collaboration étroite avec le Rectorat de Bordeaux pour favoriser la vaccination des enfants scolarisés, de la maternelle au lycée.**

Ce dispositif renforcé est présenté ce mardi 5 novembre à l'occasion d'une conférence de presse.

** vaccination ciblant les enfants et jeunes adultes âgés de 2 mois à 24 ans résidant, scolarisés, en mode de garde collectif, étudiant ou travaillant sur les cantons de Lagor et de Navarrenx*

ü Les enfants et adolescents : une cible prioritaire

Les méningocoques se transmettent par contact étroit (à moins d'un mètre) et prolongé via la toux et les éternuements. **Cette transmission est donc particulièrement active chez les enfants et les adolescents** qui passent beaucoup de temps en groupe, notamment dans le cadre de leur scolarité.

Les enfants et adolescents âgés de 2 mois à 19 ans représentent **80% de la population éligible** à la vaccination contre la méningite B14 sur les cantons de Lagor et de Navarrenx. Or, au 14 octobre 2013, **seulement 19% d'entre eux ont bénéficié de la vaccination.**

Par ailleurs, 26% de la population cible domiciliée sur le canton de Navarrenx et 14% sur le canton de Lagor ont reçu une première dose de vaccin. **La vaccination n'est efficace que si le schéma vaccinal, composé de 3 doses à 6 semaines d'intervalle et 1 rappel à un an, est respecté**. 77% des personnes vaccinées ont déjà bénéficié de 2 doses.

ü Favoriser la vaccination des enfants et adolescents scolarisés, de la

maternelle au lycée

≅ Pour les écoles maternelles et primaires

Les parents d'élèves recevront une information les incitant à **contacter la plateforme de prise de rendez-vous au 05 59 72 72 99 pour faire vacciner leur(s) enfant(s) dans un des centres de vaccination ou chez un médecin généraliste participant à la vaccination**.

≅ Pour les collèges et lycées

Des **séances de vaccination seront organisées au sein même des établissements, pour les élèves, dès le mois de décembre**. La vaccination ne se fera qu'avec autorisation préalable des parents.

≅ Pour l'Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique (ITEP) de Rivehaute et la Maison familiale rurale de Mont (MFR)

Une équipe mobile interviendra dès le mois de décembre au sein même de l'ITEP et de la MFR. L'accord des parents sera sollicité en amont.

ü Les médecins généralistes : un rôle d'information et de vaccination

Le médecin généraliste est le **premier prescripteur de la vaccination auprès des familles et de leurs enfants**. Sa connaissance de la gravité de la maladie et de l'enjeu de santé publique de cette campagne de vaccination font de lui un interlocuteur de premier choix.

Il **écoute** le patient, **repère** les signes éventuels de réticence et **informe** sur l'importance de la vaccination, seul moyen efficace de lutter contre des maladies graves comme la méningite.

Pour chaque patient, le médecin évalue si la vaccination est indiquée et précise de quelle manière elle peut être envisagée dans son cabinet médical ou, en cas d'absence, dans un centre de vaccination. Il veille également à respecter le schéma vaccinal et inscrit le nom du vaccin et la date de vaccination dans le carnet de santé.

ü Chiffres-clés

≅ **6 cas de méningite B14** enregistrés sur les **cantons de Lagor et de Navarrenx** entre décembre 2011 et mai 2013 **dont le décès d'un nourrisson**.
≅ Un taux d'attaque de cette maladie de **18,7 pour 10 000 habitants** sur ce territoire, soit un seuil qui nécessite la mise en place d'une campagne de vaccination ciblée (au-delà de 10 pour 10 000 habitants).
≅ **57 décès** (1 cas sur 10) et **32 cas de séquelles graves** ont été constatés en France en 2011 (toutes méningites confondues).
≅ Les **24 à 48 premières heures** sont déterminantes pour la prise en charge d'un cas de méningite B. En cas de suspicion, il faut contacter en urgence son médecin traitant ou le 15.

ü Adresses des centres de vaccination

Centre de vaccination de Navarrenx

Salle Carré d'Art Saint Germain
Logis du Lieutenant du Roi
Impasse Raymond de Longueil
64190 Navarrenx
Ouvert du lundi au vendredi, 15h-19h

Centre de vaccination de Mourenx

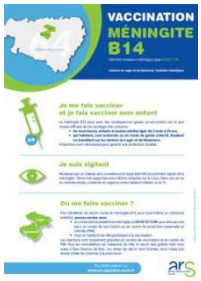
Salle des fêtes Bichendaritz
Avenue Paul Heroult
64150 Mourenx
Ouvert lundi, jeudi : 13h45 - 16h45 / mardi, mercredi, vendredi : 15h -19h

ü Aidez-nous à relayer l'information !

L'ARS Aquitaine a réalisé des **supports de communication** (dépliant, affiche ci-dessous) qui ont été diffusés dans les pharmacies des cantons de Lagor et de Navarrenx et chez les médecins généralistes participant à la vaccination.
Pour recevoir des exemplaires de ces supports, merci de faire une demande par mail à ars-aquitaine-communication@ars.sante.fr.



Dépliant 4 pages
Ce document présente le contexte de la campagne, l'intérêt de la vaccination, les signes qui permettent de reconnaître une méningite et comment se faire vacciner.



Affiche A3
Ce support reprend les informations du dépliant de façon synthétique.

Une **information complète sur la campagne de vaccination** est également en ligne sur le site internet de l'ARS Aquitaine : http://www.ars.aquitaine.sante.fr/Vaccination-contre-la-meningit.158596.0.html, **n'hésitez pas à la relayer sur vos sites internet respectifs.**

Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à ce message et du relais que vous pourrez en faire sur votre territoire.

Pour toutes informations complémentaires, contactez le service communication au 05 57 01 44 14/13.

Service communication
Direction Générale

Agence Régionale de Santé (ARS) Aquitaine
103 bis rue Belleville | CS 91704 | 33063 Bordeaux Cedex
Tél. : 05 57 01 44 13/14 - Fax : 05 57 01 44 09
ars-aquitaine-communication@ars.sante.fr
http://www.ars.aquitaine.sante.fr

Résumé

Introduction: Entre juillet 2012 et avril 2013, 6 cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) B:14:P1-7,16 ont été authentifiés dans les Pyrénées-Atlantiques.Le taux d'attaque local élevé a conduit à une vaccination ciblée dans les cantons de Lagor et Navarrenx à partir de juin 2013, visant 6911 personnes de 2 mois à 24 ans pour limiter l'extension de cette souche hypervirulente.

Matériel et Méthodes : en croisant les données du CNRM et de l'ARS Aquitaine, nous avons retrouvé dans les dossiers médicaux de l'hôpital de Pau les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques de la série de cas ayant conduit à la vaccination. Les données d'adhésion vaccinale ont été fournies par l'ARS.

Résultats : Les sujets étaient des garçons de moins de 10ans. La fièvre était prolongée, de plus de 12 heures avant l'admission à l'hopital. Un sujet est décédé. La confirmation par PCR a été faite sur du sang sauf pour un cas sur liquide articulaire. 2 cas confirmés et 3 possibles sont survenus après la vaccination. A un an, 1585 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin, soit un taux d'adhésion de 23% et 1058 ont réalisé le schéma complet, alors que l'objectif de couverture vaccinale était de 70%.

Discussion :les paramètres clinico-biologiques des cas initiaux sont comparables aux grandes séries nationales et internationales d'IIM. Le défaut d'adhésion vaccinale a été multifactoriel: période de l'année défavorable, organisation pratique, population hétérogène, méfiance vis à vis des vaccins, faible nombre de cas et défaut d'information ont été les principaux déterminants.

Conclusion:bien que le taux de couverture vaccinale ait été insuffisant, un seul cas est survenu dans la zone ciblée et a permis l'arrêt de la campagne au bout d'un an. Le suivi postérieur à la campagne sera déterminant pour surveiller la persistance de cas, et le taux de vaccination lancée avec le vaccin Bexsero ©, bénéficiant d’une AMM sans être encore inscrit au calendrier vaccinal.

Introduction: Between July 2012 and April 2013, six cases of invasive meningococcal disease (IMD) B: 14: P1-7,16 were authenticated in the Pyrénées-Atlantiques. High rate of local attack led to a targeted vaccination in townships and Lagor Navarrenx from June 2013 to 6911 persons aged 2 months to 24 years to limit the spread of this virulent strain.

Material and Methods: crossing data of meningococcus reference national center and Regional Health Authority (RHA) Aquitaine, we found in the medical records of Pau hospital epidemiological, clinical and biological serie's cases that led to the vaccination. The membership data vaccine were provided by RHA.

Results: Subjects were boys under 10 years old. Fever was extended to more than 12 hours before admission to the hospital. A subject died. PCR confirmation was made on blood except for one case of joint fluid. 2 confirmed cases and 3 possible occurred after vaccination. At one year, 1585 people had received at least one dose of vaccine or a membership rate of 23% and 1058 have made the full presentation, while the target vaccination coverage was 70%.

Discussion: clinico-biological parameters of initial cases are comparable to large national and international series of IMD. Failure of vaccine accession was multifactorial: unfavorable time of year, practice organization, heterogeneous population, distrust of vaccines, low numbers of cases and lack of information were the main determinants.

Conclusion: Although the rate of vaccination coverage was insufficient, only one case occurred in the area including the two townships and allowed campaign stop after one year. The posterior monitoring campaign will be critical to monitor the persistence of cases, and the rate of vaccination with the vaccine launched Bexsero©, with a marketing authorisation without being registered in the immunization schedule.

Introduction: Entre juillet 2012 et avril 2013, 6 cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) B:14:P1-7,16 ont été authentifiés dans les Pyrénées-Atlantiques.Le taux d'attaque local élevé a conduit à une vaccination ciblée dans les cantons de Lagor et Navarrenx à partir de juin 2013, visant 6911 personnes de 2 mois à 24 ans pour limiter l'extension de cette souche hypervirulente.

Matériel et Méthodes : en croisant les données du CNRM et de l'ARS Aquitaine, nous avons retrouvé dans les dossiers médicaux de l'hôpital de Pau les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques de la série de cas ayant conduit à la vaccination. Les données d'adhésion vaccinale ont été fournies par l'ARS.

Résultats : Les sujets étaient des garçons de moins de 10ans. La fièvre était prolongée, de plus de 12 heures avant l'admission à l'hopital. Un sujet est décédé. La confirmation par PCR a été faite sur du sang sauf pour un cas sur liquide articulaire. 2 cas confirmés et 3 possibles sont survenus après la vaccination. A un an, 1585 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin, soit un taux d'adhésion de 23% et 1058 ont réalisé le schéma complet, alors que l'objectif de couverture vaccinale était de 70%.

Discussion :les paramètres clinico-biologiques des cas initiaux sont comparables aux grandes séries nationales et internationales d'IIM. Le défaut d'adhésion vaccinale a été multifactoriel: période de l'année défavorable, organisation pratique, population hétérogène, méfiance vis à vis des vaccins, faible nombre de cas et défaut d'information ont été les principaux déterminants.

Conclusion:bien que le taux de couverture vaccinale ait été insuffisant, un seul cas est survenu dans la zone ciblée et a permis l'arrêt de la campagne au bout d'un an. Le suivi postérieur à la campagne sera déterminant pour surveiller la persistance de cas, et le taux de vaccination lancée avec le vaccin Bexsero ©, bénéficiant d'une AMM sans être encore inscrit au calendrier vaccinal.

Hyperendemic invasive meningococcal disease : description of the series of cases of the strain B:14:P1-7,16 in the Béarn area and assessment after one year of targeted vaccination plan.

Introduction: Between July 2012 and April 2013, six cases of invasive meningococcal disease (IMD) B: 14: P1-7,16 were authenticated in the Pyrénées-Atlantiques. High rate of local attack led to a targeted vaccination in townships and Lagor Navarrenx from June 2013 to 6911 persons aged 2 months to 24 years to limit the spread of this virulent strain.

Material and Methods: crossing data of meningococcus reference national center and Regional Health Authority (RHA) Aquitaine, we found in the medical records of Pau hospital epidemiological, clinical and biological serie's cases that led to the vaccination. The membership data vaccine were provided by RHA.

Results: Subjects were boys under 10 years old. Fever was extended to more than 12 hours before admission to the hospital. A subject died. PCR confirmation was made on blood except for one case of joint fluid. 2 confirmed cases and 3 possible occurred after vaccination. At one year, 1585 people had received at least one dose of vaccine or a membership rate of 23% and 1058 have made the full presentation, while the target vaccination coverage was 70%.

Discussion: clinico-biological parameters of initial cases are comparable to large national and international series of IMD. Failure of vaccine accession was multifactorial: unfavorable time of year, practice organization, heterogeneous population, distrust of vaccines, low numbers of cases and lack of information were the main determinants.

Conclusion: Although the rate of vaccination coverage was insufficient, only one case occurred in the area including the two townships and allowed campaign stop after one year. The posterior monitoring campaign will be critical to monitor the persistence of cases, and the rate of vaccination with the vaccine launched Bexsero©, with a marketing authorisation without being registered in the immunization schedule.

Mots-clés : infection invasive à méningocoque ; méningocoque B:14:P1-7,16; hyperendémie ; vaccination ; Pyrénées-Atlantiques

Médecine Générale

UFR Sciences Médicales Université Bordeaux II Segalen, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux.