



HAL
open science

Infections invasives à méningocoques : évolutions de l'épidémiologie et des stratégies vaccinales. Aperçu dans le monde, aux États-Unis, en Europe et analyse en France

Flora Castaneda-Laigle

► To cite this version:

Flora Castaneda-Laigle. Infections invasives à méningocoques : évolutions de l'épidémiologie et des stratégies vaccinales. Aperçu dans le monde, aux États-Unis, en Europe et analyse en France. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04001956

HAL Id: dumas-04001956

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04001956>

Submitted on 23 Feb 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



**UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

**INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES :
EVOLUTIONS DE L'EPIDEMIOLOGIE ET DES STRATEGIES
VACCINALES
APERÇU DANS LE MONDE, AUX ETATS-UNIS, EN EUROPE ET
ANALYSE EN FRANCE**

THESE D'EXERCICE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Flora CASTANEDA-LAIGLE

Soutenue le 19 septembre 2022 à 16h15 en salle des Actes

Présidente :

Mme **Hélène MARCHANDIN**

Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier, Université de Montpellier, CHU de
Nîmes

Directrice :

Mme **Patricia LICZNAR FAJARDO**

Maitre de Conférences, Université de
Montpellier

Assesseurs :

Mr **Cyril BREUKER**

Maitre de Conférences - Praticien Hospitalier,
Université de Montpellier, CHU de Montpellier

Mr **Nicolas TERRAIL**

Praticien Hospitalier, CHU de Montpellier

Remerciements

Au Dr LICZNAR-FAJARDO Patricia :

Qui m'a fait l'honneur de diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre confiance, vos conseils et le temps que vous m'avez consacré. Vos remarques lors de notre premier échange m'ont confortée dans le choix de mon sujet. Votre expérience dans le domaine de la bactériologie, votre intérêt pour cette problématique de santé publique et votre réactivité m'ont beaucoup apporté tout au long de la rédaction de cette thèse.

Au Pr MARCHANDIN Hélène :

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans le laboratoire de bactériologie à l'Hôpital Universitaire Carémeau à Nîmes lors de mon stage de découverte en 4^{ième} année de Pharmacie.

Au Dr BREUKER Cyril :

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de mon jury. Tu as été mon co-maître de stage lors de mon stage hospitalier en 5^{ième} année de Pharmacie. Je te remercie de m'avoir impliquée dans ton projet « Lien Ville-Hôpital » qui m'a permis d'enrichir mes connaissances et mes compétences.

Au Dr TERRAIL Nicolas :

Qui m'a fait l'honneur d'être membre de mon jury. Tu as été mon co-maître de stage lors de mon stage hospitalier en 5^{ième} année de Pharmacie et à tes côtés j'ai développé mes aptitudes. Tu m'as donné envie de réussir ma vie professionnelle et d'agrémenter ma vie de voyages.

A mes parents Valérie et José :

Pour leur éducation, leur soutien infaillible, leur logistique et leur rigueur « quasi-militaire » et principalement pour leur amour. Merci d'avoir été présents et de m'avoir accompagnée patiemment même dans les moments les plus critiques de ma vie. Vous m'avez inculqué la notion d'indépendance financière à laquelle une femme se doit d'accéder. Votre fierté est ma principale motivation.

A ma grand-mère paternelle Concepción, mon cousin Ugo et ma tante Maribel :

Merci pour votre soutien et votre bienveillance.

A ma famille en Espagne :

Pour votre soutien et votre bienveillance malgré la distance.

A mes défunts grands-parents maternels Berthe et Henri et à mon défunt grand-père paternel Antonio :

Qui m'ont fait découvrir l'univers de la pharmacie et qui auraient tant aimé assister à la finalité de mon parcours. Vos conseils et vos encouragements résonnent toujours en moi.

A ma petite chienne Poupette, à ma jument et à mes chats :

Pour m'avoir accompagnée tout au long de ma scolarité et pour avoir révisé les partiels avec moi. Merci pour votre véritable soutien moral et pour votre amour pur et inconditionnel.

A mes amis de la faculté :

Clémence, Eda, Chloé, Emilie, Ondine, Kamelia, Hania, Joseph, Charlotte pour les instants de bonheur, les soutiens et les encouragements. Etudier ensemble pendant toutes ces années a été un réel plaisir. Merci pour les moments de joie et de fous rires partagés ensemble.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie lors de mes stages et périodes d'alternance en Officine, à l'Hôpital et en Industries :

Merci pour votre accompagnement et votre bienveillance lors de mes premiers pas dans le monde professionnel et pour m'avoir intégrée dans vos équipes respectives.

**A tous mes amis et à toutes les personnes que j'ai rencontrées
et qui m'ont motivée pour ma réussite professionnelle.**

Table des matières

Remerciements	
Table des figures	
Table des tableaux	
Liste des abréviations	
Mots-clefs	
Introduction.....	1
Limites de cette thèse.....	4
1 Les Infections Invasives à Méningocoques et leurs Impacts	5
1.1 Les infections bactériennes - Qu'est-ce que la Méningite à méningocoques ?.	5
1.1.1 Présentation de la bactérie & découverte.....	5
1.1.2 Classification	7
1.1.3 Epidémiologie mondiale	10
1.1.4 Mode de transmission	20
1.1.5 Déclaration de l'infection	22
1.1.6 Les différentes présentations cliniques	24
1.2 Une maladie contagieuse qui touche les personnes en bonne santé sans prédisposition.....	26
1.2.1 Porteurs sains et taux de portage	27
1.2.2 Populations les plus à risques.....	29
1.2.3 Facteurs de risques.....	29
1.3 Une maladie très mortelle à évolution rapide.....	34
1.3.1 Une maladie mortelle à taux de létalité élevé.....	35
1.3.2 Tableaux cliniques & diagnostic clinique spécifiques et microbiologiques	38
1.3.3 Progression des symptômes	45
1.3.4 Spécificité chez le nourrisson.....	48
1.3.5 Délai de prise en charge hospitalière	50
1.3.6 Difficultés et erreurs de diagnostic	53
1.4 Traitements et moyens de prévention.....	56
1.4.1 Prise en charge thérapeutique et antibiotique	56
1.4.2 Antibiorésistance	58
1.4.3 Chimio prophylaxie & immunoprophylaxie	59
1.4.4 Vaccination anti-méningococcique	62
1.5 Séquelles et fardeau chez le survivant et sa famille	65

1.5.1	Séquelles et suivi	65
1.5.2	Fardeau et qualité de vie chez le survivant et sa famille	73
1.6	Fardeau économique et sociétal.....	76
1.6.1	Coûts économiques et sociétaux	76
1.6.2	Peurs et méconnaissance	85
2	Epidémiologie & stratégies vaccinales anti-méningococciques : aperçu dans le Monde, aux Etats-Unis et en Europe, analyse en France	88
2.1	Monde.....	88
2.1.1	Imprévisibilité et programmes de surveillance nationaux.....	88
2.1.2	Principales épidémies mondiales d'IIM depuis 2000 et sérogroupes impliqués	93
2.1.3	Stratégies vaccinales mondiales contre les IIM et exemples de programmes de vaccination	96
2.1.4	Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : rôle et objectif 2030.....	106
2.1.5	Organisations et Associations de patients.....	111
2.2	Etats-Unis	113
2.2.1	Epidémiologie aux Etats-Unis	113
2.2.2	Recommandations et obligations vaccinales contre les IIM aux Etats-Unis.	123
2.3	Europe	127
2.3.1	Épidémiologie en Europe	128
2.3.2	Recommandations et obligations vaccinales contre les IIM en Europe..	144
2.4	France.....	154
2.4.1	Epidémiologie en France.....	156
2.4.2	Stratégie vaccinale en France et son évolution.....	182
3	Approches, technologies de la vaccination anti-méningococcique et offre vaccinale disponible	216
3.1	Approches de la vaccination anti-méningococcique	216
3.1.1	Stratégies de vaccination anti-méningococcique	216
3.1.2	Immunité de groupe	219
3.1.3	Mesure de la réponse immunitaire	220
3.1.4	Mesure de l'efficacité.....	221
3.2	Technologies de la vaccination anti-méningococcique	222
3.2.1	Différentes classes de vaccins anti-méningococciques.....	223
3.2.2	Le vaccin Bexsero® induit-il une protection croisée contre le méningocoque d'autres sérogroupes et contre le gonocoque ?	234

3.3 Composition du marché des vaccins anti-méningococciques aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne.....	236
3.3.1 Paysage concurrentiel.....	237
3.3.2 Environnement du marché et tendances.....	255
3.3.3 Développements de futurs vaccins et des pentavalents.....	260
Conclusion.....	262
Annexes.....	265
Annexes n°1 : Etats-Unis : Meningococcal Disease Case Report.....	265
Annexes n°2 : Etats-Unis : 3 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2019, en 2018 et en 2017	266
Annexes n°3 : Europe : 3 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2020, en 2019 et en 2018	267
Annexes n°4 : Europe : Détail des données épidémiologiques des 9 pays de l'UE sélectionnés	268
Annexes n°5 : France : Fiche Cerfa Declaration Obligatoire.....	273
Annexes n°6 : France : 4 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2020, 2019, 2018 et 2017	274
Bibliographie.....	276

Table des figures

Figure 1 : Neisseria meningitidis.....	5
Figure 2 : Structures de surface de Neisseria meningitidis.....	8
Figure 3 : Pays de la ceinture africaine de la méningite et les pays appartenant à la zone à haut risque épidémique en 2017.....	12
Figure 4 : Distribution mondiale des sérogroupes en 2018 - source OMS.....	13
Figure 5 : Distribution mondiale des sérogroupes en 2019 - source OMS.....	14
Figure 6 : Distribution mondiale des sérogroupes et complexes clonaux en 2019 - source OMS.....	16
Figure 7 : Incidence mondiale des souches IIM W ST-11CC entre 2000 et 2014	17
Figure 8 : Phylogénie génomique de IIM W ST-11CC.....	18
Figure 9 : Transmission par voie aérienne de N. meningitidis	21
Figure 10 : Transmission et transport de N. meningitidis chez l'Homme	21
Figure 11 : Multiplication et Invasion du méningocoque	22
Figure 12 : Différence de structure entre des méninges normales et une méningite	23
Figure 13 : Déclaration de l'IIM.....	24
Figure 14 : Méta-analyse de 89 études sur 28 pays illustrant le taux de portage en fonction de l'âge	28
Figure 15 : Estimation du taux de létalité en fonction de l'âge.....	37
Figure 16 : Incidence et taux de létalité de plusieurs infections à prévention vaccinale, en Europe en 2018	38
Figure 17 : Pourcentage de cas par séro groupe (B , C , W , Y et X) et pourcentage de cas présentant un ou plusieurs symptômes abdominaux, en France entre 1991 et 2016.....	40
Figure 18 : Test à la vitropression sur un cas réel	41
Figure 19 : Test à la vitropression, à gauche un purpura fulminans	41
Figure 20 : Signe de Kernig	42
Figure 21 : Le signe de Brudzinski	43
Figure 22 : Ponction lombaire.....	44
Figure 23 : Développement des signes cliniques caractéristiques au cours des premières heures de l'IIM, par groupe d'âge	47
Figure 24 : Photographies d'atteintes d'une petite fille de 4 mois.....	50
Figure 25 : Temps moyen d'admission à l'hôpital sur 24 heures en fonction de l'âge	51
Figure 26 : Délai entre les premiers symptômes de l'IIM (notés par le patient, les parents ou les proches) et le moment de l'admission à l'hôpital de 140 patients atteints d'IIM admis de 1984 à 1998 à l'unité de soins intensifs au CHU de Nîmègue.....	51
Figure 27 : Pourcentage de décès en fonction du délai d'admission à l'hôpital (ligne continue) et en soins intensifs (ligne pointillée) pour 24 patients décédés d'un choc septique méningococcique	52
Figure 28 : Temps écoulé entre les premiers symptômes et le début du traitement chez les enfants atteints de méningococcémie.....	53
Figure 29 : Pourcentage de décès ou présentant plus d'une complication en fonction de l'âge du patient, étude portant sur 868 cas d'IIM hospitalisés au Canada entre 2002 et 2011.....	66

Figure 30 : Fillette de 20 mois amputée	68
Figure 31 : Coût moyens totaux pendant la première année de suivi en fonction du groupe d'âge et du nombre de séquelles.....	80
Figure 32 : Coûts annuels moyens sur 5 ans selon le nombre de séquelles par cas	81
Figure 33 : Evolution de l'introduction des vaccins anti-méningococciques, tous sérogroupes confondus, 2000-2021	101
Figure 34 : Répartition mondiale de la vaccination anti-méningococcique par pays, tous sérogroupes confondus, 2021	101
Figure 35 : Répartition des recommandations en population générale par vaccin anti-méningococcique, OMS, 2022.....	105
Figure 36 : 5 piliers de l'OMS pour vaincre la méningite	110
Figure 37 : Evolution de l'incidence des cas d'IIM pour 100 000 habitants par année, Etats-Unis, CDC, 1970-2019	115
Figure 38 : Incidence de l'IIM pour 100 000 habitants aux Etats-Unis, CDC NNDSS, 2019.....	116
Figure 39 : Evolution de l'incidence d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2010-2019	118
Figure 40 : Nombre de cas d'IIM par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2017-2019 ..	118
Figure 41 : Répartition des taux de létalité d'IIM par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2017-2019	119
Figure 42 : Répartition des sérogroupes, Etats-Unis, ABCs, 1997-2020.....	120
Figure 43 : Incidence d'IIM pour 100 000 habitants due au séro groupe B et aux sérogroupes A, C, W et Y par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2010-2019.....	121
Figure 44 : Taux de létalité des IIM par séro groupe, Etats-Unis, CDC, 2017-2019	122
Figure 45 : Calendrier vaccinal, Etats-Unis, CDC, 2022	124
Figure 46 : Evolution du taux de couverture vaccinale pour 1 dose de Men ACWY chez les adolescents de 13-17 ans, CDC, Enquête nationale sur la vaccination des adolescents (NIS-Teen), 2008-2020.....	126
Figure 47 : Evolution des taux d'incidence d'IIM pour 100 000 habitants, ECDC, 1999-2020.....	130
Figure 48 : Incidence d'IIM pour 100 000 habitants par pays européens, UE/EEE, ECDC, 2018	131
Figure 49 : Répartition des cas confirmés d'IIM par mois, ECDC, 2014-2018.....	132
Figure 50 : Répartition de l'incidence des cas confirmés d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge, ECDC, 2020	133
Figure 51 : Répartition des taux de létalité d'IIM par classe d'âge, ECDC, 2020....	134
Figure 52 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe et par année en Europe, ECDC, 1999-2020	135
Figure 53 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe et par année en Europe, ECDC, 2014-2020	135
Figure 54 : Proportion de cas d'IIM par séro groupe Europe, ECDC, 1999-2020....	136
Figure 55 : Distribution des sérogroupes d'IIM par classe d'âge, Europe, ECDC, 2020	137
Figure 56 : Taux de létalité des IIM par séro groupe Europe, ECDC, 2018-2020....	138
Figure 57 : Evolution de l'incidence d'IIM pour 100 000 habitants parmi 9 pays de l'UE, ECDC, 1999-2020	139

Figure 58 : Répartition du nombre de cas confirmés cumulés d'IIM dans 9 pays de l'UE, ECDC, 2013-2020.....	140
Figure 59 : Taux de notification des cas d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge pour 9 pays de l'UE, ECDC, 2020	141
Figure 60 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour 9 pays de l'UE, ECDC, 2020	141
Figure 61 : Nombre de cas décès parmi 9 pays de l'UE en 2020	142
Figure 62 : Nombre de cas décès parmi 9 pays de l'UE en 2019	142
Figure 63 : Incidence des cas confirmés d'IIM causés par le séro groupe W par classe d'âge et par année, Europe, ECDC, 2010-2020	143
Figure 64 : Incidence pour 100 000 habitants des IIM W dans 9 pays de l'UE, ECDC, 2010-2020	144
Figure 65 : Année d'introduction de la vaccination systématique Men C chez les enfants en Europe, et classification des pays	146
Figure 66 : Recommandations vaccinales anti-méningococciques dans les programmes nationaux d'immunisation en Europe, ECDC, 2022.....	147
Figure 67 : Nombre de cas d'IIM et taux de déclaration pour 100 000 habitants corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 2000-2020	159
Figure 68 : Nombre de cas annuels d'IIM en France	159
Figure 69 : Nombre de cas d'IIM par mois, France, 2010-2020.....	160
Figure 70 : Évolution mensuelle des cas déclarés d'IIM, France, 2006-2019.....	160
Figure 71: Incidence des IIM pour 100 000 habitants par âge, France, 2020.....	161
Figure 72 : Taux d'incidence et de portage d'IIM, France, 2017	162
Figure 73 : Nombre de cas d'IIM par âge, France, 2010-2020	163
Figure 74 : Nombre de cas d'IIM par âge, France, 2020	164
Figure 75 : Evolution du nombre de cas d'IIM et du taux de notification pour 100 000 habitants, France, 2014-2020	164
Figure 76 : Incidence des IIM pour 100 000 habitants selon les principaux sérogroupes et leurs taux d'incidence, France, 2000-2020	165
Figure 77 : Proportion de cas d'IIM par séro groupe, France, 2010-2020	167
Figure 78 : Distribution des sérogroupes d'IIM par classe d'âge, France, 2020	168
Figure 79 : Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, France, 2006-2020.....	169
Figure 80 : Répartition des principaux complexes clonaux identifiés selon les 4 principaux sérogroupes par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France, 2020	171
Figure 81 : Evolution du nombre de cas d'IIM selon le séro groupe et de son incidence pour 100 000 habitants, France, 2020	172
Figure 82 : Nombre annuel de décès d'IIM en France	174
Figure 83 : Taux de létalité chez les moins de 25 ans, tous sérogroupes confondus, France, 2019	174
Figure 84 : Taux de létalité des IIM par séro groupe, France, 2018-2020	175
Figure 85 : Répartition des décès par séro groupe, France, 2018-2020	176
Figure 86 : Taux de purpura fulminans par séro groupe, France, 2018-2020.....	177
Figure 87 : Evolution du nombre de cas d'IIM W , France, 1995-2020	178
Figure 88 : Nombre cumulé de cas d'IIM W par mois, France, 2015-2020 (données provisoires pour 2020).....	179

Figure 89 : Taux de déclaration des IIM selon les sérogroupes W , C et Y , France, 2010-2020	179
Figure 90 : Nombre de cas d'IIM W par classe d'âge et année, France, 2015-2020	180
Figure 91 : Évolution du nombre de cas d'IIM de séro groupe C , W et Y chez les enfants de moins de 5 ans, France, 2015-2020	180
Figure 92 : Nombre de cas d'IIM W selon les complexes clonaux ST-11CC et les lignées caractérisées par le CNR, France, 2010-2018	182
Figure 93 : Calendrier simplifié des vaccinations, France, 2022 – recto.....	184
Figure 94 : Calendrier simplifié des vaccinations, France, 2022 - verso.....	184
Figure 95 : Evolution du calendrier vaccinal, France, 2016-2022	190
Figure 96 : Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'1 an et évolution des recommandations vaccinales, 2006-2020 en France	191
Figure 97 : Couverture vaccinale Men C par tranche d'âge, France, 2021.....	200
Figure 98 : Données de couverture vaccinale Men C pour toutes les tranches d'âge (5 mois, 24 mois, 2-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans, 15-19 ans et 20-24 ans), France, 2015 à 2021.....	201
Figure 99 : Couverture vaccinale (%) départementale Men C , deuxième dose (21 mois), France, cohorte 2020	202
Figure 100 : Couverture vaccinale (%) Men C 1 dose selon l'âge, France, 2021	204
Figure 101 : Réponse immunitaire aux vaccins polysidiques	225
Figure 102 : Réponse immunitaire aux vaccins conjugués polysaccharidiques	226
Figure 103 : Structure du méningocoque et aperçu des différents antigènes utilisés dans les vaccins anti-méningococciques conjugués et à base de protéines	228
Figure 104 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour la France de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	268
Figure 105 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour le Royaume-Uni de 2015-2019 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2019 (à droite), ECDC	268
Figure 106 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour l'Allemagne de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	269
Figure 107 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour l'Espagne de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	269
Figure 108 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour l'Italie de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	270
Figure 109 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour les Pays-Bas de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	270
Figure 110 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour l'Autriche de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	271
Figure 111 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour la Belgique de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	271
Figure 112 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour le Portugal de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérogroupes en 2020 (à droite), ECDC	272

Table des tableaux

Tableau 1 : Analyses du liquide céphalorachidien (LCR) normal et en cas de méningite bactérienne.....	44
Tableau 2 : Récapitulatif de la chimioprophylaxie recommandée pour les contacts étroits d'IIM.....	61
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des séquelles physiques post IIM.....	68
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des séquelles neurologiques et cognitives post IIM.....	70
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des séquelles psychologiques et comportementales post IIM.....	71
Tableau 6 : Principaux foyers d'IIM par région depuis les années 2000 et le sérotype impliqué, liste non exhaustive, OMS, 2022.....	93
Tableau 7 : Programmes vaccinaux des pays ayant mis en place une vaccination conjuguée anti-méningococcique en population générale avec la date d'introduction de la première stratégie implémentée et l'âge d'administration, OMS, 2022.....	102
Tableau 8 : Stock des différents vaccins au 7 mars 2022.....	107
Tableau 9 : Recommandations vaccinales contre les IIM d'après le calendrier des vaccinations en vigueur, 10 pays, 2022.....	148
Tableau 10 : Incidence des IIM pour 100 000 habitants chez les nourrissons de moins d'1 an, chez les enfants de 1 à 4 ans, chez les adolescents de 15 à 24 ans et chez les personnes âgées de 90 ans et plus, France, 2020.....	162
Tableau 11 : Proportion du nombre de cas par classe d'âge, France, 2018-2020 .	163
Tableau 12 : Taux de létalité, France, 2017-2020	174
Tableau 13 : Avantages et inconvénients des différentes stratégies de vaccination	217
Tableau 14 : Bénéfices des vaccins conjugués polysaccharidiques par rapport aux vaccins polysaccharidiques.....	227
Tableau 15 : Comparatif des vaccins Trumenba® et Bexsero®	231
Tableau 16 : Pfizer : vaccins anti-méningococciques disponibles	250
Tableau 17 : GlaxoSmithKline (GSK) : vaccins anti-méningococciques disponibles	250
Tableau 18 : Sanofi Pasteur : vaccins anti-méningococciques disponibles	251
Tableau 19 : Vaccins anti-méningococciques disponibles sur le marché et attributs du produit.....	252
Tableau 20 : Données supplémentaires spécifiques à la France	253
Tableau 21 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique Pfizer.....	257
Tableau 22 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK)	258
Tableau 23 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique Sanofi Pasteur (SP)	259

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

ARS : Agence Régionale de Santé

AVI : Année de Vie vécue avec une Incapacité

AVP : Année de Vie Perdue

AVCI : Année de Vie Corrigée d'une Incapacité

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CC : Complexe Clonal

CDC : Centers of Disease Control and prevention, centres pour le contrôle et la prévention des maladies

CEESP : Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use, comité des médicaments à usage humain

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CNR : Centre National de Référence

CoMO : Confederation of Meningitis Organisation

COVID-19 / SARS-CoV-2 : Maladie à coronavirus 2019

CRM : Cross Reacting Material, matériel à réaction croisée génétiquement modifié de la toxine diphtérique

CT : Commission de Transparence

CTV : Comité Technique des Vaccinations, appartient à la HAS

DT : Toxine Diphtérique

dTPCa : vaccin diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche acellulaire

ECDC : European Centre for Disease prevention and Control, centre européen de prévention et de contrôle des maladies

EEE : Espace Economique Européen

EMA : European Medicines Agency, agence européenne des médicaments

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HPV : Human Papilloma Virus, Papillomavirus humain

HRSH : Hommes ayant des Rapports Sexuels avec des Hommes
ICG : International Coordinating Groups
IIM : Infections Invasives à Méningocoque
IIM B : Infections Invasives à Méningocoques causées par le séro groupe **B**
IIM C : Infections Invasives à Méningocoques causées par le séro groupe **C**
IIM W : Infections Invasives à Méningocoques causées par le séro groupe **W**
IIM Y : Infections Invasives à Méningocoques causées par le séro groupe **Y**
KOL : Key Opinions Leaders, Leaders d'Opinion
LCR : Liquide Céphalo Rachidien ou Liquide Cérébro-Spinal (LCS)
Men : vaccin anti-méningococcique
MVP : Meningitis Vaccine Project, Projet Vaccins Méningite
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction, réaction en chaîne de polymérisation
SSPT : Symptômes de Stress Post-Traumatique
ST : séquence Type
TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité
TNF : Tumoral Necrosis Factor
TT : Toxine Tétanique
UE : Union Européenne
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
WGS : Whole Genome Sequencing, séquençage de génome complet

Mots-clefs

Méningites à méningocoques ; Infections Invasives à Méningocoques - IIM ; *Neisseria meningitidis* ; Épidémiologie ; Sérogroupes ; ST-11CC ; Vaccination anti-méningococcique - Men**C**, Men**ACWY**, Men**B** ; Stratégie vaccinale ; Calendriers vaccinaux

Introduction

Les termes de pandémies, d'épidémies et de cas isolés ont pris tout leur sens de nos jours. On peut affirmer haut et fort que ce sont des menaces imprévisibles pour tous les pays du monde.

De même, les méningites représentent elles aussi un danger mondial. Ces infections dévastatrices causant de nombreux décès et séquelles, quelques fois handicapantes à long terme, font partie des défis mondiaux à résoudre pour garantir la santé de tous.

Elles peuvent avoir différentes étiologies, mais les plus fréquentes sont d'origines infectieuses. Les virus et les bactéries sont les principales causes de ces infections. Les virus engendrent le plus souvent des méningo-encéphalites. Les infections parasitaires et fongiques, comme *Cryptococcus neoformans*, sont également à l'origine de méningites. Les patients développant une méningite cryptococcique sont pour la plupart également co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine, VIH.

Les méningites, quelles que soient leurs étiologies, sont des urgences médicales diagnostiques et thérapeutiques où **chaque heure compte**. Le pronostic est toujours réservé dans le sens où le patient peut à l'issue de cette infection, décéder ou s'en sortir avec des séquelles physiques ou neurologiques handicapantes à vie.

Les méningites bactériennes sont plus rares, mais plus graves que les méningites virales. Elles sont synonymes de taux de mortalité élevés et de séquelles importantes. Il existe quatre principales bactéries responsables des méningites bactériennes aiguës :

- *Neisseria meningitidis*, communément appelée méningocoque,
- *Streptococcus pneumoniae*, le pneumocoque,
- *Haemophilus influenzae de type b*, Hib,
- *Streptococcus agalactiae*, streptocoque du groupe B.

D'autres bactéries sont aussi responsables des méningites bactériennes, mais sont moins fréquentes. On peut citer : *Salmonelles non typhoïdes*, *Listeria monocytogenes*,

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* (ou streptocoque du groupe A), *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Ces deux dernières sont essentiellement présentes dans les établissements de santé.

Les principales méningites bactériennes peuvent être évitées par des programmes de vaccination. En effet, pour la majorité de ces méningites des vaccins sont soit disponibles, soit susceptibles de l'être dans les prochaines années.

Ici, ne seront abordées que les méningites bactériennes causées par *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), donnant des **Infections Invasives à Méningocoques (IIM)**. Les IIM peuvent s'exprimer sous deux formes, une inflammation des méninges accompagnée ou non d'une septicémie.

L'IIM est une maladie mondiale hautement infectieuse qui peut exposer tous les segments de la population à un risque de décès, environ 1 personne sur 10 décède, ou présente des séquelles dévastatrices et handicapantes à long terme, environ 1 survivants sur 5.

Sa symptomatologie la plus grave est l'apparition rapide d'un purpura fulminans qui est synonyme de mauvais présage car souvent fatale pour le patient. Bien que les IIM soient **rares, graves, imprévisibles, rapides et potentiellement dévastatrices**, elles requièrent toute notre attention et doivent donc être mises sous le feu des projecteurs car mal connues et reconnues de certains professionnels de santé mais surtout du grand public.

La plupart des cas sont évitables par la vaccination. La vaccination demeure le moyen le plus efficace pour prévenir l'infection et pour assurer une protection plus durable. De nombreux sérogroupes sont à l'origine d'IIM, dont les 5 principaux ont leurs vaccins, en monovalents ou multivalents.

Les **programmes nationaux de vaccination** varient fortement d'un pays à l'autre et ciblent généralement les populations les plus à risque, laissant place à l'émergence potentielle d'épidémies au sein des populations non protégées.

Quelles sont les évolutions de l'épidémiologie et des stratégies vaccinales des Infections Invasives à Méningocoques ?

Dans un premier temps nous nous intéresserons aux Infections Invasives à Méningocoques et à leurs impacts. Nous présenterons la bactérie responsable, ses caractéristiques et les moyens de lutte. Puis nous exposerons les séquelles et les fardeaux chez le survivant et pour son entourage et enfin le fardeau économique et sociétal.

Dans un second temps nous étudierons son épidémiologie et les stratégies vaccinales mises en œuvre au travers d'un aperçu dans le Monde, aux Etats-Unis et en Europe puis nous ferons une analyse plus poussée en France.

Enfin, dans un troisième temps nous aborderons la vaccination anti-méningococcique, les différentes technologies employées ainsi que l'offre vaccinale disponible. Puis nous tenterons d'envisager l'avenir de cette vaccination.

Limites de cette thèse

Cette thèse présente certaines limites.

En effet, l'IIM est une infection dynamique dans l'espace et dans le temps. Aussi, les différentes épidémies et éclosions ainsi que les stratégies vaccinales et les programmes de vaccination anti-méningococciques présentés dans la partie 2.1 sont amenés à évoluer.

Par ailleurs les dernières données et bulletins épidémiologiques des IIM diffusés par les agences de santé publiques datent pour les plus récents de 2020, pour la France et pour l'Europe, et de 2019 pour les Etats-Unis. La pandémie de COVID-19 ayant perturbé leur date de publication, certaines données et rapports sont donc bien antérieurs à cette crise sanitaire majeure et ne reflètent ainsi pas exactement la situation actuelle de 2022.

De plus, les dates de diffusion par les autorités sanitaires de chaque pays des stratégies vaccinales et des calendriers vaccinaux, notamment mondiaux et européens, ne sont pas harmonisées. Il est donc possible que certains calendriers vaccinaux présentés et détaillés dans cette thèse deviendront caduques d'ici quelques mois. Il est préconisé de se référer aux recommandations vaccinales contre les IIM d'après le calendrier des vaccinations en vigueur.

1 Les Infections Invasives à Méningocoques et leurs Impacts

Les Infections Invasives à Méningocoques (IIM) résultent d'une infection bactérienne. Cette maladie complexe est rapide, imprévisible, grave, très mortelle et rare, dont la plupart des cas sont évitables par la vaccination.

Cette infection peut entraîner des conséquences physiques, neurologiques et psychologiques dévastatrices pour les patients ainsi que pour leur famille. De plus, les IIM entraînent d'importantes charges économiques et sociétales.

1.1 Les infections bactériennes - Qu'est-ce que la Méningite à méningocoques ?

1.1.1 Présentation de la bactérie & découverte

Neisseria meningitidis est la bactérie à l'origine des **Infections Invasives à Méningocoques (IIM)**, dénommées également **Méningite à méningocoques**.

Sa taxonomie est *Procaryote* (Domaine), *Protéobactéries* (Phylum), *Betaproteobacteria* (Classe), *Neisseriales* (Ordre), *Neisseriaceae* (Famille), *Neisseria* (Genre), *Neisseria meningitidis* (espèce).

N. meningitidis (Figure 1) est une bactérie aérobie, à coloration de Gram négative, oxydase-positive et a une forme reconnaissable en diplocoque.



Figure 1 : *Neisseria meningitidis*^[1]

La bactérie peut être encapsulée ou non encapsulée. La plupart des souches causant les IIM sont encapsulées ce qui permet leur survie dans le sang en inhibant le mécanisme de phagocytose et en leur fournissant une résistance contre les anticorps et contre les facteurs du complément. *N. meningitidis* exprime une série de facteurs de virulence qui permet sa survie dans la niche choisie^[1].

N. meningitidis est très fragile et ne survit pas dans le milieu extérieur. C'est une bactérie commensale **strictement humaine**.

Elle réside dans le microbiote du **rhinopharynx**. Cependant elle peut devenir opportuniste et atteindre rapidement la circulation sanguine et ainsi provoquer une méningite¹. Cette bactérie a su évoluer et s'adapter rapidement aux défis environnementaux^[2].

La découverte scientifique de la méningite à méningocoques est tardive dans l'histoire. En effet, la méningite est totalement absente des descriptions antiques dans les textes d'HIPPOCRATE ou dans ceux d'AVICENNE. Ce n'est qu'en 1768 que le Docteur Robert WHYTT, médecin écossais, s'intéresse et décrit la méningite pour la première fois.

En 1805, la première épidémie se déclare à Genève, puis d'autres suivront en Europe et aux Etats Unis. Depuis 1840, le continent africain est régulièrement frappé par de véritables flambées épidémiques.

Il faut attendre les travaux de recherche du bactériologiste autrichien Anton WEICHSELBAUM en 1885, pour que la connaissance médicale de la méningite progresse enfin. Il décrit pour la première fois la bactérie responsable de la maladie : le méningocoque qui tue à son époque 80% des patients atteints.

Une première ligne de défense est installée pour soigner cette maladie au début de la première guerre mondiale. En 1914, Simon FLEXNER parvient à guérir les malades grâce à la méthode de sérothérapie qui consiste à introduire dans l'organisme des malades un sérum sanguin venant d'animaux immunisés tels que le cheval. En 1928, Alexander FLEMING découvre l'arme décisive pour soigner les méningites à

¹ **Méningite** : inflammation des méninges.

méningocoques : la pénicilline. Cet antibiotique a été utilisé à grande échelle dès la seconde guerre mondiale.

La prévention de la maladie par la vaccination mettra du temps à faire son apparition. Dans les années 70, les premiers vaccins **polysaccharidiques** apparaissent. L'armée américaine durement touchée par la méningite pendant la guerre du Vietnam administre systématiquement ce vaccin à ses nouvelles recrues.

Ce n'est qu'au début des années 2000, que la lutte contre le méningocoque s'intensifie avec l'élaboration de **nouveaux vaccins conjugués**. A l'inverse des vaccins polysaccharidiques non conjugués, les vaccins conjugués peuvent **immuniser jusqu'à 4 des 6 principaux sérogroupes**^[1].

1.1.2 Classification

N. meningitidis peut être classifiée de 2 façons, soit selon son profil phénotypique, c'est-à-dire par l'identification du séro groupe, soit selon son séquençage génomique ou moléculaire, c'est-à-dire via les complexes clonaux^[1].

1.1.2.1 Selon le profil phénotypique, identification par les sérogroupes

La classification selon le **profil phénotypique** repose sur la structure de la **capsule polysaccharidique** de *N. meningitidis* définissant les différents **sérogroupes (A, B, C, etc.)**. La méthode standard de classification du méningocoque reposait initialement sur l'identification des sérogroupes.

La caractérisation du profil phénotypique peut également être complétée par l'identification de protéines membranaires (porines). Celles-ci se composent de **PorB** définissant le Sérotype 1, 2a, 2b, ... 21, de **PorA** définissant le Séro-soustype P1.1, P1.2, ... L1.16 et de **lipo-oligosaccharides** définissant l'immunotype L1, L2, ... L12^[1] (Figure 2).

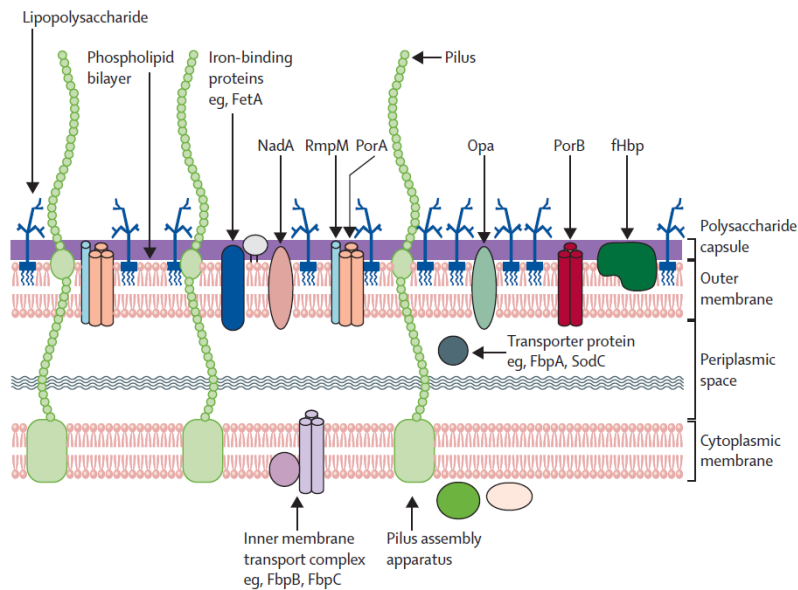


Figure 2 : Structures de surface de *Neisseria meningitidis*^[3]

Le méningocoque est divisé en plusieurs sérogroupes de caractéristiques similaires. Sur les 12 sérogroupes capsulaires existants, 6 d'entre eux ont une forte capacité à causer la maladie. Ces 6 sérogroupes sont : **A**, **B**, **C**, **W135**, **X** et **Y**. Ils sont **responsables de 95% des cas d'IIM** dans le monde^[4] ^[5]. On parlera alors d'IIM **A**, IIM **B**, etc... ou de vaccins Men**A**, Men**B**, etc... quand ils sont dirigés contre ces sérogroupes.

La grande majorité des IIM est due à des souches issues de lignées hyper-invasives^[4].

La répartition des sérogroupes dans le monde est sujette à variation. En effet, le sérogruppe prédominant varie selon l'âge de l'individu infecté, de la région du monde et évolue au fil du temps^[2]. De plus, au sein d'un même pays, on retrouve plusieurs sérogroupes qui sont en constante évolution. Plusieurs sérogroupes peuvent s'exprimer même s'il existe un sérogruppe prédominant.

Cette distribution reflète une sélection naturelle qui varie avec l'introduction de vaccins et l'utilisation des antibiotiques. Mais d'autres facteurs épidémiologiques agissent sur cette incidence, comme les comportements de la population générale et la participation à des rassemblements de masse^[2].

1.1.2.2 Selon le profil moléculaire, identification par les complexes clonaux

La classification peut être complétée par le profil moléculaire, c'est-à-dire par des **séquences du génome**. Selon le typage de séquences génomiques (ST), il est possible de regrouper les souches de *N. meningitidis* en groupe clonal en identifiant les différents complexes clonaux (CC).

Un complexe clonal (CC), est un ensemble de souches de méningocoques ayant des caractéristiques génétiques similaires, c'est-à-dire des types de séquences similaires (ST).

Il est important de noter que les souches dites hyper-invasives sont issues d'un petit nombre de complexes clonaux tels que ST-5CC, ST-32CC, ST-41/44CC et ST-11CC. Ces derniers sont très majoritaires dans la population des méningocoques hyper-invasifs et bien identifiés dans la littérature scientifique. Ces souches sont majoritairement impliquées dans les différentes épidémies. En France, en Europe et en Amérique du Nord 5 complexes clonaux hyper-invasifs sont responsables de plus de 80% des cas. Ces complexes clonaux sont ST-8CC, ST-32CC, ST-41/44CC, ST-269 et ST-11CC.

Ce qui caractérise une souche hyper invasive d'une autre est l'existence d'un lien disproportionné entre le taux d'infection et le taux de portage.

De manière générale les complexes clonaux sont bien identifiés pour un sérotype donné. Mais il existe un petit nombre de complexes clonaux, comme le complexe ST-11CC qui peut être identifié dans plusieurs sérotypes^[1] [6].

Exemple de classification pour une souche IIM **C** (ST11-CC) :

Sérotype : Sérotype : Séro-sous-type : Immunotype : Séquence Type (CC)

C : 2a : P1.5,2 : L3 : ST11 : (CC11)

La caractérisation des méningocoques par leur profil moléculaire est désormais l'action d'identification adoptée par les scientifiques. Le typage de séquences multi-

locus, ou MultiLocus Sequence Typing en anglais, est le gold standard pour le profil moléculaire^[7].

Par cette technique de caractérisation des complexes clonaux, il est possible d'identifier et de surveiller la propagation des différentes lignées des souches de *N. meningitidis* susceptibles de provoquer des épidémies. Il est donc possible d'anticiper l'évolution ou l'involution des couvertures vaccinales sur un territoire en fonction des souches couvertes par les vaccins. Ainsi de nouveaux programmes de vaccination pourront être mis en place pour lutter efficacement.

Les différentes classifications et caractérisations nous permettent de mieux connaître le génome très structuré de *N. meningitidis*.

1.1.3 Epidémiologie mondiale

Il reste aujourd'hui de **nombreux cas et décès** dus aux IIM en France et dans le monde. Chaque année il est estimé 1,2 million de cas identifiés dans le monde dont 135 000 décès^[5], mais il est probable que ces chiffres soient sous-estimés. En effet, les cas peuvent être sous diagnostiqués au moment de l'auscultation rendant le taux de notification déclaré par le laboratoire inexact. Par ailleurs, la définition d'un cas confirmé ou suspecté varie d'un pays à l'autre. On note également des différences selon les programmes de surveillance nationaux qu'ils soient sentinelle, passif ou actif (présentation de ces programmes p88). Enfin, il existe une sous déclaration des cas d'IIM notamment dans les pays en développement.

De manière générale, les épidémies de *N. meningitidis* sont endémiques d'une région et elles sont bien plus présentes dans les pays en développement que dans les pays développés. Le nombre de cas d'IIM est plus important en période hivernale et correspond à l'arrivée de maladies respiratoires virales.

Parmi les régions qui ont une endémicité faible voir très faible on peut citer :

- 18 pays européens tels que par exemple la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne,

- des pays du continent américain tels que le Canada, les États-Unis, le Mexique, le Venezuela, la Colombie, le Chili, l'Argentine,
- des pays du Pacifique occidental tels que la Chine, le Japon, la Corée, les Philippines, Singapour, Taïwan,
- l'Asie du Sud-Est dont la Thaïlande.

Parmi les régions qui ont une endémicité modérée on rencontre :

- 15 pays européens tels que le Danemark, l'Irlande et la Turquie,
- des pays du continent américain tels que le Brésil, Cuba,
- des pays du continent africain avec l'Afrique du Sud,
- des pays du Pacifique occidental avec l'Australie.

Enfin parmi les pays qui ont une endémicité élevée, on peut citer

- la méditerranée orientale avec le Soudan, l'Arabie saoudite,
- l'Uruguay (seul pays d'Amérique Latine),
- des pays du Pacifique occidental comme la Nouvelle-Zélande et la Mongolie.

Les IIM sont sous contrôle dans la plupart de ces régions du monde à l'exception d'une zone, où *N. meningitidis* est la plus endémique, baptisée la ceinture africaine de la méningite. Elle est composée de 26 pays et s'étire du Sénégal à la Somalie. Les taux d'incidence et de létalité y sont très élevés. C'est dans cette ceinture de la méningite (Figure 3) que se déclare le plus grand nombre d'épidémies de méningocoque au monde^[5].

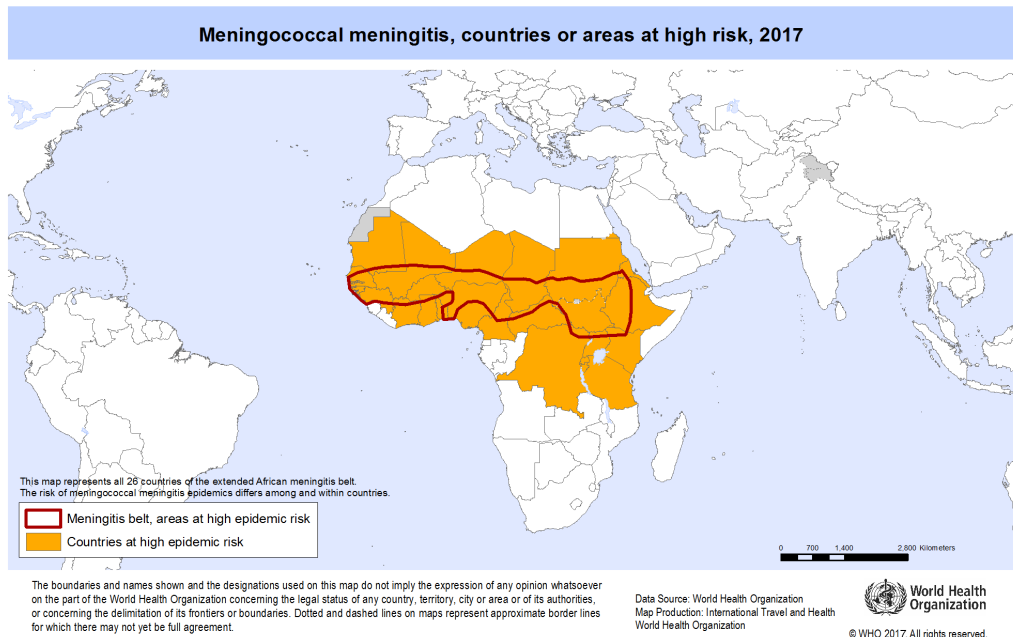


Figure 3 : Pays de la ceinture africaine de la méningite et les pays appartenant à la zone à haut risque épidémique en 2017^[8]

Cette zone subsaharienne est peuplée de 400 millions d'habitants et subit la saison sèche de décembre à juin où les cas d'IIM se déclarent massivement avec plus de 15 000 cas annuels. Sur une période de 10 ans, dans cette zone, les IIM surviennent par vagues mais aussi par grandes flambées épidémiques. Si on considère le nombre de cas d'IIM depuis 1970, l'épidémie de 1996 a été la plus mortelle, avec 250 000 cas et 25 000 morts, soit un taux de létalité² de 10%. Entre 1995 et 2004, les IIM ont été à l'origine de près de 700 000 cas et 60 000 décès dans les pays de la ceinture, soit un taux de létalité de 8%. En 2010, l'OMS lance une grande campagne de vaccination avec le MenAfriVac[®], un vaccin conjugué MenA (dirigé contre le méningocoque de sérotype A). Ce vaccin conjugué a été développé par le Projet Vaccins Méningite (MVP) et produit par le Serum Institute of India. Ce vaccin a été mis sur le marché à moins d'un dollar. Il porte un coup décisif aux IIM en Afrique. Entre 2010 et 2015, ce vaccin a été inoculé auprès de 237 millions de personnes et son action qualifiée de « succès spectaculaire » aurait quasiment supprimé l'occurrence de l'IIM A^[9].

² Taux de létalité : le nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées.

L'épidémiologie mondiale est imprévisible. La répartition des 6 principaux sérogroupes de *N. meningitidis* est très variable (Figure 4 et Figure 5). À l'échelle d'une année, elle évolue simultanément sur le plan géographique et sur le plan temporel. Cette variation s'explique par l'histoire naturelle de la maladie et par l'implémentation de stratégies vaccinales ciblant certains sérogroupes. De plus, il est possible que le sérotype dominant dans un pays ne soit pas forcément celui à l'origine des flambées épidémiques.

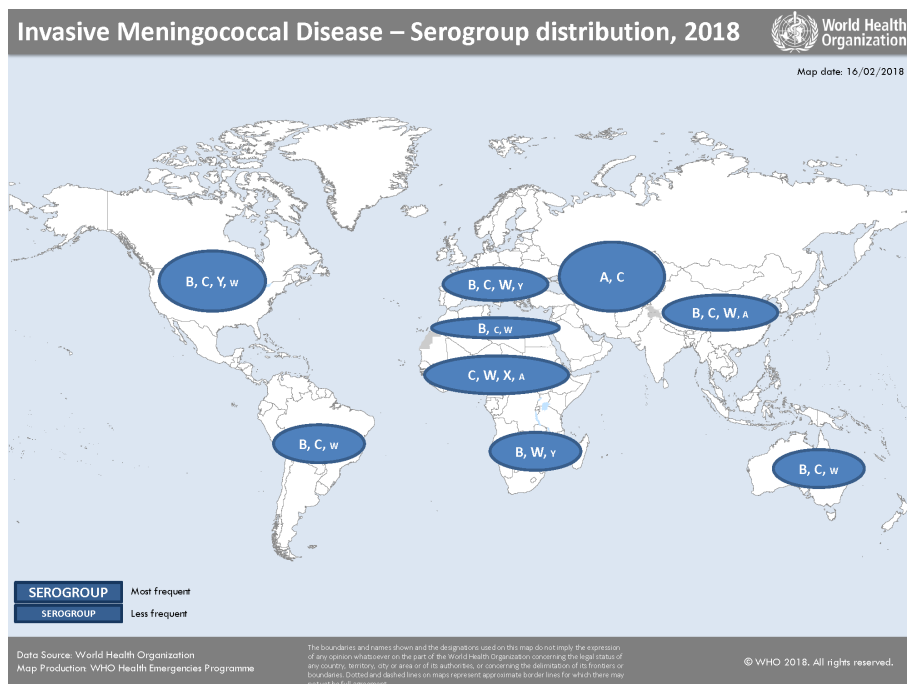


Figure 4 : Distribution mondiale des sérogroupes en 2018 - source OMS^[8]
En majuscule les sérogroupes les plus fréquents et en minuscule les sérogroupes les moins fréquents

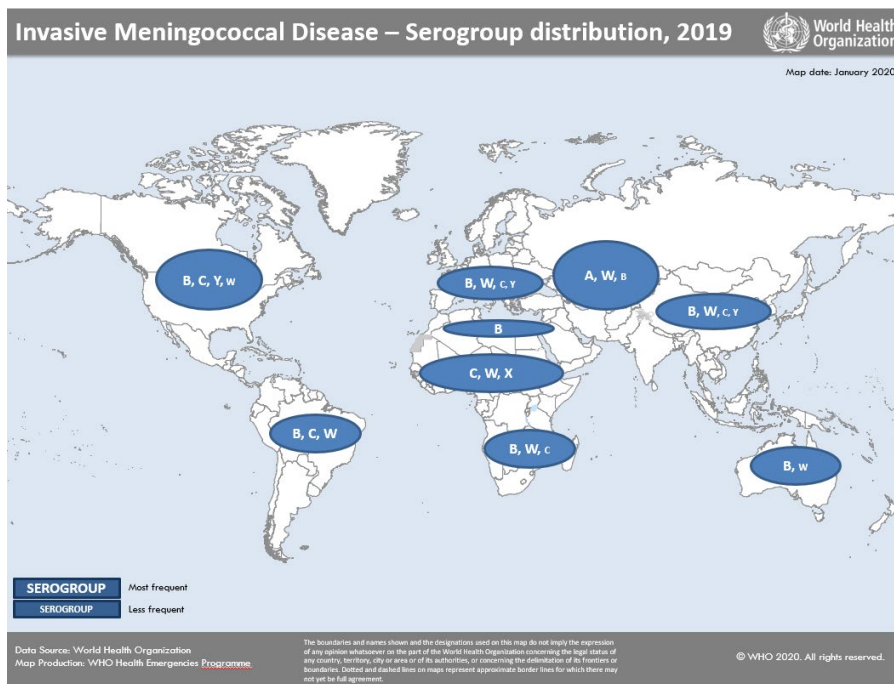


Figure 5 : Distribution mondiale des sérogroupes en 2019 - source OMS^[8]

En majuscule les sérogroupes les plus fréquents et en minuscule les sérogroupes les moins fréquents

Les 2 cartes (Figure 4 et Figure 5) montrent la distribution des sérogroupes **A**, **B**, **C**, **W**, **Y** et **X** par zones géographiques ; la comparaison de ces 2 cartes permet de suivre la dynamique de distribution et de leur fréquence.

Historiquement le séro groupe A était la cause la plus fréquente d'IIM. Il faut attendre les années 1950-1970 pour le voir disparaître des pays développés. Le séro groupe **A** était à l'origine de grandes épidémies en Chine, au Népal, en Inde et demeure toujours présent en Russie. De nos jours les sérogroupes **B** et **C** sont dominants dans ces pays. En revanche en Amérique latine le séro groupe **A** est rare^[1].

Le séro groupe **A**, de manière générale, a longtemps été dominant dans la ceinture africaine de la méningite et représentait entre 80% et 85% des épidémies. Mais depuis l'introduction en 2010 du vaccin conjugué MenAfriVac® (Men**A**) dans des campagnes de vaccination et depuis 2016 dans les calendriers nationaux, il a quasiment disparu. Depuis 2014 aucune épidémie de méningite **A** n'a été détectée et aucun cas identifié depuis 2017. La diminution de ce séro groupe laisse la place aux autres sérogroupes tels que le séro groupe **C**. En 2019, le séro groupe **C** est devenu responsable de la

quasi-totalité des épidémies dans l'ouest de la ceinture africaine de la méningite. On observe également des épidémies de **W** et de **X** parfois conjointes^[10].

Le séro groupe **B** est très présent en Europe occidentale, dans les Amériques (États-Unis, Canada, Argentine, Colombie, Uruguay), en Australie et en Nouvelle-Zélande où il est fréquemment impliqué dans des cas sporadiques^[11]. La Nouvelle-Zélande connaît depuis les années 1990 une épidémie prolongée.

De nos jours, la grande majorité des nouveaux cas dus au séro groupe **B** est issue de lignées hyper-invasives. L'incidence du séro groupe **B** varie d'un pays à l'autre, mais il est généralement prédominant chez les nourrissons et chez les enfants de moins de 2 ans^[2]. Aux États-Unis, le séro groupe **C** et **Y** étaient dominants mais depuis 2010 c'est le séro groupe **B** qui ressort majoritaire^[12].

Le séro groupe **C** est lui aussi fréquemment impliqué dans des cas sporadiques et il est également très présent en Europe, en Amérique du Nord et du Sud. On le retrouve aussi en Australie, en Asie et en Afrique Sub-Saharienne. Grace à l'introduction systématique dans les programmes nationaux de vaccination des vaccins conjugués monovalents Men**C** on observe une diminution de sa prévalence^[2].

Le séro groupe **Y** est très présent en Europe, notamment au Royaume-Uni, et en Amérique du Nord et du Sud, en particulier depuis 2006 en Colombie et au Venezuela^{[1] [2]}. En Europe et aux États-Unis, la grande majorité des cas survient dans les populations âgées^{[13] [14]}.

Le séro groupe **X** est principalement localisé dans la ceinture africaine de la méningite. Il est lié à de récentes flambées épidémiques. Ailleurs, il est très peu présent, causant seulement des cas sporadiques^[2].

Quant au séro groupe **W**, il est très présent en Europe, en Amérique latine et en Afrique. Il est fréquemment impliqué dans des épidémies et dans des cas sporadiques. Avant 1990, le séro groupe **W** était associé à des cas sporadiques et représentait moins de 5% des cas mondiaux d'IIM. Depuis une grande épidémie en 2000, il est sous surveillance renforcée car son augmentation mondiale devient préoccupante. Il bouscule même la répartition des autres séro groupes à l'échelle d'un pays. Au niveau

mondial, il est maintenant une cause majeure d'IIM^[15]. En 2009, au Royaume-Uni, même si le sérotype **C** était dominant à ce moment-là, le sérotype **W** a provoqué une forte épidémie et depuis sa prévalence n'a cessé d'augmenter^[16].

La grande majorité des cas causés par le sérotype **W** est issue de lignées hypervirulentes. L'étude du profil moléculaire du sérotype **W** permet en partie d'expliquer sa propagation mondiale. Il en ressort que les souches concernées appartiennent au même complexe clonal hyper-invasif : le ST-11CC^[17].

La répartition des différents sérotypes et complexes clonaux dans le monde en 2019 est illustrée en Figure 6.

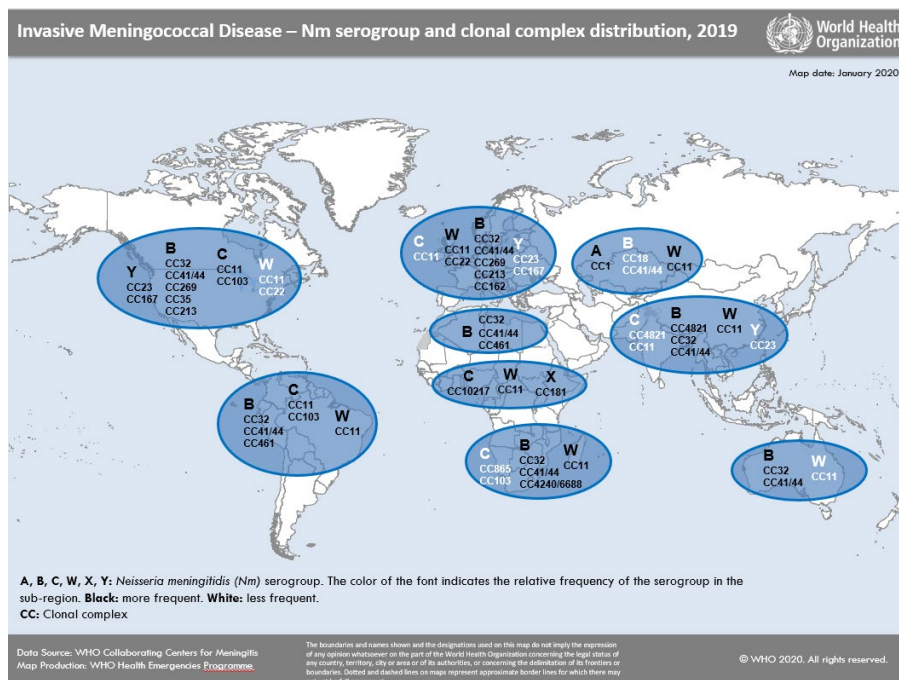


Figure 6 : Distribution mondiale des sérotypes et complexes clonaux en 2019 - source OMS^[8]

Focus sur le complexe clonal IIM **W** ST-11CC :

Le complexe clonal ST-11CC est retrouvé majoritairement dans les sérotypes **C** (IIM **C** ST-11CC) et **W** (IIM **W** ST-11CC).

La cause majeure d'IIM dans le monde est due le plus souvent aux souches IIM **W** ST-11CC. Les données de surveillance mondiale estiment que sa propagation a commencé en 1990 et a connu une forte émergence entre 2000 et 2002^[17].

IIM **W** ST-11CC a le potentiel d'induire des flambées épidémiques depuis maintenant de nombreuses années partout sur le globe. Ce complexe clonal est particulièrement virulent, induisant un très fort taux de létalité ayant atteint 28% en Amérique Latine.

Les symptômes qui sont décrits sont atypiques, comme des symptômes gastro-intestinaux, de l'arthrite et des péricardites. Ce CC touche en premier les populations adultes voir âgées puis se répand dans les autres tranches d'âges.

Le caractère hyper-invasif de ce CC participe à sa propagation au niveau mondial. D'autres facteurs peuvent favoriser cette expansion comme des potentiels changements antigéniques, l'acquisition des gènes de résistance aux antibiotiques via *N. gonorrhoeae* et des modifications métaboliques^[18] [19].

Grâce au séquençage du génome, il a été identifié que, dans un même pays, différents variants de IIM **W** ST-11CC coexistent.

On peut les classer en 2 groupes, les souches IIM **W** ST-11CC qui ont été identifiées pendant le Hajj³, clone Hajj et celles qui ne sont pas liées au Hajj clone non Hajj.

La Figure 7 présente une carte mondiale de l'incidence des souches IIM **W** ST-11CC, notamment les clones Hajj et non Hajj, entre 2000 et 2014.

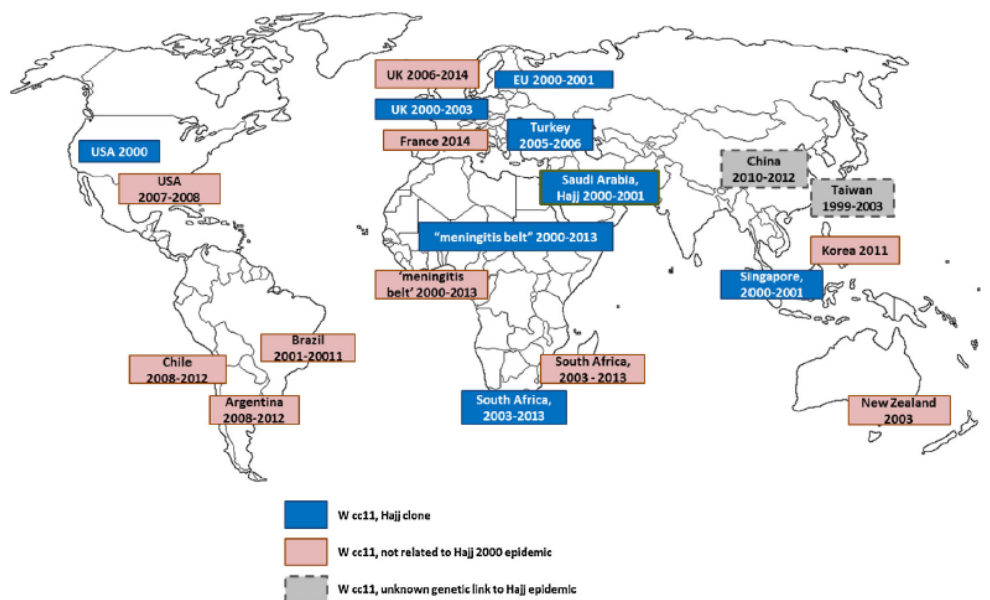


Figure 7 : Incidence mondiale des souches IIM **W** ST-11CC entre 2000 et 2014^[17]

³ Hajj : pèlerinage annuel à La Mecque, en Arabie Saoudite, à entreprendre durant le mois du Ramadan et correspond au 5^{ème} pilier de l'Islam.

Par l'analyse du profil moléculaire, on observe en 2000 une flambée épidémique du clone Hajj en Arabie Saoudite, à la suite de l'épidémie du même nom. Dans un premier temps, ce clone se répand au Moyen-Orient puis en Afrique, notamment dans la ceinture africaine de la méningite, et en Afrique du Sud. Puis dans un second temps il s'exporte en Europe, en Asie du Sud-Est et aux États-Unis.

Les souches non liées à ce clone Hajj ont un profil moléculaire différent. Entre 2003 et 2014 on les retrouve notamment en circulation en Amérique Latine. A partir de 2010, elles font leur entrée en Europe par le Royaume-Uni puis se propagent aux Pays bas puis en France et dans le reste de l'Europe et enfin vers les États-Unis et l'Australie.

La Figure 8 illustre la phylogénie génomique par une approche cgMLST (Core Genome Multi Locus Sequence Typing) des isolats au sein de la sous-lignée méningococcique 11.1.

Cette distribution géo-temporelle des isolats permet de mieux visualiser les différents réseaux phylogénétiques existant. Les points de couleurs correspondent aux cas individuels et permettent d'identifier le pays où s'est exprimé ce cas. L'échelle indique le nombre de locus différents parmi les 1546 comparés.

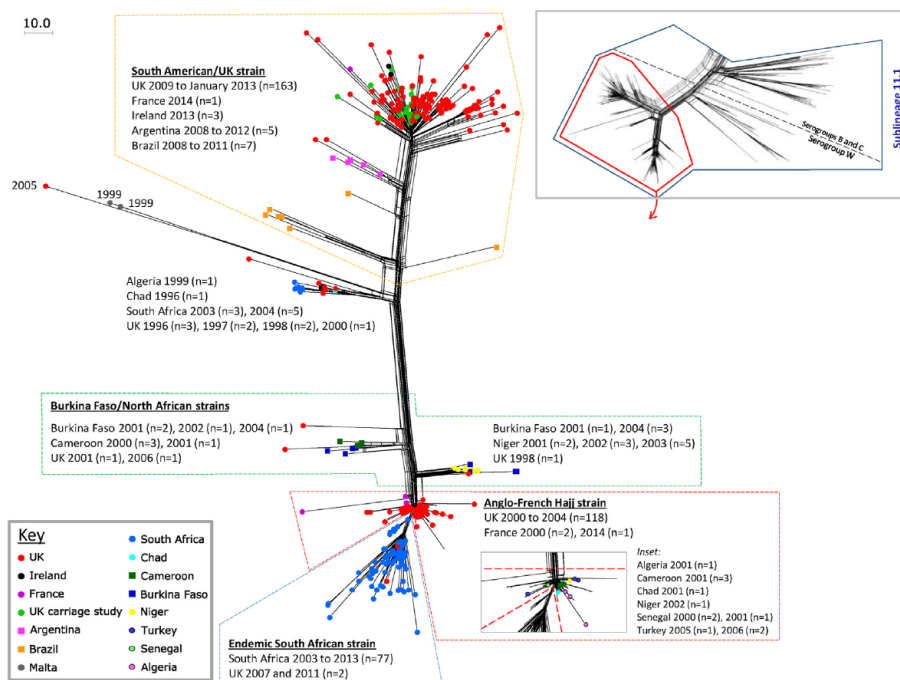


Figure 8 : Phylogénie génomique de IIM W ST-11CC^[18]

Dans l'encart en haut à droite, un réseau phylogénétique cgMLST de 1546 loci est représenté à partir de 750 isolats ST-11CC ainsi que 2 isolats non ST-11CC qui sont les isolats ST-8CC et ST-41/44CC

On peut observer que la lignée 11.1 appartenant au sérotype **W** se sépare en deux sous-lignées indiquées dans l'encadré rouge.

Dans le schéma principal, on distingue 2 principales lignées du sérotype **W** qui se séparent en plusieurs grappes. Chacune d'elles permet d'expliquer l'histoire et l'évolution des souches IIM **W** ST-11CC.

En effet dans la partie inférieure du graphique principal, on observe les 3 principales lignées liées à l'expansion de l'IIM **W** ST-11CC issus du clone Hajj :

- la souche anglo-française du Hajj à partir de 2000,
- la souche nord-africaine en Afrique saharienne notamment au Burkina Faso à partir de 2001,
- la souche endémique sud-africaine en Afrique du Sud à partir de 2003.

Dans la partie supérieure du graphique principal, on observe d'autres lignées liées à l'expansion de l'IIM **W** ST-11CC clone non Hajj en Amérique du Sud et au Royaume-Uni, appelées souche sud-américaine/britannique^[18].

L'analyse du profil moléculaire ainsi qu'une surveillance épidémiologique permettent de suivre l'évolution des souches IIM **W** ST-11CC.

La prévalence mondiale du sérotype **W** n'a cessé d'augmenter.

Au Royaume-Uni, l'incidence du sérotype **W** était de 7,2% (55 cas) entre 2012 et 2013 et elle a augmenté à 30,1% (225 cas) entre 2016 et 2017^[20]. En 2018, le sérotype **W** était impliqué dans 23% des cas (181 cas).

Au Canada, l'incidence était de 5,7% avec 62 cas cumulés entre 2006 et 2011 et a augmenté à 44%, soit 51 cas en 2018. 92 % de ces cas sont issus de la souche IIM **W** ST-11CC^[20].

En Australie, l'arrivée du sérotype **W** date de 2014. En l'espace de 3 ans son incidence a été multipliée par 5. En 2016, il devient le sérotype dominant et le plus létal avec 61% des décès causés par la souche IIM **W** ST-11CC. A partir de 2018 son incidence décline avec 35% des cas (100 cas) et 28% des cas (18 cas) au premier semestre 2019^[21].

Dans la ceinture africaine de la méningite à partir de 2010 et jusqu'en 2015, l'incidence du sérotype **W** a été multipliée par 4 et le taux de portage par 7. C'est au Burkina Faso, entre 2011 et 2012, que sa progression est la plus importante avec une incidence multipliée par 12 en l'espace d'1 an^[15]. En 2019 d'après les données fournies par les 12 pays en surveillance renforcée, aucun cas de sérotype **W** n'a été signalé au Burkina Faso. Cependant dans les 11 autres pays de la ceinture africaine de la méningite, l'incidence totale du sérotype **W** était de 9% avec 118 cas^[10].

Des vaccins conjugués contre le sérotype **W** ont été introduits en Europe (2015) et au Chili (2012)^[17].

Au Chili, l'efficacité de cette stratégie vaccinale est bien visible. En effet, l'arrivée du sérotype **W** date de 2006. A cette époque l'incidence du sérotype **W** tous âges confondus n'était que de 4,5% (3 cas). En 2012, cette incidence augmente à 58%, en 2013 elle était à 65% et enfin en 2014 à 75% (87 cas). A partir de 2015 la décroissance s'entame. Il faut attendre 2017 pour la voir diminuer et atteindre 58,8% (47 cas).

En 2012, l'implémentation d'un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** est initiée dans les programmes vaccinaux chez les enfants âgés de 9 mois à 5 ans. On observe ainsi une diminution de 71% des cas d'IIM **W** chez les enfants âgés de 1 à 5 ans entre 2011 et 2016^[15].

1.1.4 Mode de transmission

La transmission de *N. meningitidis* est interhumaine, directe et par **voie aérienne** (Figure 9).

Elle se fait via des sécrétions rhino-pharyngées, c'est-à-dire via **des gouttelettes respiratoires** également appelées **gouttelettes de Flüge**^[22]. Elle nécessite un **contact direct**, en face à face, étroit avec des sécrétions respiratoires d'une personne porteuse de la bactérie. Ce contact peut être bref : embrasser, éternuer ou tousser. Cette promiscuité facilite la transmission et l'infection par *N. meningitidis* dans le rhinopharynx de son nouvel hôte^[23]. Il a été rapporté qu'il existe en plus d'une transmission aérienne, une **transmission sexuelle**^[22].

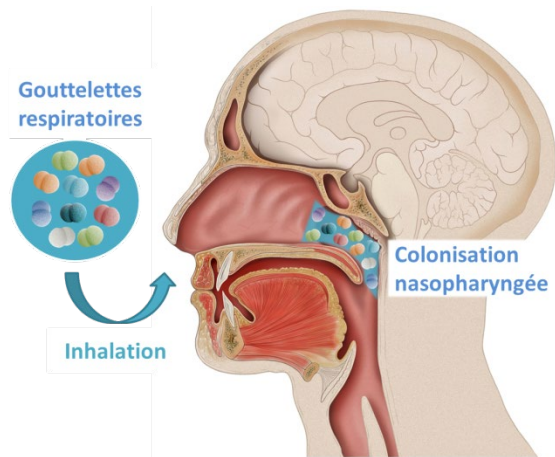


Figure 9 : Transmission par voie aérienne de *N. meningitidis*^[24]

N. meningitidis va alors adhérer à la surface muqueuse du rhinopharynx et va se multiplier dans cet espace (Figure 10). Chez la plupart des individus cette colonisation est asymptomatique. La bactérie peut y être présente naturellement à un instant donné^[25]. **L'infection se déclare chez moins de 1% à 5% des sujets colonisés**^[26].

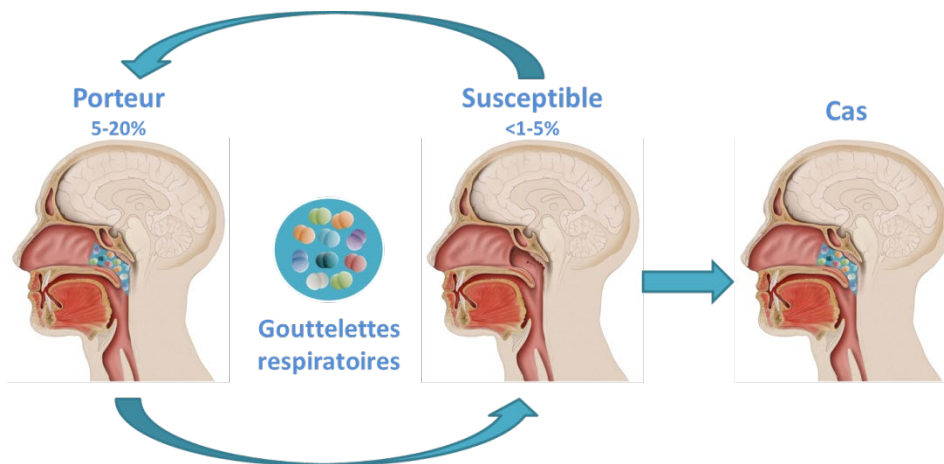


Figure 10 : Transmission et transport de *N. meningitidis* chez l'Homme^[24]

La réduction du portage rhino-pharyngé est essentielle pour prévenir la transmission^[27]. La durée du transport varie entre quelques jours à plusieurs mois mais dépend aussi des propriétés de la souche colonisatrice^[1]. Par comparaison avec la grippe ou le rhume, le méningocoque se transmet plus difficilement.

1.1.5 Déclaration de l'infection

Les capillaires sanguins situés à proximité des muqueuses du rhinopharynx sont un point d'entrée pour *N. meningitidis*. **L'IIM se déclare lorsque *N. meningitidis* pénètre dans la circulation sanguine.** Se produit alors une forte réponse inflammatoire qui active le complément et les cascades de coagulation^[28]. *N. meningitidis* exprime une large série de facteurs de virulence qui lui permettent la colonisation et la survie dans le sang. Le méningocoque va utiliser les nutriments disponibles localement et échapper au système immunitaire^[29]. Les interactions dynamiques de certains facteurs bactériens agissent de manière coordonnée pour accéder au système nerveux central⁴ et ainsi provoquer une méningite (Figure 11).

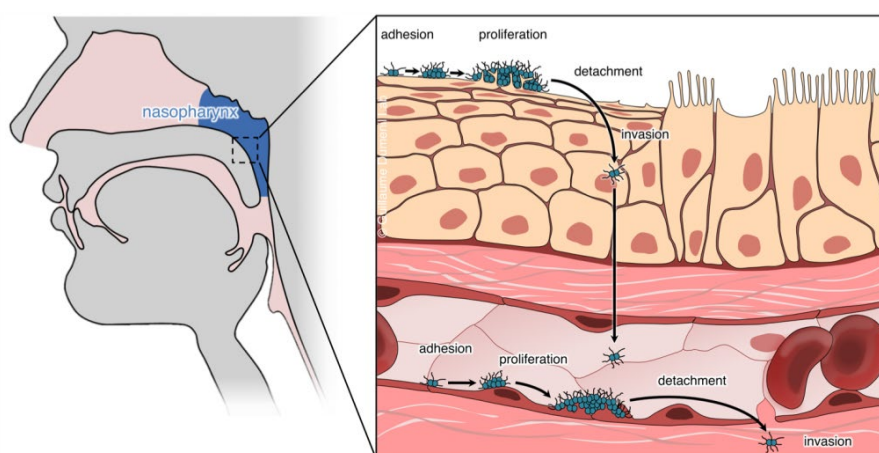


Figure 11 : Multiplication et Invasion du méningocoque^[30]

Pendant la bactériémie, le méningocoque **franchit la barrière hémato encéphalique** (BHE⁵) pour se multiplier dans l'espace sous arachnoïdien, entre l'arachnoïde et la pie-mère, où **circule le liquide céphalo rachidien** (LCR) également appelé liquide cérébro-spinal (LCS).

N. meningitidis provoque une dilatation des espaces de Virchow-Robin, remplis de LCR, qui entourent les vaisseaux sanguins (Figure 12). Ce gonflement visible sur les scanners et les IRM permet de poser le diagnostic de méningite.

⁴ **Système Nerveux Central** : correspond au cerveau, cervelet et moelle épinière.

⁵ **Barrière hémato-encéphalique** : cellules endothéliales des capillaires cérébraux qui constituent une barrière physiologique à l'interface entre le sang et le cerveau. Elles protègent ainsi le cerveau de l'environnement extérieur, y compris des agents pathogènes.

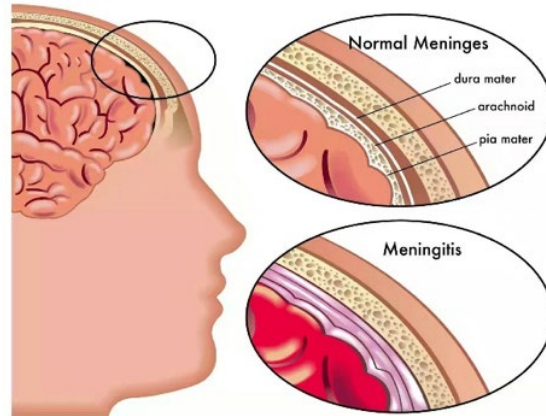


Figure 12 : Différence de structure entre des méninges⁶ normales et une méningite^[31]

La **période d'incubation moyenne est de 3 à 4 jours**, mais elle peut varier de 2 à 10 jours^[32].

En résumé (Figure 13) :

1) *Portage transitoire* :

- *N. meningitidis* adhère à la surface muqueuse du rhinopharynx
- Colonisation du rhinopharynx humain

2) Incubation :

- *N. meningitidis* pénètre dans la circulation sanguine

3) Déclaration de l'infection Invasive à Méningocoques = Invasion de l'hôte

- *N. meningitidis* colonise le sang, franchit la BHE et se multiplie dans le LCR

⁶ **Méninges** : trois enveloppes qui recouvrent le Système Nerveux Central.

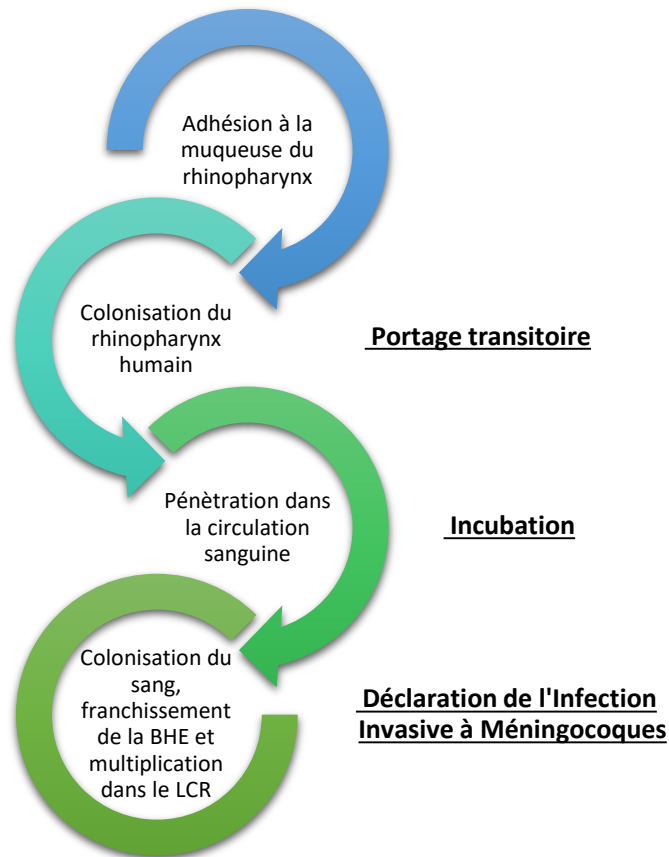


Figure 13 : Déclaration de l'IIM

1.1.6 Les différentes présentations cliniques

Il existe plusieurs manifestations cliniques des IIM qui peuvent se présenter indépendamment ou en combinaison. Elles sont très variables. En fonction de leur fréquence, elles peuvent être classées en 2 parties [2] [33] [34].

Les présentations les plus fréquentes :

La méningite, inflammation des méninges, se produit dans plus de **50%** des cas d'IIM. Elle associe classiquement un syndrome infectieux et un syndrome méningé. Le syndrome infectieux rassemble 3 signes cliniques qui sont : des douleurs aux jambes, les extrémités froides (mains et pieds) et une couleur anormale de la peau (marbrée, grise, pâle). Le syndrome méningé, ou méningisme, se présente sous la forme d'une

tétrade méningée⁷ avec une altération de l'état général, l'apparition d'un purpura fulminans⁸ et la présence de signes neurologiques comme des troubles de la conscience, des confusions et un état mental altéré. Les patients présentant ces signes peuvent régresser vers une dépression du niveau de conscience, du coma, des convulsions, des vascularites, des œdèmes cérébraux et une hypertension intracrânienne. La méningite peut se développer après une plus longue période de bactériémie de faible concentration, elle est donc moins fulminante que le choc septique méningococcique.

La méningococcémie ou la **septicémie⁹ méningococcique** est une bactériémie à méningocoques également appelée « empoisonnement du sang ». Cette bactériémie est par définition une prolifération rapide dans la circulation sanguine d'une concentration très élevée de méningocoques et de ses endotoxines. Elle survient chez **5% à 20%** des patients atteints d'IIM. Son signe le plus caractéristique est le purpura fulminans, un purpura rapidement extensif et nécrotique qui peut endommager profondément les organes. Ce purpura est une manifestation cutanée de la coagulation intravasculaire disséminée. Il existe aussi des méningococcémies dites « chroniques » ou récidivantes.

Le choc septique méningococcique est présent chez environ **20%** des patients atteints d'IIM. Il est caractérisé par une réponse inflammatoire fulminante de l'hôte à l'invasion bactérienne combiné avec un purpura fulminans. Il est donc associé à une morbidité et à un taux de mortalité¹⁰ élevé, par rapport à la méningite ou à la méningococcémie légère. Il est responsable de nombreuses séquelles graves telles qu'une ischémie, un infarctus des doigts ou des membres qui conduisent généralement à une amputation. Chez les patients présentant cette forme clinique, l'IIM peut rapidement progresser vers une défaillance cardiovasculaire, la

⁷ **Le syndrome méningé** : un syndrome qui regroupe les 4 signes (céphalée, fièvre, raideur du cou, éruption cutanée) liés à l'irritation des enveloppes méningées aussi appelé tétrade méningée ou méningisme.

⁸ **Purpura** : taches cutanées dues au passage du sang hors des capillaires de la peau. Au niveau de la peau et des muqueuses, l'infection des vaisseaux par le méningocoque crée des lésions hémorragiques (dites purpuriques), dues à des saignements dans les tissus, qui peuvent rapidement évoluer vers une forme grave et souvent mortelle de la maladie, le purpura fulminans.

⁹ **Septicémie** : infection généralisée du sang aussi appelée intoxication sanguine.

¹⁰ **Taux de mortalité** : le nombre de décès rapporté à la population totale pendant une période donnée, généralement calculé pour 1 000, 10 000 ou 100 000 habitants.

coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), des défaillances multiples d'organes et la mort. Pour soutenir les organes et sauver les patients atteints, il faut donc rapidement les placer en réanimation, ce qui explique un pourcentage d'admissions élevé en soins intensifs. Chez les nourrissons, les enfants et l'adulte jeune l'IIM s'exprime généralement sous forme d'un choc septique méningococcique, seul ou combiné avec une méningite. Chez les enfants et les nourrissons, ce choc est plus fréquent et progresse très rapidement.

Les présentations les moins fréquentes :

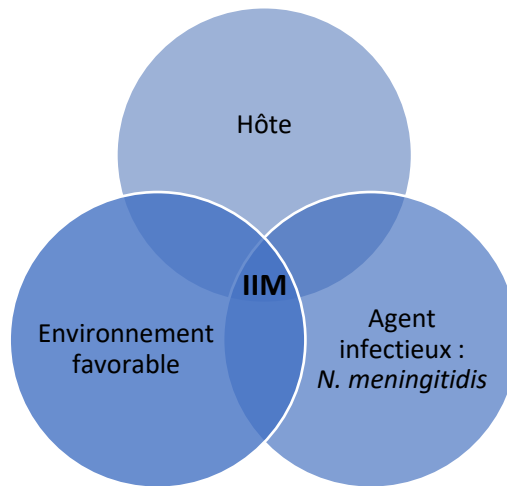
La **pneumonie méningococcique** est une inflammation des poumons qui survient chez environ **5 à 15%** des patients atteints d'IIM. Il est possible que cette présentation soit sous-diagnostiquée en raison de la faible concentration du méningocoque dans les échantillons d'expectorations car identifiés comme d'origine non invasive ou en phase de portage. Cette forme clinique s'exprime davantage chez les sujets âgés que chez les sujets adultes.

Il existe d'autres manifestations mais elles restent moins courantes avec moins de **5%** des cas d'IIM, comme la conjonctivite endophtalmique, l'otite, l'épiglottite, l'arthrite septique, l'urétrite, la péricardite septique, les myocardites et des formes abdominales. Ces formes cliniques sont dues à la libération de plusieurs médiateurs tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF), d'autres cytokines ou d'autres médiateurs pro-inflammatoires^[35].

1.2 Une maladie contagieuse qui touche les personnes en bonne santé sans prédisposition

L'IIM est une **maladie mondiale, hautement infectieuse** qui peut toucher tous les segments de la population, de **tous âges même des personnes en bonne santé**. La première étape est le transport nasopharyngé de *N. meningitidis* pour permettre sa transmission et donc la contamination du prochain hôte.

L'IIM ne peut se déclarer que si trois facteurs sont réunis : l'hôte, l'agent infectieux et un environnement favorable.



Des populations sont plus à risque que d'autres de contracter une IIM. En effet, en plus des facteurs spécifiques liés à l'âge, d'autres facteurs de risques ont été identifiés tels que des infections des voies respiratoires, des modes de vie et des comportements anthropiques.

1.2.1 Porteurs sains et taux de portage

Les IIM ne se développent pas chez toutes les personnes exposées à *N. meningitidis*. En effet, d'autres paramètres interviennent. Ils peuvent être l'expression des différents facteurs de virulence propres à chaque sérotype comme la durée du transport, les conditions environnementales et bien sûr la susceptibilité innée de l'hôte à contracter la maladie. Ces paramètres déterminent donc la capacité du méningocoque à envahir la circulation sanguine à la suite de la colonisation nasopharyngée et à induire une méningite^[2].

Il a été démontré que les souches détectées dans les infections chez des sujets malades sont génotypiquement et phénotypiquement différentes des souches identifiées lors du portage asymptomatique. De plus, lors du portage successif de différentes souches, le sujet peut développer des anticorps spécifiques dans les 10 jours qui suivent la colonisation nasopharyngée et donc ainsi développer une protection durable et peut être même croisée envers d'autres souches génétiquement proches^[22].

N. meningitidis conduit habituellement à la colonisation asymptomatique du nasopharynx humain^[25]. On estime à un instant donné qu'entre **5% à 20% de la population générale est porteuse asymptomatique** de méningocoque au fond du nez ou de la gorge sans qu'aucun symptôme ne se déclare. Ce pourcentage est probablement plus élevé lors des situations épidémiques^[36]. Le taux de portage ne prédisant pas l'infection d'un sujet, il est néanmoins clair que si une action a un impact sur le transport cela aura une conséquence sur l'incidence de l'IIM.

Une méta-analyse de 89 études sur 28 pays a été menée, tous membres de l'union européenne avec une épidémiologie semblable. Il en ressort que le taux de portage en fonction de l'âge est non linéaire. Celui-ci est de 4,5% chez les nourrissons puis passe à 7,7% chez les enfants de 10 ans et culmine à **23,7% chez les adolescents de 19 ans** avant de diminuer plus tard à l'âge adulte à 13,1% à 30 ans et 7,8% chez les personnes de 50 ans (Figure 14) ^[25].

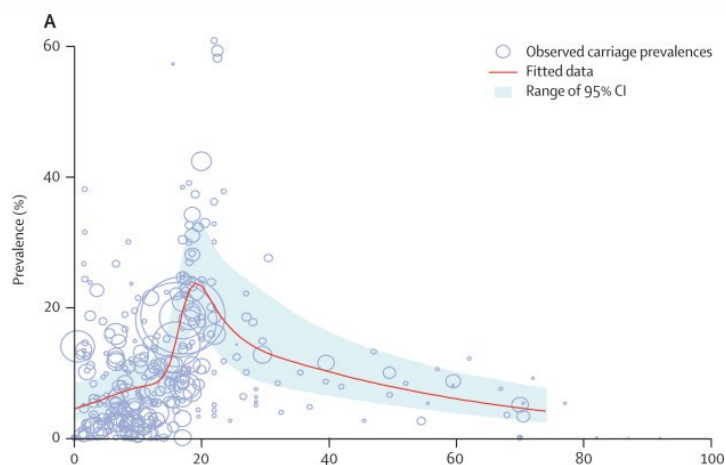


Figure 14 : Méta-analyse de 89 études sur 28 pays illustrant le taux de portage en fonction de l'âge^[25]

En somme, **le portage est plus fréquent chez les adolescents et chez les jeunes adultes**. Jusqu'à 24% de cette population est transitoirement porteuse asymptomatique. Ce pourcentage élevé traduit certains comportements sociaux qui sont facteurs de risque^[25].

1.2.2 Populations les plus à risques

Les IIM peuvent **survenir chez n'importe qui**, à tous âges, tous sérogroupes confondus !^[1]

Cependant 3 catégories de la population générale sont plus à risque que d'autres de contracter la maladie, en lien avec l'âge.

Chez les nourrissons et les sujets jeunes de moins de 5 ans, l'IIM a une incidence et un taux de létalité relativement plus **élevé**. Son incidence au cours des premières années de vie est la plus élevée, environ 20 fois plus que dans les autres tranches d'âge. Elle est liée à l'immaturation de leur système immunitaire et à la réduction des niveaux d'anticorps protecteurs maternels.

Un deuxième pic se produit chez les **adolescents et les jeunes adultes**. Il est lié à un taux de portage le plus élevé, variant de 1,8 à 5,3 fois plus que dans les autres tranches d'âge. Même s'ils ont des taux d'incidence faibles, ils restent cependant vulnérables avec des taux de létalité élevés.

Enfin chez les **personnes âgées** on observe une augmentation du taux d'incidence. Cette catégorie est exposée à de nombreux facteurs de risque, dont l'immunosénescence qui augmentent la probabilité de développer une IIM. En outre, cette catégorie a un fort taux de létalité.

Les nourrissons et les adolescents restent cependant les principaux groupes à risque, les IIM se déclarant dans la majorité des cas chez des sujets non immunisés^[12].

1.2.3 Facteurs de risques

La majorité des cas d'IIM survient chez des individus ne présentant au préalable aucun facteur de risque spécifique.

Les conditions de survenue dépendent de plusieurs facteurs de risque tels que : ceux spécifiques liés à l'âge, la présence d'autres infections, les comportements et les facteurs anthropiques comme le mode de vie et les interactions sociales^{[32] [37] [38]}.

Chez le **sujet sain** plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels que le fait d'être un homme, le tabagisme actif ou passif, la fréquentation des bars, des discothèques, l'échange de baisers intimes, la participation à de grands rassemblements^{[39] [40]}.

En règle générale, chez les **adolescents et les jeunes adultes** le taux de portage élevé résulte de certains comportements sociaux. Les facteurs favorisant sont le tabagisme actif ou passif, la fréquentation des bars, des discothèques et l'échange de baisers intimes^[29].

La **population âgée** est, quant à elle, exposée à de multiples facteurs de risque. Ils sont liés au déclin de leur système immunitaire, à la présence de maladies aiguës et chroniques sous-jacentes et à la visite d'intervenants externes. Ainsi, l'immunosénescence observée dans cette tranche d'âge joue un rôle clé dans les co-infections, notamment entre le méningocoque et le virus de la grippe. Pourtant, il n'existe pas de recommandation spécifique ni de stratégie d'immunisation systématique contre le méningocoque, contrairement au virus de la grippe. De plus, l'intervention extérieure telle que la venue à domicile d'infirmiers augmente le risque d'exposition du sujet âgé à l'agent infectieux pathogène^[41].

Certaines **affections médicales** accroissent le risque de développer une IIM. Celles-ci peuvent être des affections neurologiques, une fuite du LCR, des anomalies chromosomiques, des maladies œsophagiennes, des maladies auto-immunes, des maladies cardiaques. De plus, un système immunitaire défaillant augmente ce risque. Il peut s'agir d'un déficit en fraction terminale du complément, d'une carence en immunoglobulines ou en compléments, des porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle^[42].

De même certains **facteurs iatrogènes** sont à risques d'IIM, tels que les patients traités par éculizumab - Soliris[®], inhibiteur de la voie terminale du complément,

anti-C5A. Chez ces patients, l'IIM a une incidence très élevée de 1 000 à 2 000 fois par rapport à la population générale^[43].

Les **patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** ont un risque de 2 à 24 fois plus élevé de développer une IIM que le reste de la population. Cela s'explique par un défaut de l'immunité médiée par les lymphocytes T à l'origine d'une plus grande sensibilité aux infections bactériennes comme les IIM^[44].

Les **hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HRSH)**, constituent un autre facteur de risques d'IIM. Entre 2012 et 2015 aux États-Unis, il a été identifié que les hommes âgés de 18 à 64 ans qui appartiennent à la population HRSH ont un risque 4 fois plus élevé de développer une IIM. Ce risque peut être bien plus élevé si ces personnes sont infectées par le VIH^[45].

Enfin, une **altération de la muqueuse respiratoire** ou une infection récente de l'appareil respiratoire supérieur comme une angine, une grippe ou d'autres viroses peuvent être facteurs de risque d'IIM^[32].

Par ailleurs, la **vie en communauté** est un facteur de risque d'IIM. La transmission de *N. meningitidis* est favorisée par la promiscuité. Un contact étroit avec une personne infectée augmente de 500 à 800 fois le risque de développer une IIM^[32]. De manière générale, les individus ayant un statut socio-économique faible sont plus à risque de développer une IIM, du fait de l'existence d'une plus forte promiscuité au sein de leurs logements.

Les populations semi-fermées, telles que les étudiants universitaires internes logés dans des dortoirs, en particulier ceux de première année, ont au cours du premier trimestre un risque 3,6 fois plus élevé de contracter une IIM. Les principaux facteurs de risques associés à cette population sont le tabagisme, la fréquentation des bars, des discothèques, la participation à des fêtes et les HRSH^[46].

En 2016 et 2017 en France, au sein de la population étudiante surviennent 2 clusters dus aux souches IIM **W** ST11CC (souche sud-américaine/britannique). Le premier est révélé chez 3 étudiants à Dijon faisant 2 décès. Une grande campagne de vaccination est alors organisée ciblant tous les étudiants et le personnel du campus. Aucun autre cas n'a été signalé. Le deuxième cluster s'est déclaré chez 2 étudiants d'une université

à Paris faisant 1 décès. Une grande campagne de vaccination est là aussi organisée^[47].

D'autres populations semi-fermées telles que le personnel militaire peut être plus à risque de développer une IIM, et notamment ceux logés dans des casernes, avec pour principal facteur de risque le tabagisme.

Enfin, les personnes contraintes de vivre en surpopulation telles que les prisonniers ou les réfugiés ont aussi plus de risque de contracter une IIM^[48]. C'est ainsi qu'en 2014, dans un camp de réfugiés turcs, une jeune fille syrienne de 11 ans a contracté une IIM **B** et qu'entre 2015 et 2016, en Italie dans des camps de réfugiés, 4 cas d'IIM **X** se sont déclarés.

Dans un autre contexte, en 2017 au Libéria lors de funérailles se déroulant sur 2 jours, sur les 31 participants présentant une maladie inexpliquée 14 ont contracté une IIM **C** faisant par la suite 13 décès^[49].

Un autre facteur de risque concerne les **voyages** dans des régions du monde où *N. meningitidis* est endémique comme la ceinture africaine de la méningite. De plus, des contacts prolongés avec les populations locales augmentent le risque de contracter une IIM^[49]. Toutes les régions du monde sont susceptibles d'être épidémiques comme le sud de la Floride par exemple, entre décembre 2008 à avril 2009, où une épidémie d'IIM **W** s'est déclarée. Il a été signalé 14 cas, dont 4 décès et parmi eux un touriste britannique de 26 ans^[51].

Le risque d'IIM est élevé dans certains **métiers à risque**, tels que les scientifiques travaillant dans le domaine de la santé et en particulier les microbiologistes régulièrement exposés à des isolats de *N. meningitidis*. Pour ces personnes, une vaccination Men**ACWY** est recommandée^[52]. Celle-ci est également obligatoire en Arabie saoudite pour les professionnels de santé qui sont en contact direct avec les pèlerins pendant le Hajj^[53].

Enfin, la participation à des **rassemblements de masse** et à des grands événements, qu'ils soient religieux ou laïques, est facteur de risque d'IIM. La transmission du méningocoque y est très favorisée en raison des contacts rapprochés avec de nombreuses personnes d'origines géographiques diverses. Pour être qualifié de rassemblement de masse ou de grands événements, les 5 critères suivants sont

requis : une zone géographique, une fréquence, une durée, un but spécifique et un minimum de 1 000 participants.

La participation à de grands rassemblements de masse religieux telle que le Hajj ou l'Umrah¹¹ accroît le risque de développer une IIM. En effet, le Hajj en Arabie saoudite est l'un des rassemblements de masse les plus importants et les plus diversifiés dans le monde sur le plan géographique et ethnique. En 5 jours plus de 2 millions de musulmans se réunissent issus de plus de 183 pays. Les pèlerins proviennent de régions où les taux d'incidence des IIM sont élevés, comme dans la ceinture africaine de la méningite, et reflètent ainsi l'endémicité de leur pays d'origine. D'ailleurs, les pèlerins du Hajj ont le même taux de portage que leur pays de résidence.

Au cours de ces pèlerinages, l'Arabie saoudite a connu plusieurs épidémies d'IIM durant ces 30 dernières années soit pendant l'événement, soit lors du retour des participants chez eux. Lors de l'épidémie de 2000 et de 2001, 654 cas d'IIM ont été signalés en Arabie saoudite et près de 2 400 cas dans le monde. Le taux de portage y était très élevé et a atteint jusqu'à 86% ! Plus de 50% de ces cas étaient issus de la souche hyper-invasive ST11-CC du sérotype **W**. Ce qui signifie que lors du retour des pèlerins dans leur pays d'origine, ils étaient porteurs de cette souche. Cet impact mondial traduit la prévalence élevée de cette souche hyper-invasive.

Depuis 2006, aucune épidémie d'IIM associée au pèlerinage de La Mecque n'a été recensée en Arabie saoudite. Cela s'explique par les différentes mesures mises en place par le pays d'accueil notamment en termes de contrôle des IIM, de chimioprophylaxie et de stratégies de vaccination. En effet, pour obtenir leur visa d'une durée de validité de 5 ans, les pèlerins nationaux et internationaux doivent obligatoirement être vaccinés avec un vaccin **MenACWY**, tout comme les populations locales des villes qui les accueillent^{[38] [54]}.

En ce qui concerne les épidémies d'IIM, liées à la participation à des rassemblements de masse laïques comme les marchés traditionnels régionaux ou les Jeux Olympiques, elles touchent en règle générale bien moins de cas que celles liées au Hajj et ciblent principalement les populations jeunes.

¹¹ **Umrah** : appelé petit pèlerinage à la ville de La Mecque, en Arabie Saoudite.

Depuis 2001 dans le monde, on compte 6 grands rassemblements de masse à l'origine d'un début d'épidémie d'IIM. On peut citer par exemple 4 grands événements dont 3 responsables d'au moins 1 décès.

- Le 10 janvier 2001, lors d'un match de rugby au Royaume-Uni rassemblant 7 602 personnes, 4 adultes de 50 à 59 ans ont contracté une IIM MenC hyper-invasif ST-11CC. Sur les 4 supporters, 2 sont décédés quelques jours après le match.
- Le 21 octobre 2009, lors d'une soirée dansante réunissant 1 000 personnes à Transcoso au Brésil, il y a eu 8 cas d'IIM MenC ST-3780CC chez des personnes âgées de 14 à 39 ans. Sur l'ensemble des 9 cas, on dénombre 6 décès qui sont survenus dans les 5 jours qui ont suivi la soirée.
- En octobre 2012, lors d'une croisière sur les côtes italiennes, auquel ont participé 2 000 croisiéristes, 4 cas d'IIM MenC ST-11CC ont été comptabilisés chez des personnes âgées de 26 à 47 ans dont 1 décès. De la ciprofloxacine a été administrée en chimioprophylaxie à tous les croisiéristes et aux membres d'équipage.
- Enfin, le 8 août 2015, lors du Jamboree mondial se déroulant à Yamaguchi au Japon, plus de 33 000 scouts de 162 pays se sont réunis. Après l'événement, 4 cas d'IIM en Suède et 4 cas d'IIM en Ecosse ont été signalés ayant touché des jeunes de 15 à 24 ans impliquant le sérotype MenW ST-11CC. Parmi les 4 cas écossais, 3 étaient des scouts ayant participé et le 4^{ième} cas était un membre de la famille. Les autorités de santé publique anglaise et suédoise ont envoyé des lettres d'information aux participants. Heureusement on ne compte pas de décès lié à ce rassemblement de masse. À la suite de cet événement, le Royaume-Uni n'a pas recommandé de vaccination quadrivalente MenACWY pour les voyageurs et la Suède n'a pas recommandé de vaccination pour la participation à des rassemblements de masse^[37].

1.3 Une maladie très mortelle à évolution rapide

L'IIM est décrit comme une **maladie imprévisible, très sévère, rare, changeante et évolutive**.

Une des particularités de cette infection est qu'elle est **difficile à diagnostiquer** car elle **évolue rapidement**. Elle se manifeste par l'apparition de **symptômes précoces souvent non spécifiques voir atypiques** et les signes varient en fonction de l'âge du patient. Chez les nourrissons les signes sont encore moins spécifiques. L'IIM est soudaine et affecte des individus auparavant en bonne santé.

En l'absence de symptôme précoce caractéristique, le diagnostic posé est souvent incorrect voire erroné et peut mener à des erreurs de diagnostic. Il est donc facile de passer à côté d'un diagnostic d'IIM. Enfin, l'IIM peut devenir **fatale en l'espace de 24 heures** si elle n'est pas prise en charge à temps^[33].

1.3.1 Une maladie mortelle à taux de létalité élevé

Chaque année on estime 135 000 décès dans le monde lié au méningocoque^[1].

L'IIM est une maladie très mortelle car elle est potentiellement fatale dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes^[33].

A partir de leur admission à l'hôpital, on observe qu'un tiers des patients décèdent dans les 6 heures et un autre tiers dans les 6 à 18 heures. L'évolution des premiers symptômes conditionne toujours le risque de décès dans les heures qui suivent. Après 24 heures, la cause principale de décès est généralement due à l'arrêt du traitement mis en place en raison d'un mauvais pronostic neurologique, car dans les premières heures de l'infection il y a eu une hypoperfusion cérébrale prolongée^[26].

L'IIM est fatale dans 50% des cas si elle n'est pas traitée. Si l'IIM est diagnostiquée tôt et qu'un traitement adéquat est commencé, entre 8% et 15% des patients mourront. En règle générale, l'IIM est associée à un **taux de létalité compris entre 10% et 20%**. Ce taux varie en fonction de différents paramètres comme le lieu de résidence du patient, la forme clinique développée, l'âge du patient et le sérotype impliqué^[11].

En effet, les taux de létalité oscillent d'un pays à l'autre. Dans les pays développés, le taux varie de 7,3% à 15,7% et dans les pays en développement il varie de 9,1% à 26,4%. En Amérique latine, ce taux se situe entre 10% et 20%^[33]. Dans la ceinture africaine de la méningite, le taux de létalité, même s'il a tendance à diminuer, reste élevé. Durant la saison épidémique de 2019, la plus calme depuis 2014, le taux de

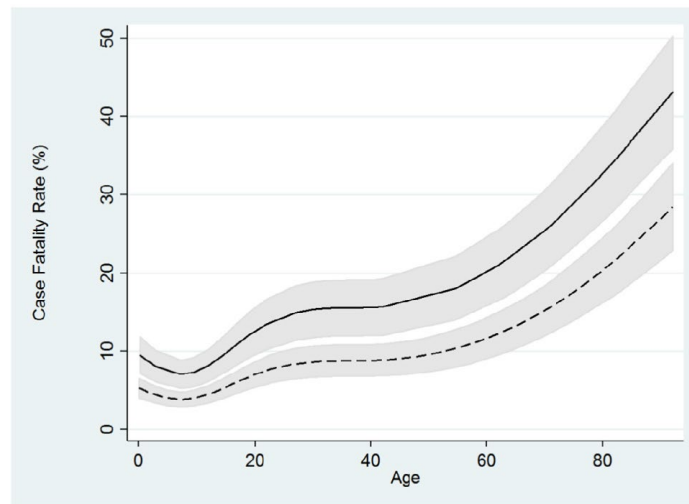
létalité dans cette zone était en moyenne de 5,6% alors qu'il peut atteindre 40% pendant les éclosions d'IIM¹² [10] [11].

Les taux de létalité varient selon la forme clinique développée. Au niveau mondial, le taux de létalité d'une méningite seule oscille entre 2% et 9% alors que ce taux peut atteindre 13,2% et jusqu'à 40% chez les patients atteints de méningococcémie. La présence d'un purpura fulminans augmente le taux de létalité. Si le tableau clinique est une forme combinée d'un choc septique et d'une méningite le taux de létalité est bien plus élevé et varie entre 14% et 16,5%^[33].

D'après une méta-analyse de 40 études, le taux de létalité est plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans, les adolescents et les personnes âgées. Tout comme le taux de portage, le taux de létalité lié à l'âge est non linéaire.

Les nourrissons de moins d'1 an sont très vulnérables avec des taux élevés de létalité d'environ 9% et ont 4,6 fois plus de risques de décès. Jusqu'à l'âge de 7 ans, ce taux diminue progressivement pour atteindre 7% puis se stabilise jusqu'à l'âge de 10 ans. Les adolescents, malgré un fort taux de portage et des taux d'incidence relativement faibles, ont des taux élevés de létalité. Chez les adolescents de 16 ans, il augmente jusqu'à 10,4%. On observe un pic, chez les jeunes adultes de 28 ans, de 15,0%. Puis, ce taux se stabilise ensuite entre 15% et 20% jusqu'à l'âge de 45 ans avant d'augmenter jusqu'à 30% chez les personnes de 75 ans. Les personnes âgées de 80 ans ont les taux de létalité les plus élevés parmi tous les groupes d'âge pouvant atteindre 32,8% (Figure 15). Ce taux est 3,2 fois plus élevé que chez les adolescents de 16 ans et 3,7 fois plus élevé que chez les nourrissons. Ce fort taux de létalité peut être en partie expliqué par des retards dans la mise en place du traitement mais aussi par le sérotype à l'origine de l'IIM^[55] [56].

¹² Une éclosion d'IIM est avérée lorsque plusieurs cas issus d'un même sérotype surviennent dans une population donnée et dans une période définie.



— Fitted values for laboratory confirmed IMD cases 95%CI
 - - Fitted values for notified IMD cases

Figure 15 : Estimation du taux de létalité en fonction de l'âge^[55]

*CRF : Case Fatality Rate = taux de létalité ; IMD : Invasive Meningococcal Disease

Un diagnostic erroné d'une maladie qui progresse rapidement, augmente le risque de mortalité dans les 24 à 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes et ce quel que soit l'âge du patient^[57] ^[35].

Certains sérogroupes sont associés à des taux élevés de létalité. Le séroroupe **W** est relié au taux de létalité le plus élevé avec 12,8%, suivi du séroroupe **C** avec 12%, puis du séroroupe **Y** avec 10,8% et enfin du séroroupe **B** avec le plus faible taux de létalité de 6,9%^[55].

Par rapport à d'autres maladies, l'IIM a un faible taux d'incidence mais a un taux de mortalité élevé. L'incidence de l'IIM est similaire à celle du choléra, mais son taux de létalité est environ 5 fois plus élevé^[58]. A contrario avec la grippe, l'incidence de l'IIM est 100 fois plus faible, mais son taux de létalité est 5 fois plus élevé ^[2] ^[11]. En effet, le RO^{13} de l'IIM est de 1,3 alors que celui de la grippe est de 1. Les IIM concernent moins de personnes que la grippe, mais ont un impact majeur (Figure 16).

¹³ **RO** : Prononcé « R zéro », ou nombre de reproduction de base, indique le nombre moyen de nouveaux cas qu'une seule personne infectée et contagieuse va générer dans une population sans immunité.

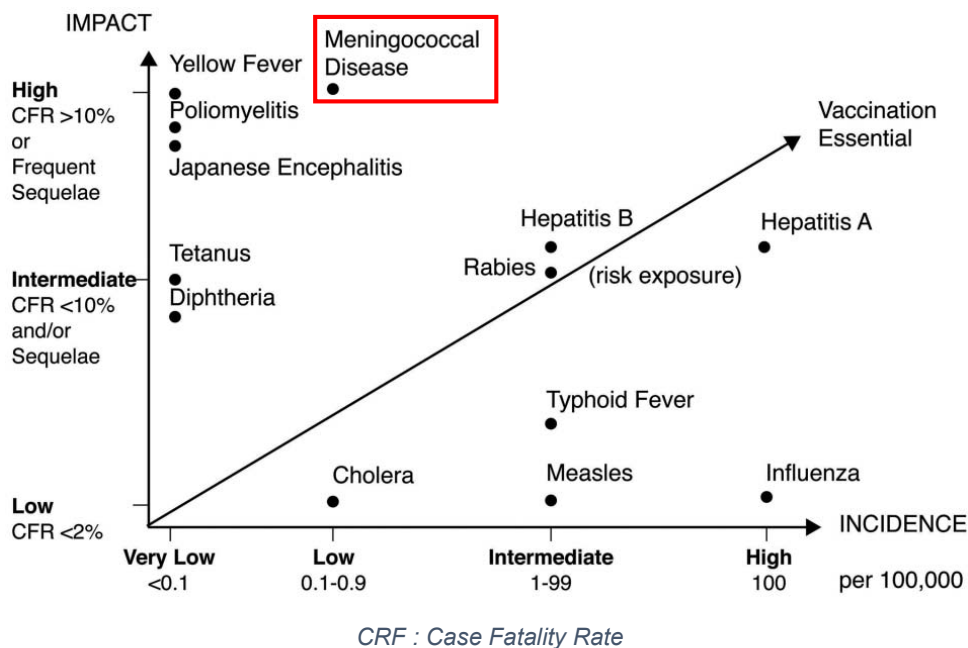


Figure 16 : Incidence et taux de létalité de plusieurs infections à prévention vaccinale, en Europe en 2018^[59]

L'IIM a le taux de létalité le plus élevé parmi les infections à prévention vaccinale.

A titre de comparaison, le taux de létalité du SARS-CoV-2 (COVID-19) est difficile à estimer mais il reste moins létal que les IIM. En effet, selon l'OMS, il varie selon le pays entre moins de 0,1% à plus de 25%^[60]. De plus cette infection touche davantage les personnes âgées de plus de 80 ans et/ou atteintes de pathologies aiguës et chroniques.

Pour avoir un ordre de grandeur, le taux de létalité au 23 mars 2022 en Europe est de 0,98%, en France de 0,59% et aux Etats-Unis de 1,22%^[61] ^[62].

1.3.2 Tableaux cliniques & diagnostic clinique spécifiques et microbiologiques

1.3.2.1 Tableaux cliniques

En médecine clinique, le syndrome méningé, également appelé **tétrade méningée** ou encore méningisme, est un ensemble de symptômes indiquant une souffrance au niveau des méninges. Il se manifeste lors des méningites et des hémorragies

méningées. On l'évoque devant toutes céphalées prolongées ou inhabituelles^{[2] [33] [35]}
[57].

4 grands signes fonctionnels composent l'analyse sémiologique de ce syndrome :

Le premier signe est la **céphalée**. Celle-ci est diffuse, permanente, inhabituelle et résiste aux antalgiques usuels. Les patients ont une **photophobie**¹⁴ et vont donc tourner le dos à la lumière, voire s'enfermer dans le noir.

Le deuxième signe est le **vomissement**. Celui-ci est facile, en jet et itératif et il est favorisé par les stimulations lumineuses. Quelquefois, le vomissement est remplacé par une simple nausée.

Le troisième signe clinique est la **raideur méningée**. Les patients sont recroquevillés dans leur lit en position fœtale, dos à la lumière et ils vont prendre volontiers une position caractéristique dite en « chien de fusil ».

Enfin le quatrième signe est la présence d'une forte **fièvre**, habituellement aux alentours de 40°C et en plateau.

Le patient peut également avoir une altération de son état général telle qu'une perte d'appétit, de la fatigue, une léthargie, de l'irritabilité, des maux de gorge, des extrémités froides (mains et pieds), des douleurs généralisées et rhumatologiques ou respiratoires. Il est possible d'observer certaines formes atypiques comme des arthrites septiques, des pneumonies et des atteintes digestives avec des troubles gastro-intestinaux aigus tels que des douleurs abdominales souvent associées ou suivies de diarrhée. Ces formes sont particulièrement observées lors d'IIM dues au séro-groupe **W**^[63].

Dans une étude comparant plusieurs cas avec symptômes abdominaux de différents sérogroupes, il a été démontré que ce n'était pas exclusivement lié au séro-groupe **W** mais plus à la lignée South American/UK ST-11CC^[63].

La Figure 17 illustre, en France, le pourcentage de cas en fonction des sérogroupes. On observe qu'entre 1991 et 2016, il y a eu un total de 11 979 cas confirmés d'IIM, dont 105 (0,9%) présentaient un ou plusieurs symptômes abdominaux (douleurs abdominales, une gastro-entérite avec diarrhée ou vomissements) dans les 24 heures

¹⁴ **Photophobie** : hypersensibilité à la lumière.

suivant le diagnostic. Les sérogroupes **B**, **C** et **W** sont responsables respectivement de 33%, 42% et 16% des cas avec des symptômes abdominaux. Ces derniers sont sur-représentés pour les sérogroupes **C** et **W**, mais pas pour le séro groupe B. Ces cas sont tous issus du complexe clonal ST-11CC qui est donc responsable des douleurs abdominales indépendamment du séro groupe.

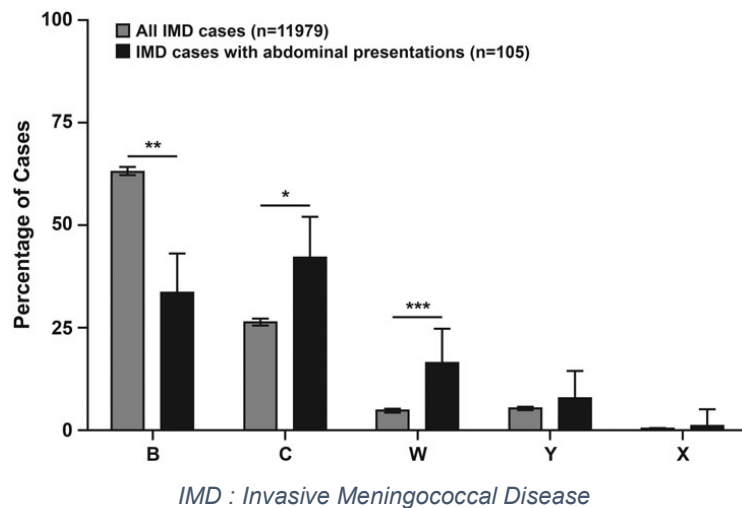


Figure 17 : Pourcentage de cas par séro groupe (**B**, **C**, **W**, **Y** et **X**) et pourcentage de cas présentant un ou plusieurs symptômes abdominaux, en France entre 1991 et 2016.

Les pourcentages sont fournis avec les IC à 95% (* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$)^[63]

Les symptômes abdominaux sont non spécifiques et donc difficiles à diagnostiquer ce qui peut se traduire par un retard dans la pose du diagnostic et donc contribuer également à un taux de létalité élevé associé à l'IIM **W** ST-11CC.

De plus, dans certains cas les symptômes gastro-intestinaux sont des signes précoces de septicémie, ce qui justifie une période d'observation lors de l'admission aux urgences.

D'autres signes de gravité peuvent se manifester tels que par exemple des collapsus cardiovasculaires, des vascularites, des hémorragies.

Des septicémies et chocs septiques peuvent également apparaître avec leurs 3 signes cliniques qui sont des douleurs aux jambes, les extrémités froides comme les mains et les pieds et une couleur anormale de la peau (marbrée, grise, pâle).

Des signes neurologiques et un état mental altéré peuvent aussi s'exprimer comme des troubles de la conscience (pertes de connaissance pouvant aller jusqu'à un état

comateux), des somnolences, des confusions ou délires, des convulsions, des épilepsies, des œdèmes cérébraux et une hypertension intracrânienne.

Mais le signe le plus redouté par les cliniciens est le **purpura fulminans**, un rash hémorragique caractéristique de la septicémie au niveau de la peau et des muqueuses. Il est un indicateur très grave de la situation car souvent mortel. Ce dernier est la résultante d'un sepsis grave associé à un purpura extensif et à une CIVD. Son diagnostic est simple, il s'agit d'un test à la vitropression (Figure 18 et Figure 19) également appelé test du verre, très utilisé en dermatologie pour d'autres infections. Ces éléments nécrotiques ou ecchymotiques ne disparaissent pas à la vitropression^[64].



Figure 18 : Test à la vitropression sur un cas réel^[65]

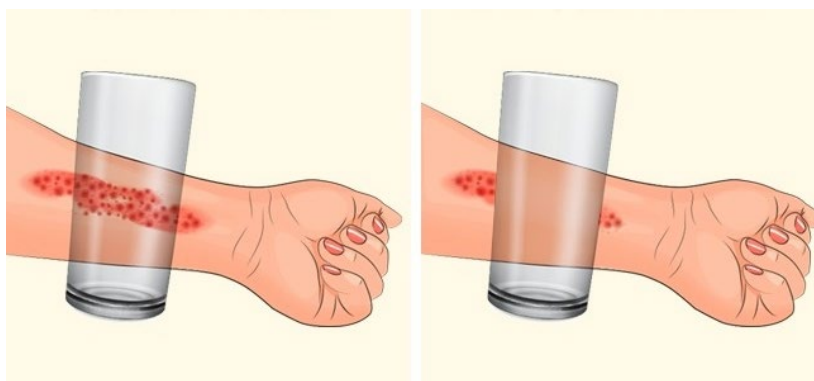


Figure 19 : Test à la vitropression, à gauche un purpura fulminans^[66]

1.3.2.2 Diagnostic clinique spécifiques et microbiologiques

Le diagnostic clinique spécifique est la **raideur méningée**.

Celle-ci est une contracture musculaire douloureuse caractéristique avec limitation de l'antéflexion de la tête. Cet examen clinique consiste à prendre la tête du patient et à l'orienter de droite à gauche et de l'avant vers l'arrière pour s'assurer qu'il est bien détendu. La tête doit paraître souple et le patient ne doit ni grimacer ni se plaindre. L'objectif est de mettre en avant la raideur méningée d'où l'importance de ce geste clé. C'est un geste difficile même s'il paraît simple. Lors d'un examen clinique normal, la tête du patient doit arriver physiologiquement à rejoindre le sternum. Ce geste peut être moins prononcé pour les patients plus âgés.

Par ailleurs, 2 réflexes classiques et physiquement observables de cette raideur méningée peuvent être mis en évidence par le **signe de Kernig** et le **signe de Brudzinski**^[67].

Par le signe de Kernig (Figure 20), le patient est dans l'impossibilité de ramener en angle droit ses membres inférieurs sur son tronc. Cette flexion des membres inférieurs entraîne une tension au niveau des méninges qui provoque une vive douleur au niveau des paravertébraux et qui est insupportable pour le malade. La seule façon pour lui de diminuer la tension est une flexion réflexe des genoux. Le signe « contre-Kernig » signifie l'incapacité pour le patient de s'asseoir les jambes tendues.



Figure 20 : Signe de Kernig^[68]

Quant au signe de Brudzinski (Figure 21), il s'agit d'une flexion des hanches et des genoux du patient lors de l'antéflexion de la nuque par le clinicien. Ce dernier fléchit la

tête comme s'il cherchait une raideur méningée et de cette simple extension des méninges, la position pour le patient est trop douloureuse et provoque une souffrance qui est non seulement dans la nuque mais descend dans le dos. Pour diminuer la tension le patient va de manière réflexe plier les hanches et les genoux.

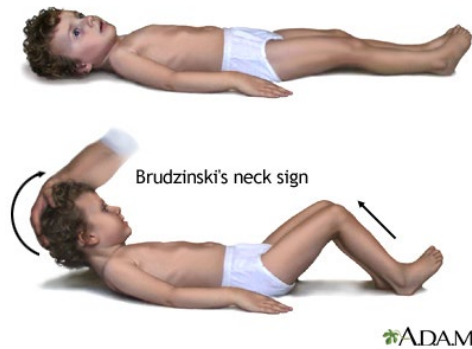


Figure 21 : Le signe de Brudzinski^[69]

L'orientation du diagnostic clinique se fait à partir de 3 grands éléments qui sont : le mode d'installation de la céphalée, la présence d'une fièvre et la raideur méningée. Une **suspicion d'un syndrome méningé est une urgence** qui doit amener à hospitaliser le patient dans les plus brefs délais car **chaque heure compte** ^{[2] [33] [57]}.

La méningite est une inflammation des méninges due à la multiplication de *N. meningitidis* dans le LCR. Le diagnostic des IIM s'effectue donc en vérifiant la présence du méningocoque dans des échantillons stériles de sang ou de LCR^[70].

Après un premier examen clinique et pour confirmer le diagnostic, il faut pratiquer un examen cyto bactériologique du LCR par ponction lombaire ou rachicentèse. Ce liquide a pour fonction d'évacuer les déchets provenant du cerveau, il est normalement acellulaire. Ce prélèvement de LCR s'effectue avec le patient en décubitus latéral et l'aiguille de ponction lombaire est insérée entre les vertèbres lombaires L4 et L5, dans le cul de sac dural (Figure 22). Cet examen se réalise sous anesthésie locale et permet au biologiste d'analyser son aspect macroscopique, sa cytologie, sa biochimie et sa bactériologie (Tableau 1).

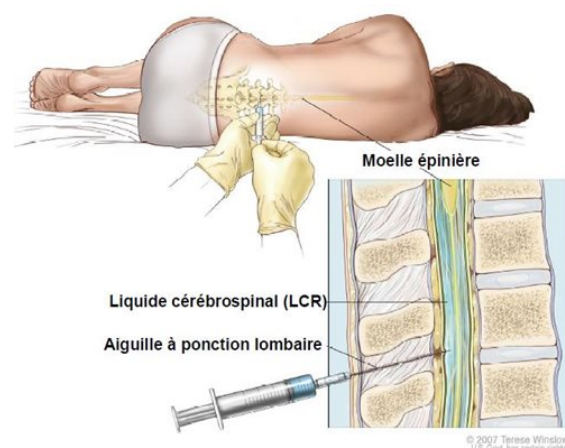


Figure 22 : Ponction lombaire^[71]

Tableau 1 : Analyses du liquide céphalorachidien (LCR) normal et en cas de méningite bactérienne^{[72] [73]}

LCR	Normal	En présence d'une méningite bactérienne
Aspect	Clair comme de l'« eau de roche »	Trouble à purulent
Pression	4-18 cmH ₂ O	> 18 cmH ₂ O (si >40 cmH ₂ O haut risque de coma)
Cytologie (leucocytes et polynucléaires neutrophiles)	Acellulaire Mais un petit nombre de lymphocytes peut être présent chez les nouveau-nés ou après une convulsion Leucocytes 0-5 cellules/mL Polynucléaires neutrophiles : 0%	Leucocytes fortement augmentés environ 1 000 à 5 000 cellules/mL Polynucléaires neutrophiles > 50% (souvent > 80%)
Protéines	< 40 mg/dL (0,4 g/L)	Élevé, > 1 g/L
Glucose	> 50% du glucose sanguin, environ 2,8-3,3 mmol/L	< 50% du glucose sanguin, peut être extrêmement bas, < 2 mmol/L
Lactate	1,2-2,1 mmol/L	>3,2 mmol/L
Germes à l'examen directs et tests spécifiques	Aucun germe	<ul style="list-style-type: none"> • Germe 60-90% • Coloration de Gram (le rendement est élevé si 10⁵ UFC/mL (Unité formant colonie /mL) sont présentes) • Culture bactérienne positive • Recherche de pathogène par PCR positive

On complète la ponction lombaire par une hémoculture.

En parallèle, on réalise un antibiogramme pour adapter au mieux l'antibiothérapie et ainsi évaluer la sensibilité du méningocoque (ou autre pathogène) aux antibiotiques.

En parallèle, il est mis en place une méthode moléculaire par PCR (réaction en chaîne par polymérase) qui est un test de diagnostic rapide et direct sur échantillon permettant d'analyser l'ADN du méningocoque. Cette technique confirme le diagnostic en identifiant le sérotype de la souche impliquée. Cette méthode a été élaborée par le Centre National de Référence (CNR) des méningocoques de France. Toutefois, la PCR ne peut en aucun cas remplacer la culture indispensable à la réalisation de l'antibiogramme.

Par la suite, l'identification du complexe clonal peut être faite par séquençage du génome entier.

Toutes ces méthodes moléculaires permettent d'alimenter les données épidémiologiques et renseigner les rapports épidémiologiques élaborés par les organismes de santé publique.

1.3.3 Progression des symptômes

Les IIM sont **difficiles à diagnostiquer et progressent rapidement en moins de 24 heures**. Cette évolution passe par des **symptômes variables et non spécifiques à des conséquences graves et potentiellement mortelles en quelques heures** même après le début d'un traitement approprié^{[2] [33] [35] [57]}.

Le tableau clinique général est difficile dans les premières heures car les symptômes n'apparaissent pas tous en même temps ce qui complique et retarde la pose du diagnostic (Figure 23).

Dans les 4 à 12 heures, les premiers **symptômes sont non spécifiques**, voire atypiques et peuvent être trompeurs car ils s'apparentent à ceux de la grippe, d'une gastroentérite ou même d'une appendicite.

On peut citer : de la fièvre, l'irritabilité, des symptômes gastro-intestinaux avec des douleurs abdominales, des maux de gorge, des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, des douleurs généralisées, de la fatigue, un rhume ... ce qui rend difficile le diagnostic précoce. C'est aussi dans cette phase que les patients peuvent être renvoyés à tort à leur domicile car ces premiers symptômes peuvent être considérés comme bénins.

Dans les 12 à 15 heures, les **symptômes caractéristiques** du **méningisme** et de la **septicémie** se manifestent, comme la raideur méningée, les douleurs aux cervicales, les violentes céphalées, la fièvre, les nausées ou vomissements, une photophobie, une léthargie, un purpura fulminans ... etc.

Dès 15 à 24 heures, la **progression est rapide** avec des confusions ou délires, des convulsions, des épilepsies, des pertes de connaissance, du coma, des vascularites, des œdèmes cérébraux et une hypertension intracrânienne ... et le décès peut survenir.

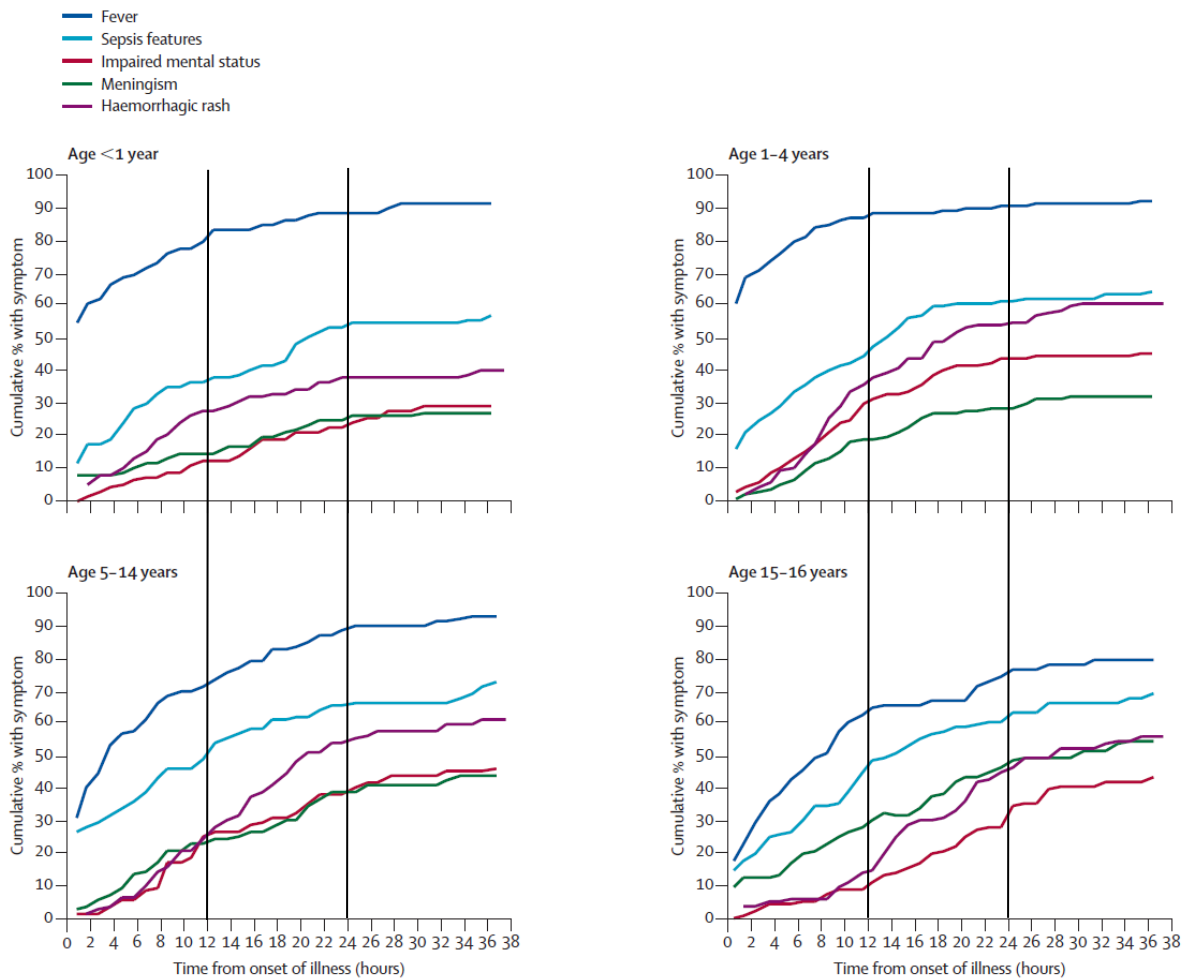


Figure 23 : Développement des signes cliniques caractéristiques au cours des 36 premières heures de l'IIM, par groupe d'âge^[35]

On note que peu de nourrissons, d'enfants et d'adolescents ont développé de nouveaux symptômes après 24 heures. Dans tous les groupes d'âge, la progression des symptômes suit le même ordre : la fièvre puis des symptômes de septicémie, ensuite des symptômes classiques d'éruption hémorragique, d'altération de la conscience et enfin de méningisme. Chez les adolescents (15 à 16 ans) la progression de l'IIM est plus lente mais le méningisme y est plus précoce et plus fréquent que l'éruption hémorragique et l'altération de la conscience à l'inverse de chez les nourrissons.

L'absence de symptôme précoce spécifique conduit souvent à un diagnostic erroné ne laissant suffisamment plus de temps à un traitement approprié. Un niveau élevé de suspicion d'IIM est décisif pour établir un diagnostic précoce. Tout patient admis aux

urgences avec ou non une suspicion d'IIM doit être étroitement surveillé pour détecter tout signe de progression de l'infection. L'amélioration des résultats cliniques dépend principalement d'une reconnaissance rapide des complications [35] [57].

1.3.4 Spécificité chez le nourrisson

Chez l'adulte jeune et les enfants, l'IIM s'exprime via la tétrade du syndrome méningé mais **chez les nourrissons**, les signes cliniques sont plus **difficiles à reconnaître car moins spécifiques. L'évolution des IIM est généralement plus rapide chez les nourrissons**[2] [8] [33] [35] [57] [67].

Chez les nourrissons de moins de 2 mois, l'IIM peut être d'origine materno-fœtale. Chez les autres nourrissons et chez les jeunes enfants, la méningite est la forme clinique retrouvée dans près de 70% des cas, suivie de la méningococcémie (27%) avec un purpura fulminans^[74].

Dans les 4 à 12 heures, les premiers **symptômes sont non spécifiques** tels que : de la fièvre, de l'irritabilité, des pleurs à la manipulation, de l'hypersensibilité au toucher, des cris inhabituels et aigus, de la fatigue, de la léthargie (nourrisson hypo-réactif), de la somnolence, de la difficulté à se réveiller, des nausées ou des vomissements, une perte d'appétit, des atteintes digestives (des diarrhées apparaissant jusqu'à 9 heures avant l'admission à l'hôpital), de la tachycardie, des douleurs généralisées et diffuses, des maux de gorge, des céphalées, un rhume, des troubles respiratoires (difficulté à respirer, dyspnée, gémissements). Mais aussi des signes de sepsis peuvent apparaître avec des extrémités froides (mains et pieds), une coloration anormale de la peau (couleur tachetée, bleue, marbrée, grise, pâle) des douleurs aux jambes (apparaissant jusqu'à 7 heures avant l'admission à l'hôpital), ... ce qui rend difficile le diagnostic précoce.

Dans les 12 à 15 heures, les **symptômes caractéristiques de méningisme** sont soit partiellement retrouvés soit totalement absents. Il y a quelques signes pathognomoniques comme une fontanelle antérieure bombée (visible chez les nourrissons de <18 mois), une hypotonie nucale et un regard perdu dit en « soleil couchant ». La raideur de la nuque est rare chez les enfants de moins de 2 ans.

On retrouve également l'éruption et des rashes hémorragiques (purpura fulminans), une photophobie, de la soif, des douleurs cervicales, ... etc.

Dès 15 à 24 heures, la **progression est rapide** avec une altération de l'état général et des signes neurologiques comme des confusions ou délires, des épilepsies, des pertes de connaissance, ... avec un risque de décès dans les 24 heures. Des crises convulsives avec apparition focale peuvent survenir dès les premières heures.

Toutefois dans 20% des cas l'éruption cutanée spécifique peut ne pas être observée. Plus fréquemment, l'apparition d'un **purpura fulminans** peut être retardée jusqu'à 24h après les premiers symptômes mais reste un **signe d'urgence** et de gravité. L'apparition de ce rash débute généralement sur les membres inférieurs et il est souvent corrélé de fièvre.

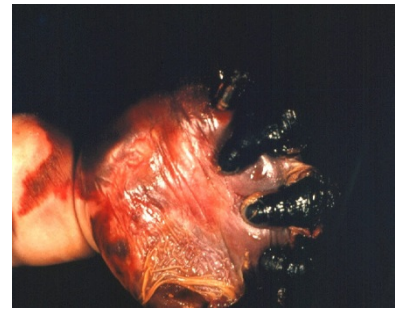
La Figure 24 sont des photographies prises en 1965 lors d'un examen clinique d'une méningococcémie chez une petite fille de 4 mois. On aperçoit plusieurs parties du corps nécrosées, notamment les extrémités des mains (surtout la main droite), les genoux et les pieds.



A : Vue d'ensemble de la petite fille de 4 mois



B : Partie haute du corps



C : Main droite



D : Genou gauche



E : Pied droit

Figure 24 : Photographies d'atteintes d'une petite fille de 4 mois^[75]

1.3.5 Délai de prise en charge hospitalière

Chez les nourrissons de moins d'1 an, le temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission à l'hôpital est en moyenne de 13 heures. Ce délai augmente à 14 heures chez les enfants de 1 à 4 ans. 51% des nourrissons et des enfants, seulement, sont hospitalisés après la première consultation. Ce délai passe à 20 heures chez les sujets de 5 à 14 ans pour enfin atteindre 22 heures chez les adolescents de 15 à 16 ans.

Le temps d'admission à l'hôpital augmente donc avec l'âge du patient (Figure 25).

En somme, le **temps moyen d'admission à l'hôpital est donc de 18 heures**, alors que l'IIM est associée à un **fort risque de décès dans les 24 heures**^[35].

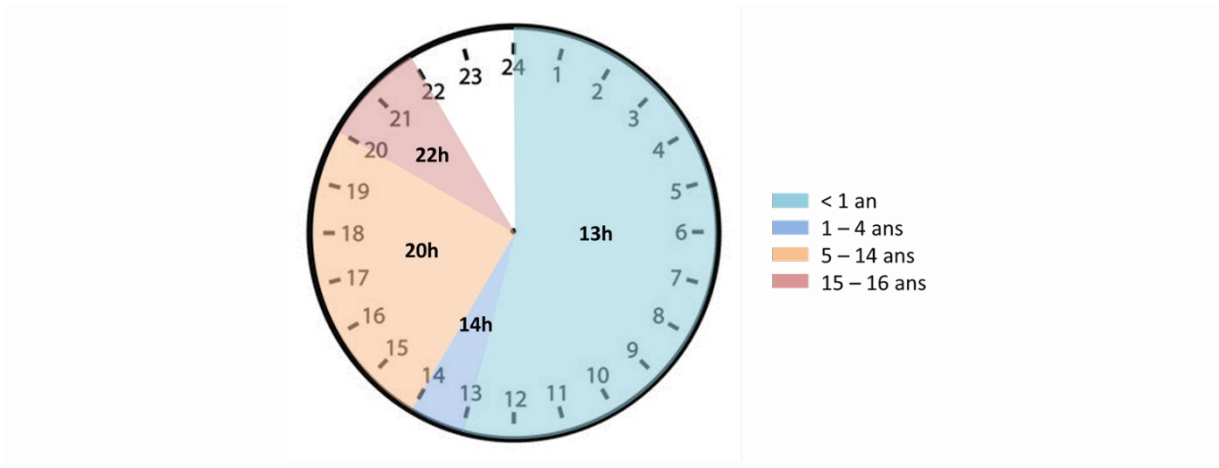


Figure 25 : Temps moyen d'admission à l'hôpital sur 24 heures en fonction de l'âge^[35]

De manière générale, le risque de décès est de 10% après l'apparition des premiers symptômes. Et même avec une prise en charge et un traitement adapté, cela reste insuffisant pour éviter les séquelles graves^[33].

Le temps écoulé entre les premiers symptômes et l'admission augmente selon la présentation clinique développée par le patient.

La Figure 26 illustre ce délai pour 4 présentations cliniques : une bactériémie (pas de choc septique et pas de méningite), un choc septique et pas de méningite, un choc septique et une méningite et enfin une méningite sans choc septique.

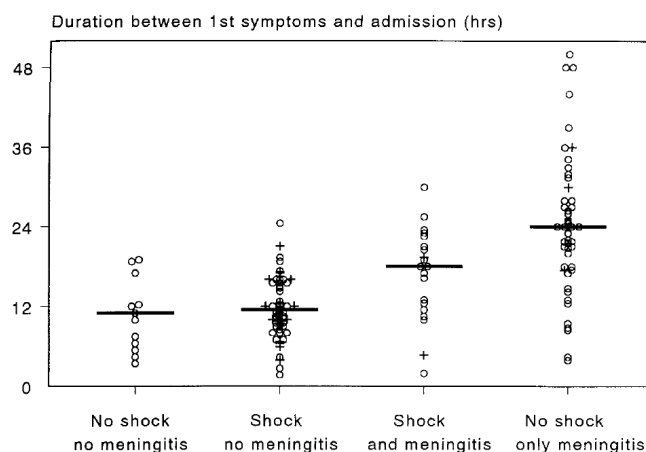


Figure 26 : Délai entre les premiers symptômes de l'IIM (notés par le patient, les parents ou les proches) et le moment de l'admission à l'hôpital de 140 patients atteints d'IIM admis de 1984 à 1998 à l'unité de soins intensifs au CHU de Nîmègue^[26]

D'après cette étude, les 13 patients atteints d'une bactériémie (pas de choc septique et pas de méningite) ainsi que les 57 patients atteints d'un choc septique sans méningite ont en moyenne attendu 12 heures avant d'être admis en soins intensifs. Ce temps moyen augmente à 18 heures pour les 20 patients atteints d'un choc septique et d'une méningite. Enfin pour les 50 patients atteints d'une méningite sans choc septique, il s'est écoulé en moyenne 24 heures avant l'admission en soins intensifs.

Les patients ayant un choc septique méningococcique ont un taux de létalité élevé même si le délai d'admission à l'hôpital est court.

La Figure 27 représente le pourcentage de décès en fonction du délai d'admission à l'hôpital (ligne continue) et en service de soins intensifs (ligne pointillée) pour 24 patients décédés d'un choc septique méningococcique.

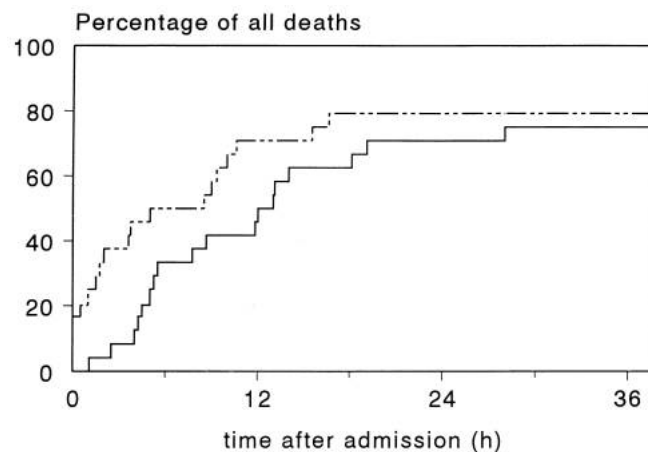


Figure 27 : Pourcentage de décès en fonction du délai d'admission à l'hôpital (ligne continue) et en soins intensifs (ligne pointillée) pour 24 patients décédés d'un choc septique méningococcique^[26]

Le temps écoulé entre les premiers symptômes et le début du traitement pour les enfants atteints d'une méningococcémie est primordial pour leur survie (Figure 28).

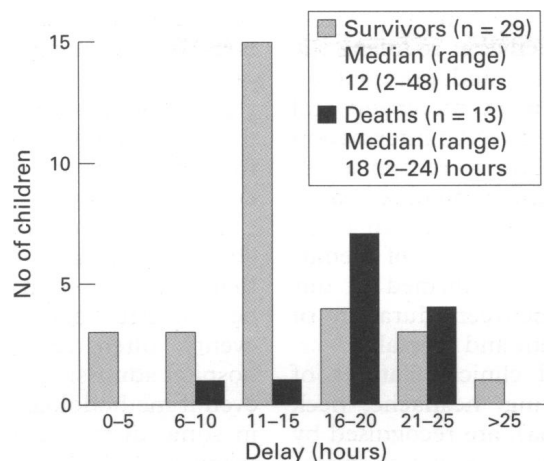


Figure 28 : Temps écoulé entre les premiers symptômes et le début du traitement chez les enfants atteints de méningococcémie^[76]

Chez ces enfants survivants, le délai moyen est de 12 heures (intervalle 2 - 48 heures), alors qu'il est de 18 heures (intervalle 8 - 24 heures) chez les enfants décédés^[76].

1.3.6 Difficultés et erreurs de diagnostic

L'amélioration du pronostic repose sur une **reconnaissance précoce de l'IIM** et sur sa prise en charge optimale en urgence. L'issue fatale de l'IIM dépend donc de 2 situations, soit parce que l'évolution est foudroyante, soit parce que l'infection est diagnostiquée trop tardivement et ce en raison de la difficulté de reconnaissance de l'IIM et/ou d'erreur du diagnostic initial.

Avant l'admission à l'hôpital, le patient est généralement examiné par un médecin de ville qui peut rencontrer des difficultés à diagnostiquer l'IIM. En effet, cette identification repose sur 2 éléments qui sont : la reconnaissance des signes caractéristiques de l'infection (le purpura fulminans, le méningisme et une conscience altérée) et l'expérience du médecin qui voit peu de cas lors de sa carrière et quasiment jamais s'il exerce en dehors de l'hôpital. Le diagnostic précoce en dehors de l'hôpital est donc extrêmement difficile. Une autre limite est que le médecin est trop dépendant de l'apparition des 3 signes caractéristiques pour poser son diagnostic. Il peut également, tout comme les parents, être faussement rassuré par l'absence de ces symptômes.

Les proches du patient ne relatent pas systématiquement le moment d'apparition des premiers symptômes, leur progression et leur fréquence avant l'admission à l'hôpital. En effet, cela permettrait aux cliniciens de faire une évaluation précise et ainsi de poser un diagnostic précoce. Si les cliniciens se fiaient plus à l'évolution des symptômes avant l'admission à l'hôpital plutôt qu'à l'observation clinique de cas hospitaliers, le retard de diagnostic pourrait être réduit.

De plus, le diagnostic de l'IIM ne peut pas être exclu lors de l'examen clinique dans les 4 à 6 premières heures car les symptômes évoluent. Si après cette première consultation, le médecin n'a pas assez de suspicion pour justifier d'une admission aux urgences, il devrait proposer un nouvel examen clinique, non pas le lendemain, mais dans les 4 à 6 heures qui suivent.

Enfin, il est crucial que les parents reçoivent des informations et conseils lors du premier examen clinique pour pouvoir consulter à nouveau le médecin si l'état de leur enfant évolue ou s'aggrave. En effet, les parents jouent un rôle clef dans la pose du diagnostic. Ils doivent être conscients de l'importance de la reconnaissance des symptômes précoces pour éviter de retarder la mise en place des soins médicaux. En général, les parents sont très mal informés sur l'IIM et demandent l'avis de leur médecin uniquement lors de l'apparition de signes caractéristiques telles que l'éruption cutanée purpurique^[35].

Avant l'admission à l'hôpital, les patients sont nombreux à avoir été diagnostiqués pour une autre maladie. L'absence de symptômes précoces spécifiques conduit souvent à un diagnostic erroné. Les patients sont renvoyés à tort à leur domicile car les premiers symptômes peuvent être considérés comme bénins. Ce retard dans la prise en charge peut expliquer les taux élevés de morbidité et de mortalité.

L'erreur de diagnostic est bien souvent due aux signes cliniques trompeurs qui orientent vers une autre infection. Les erreurs communément constatées sont : une grippe (54% des cas présentant une fièvre sont associés à un état grippal), une insolation, une varicelle, le VIH, une hépatite...etc.^[77].

Concernant les formes abdominales de l'IIM les signes insidieux sont mal reconnus. En effet, les douleurs abdominales peuvent évoquer une appendicite aiguë, une péritonite ou encore une gastroentérite^[78]. La localisation de la douleur abdominale pendant l'IIM se situe généralement autour de la fosse iliaque droite suggérant une suspicion « d'abdomen aigu » conduisant jusqu'à 20% des cas à une intervention chirurgicale abdominale urgente^[63].

Il existe de nombreux exemples dans la presse locale relatifs à ces erreurs de diagnostic ayant entraîné la mort du patient pour lesquels les proches intentent un procès contre l'hôpital. L'exemple tristement connu du 13 juin 2019 des urgences hospitalières de Lerval à Nice, où une lycéenne de 17 ans est renvoyée chez elle à 1 heure du matin après le diagnostic d'une simple insolation et décédée vers 13 heures dans les bras de sa sœur aînée à son domicile^[79].

Une étude qualitative a été conduite auprès des patients et de leurs proches pour recueillir leurs témoignages, sur plusieurs infections invasives bactériennes et notamment sur les IIM, et leurs ressentis au regard de la pose du diagnostic et des difficultés rencontrées^[77].

Les verbatims collectés autour du diagnostic d'IIM se concentrent sur :

- la difficulté pour être pris en charge rapidement : « J'avais appelé mon médecin mais il ne pouvait pas me prendre avant 2 jours. », « On a appelé SOS médecin. Ils sont intervenus assez tard parce qu'ils étaient saturés. », « Dans la nuit, la pédiatre est venue pour constater la fièvre et il a fallu attendre jusqu'au lendemain matin 9 heures pour qu'elle ait sa batterie d'antibiothérapie. »,
- un délai d'attente trop long dans le service des urgences : « Ils m'ont fait poireauter 8 heures aux urgences... »,
- un manque de professionnalisme de l'accueil téléphonique du 15 : « Eh bien Madame, si vous avez du temps à perdre pour l'emmener aux urgences pour rien, faites-le ! »,
- un manque d'expérience de la part du médecin : « Le médecin ne m'a même pas déshabillée... ce n'est pas en restant tout habillée qu'on pouvait voir les taches. », « Il ne l'a pas déshabillée, il ne l'a pas auscultée », « La grippe est mauvaise cette année. Rentrez chez vous. »,

- un manque d'écoute et de prise en compte des patients et des familles : « Ils ne m'ont pas trop prise au sérieux, ils m'ont mise dans un box et ils m'ont donné des calmants. », « Je leur avais pourtant dit que ce n'était pas dans mes habitudes. », « Il a fallu que j'insiste et que je me fâche un peu pour qu'il lui fasse un examen. », « Une grippe avec une gastro, ça ne vous empêche pas de marcher. », « J'ai eu super mal quand le tensiomètre a fait pression sur mon bras. Le médecin m'a dit : Mais vous êtes un peu chochette ! ».

1.4 Traitements et moyens de prévention

L'IIM doit toujours être considérée comme une **urgence médicale**. Son traitement repose principalement d'une part sur la prise en charge précoce avec une antibiothérapie et d'autre part sur la prévention des cas secondaires. **La lutte contre les épidémies d'IIM s'appuie à la fois sur l'utilisation des antibiotiques et sur la vaccination**. Le vaccin contre le méningocoque est le moyen le plus efficace de réduire à la fois le fardeau et l'impact de l'IIM en offrant une protection plus large et renforcée^[80].

1.4.1 Prise en charge thérapeutique et antibiotique

Un diagnostic ou tout cas de suspicion d'IIM nécessite impérativement une **prise en charge médicale immédiate**^{[2] [57] [81]}.

Celle-ci commence dès le transport du patient à l'hôpital le plus proche par le moyen le plus rapide et en moins de 20 minutes. Ensuite, un remplissage vasculaire et éventuellement un traitement inotrope doivent être rapidement réalisés car chaque heure écoulée augmente la mortalité de 40%^[82].

Dès la prise en charge du patient, on doit lui poser un cathéter veineux, organiser un bilan biologique pour évaluer le niveau de lactate et mettre en place une hémoculture et une PCR sanguine. Tout au long du parcours du patient, une surveillance continue de plusieurs paramètres est mise en place : fréquence respiratoire et cardiaque,

saturation transcutanée en oxygène, pression artérielle et évaluation de son niveau de conscience. L'objectif est de normaliser et d'améliorer la perfusion périphérique. De plus, une correction des troubles métaboliques tels que l'hypoglycémie et l'hypocalcémie doit être envisagée. Pour les patients pédiatriques, un transfert en réanimation pédiatrique doit être organisé en urgence^[67].

Un traitement symptomatique ainsi qu'un traitement d'urgence doivent être mis en place. Ce dernier consiste à l'administration d'une antibiothérapie bactéricide, en intravasculaire ou intramusculaire, dans les 3 heures suivant l'arrivée du patient à l'hôpital et idéalement dans l'heure de l'admission et ce même avant le retour de son bilan biologique. En cas de suspicion de purpura fulminans, l'antibiothérapie doit être administrée en préhospitalier, le plus souvent de l'amoxicilline en intravasculaire.

Le protocole thérapeutique mis en place varie en fonction de l'âge et inclut une **antibiothérapie à large spectre**. Une vaste gamme d'antibiotiques est disponible. On y retrouve la première molécule, mise au point en 1928, la pénicilline qui est le traitement de première intention aux États-Unis. D'autres antibiotiques sont aussi utilisés comme l'ampicilline, le chloramphénicol ou encore la vancomycine. Mais la classe d'antibiotiques de référence et donc la plus utilisée, est constituée des céphalosporines de 3^{ème} génération en intraveineux à spectre étendu tels que la céfotaxime et la ceftriaxone. Cette dernière élimine efficacement le portage nasopharyngé après une dose unique. Lors d'épidémies d'IIM, l'OMS recommande l'utilisation de la ceftriaxone^{[32] [83]}.

Pour les patients adultes et pédiatriques, la céfotaxime (200 mg/kg/jour en 4 perfusions ou en continu) ou bien la ceftriaxone (75 mg/kg/jour en 1 à 2 perfusions) est régulièrement administrée pour 4 à 7 jours, puis un switch est réalisé vers une forme par voie orale. On peut également retrouver des prescriptions d'amoxicilline (200 mg/kg/jour) en intraveineux surtout si un purpura est apparu. En parallèle, un traitement probabiliste¹⁵ à base de dexaméthasone (10 mg) est recommandé toutes les 6 heures pendant 4 jours. La durée d'hospitalisation s'étend en général sur

¹⁵ L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une administration d'antibiotique avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du microorganisme responsable de l'infection.

3 à 4 jours. A la sortie de l'hôpital, si le patient a été traité par une céphalosporine de 3^{ème} génération, il est inutile de prescrire un traitement complémentaire pour éradiquer le portage rhinopharyngé. En revanche, si le patient a reçu une autre famille d'antibiotique, un traitement complémentaire à base de rifampicine par voie orale en 4 doses sur 2 jours sera instauré pour supprimer ce portage nasopharyngé. Après 24 heures de traitement, le patient peut retrouver une vie sociale normale^[84].

En plus de l'antibiothérapie et selon la gravité de l'IIM, d'autres dispositifs médicaux et traitements peuvent venir en complément comme une assistance respiratoire, des médicaments pour éventuellement traiter l'hypotension artérielle, ...etc mais aussi des soins sur des zones endommagées et des interventions chirurgicales pour supprimer les tissus nécrosés^[85].

1.4.2 Antibiorésistance

N. meningitidis reste sensible à la plupart des antibiotiques administrés dans le traitement d'urgence et des cas secondaires.

A l'échelle mondiale, il est observé une augmentation de l'incidence des souches ayant une **sensibilité réduite à la pénicilline**. Par ailleurs, en Europe, sur le continent américain et en Asie, des souches ont été identifiées comme devenues **résistantes ou non sensibles à la ciprofloxacine et à la rifampicine**. Leurs émergences sont préoccupantes, notamment dans les pays où la rifampicine est utilisée en première intention^[19].

En 2020, aux États-Unis, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a signalé plusieurs cas d'IIM de sérogroupe Y résistant aux antibiotiques, notamment à la pénicilline car ces souches étaient productrices de β -lactamase et à la ciprofloxacine. Des analyses génétiques doivent être réalisées avant toute utilisation de ces antibiotiques pour le traitement et la prophylaxie^[86].

La possible acquisition d'une résistance et/ou d'une sensibilité réduite pourrait provenir d'un transfert génétique horizontal d'un nouvel allèle penA327 de *N. gonorrhoeae* vers *N. meningitidis*, génétiquement proches. En effet, il a été observé que *N. gonorrhoeae*

a développé de manière généralisée des gènes de multirésistance aux antibiotiques^[87]
[88].

La surveillance de l'antibiorésistance à l'échelle mondiale est indispensable pour contrôler l'évolution de la sensibilité et de la résistance aux antibiotiques et prévenir les échecs dans la prophylaxie. Cela permettra ainsi d'assurer d'une prise en charge médicamenteuse efficace et d'éclairer les recommandations en matière de prophylaxie contre le méningocoque^[19].

1.4.3 Chimio prophylaxie & immunoprophylaxie

La prophylaxie revêt 2 formes, soit la chimio prophylaxie via de l'antibiothérapie (antibioprophylaxie) qui est le principal moyen de prévention, soit de l'immunoprophylaxie, c'est-à-dire par la vaccination anti-méningococcique.

La prophylaxie permet de prévenir et de stopper la propagation des IIM aux cas secondaires ayant été en contact avec un patient atteint. Dans de nombreux pays du monde une prise en charge spécifique est organisée par les autorités de santé et les agences de santé publique^[89].

Il existe une classification pour distinguer les personnes à risque élevé de celles à risque faible. Seules celles à risque élevé, également appelées contacts étroits, doivent recevoir une chimio prophylaxie et ce quel que soit leur statut vaccinal. Le but est de les prémunir contre un risque accru d'infection au cours des premiers jours et de supprimer le risque de portage et ainsi de diminuer par la suite le risque de transmission^{[51] [90]}.

L'évaluation du risque doit tenir compte de l'ensemble des critères suivants :

- **La proximité** : transmission des sécrétions facilitée par une distance < 1 mètre,
- **Le type de contact** : uniquement contact en « face à face »,
- **La durée** : la probabilité de transmission des sécrétions augmente avec la fréquence et la durée du contact,
- **Lors d'un contact** « bouche à bouche », le temps importe peu.

Les contacts étroits englobent notamment :

- Des personnes vivant sous le même toit, en particulier les enfants de moins de 2 ans,
- Des personnes pratiquant les mêmes activités pendant la période de contagiosité du cas index (garderie, même milieu scolaire, ... etc.),
- Toute personne directement exposée aux sécrétions buccales et respiratoires d'un patient infecté (via les baisers intimes, le partage de la brosse à dents, une réanimation par bouche-à-bouche, une intubation endotrachéale, ... etc.),
- Du personnel de santé exposé aux sécrétions respiratoires d'un patient,
- Les passagers assis à côté du cas index pendant les vols aériens de plus de 8 heures.

Sont exclus :

- Les contacts occasionnels sans antécédent d'exposition directe aux sécrétions orales du patient,
- Les personnes sans contact direct avec le patient,
- Les personnes identifiées avec des souches de méningocoque dans des sites non stériles (site oropharyngé, conjonctival et dans des sécrétions endotrachéales),
- Des porteurs nasopharyngés asymptomatiques sans lien avec un patient atteint,
- Le personnel de santé sans exposition directe aux sécrétions buccales du patient

La **chimio prophylaxie** doit être administrée aux cas secondaires dès que possible dans les 24 heures et jusqu'à 10 jours après l'identification du premier cas. Au-delà de 14 jours, la chimio prophylaxie est inefficace^[52].

Dans la ceinture africaine de la méningite, la chimio prophylaxie est recommandée uniquement dans les situations non épidémiques. Durant les épidémies on assiste à des campagnes de vaccination de masse sur l'ensemble de la population pour réduire l'impact des IIM^[8].

L'antibioprophylaxie est un traitement oral à base de rifampicine. La ciprofloxacine et la ceftriaxone peuvent également être utilisées. Ces molécules sont efficaces pour réduire le portage nasopharyngé de 90% à 95%. Dans les rares cas de résistance à la ciprofloxacine, l'azithromycine peut être administrée (Tableau 2) [52].

Tableau 2 : Récapitulatif de la chimioprophylaxie recommandée pour les contacts étroits d'IIM^[90].

Antibiotique	Dose	Durée	Efficacité	Précautions d'emploi	
Rifampicine*	<1 mois	5 mg/kg, voie orale, toutes les 12 heures	2 j	90 - 95%	Consulter un pédiatre pour les nourrissons <1 mois.
	≥1 mois	10 mg/kg (max 600 mg), voie orale, toutes les 12 heures	2 j	90 - 95%	Interférence possible avec les contraceptifs oraux, certains antiépileptiques et anticoagulants ; possibilité de tacher les lentilles de contact souples. Déconseillé aux femmes enceintes.
Ciprofloxacine*, **	≥1 mois	20 mg/kg (max 500 mg), voie orale, 1 dose	1 j	90 – 95%	Déconseillé aux femmes enceintes.
Ceftriaxone	<15 ans	125 mg, voie intramusculaire, 1 dose	1 j	90 – 95%	Diluer avec de la lidocaïne à 1% pour diminuer la douleur au site d'injection.
	≥15 ans	250 mg, voie intramusculaire, 1 dose	1 j	90 – 95%	
Azithromycine		10 mg/kg (max 500 mg), 1 dose	1 j	90%	Déconseillé en routine. Équivalent à la rifampicine pour l'éradication de <i>N. meningitidis</i> du nasopharynx

* Non recommandé chez les femmes enceintes.

**Utiliser uniquement si des souches de méningocoques sensibles aux fluoroquinolones.

Quant à l'**immunoprophylaxie**, elle est recommandée dans un contexte d'éclosion. En fonction du pays, les recommandations sont différentes.

Aux Etats-Unis, un vaccin conjugué anti-méningococcique est recommandé lorsqu'une éclosion est due à un sérotype qui peut être prévenu par la vaccination. Dans le cas où une éclosion est causée par un des sérotypes **A**, **C**, **W** et **Y**, (cas le plus fréquent chez les adultes et les enfants à partir de 2 mois) un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** est recommandé. Alors que dans le cas où l'éclosion est provoquée par le sérotype **B**, un vaccin monovalent Men**B** est recommandé. A noter que ces vaccins Men**B** peuvent être utilisés chez les personnes à partir de 10 ans et que le même vaccin doit être utilisé pour toutes les doses de rappel^[90].

En France, en complément de l'antibiothérapie, une vaccination est effectuée uniquement chez les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérotype **A**, **C**, **W**, ou **Y**. Le choix du vaccin dépend de la souche identifiée chez le patient initial : un vaccin monovalent Men**C** en cas d'IIM due au sérotype **C** ou un vaccin quadrivalent Men**ACWY** en cas d'IIM liée aux sérotypes **A W Y**. Il n'y a pas de vaccination pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérotype **B** sauf recommandation particulière. Cet acte de vaccination doit être réalisé dans les 10 jours suivant le diagnostic du cas initial^[84].

1.4.4 Vaccination anti-méningococcique

La plupart des cas et des décès dus aux IIM peuvent être évités. La vaccination anti-méningococcique est le moyen le plus efficace de réduire à la fois le fardeau et l'impact des IIM en offrant une protection plus large et renforcée^[80]. Les vaccins ont pour objectif de réduire l'incidence des IIM dans de nombreux pays.

Plusieurs vaccins homologués sont disponibles dans de nombreuses régions du monde, contre 5 des principaux sérotypes **A**, **B**, **C**, **W** et **Y**. Un vaccin contre le sérotype **X** est en cours de développement. Malheureusement il n'existe **pas de vaccin universel contre l'IIM**.

3 grandes classes de vaccins anti-méningococciques sont sur le marché^{[11] [19] [27] [91] [92]} :

- Les **vaccins polysidiques**, utilisés dans la lutte contre les épidémies, ciblant les polysaccharides capsulaires, sont remplacés au fur et à mesure par des vaccins conjugués polysaccharidiques.
- Les **vaccins conjugués polysaccharidiques**, disponibles depuis plus de 40 ans, se présentent sous différentes formulations ciblant les polysaccharides capsulaires. On distingue :
 - des vaccins **monovalents**, contre un seul type de séro groupe **A** ou **C**, Men**A** et Men**C** soit conjugués à la protéine du *Corynebacterium diphtheriae* (CRM) ou à la Toxine Diphtérique (DT) ou à la Toxine Tétanique (TT).
 - des vaccins **quadrivalents**, protégeant contre 4 sérogroupes **A C W** et **Y** Men**ACWY**, soit conjugués à la protéine du CRM ou à la DT ou à la TT.
 - des vaccins **combinés** ciblant les sérogroupes **C** et **Y** et une autre bactérie responsable d'infection invasive, *Haemophilus influenzae* de type b, conjugués à la TT.
- Les **vaccins protéiques recombinants**, développés à l'aide d'antigènes sous-capsulaires et de vésicule de la membrane externe, ciblent le séro groupe **B**. Actuellement 2 vaccins Men**B** sont disponibles sur le marché.

Au fil des années, on a assisté à une évolution de la disponibilité des vaccins et à un élargissement de leur éventail de protection^{[93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106]} :

- Tout commence en 1974 quand le premier vaccin polysidique Men**A** est mis sur le marché.
- En 1975, c'est au tour d'un vaccin polysidique combinant 2 sérogroupes **A** et **C**, Men**AC**.
- En 1981, le premier vaccin polysidique quadrivalent Men**ACWY**, Menomune[®] Sanofi Pasteur, fait son entrée avec une utilisation dès 2 ans.
- En 1999, 2 vaccins polysaccharidiques monovalents conjugués à la protéine du CRM Men**C**-CRM, Meningitec[®] Nuron Biotech et Menjugate[®] GSK, ainsi

qu'1 vaccin conjugué à la toxine tétanique MenC-TT, Neis-Vac-C® Pfizer, obtiennent leurs licences pour une utilisation dès 2 mois.

- En 2005, le premier vaccin polysaccharidique quadrivalent conjugué à la toxine diphtérique MenACWY-DT, Menactra® Sanofi Pasteur, est disponible.
- En 2006, le vaccin combiné Hib-MenC-TT, Menitorix® GSK, est commercialisé.
- En 2010, le premier vaccin polysaccharidique quadrivalent conjugué à la protéine du CRM MenACWY-CRM, Menveo® GSK, est homologué en Europe et aux Etats-Unis. Cette même année, un vaccin polysaccharidique monovalent conjugué à la toxine tétanique MenA-TT, MenAfriVac® Serum Institute of India, est disponible pour la ceinture africaine de la méningite.
- En 2012, le vaccin polysaccharidique quadrivalent conjugué à la toxine tétanique MenACWY-TT, Nimenrix® Pfizer, est disponible sur le marché européen. La même année, un vaccin combiné Hib-MenCY-TT, MenHibrix® GSK, obtient sa licence aux Etats-Unis.
- En 2013 et 2014, respectivement, l'OMS préqualifie les vaccins conjugués quadrivalents MenACWY-TT et MenACWY-DT permettant leurs achats par les Nations Unies.
- En 2013, un nouveau vaccin protéique recombinant 4CMenB, Bexsero® GSK, est homologué en Europe et en 2015 aux Etats-Unis.
- En 2014, c'est un deuxième vaccin MenB-FHbp, Trumenba® Pfizer, qui est commercialisé aux Etats-Unis et en 2017 en Europe.
- En 2020, un autre vaccin polysaccharidique quadrivalent conjugué à la toxine tétanique MenACWY-TT, MenQuadfi® Sanofi Pasteur est mis sur le marché aux Etats-Unis et l'année suivante en Europe.
- Actuellement, des vaccins conjugués polysaccharidiques pentavalents MenABCWY, Pfizer (PF-06886992), GlaxoSmithKline (GSK3536819A) et Sanofi Pasteur, et MenACWXY, NmCV-5 Serum Institute of India, sont en cours de développement clinique et sont espérés d'ici 5 ans. Ces nouveaux vaccins pentavalents sont prometteurs et très attendus car ils auront, à l'avenir, un rôle clé dans le contrôle mondial de l'IIM.

La vaccination anti-méningococcique, partie intégrante de nombreux programmes de vaccination nationaux, joue un rôle important en termes de santé publique et dans la

lutte mondiale contre les IIM. L'implémentation des vaccins, de préférence MenACWY et MenB, dans les programmes de vaccination nationaux et plus largement dans les stratégies vaccinales, ainsi qu'une couverture vaccinale haute sont primordiales pour éviter la résurgence des épidémies.

1.5 Séquelles et fardeau chez le survivant et sa famille

Du fait de leur apparition soudaine, les **IIM sont considérées comme une maladie angoissante** et leurs impacts restent mal évalués. Même lorsqu'elle est traitée, l'IIM peut en quelques heures entraîner la mort ou de **graves séquelles chez les survivants**. Les séquelles ont un impact significatif et ont de lourdes conséquences émotionnelles, sociales et financières, que ce soit pour les survivants, l'entourage, le personnel médical ou la société. Les IIM, certes rares, peuvent être considérées comme **un accident de vie**.

1.5.1 Séquelles et suivi

Les **séquelles** sont présentes chez **10 à 20% des survivants** (soit 1 survivant sur 5), voir selon les études jusqu'à 40%. De légères à graves, elles peuvent être **invalidantes** et entraîner d'importantes conséquences sur leur avenir, ce qui implique d'être mobilisé dans la lutte contre les IIM^{[33] [67] [107] [108]}.

Cependant, les taux de complications varient selon l'âge du patient, la présentation de l'IIM et le sérogroupe contracté.

De manière générale, les séquelles et le fardeau¹⁶ sont plus élevés et importants chez les nourrissons et chez les enfants. La diminution de leur autonomie nécessite notamment un accompagnement permanent pour continuer à vivre.

¹⁶ Le fardeau de la maladie est un concept développé en 1990 par l'OMS et des chercheurs de l'Université de Harvard. Son principe est de regrouper la notion de mortalité prématurée, de morbidité, ou encore de mortalité et de DALYs, à l'aide de méthodes et d'indicateurs. L'estimation du fardeau permet de mesurer, de comparer et de quantifier la charge relative des séquelles dues à différentes étiologies.

Dans la Figure 29, en moyenne 4,1% des enfants de moins de 18 ans sont décédés et 21% ont eu au moins 1 complication. Chez les adultes de plus de 18 ans, 12% sont décédés et 15% ont eu au moins 1 complication. Le plus fort taux de mortalité, 17,1%, est observé dans la tranche d'âge la plus haute (60-99 ans) et le plus fort taux de complication, 23,9%, est observé chez les enfants de moins de 5 ans.

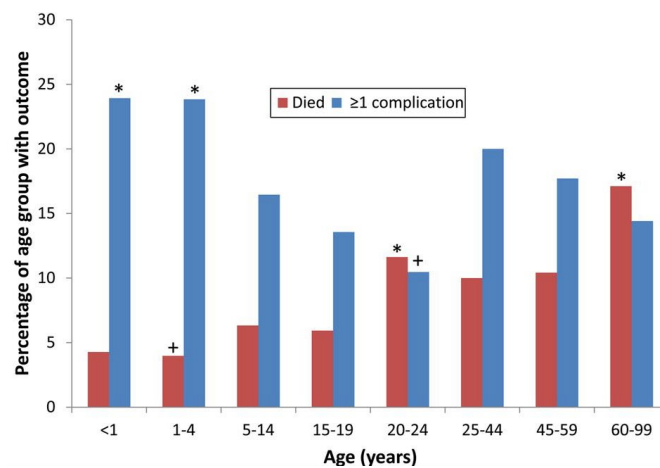


Figure 29 : Pourcentage de décès ou présentant plus d'une complication en fonction de l'âge du patient, étude portant sur 868 cas d'IIM hospitalisés au Canada entre 2002 et 2011^[108]

Le taux de séquelle varie également en fonction de la présentation de l'IIM et de sa gravité. D'après une étude datant de 2016, il a été constaté qu'une méningite seule était responsable de séquelles chez le survivant entre 8,2% et 28%, une méningococcémie entre 1,5% et 33% et enfin un choc septique méningococcique entre 3,5% et 37%^[33].

Enfin, le sérotype contracté influence le taux de séquelles chez le survivant. D'après cette même étude, il a été identifié que le sérotype **Y** (54%) donne le plus grand nombre de complications, suivi du sérotype **B** (28 - 41,3%), puis du sérotype **C** (22,2 - 34%) et enfin du sérotype **W** (15%) mais il est probable que ces taux ont évolué depuis et diffèrent en fonction des pays^[33].

L'IIM est associée à de nombreuses complications. Les survivants peuvent simultanément présenter un ou plusieurs déficits. Ils peuvent être d'ordre **physique, neurologique, cognitif, psychologique et comportemental**. Ils peuvent altérer la

qualité de vie. Ces séquelles peuvent s'exprimer à court terme comme être permanentes et dévastatrices à long terme. Les séquelles physiques et neurologiques à long terme sont plus largement connues et décrites^{[33] [67] [107] [108]}.

1.5.1.1 Séquelles physiques

L'IIM induit un taux élevé de séquelles physiques d'environ 10% à 20% chez les survivants. Elles peuvent être très handicapantes. Les plus fréquemment signalées sont d'ordre dermatologiques et musculosquelettiques.

Les cicatrices cutanées et les amputations sont courantes après une méningococcémie et/ou après un purpura fulminans. Les amputations, d'un ou de plusieurs membres, concernent souvent les extrémités qui sont des zones les plus gravement atteintes.

On identifie d'autres séquelles physiques telles que par exemple les affections de la peau, les déficiences motrices, les déformations des membres, les troubles trophiques, les paresthésies, les contractures, les affections rénales, ... etc. Les cartilages de croissance peuvent être endommagés et engendrer une différence de longueur des membres voire un arrêt partiel ou total de la croissance épiphysaire.

Les enfants ont plus de séquelles physiques que les adultes. Les cicatrices cutanées et l'amputation sont plus fréquentes chez les enfants de 1 à 4 ans et ont donc les scores les plus bas en termes d'autonomie et de fonctionnement moteur. Chez les adultes les cicatrices cutanées et le dysfonctionnement rénal sont plus fréquentes^{[33] [67] [107] [108]}.

Tableau 3 : Tableau récapitulant les séquelles physiques post IIM^[33] ^[67] ^[107] ^[108]

Ordre	Types de séquelles
Dermatologique	Cicatrices cutanées (6,4% - 48%), Greffe de peau, Nécrose cutanée, Eczéma, Psoriasis.
Cardio-vasculaire	Vascularite (4,7%), Syndrome de Raynaud, Thrombose veineuse.
Musculosquelettique (os, muscles, articulations)	Déficits moteurs (1,2% - 8,1%), Amputation (0,8% - 14%), Arthrite (4,7%), Retard de croissance (6%-13,1%), Déformations des membres, Arthralgie (1,3%)
Rénal	Dysfonctionnement rénal (2% - 8,7%), Insuffisance rénale (2,6%), Défaillance rénale, Rétention urinaire.
Autre	Anémie, Affection pulmonaire, Maladie auto-immune, Fatigue, Insuffisance surrénalienne, Insuffisance cardiorespiratoire.

En illustration de ces séquelles, la Figure 30 est une photographie de 1967 d'une fillette de 20 mois amputée des 2 pieds et de sa main gauche, à la suite d'une méningococcémie ayant engendré plusieurs occlusions artérielles entraînant une gangrène dans les extrémités amputées.



Figure 30 : Fillette de 20 mois amputée^[109]

1.5.1.2 Séquelles neurologiques et cognitives

Les séquelles neurologiques et cognitives peuvent être légères ou au contraire dévastatrices et permanentes. Les plus fréquentes à long terme sont des déficits auditifs, visuels et neuromoteurs, des difficultés comportementales, de concentration et scolaires et enfin des convulsions.

Les séquelles neurologiques sont plus généralement exprimées chez les patients atteints de méningite que de méningococcémie. A long terme, l'apparition de ces séquelles est bien plus fréquente chez les enfants qui ont développé une forme grave.

Chez les nourrissons de moins de 1 an et chez les enfants de 1 à 4 ans, la perte auditive et les convulsions sont les séquelles neurologiques les plus rapportées. En effet, la perte auditive est plus fréquente chez les nourrissons de moins de 1 an avec 19%, contre 11% à 13% chez les enfants, 12% chez les adolescents et 8% chez les adultes. Concernant les convulsions, elles sont révélées chez 2% à 9% des enfants atteints d'IIM.

Chez les adultes, la perte auditive et les déficits neurologiques moteurs sont couramment signalés.

Les difficultés scolaires ont des conséquences sur l'apprentissage et la réussite scolaire. Les enfants survivants ont généralement des scores d'intelligence, de mémoire, d'attention, de compréhension, de calcul et de maîtrise des mots, plus faibles que leurs camarades. Ils ont donc besoin d'aide à l'école voire de fréquenter une école spécialisée. D'ailleurs, ils terminent peu leurs études secondaires et très peu vont en études supérieures.

En général, l'IIM affecte négativement les survivants dans leur fonctionnement au quotidien et leurs performances, en particulier académiques^{[33] [67] [107] [108]}.

Tableau 4 : Tableau récapitulant les séquelles neurologiques et cognitives post IIM^[33] ^[67] ^[107] ^[108] :

Ordre	Types de séquelles
Déficit du système sensoriel (2,7% - 13,7%)	Perte auditive légère/modérée/sévère/profonde unilatérale ou bilatérale (2%-9,3%), Acouphènes, Déficience visuelle (2,7 - 13,7%), Cécité, Paralyse du nerf crânien, Gonflement du disque optique, Esotropie (strabisme infantile), Engourdissements, Paresthésie et sensibilité réduite, Sensibilité à la lumière.
Déficit neuromoteur (3,6% en moyenne, 13,5% pour les adultes et 2,4% - 10,1% en pédiatrie)	Déficience neuromotrice sévère (1,2% - 8,1%), Paralyse ciblée (cérébrale), Monoparésie et hémiparésie, Faiblesse musculaire, Coordination du mouvement, Spasticité, Problèmes de mobilité, Trouble de l'équilibre.
Trouble de la communication (2,9% - 7,5%)	Aphasie, Bégaiement, Difficultés générales d'élocution de langage et de communication.
Déficience intellectuelle (2,9% - 7,5%)	Retard mental (IQ<70), légère perte de QI (QI=70-85), troubles de l'apprentissage, troubles de la mémoire, Déficits cognitifs (0,6%).
Activité cérébrale anormale (1,4% - 13,9%)	Convulsions et crises épileptiques et non épileptiques (1,4% - 13,9%), Céphalées, Migraines, État végétatif, Vertiges.
Autre trouble neurologique grave (1,9%)	Lésions nerveuses cérébrales, Lésions cérébrales graves, Hydrocéphalie, Convulsions fébriles, Infarctus multi-cérébral, Radiculopathie, Empyème sous-dural, Retard de développement.
Autre trouble neurologique non sévères (2,9%)	Troubles du sommeil, Léthargie, fatigue chronique, douleur chronique.

1.5.1.3 Séquelles psychologiques et comportementales

En plus des séquelles physiques, neurologiques et cognitives largement connues, l'IIM peut également induire des séquelles psychologiques et comportementales importantes à long terme. Les plus fréquentes sont essentiellement des symptômes et troubles de stress post-traumatiques (SSPT), des dépressions, des problèmes comportementaux et émotionnels, une baisse de la santé mentale et psychosociale (émotionnelle, scolaire et sociale) ainsi que beaucoup d'anxiété et de fatigue.

Chez les enfants, les séquelles les plus fréquentes à long terme sont : des problèmes de santé mentale, un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), un trouble de l'anxiété de séparation, du stress psychologique, des problèmes émotionnels et comportementaux affectant l'école, la maison et la vie sociale ainsi que de la dépression, même 17 ans après l'épisode aigu. Les troubles psychiatriques sont généralement présents dans environ 20% des cas. Ce taux est encore plus élevé chez les enfants en préscolaires. Ces derniers ont jusqu'à 60% de risque de développer un SSPT. Cependant 10% d'entre eux seulement sont diagnostiqués pour ce symptôme^[110].

Les séquelles psychologiques et comportementales sont autant identifiées chez les patients atteints de méningite que de méningococcémie.

Toutes ces séquelles ont des impacts négatifs sur la vie familiale et sociale chez ces patients. Les survivants d'IIM ont une santé mentale qui s'est détériorée. Les capacités sociales et l'estime de soi sont affectées. Les cicatrices cutanées peuvent induire un manque d'acceptation sociale et nuire au développement d'amitiés étroites.

Il est donc primordial d'organiser des périodes de suivi pour les accompagner et les diagnostiquer même tardivement. Il est très probable que les séquelles psychologiques et comportementales soient sous-estimées^{[33] [67] [107] [108]}.

Tableau 5 : Tableau récapitulant les séquelles psychologiques et comportementales post IIM^{[33] [67] [107] [108]}

Ordre	Types de séquelles
Trouble anxieux (36%)	Anxiété généralisée, Anxiété de séparation (7%), Trouble d'anxiété sociale, Phobies spécifiques.
Trouble du comportement (14,8% - 36%)	Trouble oppositionnel avec provocation, Trouble de conduite.
Autre trouble psychologique, émotionnel et comportemental	Dépression (20% - 36%), Déficits d'attention, Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (11%), Syndrome de Stress Post-Traumatique (SSPT) (0,9% - 62%), Autisme, Trouble de l'alimentation, Fatigue.

1.5.1.4 Séquelles non prises en compte

En plus de ces 3 grandes catégories de séquelles, physiques, neurologiques et cognitives, psychologiques et comportementales, il en existe d'autres sous estimées voir négligées. C'est notamment le cas des séquelles psychologiques et troubles psychosociaux qui demeurent à long et à très long terme. Par ailleurs, des troubles d'apprentissage ou des problèmes de comportement peuvent passer inaperçus aux yeux des soignants et donc ne pas être traités.

D'autres aspects de la prise en charge hospitalière liés aux traitements administrés (sédatifs, analgésiques, morphine, fentanyl, opioïdes, ... etc.) peuvent à terme avoir un impact négatif sur la santé neuropsychologique^[33].

1.5.1.5 Suivi des séquelles

Les survivants ont un fort taux de risque de développer des séquelles sur le long terme, il est donc nécessaire qu'ils soient suivis.

Actuellement aucun consensus n'existe concernant le suivi des survivants d'IIM, mais toutes les sociétés savantes plaident pour une prise en charge spécialisée et personnalisée des complications. Celle-ci doit être planifiée sur le long terme pour établir un suivi neurologique, une évaluation des compétences cognitives, des facultés d'adaptation et de la qualité de vie.

Des tests auditifs doivent également être réalisés dès les premières semaines post IIM afin de dépister une possible surdité ou ossification cochléaire, pour poser rapidement un implant cochléaire.

De même le suivi des séquelles physique est indispensable, avec la pose éventuelle de prothèses, la mise en place d'une rééducation précoce et continue avec des massages spécifiques et des séjours en cure thermale.

L'équipe soignante multidisciplinaire est composée de neurologues, otorhinolaryngologues, neuropsychologues, psychomotriciens, kinésithérapeutes, ... etc.

Une fois cette prise en charge spécialisée et personnalisée des complications effectuée, le survivant peut alors commencer ses projets de reconstruction et de réinsertion dans la société et tendre vers une qualité de vie proche de la normalité. En effet, l'avenir d'un enfant équipé d'une prothèse à la suite d'une amputation est mieux intégré dans la société^[67].

Les plans d'éducation spécialisée assortis d'un soutien scolaire individualisé font également partie des mesures d'adaptation. Cependant, celles-ci sont synonymes de coût de réadaptation dont la prise en charge varie en fonction du système de santé et du gouvernement du pays dans lequel vit le survivant. Dans les pays à revenu élevé, une grande partie des frais, parfois la totalité est financée par ce système, alors que dans les pays à faible revenu, ces frais sont à la charge des familles et bien souvent trop onéreux pour qu'elles les supportent.

Par ailleurs, les séquelles peuvent parfois se manifester plus tardivement et ne sont pas dans la majorité des cas reliées à l'épisode aigu de l'IIM qui a eu lieu pendant la petite enfance. Elles n'ont donc pas été comptabilisées dans le fardeau de la maladie. C'est notamment le cas des cartilages de croissance qui ont pu être endommagés et ce dommage n'être visible que de nombreuses années plus tard, sous la forme d'un arrêt partiel ou total de croissance d'un membre donnant une croissance asymétrique^[33].

1.5.2 Fardeau et qualité de vie chez le survivant et sa famille

Le fardeau de l'IIM peut être calculé sous 3 indicateurs^[83] :

- En **Années de Vie vécues avec une Incapacité** (AVI), Years Lived with Disability YLD en anglais. Cet indicateur mesure la morbidité de l'infection et correspond aux années de vie en bonne santé perdues à cause d'un handicap.
- En **Années de Vie Perdues** (AVP), Years of Life Lost YLL en anglais. Cet indicateur estime la mortalité de l'infection et correspond aux années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée.

- En **Années de Vie Corrigées de l'Incapacité (AVCI)**, Disability Adjusted Life Years DALY en anglais. Cet indicateur mesure le fardeau de la maladie en quantifiant les années de vie perdues en bonne santé. C'est-à-dire des années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée (AVP) ajoutées aux années perdues du fait d'une incapacité (AVI). En 2017, l'OMS a estimé qu'il y avait dans le monde plus de 20 millions d'années de vie perdues en bonne santé à la suite d'une méningite.

L'évaluation du fardeau de l'IIM prend en considération le taux de létalité et le coût du traitement. Seul l'aspect quantitatif est estimé au détriment de l'aspect qualitatif. La charge de morbidité et la souffrance engendrée chez le survivant et sa famille sont insuffisamment pris en compte. Le fardeau dans sa globalité est donc sous-estimé. C'est pourquoi il est urgent d'instaurer au plus vite dans les stratégies vaccinales un programme anti-méningococcique pour limiter ces nombreux fardeaux.

1.5.2.1 Qualité de vie

De manière générale, l'IIM affecte négativement, à court comme à long terme, la qualité de vie du survivant, de sa famille mais aussi du personnel médical. Les études sur les impacts de l'IIM sur la qualité de vie du survivant sont rares.

Environ 25% des survivants ont une perte de leur qualité de vie qui perdure de nombreuses années après l'IIM. Plusieurs facteurs sont à considérer : la présentation clinique de l'infection, l'âge du patient, la gravité et le développement des séquelles, notamment physiques, comportementales, cognitives avec des déficits intellectuels. Les scores de gravité et de qualité de vie sont plus au moins élevés.

Les survivants ont majoritairement une perception plus faible de leur état de santé et de leur bien-être physique, mental et émotionnel sans amélioration au fil du temps. L'IIM affecte négativement plusieurs aspects de leur vie, tels que la santé mentale, les capacités physiques, l'autonomie, les activités quotidiennes, la vie familiale, les résultats scolaires, la capacité de travail, les loisirs et les amitiés.

Cet impact est d'autant plus fort si le survivant est un enfant ou un adolescent car l'IIM touche l'estime de soi et les relations psychosociales. Le trouble physique a toujours une conséquence négative sur la qualité de vie du survivant. De plus, Il devra se réinsérer dans la société, ce qui peut constituer une source de stress. A l'âge adulte, l'autosuffisance économique peut être compromise.

L'évaluation de la qualité de vie des parents dépend de l'âge de leur enfant lors de l'IIM. Ils subissent un impact émotionnel important avec une détresse psychologique élevée et persistante qui engendre un score de leur état de santé plus faible et qui diminue chaque année. Par ailleurs les parents comparent leur propre qualité de vie physique avec celle de leur enfant et évaluent donc la perception générale de la santé de leurs enfants comme inférieure.

Cependant chez certains survivants et leurs proches, il a été détecté qu'ils avaient une meilleure appréciation de la vie à la suite de l'infection^{[33] [67] [107]}.

1.5.2.2 Fardeau familial

Les parents d'enfants qui ont eu une IIM vivent un drame. **Les familles sous le choc, sont profondément marquées émotionnellement, psychologiquement et physiquement.**

Le fardeau familial peut être présenté sous l'angle émotionnel et psychologique et sous l'angle économique.

L'état de santé et la qualité de vie des membres de la famille sont fortement impactés. Le fardeau émotionnel et psychologique peut se manifester à court comme à long terme, même s'il est moins facilement quantifiable. Les proches sont soumis à un stress énorme. Cela peut engendrer un SSPT ainsi que des troubles psychiatriques et psychologiques tels que de la dépression, de l'anxiété, des problèmes liés à l'émotion, de l'hyperactivité, des troubles du comportement. Les mères sont plus à risque de développer des troubles psychiatriques (43%) et un SSPT (18% à 38%). Les frères et sœurs peuvent également être affectés. Une grande majorité des parents d'enfants survivants d'IIM, en particulier d'un choc septique méningococcique, ont une perception négative de la santé générale et physique de leur enfant.

Le fardeau familial a un impact économique. Il est fréquent qu'un membre de la famille renonce à travailler pour s'occuper de son enfant survivant ce qui induit une perte de revenu. Dans les pays à faible revenu cette situation est malheureusement courante car les structures d'accueil sont trop chères ou inexistantes. Il a été estimé que les dépenses associées aux soins et au temps consacré représentent environ 83% des revenus du ménage. Il est parfois nécessaire de faire appel à d'autres sources de revenus (emprunt et vente de biens) pour couvrir les frais médicaux et dépenses associées aux soins.

Enfin, il est important pour les survivants handicapés et leur famille d'avoir accès à des services et soutiens spécialisés auprès d'organismes et d'associations nationaux et locaux axés sur le handicap. Ces derniers peuvent accompagner les familles dans les domaines d'ordre juridique, économique et social pour que les survivants aient accès à une vie pleine et enrichissante^{[8] [33] [107]}.

1.6 Fardeau économique et sociétal

Les séquelles engendrent des fardeaux économiques et sociétaux importants.

Le coût économique des IIM est très élevé et continue d'évoluer sur le long terme avec la prise en charge et le suivi des séquelles. Les soins de santé sont principalement financés par les ressources gouvernementales gérées par l'assurance maladie, puis par les survivants eux-mêmes et leurs familles au travers des assurances santé privées. Les survivants présentant des séquelles graves requièrent un accès plus important à ces ressources. On estime qu'environ 20% des survivants ont besoin d'un traitement continu pour le soin de leurs séquelles^[33].

1.6.1 Coûts économiques et sociétaux

Le fardeau économique est l'ensemble des coûts de soins de santé pour le traitement et le suivi des survivants d'IIM. Le fardeau sociétal prend en compte les coûts à long

et très long terme de leurs séquelles, de leur perte de qualité de vie mais aussi de la gestion des épidémies.

Plusieurs variables influencent ces coûts :

- L'âge : le suivi des patients pédiatriques dure plus longtemps en raison de leur espérance de vie.
- La présentation clinique de l'IIM : Aux Etats-Unis la prise en charge et le traitement d'un cas adulte de méningococcémie coûte environ 79 700 \$, soit 40% plus cher qu'une méningite estimée à 56 200 \$. Au Royaume-Uni, pour cette même situation, il a été estimé qu'une méningococcémie coûte environ 247 400 \$ et une méningite environ 214 800 \$.
- Les résultats cliniques de l'IIM : le traitement et le suivi des séquelles varient très largement d'un type de séquelles à un autre et en fonction de leur sévérité. Les coûts des séquelles physiques et/ou neurologiques notamment sont très élevés.

Le coût des soins de santé varie d'un pays à l'autre. En fonction de la situation économique du pays, le traitement peut être plus ou moins pris en charge par l'État. Dans les pays à faibles revenus, le coût du traitement représente une plus grande part du produit intérieur brut par habitant et du revenu annuel des ménages.

Ces estimations sont variables d'une étude à une autre car les méthodes utilisées diffèrent. Les coûts sont principalement obtenus à partir des bases de données de l'assurance maladie nationale mais peuvent aussi résulter de micro-costing¹⁷, de modélisation et de la littérature^{[33] [111] [112]}.

Les coûts de soins de santé peuvent être classés en 3 sections : les coûts médicaux directs, les coûts médicaux indirects et les coûts sociétaux^{[33] [111]}.

¹⁷ Le micro-costing est une technique utilisée en économie de la santé pour valoriser les coûts de production d'une procédure médicale. Le coût de chaque facteur entrant dans ce processus (personnels, équipements, consommables, médicaments, dispositifs médicaux, etc.) est déterminé le plus souvent à partir d'une observation directe sur un ou plusieurs sites. Cette méthode permet de connaître le coût de la prise en charge d'un patient, de son entrée jusqu'à sa sortie.

- Les coûts médicaux directs sont associés au diagnostic, à l'hospitalisation ainsi qu'à la prise en charge et au traitement de la phase aiguë de l'IIM. Ils peuvent également englober les traitements et le suivi des séquelles. Ils sont fréquemment calculés en termes de coûts d'hospitalisation.
On retrouve parmi ces coûts : l'hospitalisation, les consultations, le transport, le centre de réadaptation, les médicaments et certains dispositifs médicaux (prothèses, fauteuils roulants, béquilles, vêtements de pression, poussette médicalisée, corset de soutien, implants cochléaires, couches, ... etc.).
- Les coûts médicaux indirects font référence aux charges qui vont au-delà des coûts médicaux directs. Ils sont fluctuants et dépendent des besoins du survivant comme une éventuelle ré-hospitalisation ou des soins de longue durée lors de graves séquelles.
On retrouve parmi ces coûts : la gestion et la prévention des cas contacts par la chimioprophylaxie et les vaccins, les tests biologiques, les prélèvements sanguins, les médicaments, le salaire du personnel médical et paramédical, l'unité d'hébergement pédiatrique, l'hébergement pour les parents, l'adaptation du logement et de l'automobile, les soins résidentiels à temps plein, ...etc.
- Enfin, les coûts sociétaux font référence aux coûts cumulés d'une vie de soins, à la perte de revenus d'un des proches et aux aides financières versées.

La prise en charge de l'IIM et de ses séquelles représente un poste important sur les dépenses de santé publique, dès l'hospitalisation initiale, lors du suivi des séquelles la première année puis à vie.

1.6.1.1 L'hospitalisation initiale

Après la pose du diagnostic d'IIM, l'hospitalisation est systématique. Sa **durée varie de 8 à 15 jours** mais peut s'allonger de 5 à 6 mois selon la nature, la gravité et l'étendue des séquelles. L'hospitalisation initiale peut être complétée si nécessaire par un séjour en centre de réadaptation^{[33][112][111]}.

Le coût médical direct moyen de l'hospitalisation initiale est estimé à environ 11 300 € par cas^[112]. Aux Etats-Unis, en 2005, le coût de l'hospitalisation initiale pour 8 jours s'élevait à 6 980 \$ par cas^[33].

Le coût médical direct associé à cette première hospitalisation dépend de l'âge du patient et de la présence d'une ou de plusieurs séquelles graves.

Ainsi, ce coût augmente selon l'âge. En France, pour les moins de 25 ans le coût est estimé entre 9 200 € et 10 100 €, pour les cas de 25 à 49 ans entre 11 500 € et 13 700 € et enfin pour les 60 ans et plus entre 13 400 € et 15 000 €.

Ce coût augmente avec le nombre de séquelles. Le coût moyen pour les cas ne présentant aucune séquelle est d'environ 9 400 €. En présence d'une seule séquelle le coût moyen augmente à environ 14 500 € (soit x 1,5), enfin devant plusieurs séquelles le coût moyen est d'environ 22 500 € (soit x 2,4)^[112].

Par ailleurs, le temps passé par le personnel médical et les différents examens réalisés préalablement à la pose du diagnostic, par crainte de passer à côté d'une IIM lorsque les symptômes ne sont pas ou peu spécifiques, consomment des ressources hospitalières pour exclure l'IIM^[33].

1.6.1.2 Suivi du traitement des séquelles à 1 an

Le coût du suivi du traitement des séquelles et leur gestion évolue durant l'année qui suit l'hospitalisation initiale. Il est potentiellement important et rentre en grande partie dans la classification des coûts médicaux indirects. Ce coût moyen est estimé à environ 6 600 € par cas. Aux Etats-Unis, en 2005, ce coût s'élevait environ à 66 000\$ par cas et le coût moyen annuel est estimé à plus de 76 millions \$^[33] ^[112].

Ce coût est essentiellement constitué des hospitalisations répétées (jusqu'à 5 fois d'1 à 15 nuits), des séjours en centre de réadaptation, de la prolongation des soins à domicile tels que les soins infirmiers, la physiothérapie et l'orthophonie, des consultations régulières des médecins généralistes ou spécialistes^[33] ^[112].

Les coûts de soins de santé s'alourdissent avec le nombre de séquelles. Ainsi, le coût annuel moyen pour les cas ne présentant aucune séquelle est d'environ 4 300 €, en présence d'une seule séquelle le coût moyen augmente à environ 10 800 € (soit x 2,5), enfin en présence de plusieurs séquelles le coût moyen est d'environ 20 100 € (soit x 4,7)^[112]. Dans cette dernière situation, il peut s'agir des déficits neurologiques graves, de l'épilepsie, de l'amputation et de ses conséquences, des cicatrices cutanées, des déficits auditifs (en particulier la perte auditive bilatérale), de retard mental et d'anxiété. Ce coût élevé s'explique par la nécessité de certains dispositifs médicaux (prothèse ou dispositif auditif), ou d'interventions chirurgicales (greffes de peau, réparation des tissus profonds et excision des cicatrices) et par des besoins pharmaceutiques. Dans certaines études menées en France et au Royaume-Uni, le coût annuel estimé des soins de santé par cas sévère avec séquelles à long terme, varie environ de 160 000 € à 200 000 €^{[33] [111] [112]}.

Les coûts moyens totaux, c'est-à-dire les frais d'hospitalisation et de suivi du traitement des séquelles, augmentent avec l'âge du survivant (Figure 31).

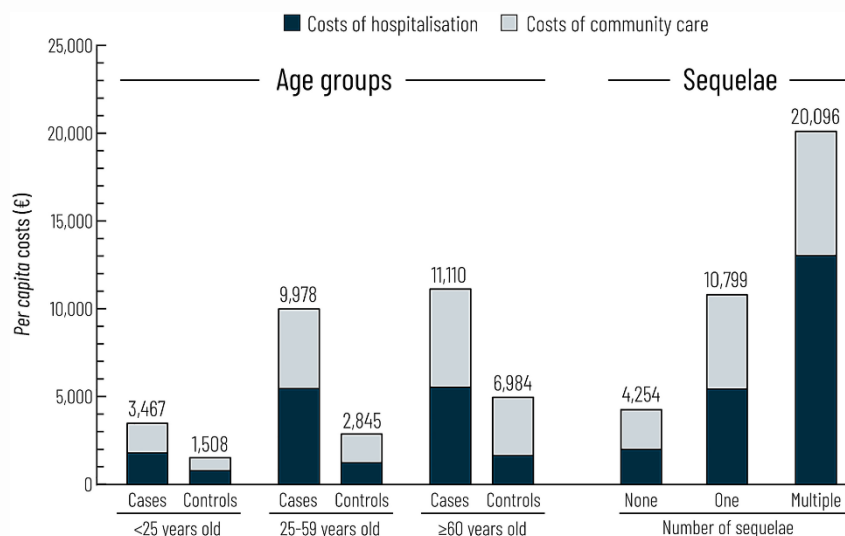


Figure 31 : Coût moyens totaux pendant la première année de suivi en fonction du groupe d'âge et du nombre de séquelles^[112]

Le coût total chez les survivants est plus élevé que chez les témoins. Chez les survivants, on remarque que les frais d'hospitalisation et les coûts des soins de suivi du traitement représentent environ la moitié du coût total peu importe le groupe d'âge.

Certains coûts, très difficiles à mesurer, sont sous-estimés. On peut citer ainsi : les besoins éducatifs spéciaux pour les déficits neurologiques graves, l'hospitalisation à domicile, le placement en institut, la perte d'autonomie, l'aménagement du domicile familial et les dépenses personnelles des familles (services de garde pour les autres enfants si nécessaire)^{[111][112]}.

1.6.1.3 Suivi à long terme et gestion des épidémies

Le coût du suivi des séquelles à long terme, considérable la première année, s'accroît chaque année suivante et tout au long de la vie du survivant^[33]. Le coût sociétal annuel moyen est estimé à environ 2 700 € par cas.

Ce coût augmente en fonction de la présence d'une ou de plusieurs séquelles mais moins fortement que pour les soins directs et indirects. Ainsi, le coût annuel moyen pour les cas ne présentant aucune séquelle est d'environ 1 500 €, en présence d'une seule séquelle le coût augmente à environ 5 000 € (soit x 3,3), enfin en présence de plusieurs séquelles il varie d'environ 8 700 € à 10 000 € (soit x 6,2) (Figure 32)^[112].

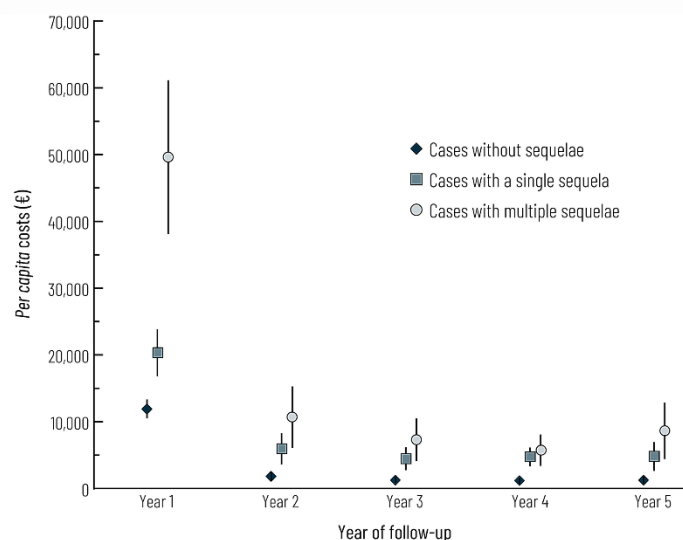


Figure 32 : Coûts annuels moyens sur 5 ans selon le nombre de séquelles par cas^[112]

En France, le coût sociétal pour une vie de suivi est estimé entre 770 000 € et 2,3 millions € par cas^[112]. Au Royaume-Uni, ces mêmes coûts pour une vie de 70 ans

sont estimés entre 1,4 million et 1,7 million £ par cas^[111]. Les dépenses varient selon la forme clinique développée par le patient. En effet, au Royaume-Uni, il a été estimé pour la prise en charge et le suivi à vie d'une méningococcémie, un coût variant entre 1,7 million £ et 4,5 millions £ (soit environ 2,7 millions \$ à 7 millions \$) et pour une méningite entre 1,4 million £ et 3 millions £ (soit environ 2,2 millions \$ à 4,8 millions \$)^[33].

Par ailleurs parmi les coûts sociétaux, 2 d'entre eux peu cités restent néanmoins non négligeables. Il s'agit des arrêts maladie et des pensions d'invalidité.

Les arrêts maladie ne concernent que les survivants en âge de travailler. Ils sont financés en France par l'Assurance Maladie et par les organismes apparentés dans les autres pays. Environ 30% des survivants ont un arrêt maladie durant l'année suivant leur hospitalisation initiale. Le coût sociétal moyen est estimé à environ 4 700 € par patient au cours de la première année de suivi. Pour les années suivantes, le recours aux arrêts maladie diminue à 10% l'année 2 et à 7% l'année 3. Le coût sociétal moyen est estimé à environ 5 000 € par patient pour l'année 2 et à 3 700 € pour l'année 3.

Les pensions d'invalidité, sont quant à elles également versées par ces mêmes organismes. Au cours de la première année, les pensions ont été versées à environ 1,4% des patients pour un coût sociétal annuel moyen estimé à environ 7 100 € par patient^[112].

En parallèle, d'autres coûts sociétaux doivent être pris en compte, il s'agit des dépenses de prévention et de gestion des épidémies d'IIM. Les éclosions d'IIM peuvent être brèves ou durer plusieurs années. Ces coûts relativement élevés englobent les différentes stratégies, mises en œuvre pour endiguer l'épidémie, et les actions menées pour accompagner les populations (numéro vert, cellule de crise, spot d'information, documentation, ... etc.). Ces frais sont financés par les services de santé publique dont le rôle est d'organiser et de coordonner les différentes prophylaxies. Cette prévention consiste en l'administration d'antibiothérapie aux contacts étroits et/ou à la mise en œuvre de la vaccination ciblée (achat de vaccins, stockage, administration). Elle se fait au travers de campagnes de vaccinations de masse et de

campagnes d'éducation, souvent publicitaires, soutenant la vaccination pour stopper la propagation. Enfin ces services de santé publique ont pour mission la surveillance et la détection des prochaines épidémies.

Le coût pour la gestion des flambées épidémiques d'IIM varie selon les pays. Entre 1990 et 2010, dans les pays à revenu élevé, le coût moyen pour la mise en œuvre de stratégies de grande ampleur est estimé à environ 580 000 \$, soit 55 760 \$ par cas et pour les stratégies plus faibles le coût moyen est estimé à environ 230 000 \$, soit 41 860 \$ par cas. Dans les pays à faible revenu, ce coût moyen pour les grandes stratégies est estimé à environ 3,4 millions \$, soit environ 2 222 \$ par cas^[33].

Le coût des campagnes de vaccinations de masse, ciblant une population définie, diffère selon le contexte et en raison de l'urgence ce coût sera plus élevé.

Les études d'impact budgétaire et de modélisation économique permettent l'évaluation des politiques de santé et déterminent le rapport coût-efficacité de la vaccination anti-méningococcique.

Dans les universités américaines, le budget consacré à la gestion des éclosions d'IIM avec la mise en place des campagnes de vaccinations et publicitaires est important.

Grâce à une meilleure prévention vaccinale, les campagnes de vaccinations de masse pourraient être moins fréquentes, réduisant ainsi significativement les coûts sociétaux et les coûts médicaux directs et indirects.

1.6.1.4 Exemples chiffrés et comparatif avec d'autres infections

Exemple de deux scénarios à la suite d'une IIM, issus d'une étude menée en France en 2013^[111].

Le premier cas est un enfant de 6 ans amputé des 2 jambes sous le genou et atteint de purpura fulminans ayant causé une lésion rénale aiguë entraînant une insuffisance rénale.

Pour l'hospitalisation initiale, les soins de réadaptation et l'achat d'équipements spécialisés le coût s'élève à 450 000 €. Avec un coût estimé à plus de 280 000 €, la

prothèse est le principal poste de dépense. Pour les années suivantes, le coût annuel est estimé entre 18 000 € et 23 200 €. En retenant une espérance de vie de 77 ans, le coût total à vie du purpura fulminans et de l'amputation des 2 jambes est estimé à 770 000 €. L'ajout d'une lésion rénale nécessitant des greffes rénales répétées, porte le coût total à vie à près d'1,5 million €.

Le deuxième cas est une enfant de 3 ans avec des séquelles neurologiques sévères, de l'épilepsie et une surdité profonde.

Les principaux postes de dépenses sont constitués des séjours en soins pédiatriques d'environ 840 000 € et du suivi des soins en centre de réadaptation à plein temps d'environ 670 000 €. La première année étant la plus onéreuse, le coût s'élève à 161 000 €. Puis pour les années suivantes, le coût annuel est estimé entre 30 500 € et 58 000 €. En retenant une espérance de vie de 55 ans, le coût total à vie des séquelles neurologiques sévères est estimé à près d'1,9 million €. L'ajout de l'épilepsie et d'une surdité profonde porte le coût total à vie à près de 2,3 millions €.

D'une manière plus générale, si on considère chaque année une moyenne de 500 cas d'IIM en France. Le coût moyen concernant l'hospitalisation initiale s'élève à environ 5,6 millions €, le coût lors de la première année à environ 3,3 millions € puis pour chaque année suivante à environ 1,3 million €. Ces coûts sont comparables à ceux obtenus pour les Etats-Unis.

Comparons ces coûts à d'autres maladies infectieuses aiguës en France.

En 2012, pour une coqueluche le coût moyen d'une hospitalisation initiale est estimé à environ 860 €. Le coût annuel moyen pour son suivi dépend de l'âge. Chez les nourrissons de moins de 1 an il est estimé à environ 3 000 € et chez les personnes de 65 ans ou plus il est estimé à environ 160 €.

En 2014, pour une pneumonie à pneumocoque le coût moyen d'une hospitalisation initiale est estimé à environ 7 300 € et le coût moyen pour son suivi est estimé à environ 1 240 €. Pour une méningite à pneumocoque, le coût moyen d'une hospitalisation initiale est estimé à environ 5 640 € et le coût annuel moyen pour son suivi est estimé à environ 8 000 €.

Et par rapport à d'autres maladies rares, les coûts médicaux directs de l'IIM se situent dans le milieu de la fourchette.

En 2015, d'après le groupe de recherche BURQOL-RD (Social Economic Burden and Health-Related Quality of Life in patients with Rare Diseases in Europe), le coût médical direct annuel moyen est d'environ^[112] :

- Pour l'hémophilie entre 1 040 € et 745 400 €,
- Pour la dystrophie musculaire de Duchenne de 2 000 €,
- Pour l'arthrite juvénile idiopathique entre 2 200 € et 27 600 €,
- Pour la sclérodermie entre 3 860 € et 5 000 €,
- Pour la mucoviscidose entre 7 100 € et 51 600 €,
- Pour la mucopolysaccharidose entre 130 500 € et 475 000 €.

1.6.2 Peurs et méconnaissance

L'IIM, **source de peurs et de fausses idées**, est une infection angoissante qui est méconnue et incomprise de la population.

La Fondation nationale des maladies infectieuses a identifié 5 croyances principales concernant l'IIM au sein de la population^[113] :

- Elle est facile à diagnostiquer,
- Elle n'est dangereuse que chez les jeunes enfants,
- Les vaccins anti-méningococciques peuvent causer une IIM,
- Les adolescents et les jeunes adultes en bonne santé n'ont pas à s'inquiéter de contracter une IIM,
- L'IIM se transmet par contact occasionnel avec une personne infectée, comme se serrer la main.

Selon une étude, environ 24% des participants n'ont aucune connaissance de l'IIM et 37% en ont une faible connaissance globale. Quant aux adolescents de 15 à 24 ans, 55% d'entre eux en ont de vagues notions. Des facteurs sociodémographiques, tels que le faible niveau de scolarité, le statut socio-économique et les revenus peu élevés, ont été associés à cette méconnaissance.

Seulement 16% des participants comprennent que l'IIM est une infection bactérienne, et près de 10% pensent qu'il s'agit d'une infection virale. Environ 30% sont capables d'identifier certaines caractéristiques cliniques et décrivent l'IIM comme une infection « mortelle », « sévère » ou « grave ».

Le manque de connaissances entraîne une mauvaise observance du recours aux vaccins. Les nourrissons et les adolescents constituent les groupes cibles pour la vaccination. Il est essentiel d'améliorer auprès du grand public la sensibilisation aux IIM et plus largement de promouvoir la santé à toute maladie évitable par la vaccination. Des programmes éducatifs et des campagnes d'information permettraient d'accroître la connaissance générale et de corriger efficacement toute fausse idée et contribueraient ainsi à une meilleure adoption par les parents et la population des vaccins existants et à venir. Cela leurs permettrait de prendre des décisions plus éclairées concernant la vaccination et leur santé. La couverture vaccinale serait ainsi améliorée^[114].

Les médecins généralistes, interlocuteurs privilégiés, sont les principales sources d'informations pour la vaccination. C'est pour cela qu'ils doivent également être ciblés par les campagnes d'informations pour être engagés dans cette mission de santé publique.

En parallèle, un des dangers pour les professionnels de santé en première ligne de soin, lors de la pose du diagnostic, est de passer à côté d'une IIM lorsque les symptômes ne sont pas ou peu spécifiques. Cette crainte de l'IIM s'explique également par la responsabilité morale et juridique associées aux erreurs de diagnostic ou à l'inaction^[33].

L'Infection Invasive à Méningocoque (IIM) causée par *Neisseria meningitidis*, est une infection complexe décrite comme imprévisible, peu fréquente, grave, rapide, évolutive, sévère et très mortelle.

Les fardeaux de l'IIM varient considérablement d'un survivant à un autre et d'un pays à un autre. Les politiques de santé publique ont un rôle à jouer pour limiter l'incidence, le risque et la gravité des séquelles, la diminution de la qualité de vie, la réadaptation

... etc. pour ainsi réduire le coût pour la société car sa prise en charge et son suivi sont très onéreux.

Au niveau médical, l'antibiothérapie est performante car elle rencontre peu de résistance. Mais en raison d'un transport rapide du méningocoque, de la contagiosité de l'IIM et de sa possible issue fatale, la **vaccination** demeure le moyen le plus efficace pour prévenir l'infection. Cet acte de vaccination ne devrait-il pas être obligatoire à titre préventif ?

Le ministère de la Santé doit mener une politique axée sur la prévention avec la mise en place d'une stratégie vaccinale permanente ciblée contre les méningocoques, en inscrivant ces vaccinations dans le calendrier vaccinal.

2 Epidémiologie & stratégies vaccinales anti-méningococciques : aperçu dans le Monde, aux Etats-Unis et en Europe, analyse en France

La politique vaccinale instaurée dans les différents pays fait partie intégrante de la lutte contre les IIM dont l'objectif est la protection des populations. Elle y parvient en définissant la meilleure stratégie d'utilisation des vaccins anti-méningococciques adaptée à la situation épidémiologique du pays, aux connaissances médicales et scientifiques, aux progrès technologiques et aux recommandations internationales, notamment celles de l'OMS.

Au cours de cette partie les épidémiologies des IIM des pays étudiés (Etats-Unis, Europe et France) seront mises en relation avec les stratégies vaccinales instaurées.

2.1 Monde

Chaque année il est estimé **1,2 million de cas identifiés dans le monde dont 135 000 décès**^[1].

Selon l'OMS, la vaccination permet de sauver entre 2 à 3 millions de vies chaque année et symbolise l'un des plus grands succès dans le domaine de la santé publique. Chaque pays a une stratégie vaccinale différente selon son épidémiologie.

2.1.1 Imprévisibilité et programmes de surveillance nationaux

Les sérogroupes ont des prévalences différentes selon les pays et les régions où ils s'expriment et varient d'une année à l'autre. L'épidémiologie mondiale est imprévisible, dynamique avec des sérogroupes distincts. Les raisons en sont multifactorielles, mais 3 facteurs sont très largement décrits^[27].

Le premier facteur est lié à un taux de couverture vaccinale insuffisamment élevé engendrant une faible immunité de groupe. En effet, on observe une augmentation de

l'incidence d'IIM dans les sérogroupes non couverts par la vaccination, dans les tranches d'âges non ciblées et aussi chez les personnes à risques omises par la vaccination^[27].

Le deuxième facteur correspond à une absence de définition standardisée d'un cas d'IIM. En 2012 la région Europe met à jour sa définition clinique concernant les cas européens. Désormais toute personne présentant au moins l'un des éléments suivants est diagnostiquée comme un cas d'IIM : signes méningés, éruption hémorragique, choc septique ou arthrite septique. De plus les analyses du laboratoire doivent mettre en évidence au moins l'un des critères suivants^[27] :

- Isolement bactériologique de *N. meningitidis* d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique (Sang, liquide céphalo-rachidien, liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique, chambre antérieure de l'œil),
- Détection de l'acide nucléique de *N. meningitidis* par PCR à partir d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique,
- Détection de l'antigène de *N. meningitidis* dans le liquide céphalo-rachidien,
- Présence de diplocoques colorés à Gram négatif dans le LCR au microscope.

Enfin le troisième facteur favorisant cette imprévisibilité à l'échelle d'un pays est un système de surveillance et de contrôle de l'IIM défaillant. Le contrôle des IIM, la connaissance des évolutions des principaux sérogroupes, la détection précoce des éclosions reposent sur un système de surveillance adéquat et efficace. Cette vigilance et d'autant plus importante qu'elle aiguille le gouvernement en charge de la santé dans la mise en place des politiques vaccinales et de prévention. *A posteriori*, cette surveillance permet d'évaluer les actions mises en place et l'impact des programmes de vaccination^[11].

Selon l'OMS, **la surveillance est essentielle au contrôle des IIM**. Son champ d'application s'étend de la détection du cas lors de l'investigation jusqu'à sa confirmation en laboratoire^[15].

Concernant cette dernière étape, l'OMS met en avant des disparités, notamment sur leur qualité, leur disponibilité et la technologie utilisée tels que la PCR et le WGS (Whole Genome Sequencing)^[27].

La surveillance doit remplir 6 objectifs :

- Détecter rapidement et confirmer les épidémies et endémies d'IIM,
- Observer et surveiller les tendances en termes d'incidence, de taux de notification, de distribution et d'évolution des sérogroupes et des sérotypes,
- Estimer la charge de morbidité,
- Surveiller le profil de résistance aux antibiotiques,
- Surveiller la circulation, la distribution et l'évolution des différents complexes clonaux,
- Estimer l'impact des programmes de vaccination contre les IIM.

La surveillance permet la collecte, l'analyse et l'interprétation en continu des données. Les résultats permettent de planifier, de mettre en œuvre et d'évaluer les politiques préventives de santé. Le système de surveillance permet ainsi d'alerter sur des menaces potentielles pour la santé publique.

Face à la capacité épidémique du méningocoque, il est essentiel de mettre en œuvre au niveau national des programmes de surveillance systématique des IIM. Il existe, à l'échelle mondiale, 3 grands programmes de surveillance nationale^[11].

Les programmes de surveillance passifs peuvent couvrir l'ensemble d'un territoire ou bien seulement une région. Leur principal défaut concerne les données transmises qui sont souvent retardées voir incomplètes^[11].

Les programmes de surveillance sentinelles permettent dans une certaine mesure d'observer l'effet de la vaccination. Cependant ils ne rendent pas compte de l'étendue de la couverture vaccinale ni de l'incidence totale des IIM. Leur principal défaut concerne la représentativité des données. En effet, le réseau sentinelle est la plupart du temps hébergé dans une structure de type hospitalière qui accueille des patients atteints de méningococcie de la région. Ce réseau sentinelle est donc représentatif de sa circonscription^[11].

Les programmes de surveillance actifs sont basés sur le nombre de cas. Ils permettent de mieux décrire dans leur globalité les IIM comme leur incidence globale ou leur épidémiologie. Ils évaluent les actions mises en place comme l'implémentation de la

vaccination et le taux de la couverture vaccinale. Ces programmes de surveillance sont les plus performants, mais également les plus complexes à mettre en œuvre. Ils ne sont donc pas aisément reproductibles, notamment dans les pays où la capacité du laboratoire de détection est limitée^[11].

Les pays ayant des programmes de surveillance passifs, sentinelles ou une surveillance non étendue à tout leur territoire, ne disposent pas d'une exhaustivité des données. Il conviendrait d'améliorer leurs programmes de surveillance en favorisant la transmission intégrale des données en temps réel, voire mieux de tendre vers un système de surveillance actif^[11].

L'estimation de l'incidence réelle des IIM varie très fortement d'un pays à l'autre compte tenu d'une part du système de surveillance utilisé et d'autre part de son épidémiologie. De plus l'incidence est difficile à établir en raison d'inexactitudes et de sous-déclarations dans de nombreuses régions du monde en développement. Les recommandations mondiales soulignent la nécessité d'accroître la disponibilité et la qualité de la surveillance en laboratoire afin de comprendre le véritable fardeau des IIM^[27].

La ceinture africaine de la méningite qui a la plus forte incidence et où se déclare le plus grand nombre d'épidémies de méningocoques au monde utilise un système de surveillance actif qui couvre 68% de la zone. Celui-ci permet de recenser en continu le nombre de cas et ainsi prévoir des interventions rapides^[11]. Les 2 objectifs majeurs de cette surveillance sont la détection et la confirmation rapides des épidémies. L'OMS travaille en étroite collaboration avec ces États membres, par le biais du réseau régional de surveillance MenAfrinet. Ce dernier recueille des données de haute qualité sur la situation des IIM dans la ceinture africaine de la méningite, les analyse et rédige les bulletins épidémiologiques hebdomadaires qu'il envoie à l'OMS. L'OMS soutient ces pays en leur fournissant du matériel de laboratoire. Le but de cette collaboration est de surveiller l'émergence et la circulation de souches épidémiques et d'évaluer les stratégies de lutte contre les IIM, notamment par l'implémentation du vaccin conjugué MenAfriVac® (MenA)^[116].

En Méditerranée orientale, au Soudan et en Arabie saoudite, l'incidence des IIM est relativement élevée et la région a subi de très nombreuses épidémies pendant le Hajj. Les pays concernés n'ont pas de surveillance à l'échelle nationale et donc ne disposent pas de données permettant d'estimer l'incidence réelle^[11].

En Europe occidentale et une partie d'Europe orientale, où l'endémicité est partagée entre faible et modérée, les programmes de surveillance sont actifs et présents dans 89% des pays européens. Les données sont recueillies à la fois au niveau national par les différentes agences de santé publique, par exemple en France Santé publique France, et au niveau européen depuis 2005 par une agence de l'Union européenne l'ECDC pour European Centre for Disease Prevention and Control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)^[11].

Les États-Unis disposent d'un programme de surveillance actif où les cas sont immédiatement signalés aux services de santé. Ces données sont également recueillies par l'Agence fédérale Américaine le CDC^[12].

On retrouve le même programme de surveillance au Canada où les cas sont rapportés à l'Agence de santé Publique canadienne^[17].

En revanche, en Amérique Latine une grande partie des données de surveillance provient du réseau Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonias y Meningitis Bacterianas (SIREVA II). C'est un système sentinelle où il est difficile de savoir exactement l'incidence et le nombre de cas d'IIM^[11].

En Asie du Sud-Est, l'endémicité est relativement faible, même si plusieurs épidémies ont eu lieu en Inde. Cependant il n'y a pas de programme de surveillance à l'échelle nationale dans cette région^[11].

Dans le Pacifique Ouest et occidental, l'endémicité varie. Environ 20% des pays situés dans le Pacifique Ouest ont un système de surveillance à l'échelle nationale. Cependant la majorité des pays de ces 2 régions ne disposent pas de programme de surveillance adéquat pour estimer l'incidence réelle^[11].

Même si dans la grande majorité des régions la surveillance porte majoritairement sur les enfants de moins de 5 ans, des programmes de surveillance existent dans la

ceinture africaine de la méningite, en Europe et aux États-Unis pour l'ensemble de la population^[11].

2.1.2 Principales épidémies mondiales d'IIM depuis 2000 et sérogroupes impliqués

Au cours des 5 dernières décennies plusieurs épidémies ont eu lieu, impliquant les 6 principaux sérogroupes (Tableau 6).

Dans la ceinture africaine de la méningite l'OMS considère une épidémie de méningocoques au-delà de 100 cas pour 100 000 habitants et par an.

Hors de cette zone géographique, où les épidémies sont moins fréquentes et de moindre intensité, une éclosion est avérée lorsque plusieurs cas issus d'un même séro groupe surviennent dans une population donnée et sur une période définie^[27].

Lors des épidémies, de vastes programmes de vaccinations prophylactiques ont été lancés pour réduire l'impact des IIM sur l'ensemble des populations^{[32] [34] [118]}.

Tableau 6 : Principaux foyers d'IIM par région depuis les années 2000 et le séro groupe impliqué, liste non exhaustive, OMS, 2022^{[119] [27] [21] [120] [10] [121] [122] [123] [124] [125] [126]}

Pays (régions)	Année de l'éclosion	Nombre de cas	Séro groupe prédominant
Région des Amériques			
Canada (Alberta)	2000 / 2001	61	C
Canada (British Columbia)	2000 / 2001	5	C
Canada (Ontario)	2001	6	C
Canada (British Columbia)	2001	4	C
Canada (British Columbia)	2004	7	C
Canada (Nova Scotia)	2015	2	B
USA (Chicago)	2003	6	C
USA (New York)	2005 / 2006	23	C
USA (Floride)	2008 / 2009	14	W
USA (Oklahoma)	2010	7	C
USA (Californie)	2013	5	B
USA (New Jersey)	2013 / 2014	9	B

Pays (régions)	Année de l'écllosion	Nombre de cas	Sérogroupe prédominant
USA (Oregon)	2015	7	B
USA (Rhode Island)	2015	2	B
USA (Californie)	2016	3	B
USA (New Jersey)	2016	2	B
USA (Wisconsin)	2016	3	B
USA (Oregon)	2016/2017	5	B
USA (Massachusetts)	2017/2018	3	B
USA (Pennsylvanie)	2017	3	B
USA (New Jersey)	2019	2	B
Brésil (ville de Rio Verde)	2008	22	C
Brésil (Seguro, Bahia State)	2009	9	C
Brésil (São Paulo)	2010	18	C
Brésil (São Paulo)	2010	13	C
Chile (Santiago)	2013	46	W
Mexique (Tijuana)	2013	19	C
Région Europe			
Allemagne (Berlin)	2012 / 2013	5	C
Belgique (Wallonie)	2018	3	B
France (Indre-et-Loire)	2000 / 2002	8	B
France (Landes)	2008 / 2009	11	B
France (Pays de la Loire et Rhône-Alpes)	2012	16	W
France (Beaujolais)	2016	4	B
France (Paris)	2017	2	W
France (Est lyonnais et Chambéry)	2021 / 2022	12	B
Italie (Veneto)	2007 / 2008	9	C
Italie	2012	4	C
Pays-Bas	2001	7	C
Pologne	2006	4	C
Pologne	2009	6	C
Royaume-Uni	2001	4	C ST-11CC
Royaume-Uni (Angleterre)	2010	2	B
Royaume-Uni (Warwickshire area)	2013	5	B
Suède/Scotland	2015	13	W
Région Sud-Est Asiatique			

Pays (régions)	Année de l'écllosion	Nombre de cas	Sérogroupe prédominant
Inde (Delhi)	2005	444	C
Inde (Delhi)	2005 / 2006	531	A
Inde (Kashmir)	2006	17	A
Région Méditerranée Orientale			
Arabie Saoudite (Mecque)	2000	654	W ST-11CC
Région Pacifique Occidentale			
Australie	2017	10	W
Chine (Jinan City)	2010	3	C
Îles Fidji	2018	22	C
Japon (Yamaguchi World Scoût Jamboree)	2015	8	W
Nouvelle-Zélande (Northland)	2011	13	C
Taiwan	2017	3	NR
Région Afrique			
Bénin	2020	83	C
Burkina Faso	2001	NR	W
Burkina Faso	2002	12 000	W
Burkina Faso	2007	25 000	A
Burkina Faso	2012	NR	W
Burkina Faso	2019	1 691	C ST-10217CC
Ghana	2016	52	W
Ghana	2020	137	W + X
Libéria	2017	31	C
Niger	2001	NR	W
Niger	2006	4 185	X
Niger	2015	8 502	C
Niger	2017	3 370	C ST-10217CC
Nigeria	2009	50 000	A
Nigeria	2013 / 2014	1 826	C
Nigeria	2015	9 361	C
Nigeria	2017	14 542	C ST-10217CC
République Démocratique du Congo	2021	12	W
Togo	2019	536	C ST-10217CC
Tchad	2019	716	W + X

NR : non reporté

2.1.3 Stratégies vaccinales mondiales contre les IIM et exemples de programmes de vaccination

De nombreux pays du monde ont instauré différentes stratégies de vaccination contre les IIM. La stratégie de vaccination systématique, c'est-à-dire celle intégrée dans le calendrier vaccinal, également appelée « en routine », est la plus efficace pour réduire l'incidence (cas et décès) et l'impact du ou des sérogroupes ciblés. Elle est adoptée par un nombre croissant de pays dans le cadre de leurs politiques de santé publique. De plus, cette vaccination systématique associée à une vaccination de rattrapage augmente plus rapidement le taux de couverture vaccinale par l'effet d'une immunisation de groupe. La vaccination systématique présente des avantages par rapport à la vaccination de masse unique car elle protège en amont les populations avant qu'une épidémie ne se déclare, réduit l'incidence pendant les épidémies et permet leurs meilleurs contrôles. En effet, la stratégie de vaccination de masse unique s'effectue ponctuellement en milieux hautement endémiques et cible de larges segments de la population et réduit l'incidence jusqu'à 45% seulement^[127].

La stratégie de vaccination systématique la plus adoptée est l'utilisation des vaccins anti-méningococciques conjugués monovalents car ils permettent de réduire efficacement l'incidence du séro groupe ciblé.

La vaccination systématique contre le méningocoque **C**, Men**C**, reste la plus implémentée.

La vaccination systématique contre le méningocoque **B**, Men**B**, reste encore trop peu recommandée, à l'exception de certains pays européens, alors que ce séro groupe est prédominant dans une très grande partie du monde.

Enfin, la vaccination systématique dès 2010 avec le vaccin conjugué contre le méningocoque **A**, Men**A** MenAfriVac[®], fait désormais partie intégrante des programmes de vaccination dans la majorité des pays de l'Afrique subsaharienne et dans les pays de la ceinture africaine. L'introduction généralisée de ce vaccin a fait ses preuves puisqu'on observe un déclin jusqu'à 99% de sa prévalence. Lors des programmes de vaccination, l'incidence des cas diminue d'environ 60% dans les populations vaccinées par rapport aux populations non vaccinées^[128]. Le séro groupe **A** est toujours à l'origine d'épidémies dans cette région, et le risque d'IIM reste élevé

en raison de l'expansion des sérogroupes **C**, **W** et **X**, et ce même avant l'introduction de MenAfriVac®.

Le principal inconvénient de ces stratégies de vaccination monovalente est l'inefficacité contre les autres sérogroupes évitables y compris contre le séro groupe **W** et ses souches hyper-invasives, créant ainsi un nouveau besoin médical.

Les vaccins conjugués quadrivalents Men**ACWY** offrent une protection plus optimale et plus large contre 4 sérogroupes du méningocoque : **A**, **C**, **W** et **Y**. Face à la l'expansion mondiale des souches **W** hyper-invasives et de l'augmentation croissante de l'incidence de ce séro groupe, de nombreux pays ont mis en place des recommandations et programmes de vaccination incluant des vaccins quadrivalents. D'autres pays les ont seulement fait évoluer à partir de la vaccination monovalente Men**C**. L'Australie, par exemple, vaccine avec Men**ACWY** à 12 mois les bébés qui avaient déjà reçu une primovaccination Men**C**. L'Argentine introduit en 2017 dans le calendrier de vaccination 1 dose supplémentaire Men**ACWY** à 11 ans, aux doses existantes Men**ACWY** à 3, 5 et 15 mois^[20].

L'implémentation des vaccins quadrivalents Men**ACWY**, parallèlement à l'augmentation des taux de couverture vaccinale a permis de réduire l'incidence des sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y** dans les populations ciblées. Dans les États où l'adoption de cette vaccination est plus précoce, la diminution de l'incidence de ces sérogroupes est plus notable.

Les stratégies de vaccination varient non seulement d'un pays à l'autre mais aussi selon l'âge. Plusieurs catégories de classe d'âge sont identifiées : les nourrissons (moins de 12 mois), les bébés (12 à 23 mois), les enfants, les adolescents et jeunes adultes^[129].

Chez les nourrissons, la vaccination anti-méningococcique leur procure une protection directe et précoce permettant ainsi une bonne couverture vaccinale pour cette classe d'âge. Cette vaccination, qui peut être administrée avec d'autres vaccins de routine, est recommandée dans de nombreux pays. Cependant, elle ne peut pas être réalisée uniquement dans cette classe d'âge. En effet, elle induit une faible immunogénicité et elle nécessite généralement plusieurs doses car l'immunité tend à diminuer rapidement et les autres classes d'âge ne sont pas protégées induisant une mauvaise immunité de groupe. Il est donc nécessaire d'effectuer un rappel ultérieurement.

Chez les bébés, la vaccination anti-méningococcique est la stratégie la plus fréquemment utilisée dans la plupart des pays. Plusieurs avantages notables y sont associés, tels qu'une protection directe et précoce nécessitant généralement moins de doses, l'obtention d'une bonne couverture vaccinale, une meilleure immunogénicité et des coûts de vaccination inférieurs à ceux observés chez les nourrissons. Cependant cette stratégie de vaccination ne peut être cantonnée uniquement à cette classe d'âge car leur immunité tend à diminuer rapidement. L'immunité de groupe reste faible, il est donc nécessaire d'effectuer un rappel.

Enfin, chez les adolescents et chez les jeunes adultes la stratégie de vaccination anti-méningococcique est très répandue dans une grande majorité de pays. Cette stratégie permet une protection directe au plus proche de la population la plus à risque et ayant un taux élevé de portage. Cette vaccination permet d'atteindre une immunité de groupe. Elle nécessite généralement moins de doses et les coûts de vaccination sont inférieurs à ceux des nourrissons. L'inconvénient majeur de cette stratégie réside dans la difficulté à vacciner cette classe d'âge. Cela représente d'ailleurs un défi majeur de santé publique pour atteindre un taux de couverture vaccinal élevé. Les adolescents, par rapport aux populations plus jeunes, nécessitent moins fréquemment l'accès aux services de santé et par conséquent se voient moins souvent proposer cet acte de prévention qu'est la vaccination. De plus, les difficultés à communiquer sur ce sujet de santé ainsi que l'obtention du consentement de l'adolescent ou du parent constituent des limites à la vaccination.

Des solutions à ce défi sont mises en place dans certains pays et contribuent ainsi à augmenter le taux de couverture vaccinale et l'observance^[130]. Parmi celles-ci on retrouve la vaccination obligatoire pour entrer à l'école, la simplification et l'ajustement du calendrier de vaccination avec un rattrapage à l'adolescence. Enfin, une autre alternative envisagée est la possible co-administration avec d'autres vaccins systématiquement recommandés chez les adolescents tels que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dTPca) ou contre les Papillomavirus Humains (HPV).

Globalement, les stratégies de vaccination anti-méningococciques et les taux de couvertures vaccinales restent sous-optimaux.

La stratégie de vaccination de rattrapage est très répandue dans de nombreux pays. Elle permet de manière rapide et directe d'augmenter l'immunité de groupe et de proposer cette protection aux sujets antérieurement vaccinés et non vaccinés. La vaccination de rattrapage chez les adolescents, leur offre la possibilité de bénéficier d'une dose manquée parmi les vaccinations recommandées antérieurement. L'inconvénient majeur de cette stratégie de rattrapage réside dans la difficulté à atteindre un taux de couverture vaccinale élevé afin de réduire voire d'éliminer le transport du méningocoque. En terme économique cela se traduit par une diminution importante de l'impact budgétaire pour la société.

Cependant, la plupart des pays n'ont pas de stratégie de vaccination anti-méningococcique ciblant les nourrissons et les adolescents. Et aucun pays n'a de stratégie visant les personnes âgées qui sont pourtant très affectées par les sérogroupes **Y** et **W**.

Par ailleurs, les populations spécifiques sont également identifiées et font partie intégrante de recommandations particulières dans de nombreux pays. On retrouve^[5] :

- Les voyageurs internationaux à destination des régions du monde où *N. meningitidis* est très endémique, notamment des pays de la ceinture africaine de la méningite, en Asie-Pacifique, des pays du Moyen-Orient,
- Les personnes assistant à des rassemblements de masse ou à des pèlerinages,
- Le personnel militaire,
- Les patients infectés par le VIH,
- Les sujets spécifiques présentant une asplénie, une immunodéficience ou travaillant dans un laboratoire.

La participation à des pèlerinages de grande ampleur tels que celui du Hajj (pèlerinage annuel à La Mecque) ou de l'Umrah (rassemblement plus petit) organisés en Arabie saoudite, est associée à un risque accru de développer une IIM ou une épidémie^[38]. Ces événements nécessitent des stratégies de vaccination ajustées. En effet, chaque année, près de 2 millions de pèlerins internationaux assistent au Hajj rejoints par près de 600 000 pèlerins nationaux. L'agence de santé saoudienne a su faire évoluer les

mesures préventives contre les IIM. Depuis 1970, des vaccins anti-méningococciques sont disponibles. Jusqu'en 1987, la vaccination est uniquement obligatoire pour les pèlerins en provenance de l'Afrique subsaharienne pour l'obtention du visa. En 1988, l'agence de santé saoudienne élargit les conditions de délivrance du visa à tous les pèlerins internationaux avec un vaccin polysaccharidique bivalent MenAC obligatoire pour entrer en Arabie saoudite. En 2000, l'épidémiologie de l'IIM évolue et le sérotype W cause de véritables épidémies. Les autorités saoudiennes encouragent alors la vaccination avec un vaccin polysaccharidique quadrivalent MenACWY. En 2002, ce dernier devient obligatoire pour tous les pèlerins internationaux pour l'obtention du visa. Depuis 2015, les recommandations pour la prévention des IIM sont toujours actuelles avec une vaccination avec un vaccin conjugué quadrivalent MenACWY pour tous les pèlerins internationaux et nationaux, les résidents des villes saintes et les travailleurs du Hajj (présents aux points d'entrée et ceux qui sont en contact direct avec les pèlerins)^[131].

Il en est de même lors de grands événements sportifs rassemblant les athlètes et leurs supporters provenant de différents pays. Des stratégies et programmes de vaccination sont élaborés et mis en œuvre pour faire face aux potentielles éclosions d'IIM.

Bien qu'au niveau national des programmes de vaccination anti-méningococcique, recommandés ou obligatoires, soient mis en place, ils ne sont pas toujours respectés. Par exemple, en Arabie saoudite le taux de couverture vaccinale chez les pèlerins internationaux est très élevé, environ 100%. Il résulte des conditions strictes d'obtention du visa et de l'application des politiques à la frontière. En revanche, le taux de couverture vaccinale chez les pèlerins nationaux et les résidents des villes saintes est plus faible, environ 50%. Il découle de l'absence de contrôle de preuve de vaccination malgré la réglementation la rendant obligatoire, car elle n'est pas appliquée aux citoyens saoudiens^[131].

Depuis 2000, 49 pays ont introduit progressivement la vaccination anti-méningococcique dans leurs recommandations générales et l'ont inscrit dans leur calendrier vaccinal (Figure 33).

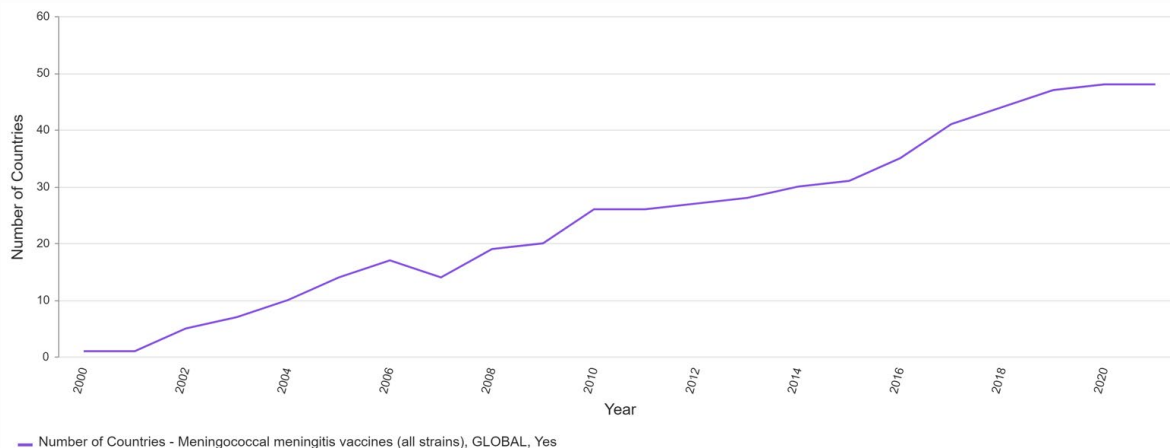


Figure 33 : Evolution de l'introduction des vaccins anti-méningococciques, tous sérogroupes confondus, 2000-2021^[132]

Cependant, de nombreux pays tels que l'Europe du Nord, la Turquie, l'Afrique du Sud, l'Inde ou encore la Corée du Sud, n'ont aucun programme d'immunisation anti-méningococcique. Certains pays mettent en place une vaccination seulement dans certaines régions (partielle) ou bien uniquement pour des populations à risques ou lors d'épidémies (Figure 34).

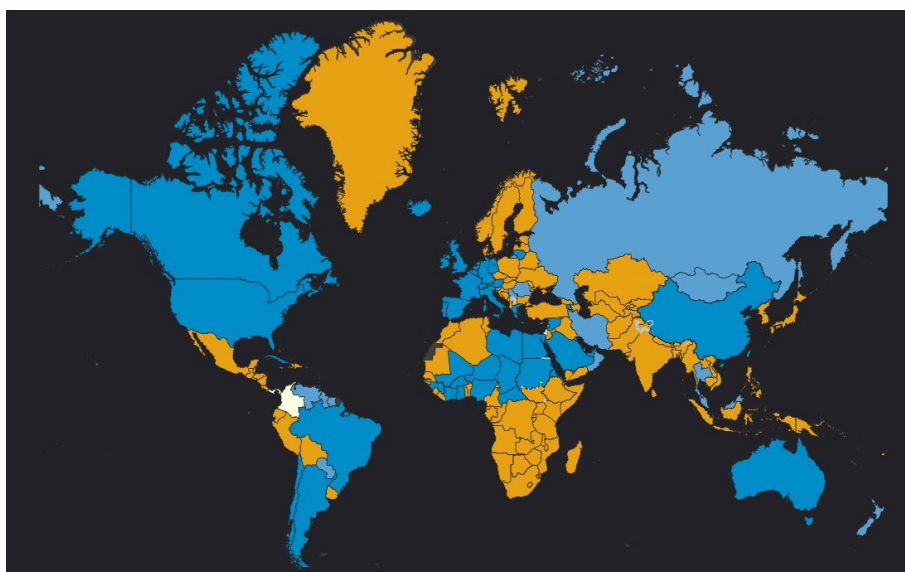


Figure 34 : Répartition mondiale de la vaccination anti-méningococcique par pays, tous sérogroupes confondus, 2021^[132]

Légende : ■ Oui ■ Oui (groupes à risque) ■ Oui (partiel) ■ Oui (éclosions) ■ Non ■ Sans objet

L'OMS a recensé les programmes vaccinaux des pays qui ont mis en place une vaccination anti-méningococcique en population générale ainsi que leur date d'introduction (Tableau 7).

Tableau 7 : Programmes vaccinaux des pays ayant mis en place une vaccination conjuguée anti-méningococcique en population générale avec la date d'introduction de la première stratégie implémentée et l'âge d'administration, OMS, 2022^[132]^[133]

Pays + date vaccination	Nourrissons 0-11 mois		Bébés 12-23 mois		Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
Allemagne 2005			MenC (12 mois)			
Andorre 2003	MenB (2, 4 mois)	MenC (4 mois)	MenB (13 mois)	MenACWY (15 mois)		MenACWY (12 ans)
Arabie Saoudite 2013	MenACWY (9 mois)		MenACWY (12 mois)			
Argentine 2017	MenACWY (3, 5 mois)		MenACWY (15 mois)			MenACWY (11 ans)
Arménie 2015						MenACWY (17-18 ans)
Australie 2010			MenACWY (12 mois)			MenACWY (14-16 ans)
Autriche 2014	MenB (3, 5 mois)		MenB (13 mois)	MenC (13 mois)		MenACWY (11 ans)
Bahreïn 2009					MenACWY (2 ans)	
Belgique 2002			MenC (15 mois)			
Brésil 2010	MenC (3, 5 mois)		MenC (12 mois)			
Burkina Faso 2017			MenA (15 mois)			
Canada 2004	MenC (2 mois)		MenC (12 mois)			MenACWY (14 ans)
Chili 2012			MenACWY (12 mois)			

Pays + date vaccination	Nourrissons 0-11 mois		Bébés 12-23 mois		Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
Chine 2008	MenA PS (6, 9 mois)				MenAC (3, 6 ans)	
Chypre 2008			MenACWY (12 mois)			
Côte d’ivoire 2018	MenA (9 mois)					
Cuba 2006	MenBC (3, 5 mois)					
Emirats Arabes Unis 2019						MenACWY (15 ans)
Erythrée 2019			MenA (18 mois)			
Espagne 2002	MenC (4 mois)		MenC (12 mois)			MenACWY (12 ans)
Etats-Unis d’Amérique 2016						MenACWY (11, 16 ans)
France 2010	Men B (3, 5 mois)	MenC (5 mois)	MenB (12 mois)	MenC (12 mois)		
Gambie 2018			MenA (12 mois)			
Ghana 2016			MenA (18 mois)			
Grèce 2014			MenC (12 mois)			MenACWY (11 ans)
Guam						MenACWY (11, 16 ans)
Guinée 2021			MenA PS (12 mois)			
Iles Mariannes du Nord						MenACWY (11, 16 ans)
Iles Marshall 2010						MenC (11 ans)
Iles vierges Britanniques						MenC (15 ans)

Pays + date vaccination	Nourrissons 0-11 mois		Bébés 12-23 mois		Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
Irlande 2002	Men B (2, 4 mois)	Men C (6 mois)	Men B (12 mois)	Men C (13 mois)		Men ACWY (12 ans)
Islande 2003	Men C (6, 8 mois)					
Italie 2005	Men B (3, 4, 6 mois)		Men B (13 mois)	Men C ou ACWY (13 mois)		Men ACWY (12 ans)
Koweït 2010					Men ACWY PS (2 ans)	
Libye 2004	Men ACWY (9 mois)		Men ACWY (12 mois)			Men ACWY (12 ans)
Lituanie 2018	Men B (3, 5 mois)		Men B (12 mois)			
Luxembourg 2005			Men C (13 mois)			Men C (15 ans)
Mali 2017	Men A (9 mois)					
Malte 2020	Me n B (2, 4 moi s)	Men AC WY (3 mois)	Men B (12 mois)	Men AC WY (13 mois)		Men ACWY (14 ans)
Monaco 2010	Men C (5 mois)		Men C (12 mois)			
Niger 2017	Men A (9 mois)					
Nigéria 2019	Men A (9 mois)					
Pays-Bas 2002			Men ACWY (14 mois)			Men ACWY (14 ans)
Portugal 2006	Men B (2, 4 mois)		Men B (12 mois)	Men C (12 mois)		
République centrafricaine 2017	Men A (9 mois)					

Pays + date vaccination	Nourrissons 0-11 mois	Bébés 12-23 mois		Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
Royaume-Uni 1999	MenB (2, 4 mois)	MenB (12 mois)	MenC- Hib (12 mois)		MenACWY (14 ans)
Saint Marin 2016	MenB (4, 6 mois)	MenB (13 mois)	MenAC WY (13 mois)		MenACWY (13 ans)
Soudan 2016	MenA (9 mois)				
Suisse 2005				MenACWY (2 ans)	MenACWY (11 ans)
Tchad 2017	MenA (9 mois)				
Thaïlande 2005	MenACWY (9 mois)			MenACWY (5 ans)	

PS : pour vaccins polysaccharidiques non conjugués

Les programmes nationaux de vaccination varient fortement d'un pays à l'autre et ciblent des tranches d'âge et des populations différentes.

On observe que 27 pays ont intégré la vaccination MenACWY. Par ailleurs, la vaccination MenC est implémentée dans 17 pays et MenB dans 10 pays (Figure 35).

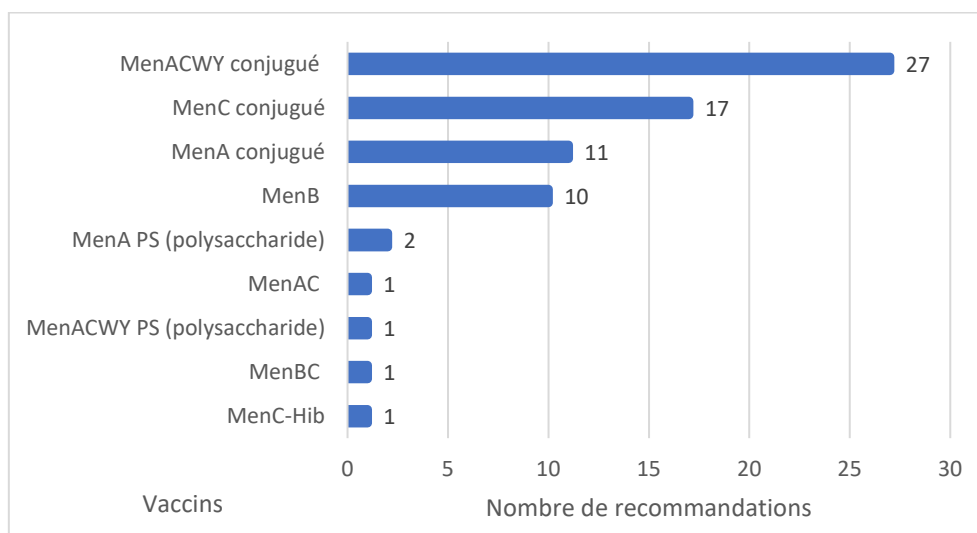


Figure 35 : Répartition des recommandations en population générale par vaccin anti-méningococcique, OMS, 2022^[133]

2.1.4 Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : rôle et objectif 2030

L'OMS est acteur dans la lutte contre les IIM et a 4 principales activités :

- Assurer une surveillance efficace de la méningite,
- Améliorer le diagnostic de la méningite à tous les niveaux des soins de santé,
- Prévenir et contrôler les épidémies de méningite,
- Prévenir les épidémies et les pandémies.

Dans la ceinture africaine de la méningite l'OMS a apporté une réponse mondiale de santé publique dans l'élimination des épidémies d'IIM de sérotype **A**. En 2010, l'organisation a participé au Projet Vaccins Méningite (MVP) avec le lancement d'une grande campagne de vaccination avec le MenAfriVac[®], un vaccin conjugué Men**A**^[8].

L'OMS fait partie des 4 membres fondateurs de l'International Coordinating Group (ICG) (Groupe International de Coordination en français) et accueille dans ses locaux le Secrétariat de l'ICG. Les 3 autres membres fondateurs sont la Fédération Internationale des sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge (FICR), Médecins Sans Frontières (MSF) et le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF). L'ICG a été fondée en 1997 à la suite épidémies de méningite en Afrique. Encore aujourd'hui, l'ICG a pour rôle la gestion, la coordination dans la fourniture de vaccins contre le choléra, la méningite, la fièvre jaune et d'antibiotiques d'urgence aux pays durant les épidémies. Gavi, l'Alliance du Vaccin finance les stocks de vaccins contre le méningocoque, la fièvre jaune, le choléra et Ebola pour les pays éligibles à Gavi. L'UNICEF est le principal organisme d'approvisionnement en charge d'établir des stocks d'urgence de vaccins contre les méningocoques **A**, **C**, **W** et **Y**, la fièvre jaune, le choléra avec un vaccin oral et Ebola. Cette agence doit assurer un approvisionnement rapide en vaccins contre les épidémies à la demande de l'ICG^[134].

En 2020, seul le Bénin a fait appel au stock de vaccins de l'IGC à la suite de l'épidémie d'IIM **C**. En raison des différentes périodes de confinement dues à l'agent infectieux SARS-CoV-2 (COVID-19) et de la baisse des contaminations d'IIM, on comptait dans le stock à la fin de la saison épidémique d'IIM de 2020 508 000 doses de vaccin

conjugué et 705 000 doses de vaccins polysaccharidiques qui expiraient entre juillet et septembre de la même année.

L'ICG recommande à l'UNICEF une commande de réassortiment pour 2021 de 4 millions de doses de vaccin contenant du **C**, dont 3 millions de doses contenant du **CW**, avec de préférence des vaccins conjugués à longue durée de conservation équivalent à deux saisons épidémiques complètes (2021-2022) (Tableau 8).

Tableau 8 : Stock des différents vaccins au 7 mars 2022^[135]

Catégorie de vaccin	Présentation	Doses disponibles	Date d'expiration
Men ACW Polysaccharidique	10 doses / flacon	75 710	13/08/2022
		117 460	31/08/2022
		87 270	31/08/2022
		138 360	01/10/2022
		388 220	31/01/2023
		314 480	01/02/2023
		1 121 500	
Men ACWY Polysaccharidique Conjugué	1 dose / flacon	112 540	14/06/2022
		200 000	31/01/2025
		312 540	
Men A Polysaccharidique Conjugué	10 doses / flacon	1 500 000	30/11/2023
Disponibilité actuelle totale		2 934 040	

Le déploiement des vaccins conjugués multivalents est une priorité de santé publique pour éliminer les épidémies de méningite bactérienne.

L'ICG a pour objectif d'introduire dans ses stocks un vaccin pentavalent Men**ACWXY** (NmCV-5) développé par le Serum Institute of India. La stratégie imite ce qui a été fait pour le MenAfriVac® 10 ans plus tôt. Initialement il était prévu 5 à 10 millions de doses du vaccin pentavalent Men**ACWXY** dans les stocks de l'ICG pour une utilisation dès janvier 2022. En février 2022 ce vaccin n'était toujours pas disponible et il est en cours d'essai clinique de phase III chez les 2-29 ans au Mali et en Gambie^[136].

Toujours dans cette optique de lutte contre les IIM, en 2017 l'OMS avec le soutien de nombreux partenaires mondiaux, des experts, des représentants des États membres, des organisations de la société civile, des représentants du secteur privé, a établi une feuille de route mondiale « **Vaincre la méningite bactérienne d'ici 2030** ».

En 2020, de vastes consultations publiques et d'experts ont eu lieu. En novembre 2020, lors de la 73^{ème} réunion de l'Assemblée Mondiale de la Santé, la feuille de route mondiale a été approuvée à l'unanimité dans la 1^{ère} résolution consacrée à la prévention et au contrôle de la méningite.

Cette feuille de route cible les 4 principales causes de méningite bactérienne aiguë que sont : *Neisseria meningitidis* (méningocoque), *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B) contre lesquelles des vaccins efficaces sont disponibles ou vont l'être prochainement concernant les streptocoques du groupe B. Ces 4 bactéries étaient responsables de plus de 50% des 250 000 décès de méningite en 2019. Elles peuvent également être à l'origine d'autres maladies invasives telles que la septicémie et la pneumonie.

Cette feuille de route a pour objectif de vaincre la méningite, identifiée comme menace pour la santé publique, en réduisant drastiquement le nombre de cas au minimum et en le stabilisant.

La vision mondiale « Vers un monde sans méningite » pour 2030 est utopique. En effet, il sera très difficile d'éliminer ou d'éradiquer les méningites puisqu'il existe, en plus de ces 4 principales bactéries, d'autres causes de méningite telles que la tuberculose, l'infection à cryptocoque et des bactéries et virus entériques comme les entérovirus. L'OMS, conscient de cette difficulté, s'engage à s'en approcher le plus possible.

Les 3 objectifs pour atteindre cette vision « Vers un monde sans méningite » sont :

- ✓ Éliminer les épidémies de méningite bactérienne,
- ✓ Réduire de 50% le nombre de cas imputables aux méningites bactériennes à prévention vaccinale et de 70% le nombre de décès,
- ✓ Réduire le handicap et améliorer la qualité de vie des survivants.

Pour atteindre ces 3 objectifs, 5 piliers ont été identifiés reposant sur 19 objectifs stratégiques. Ces piliers sont :

- ✓ Prévention et contrôle des épidémies : axé sur le développement de nouveaux vaccins, l'obtention d'une couverture vaccinale haute, l'amélioration des stratégies de prévention et la mise en place d'actions plus efficaces dans la réponse aux épidémies de méningite.
- ✓ Diagnostic et traitement : axé sur la confirmation rapide des cas de méningite, l'offre de soins optimale et la prise en charge plus précoce des patients.
- ✓ Surveillance de la maladie : axée sur une meilleure vigilance mondiale s'appuyant davantage sur les programmes de surveillance nationaux actifs, l'observation de l'efficacité de la protection induite par les vaccins pour une évaluation de la charge de morbidité et des séquelles induites.
- ✓ Soins et soutien aux survivants et à leur famille : axé sur un diagnostic précoce des cas, une mise en place rapide des traitements et une amélioration de la prise en charge et du suivi à long-terme des séquelles liées aux complications de la méningite.
- ✓ Sensibilisation et engagement : axé sur la sensibilisation aux méningites et à leurs impacts sur la population, sur l'engagement des pays pour faire de la feuille de route une priorité et l'intégrer dans leur stratégie, sur la réaffirmation du droit à la prévention et enfin à la promotion de l'accès aux soins, aux traitements, au suivi et au soutien des survivants.

Ces 5 piliers sont étroitement liés. En effet, le **diagnostic et le traitement** sont reliés à la **surveillance**. La **surveillance** permet une meilleure **prévention et le contrôle des épidémies**. Les **soins et le soutien** aux survivants et à leur famille vont de pair avec le **diagnostic** car ils doivent être envisagés dès la phase de **traitement**. Enfin, le dernier pilier qu'est la **sensibilisation et l'engagement** est fondamental pour faire avancer le combat contre la méningite et constitue un préalable au succès de chaque pilier (Figure 36).

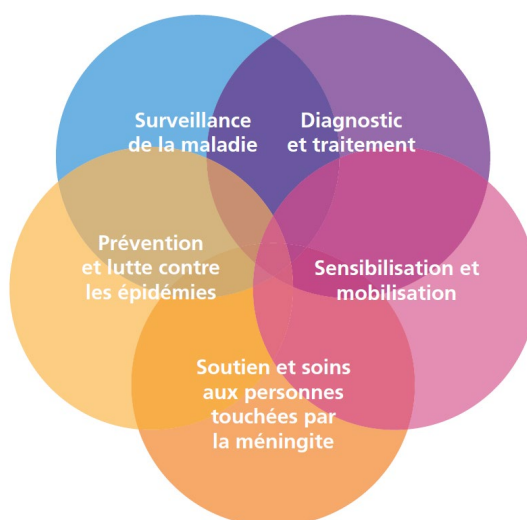


Figure 36 : 5 piliers de l'OMS pour vaincre la méningite^[83]

Cette feuille de route contre la méningite s'inscrit dans une stratégie mondiale visant à obtenir la couverture sanitaire universelle à l'horizon 2030. Tous les États Membres des Nations Unies s'y sont engagés.

Cette feuille de route permet aussi de renforcer, d'améliorer et de compléter de plus larges initiatives telles que :

- ✓ les systèmes de santé,
- ✓ les soins de santé primaires,
- ✓ la sécurité sanitaire mondiale,
- ✓ la résistance aux antibiotiques,
- ✓ les programmes de vaccination et la vaccination
- ✓ le droit, le soutien, la réadaptation et l'insertion des personnes handicapées.

Cette feuille de route s'inscrit également dans d'autres stratégies mondiales telles que celles visant à lutter contre la septicémie, la pneumonie, la tuberculose et le VIH.

La mise en œuvre de cette feuille de route représente un défi mondial, notamment pour les pays à faibles ressources. Les objectifs et les stratégies seront adaptés aux contextes régionaux et locaux. Pour permettre la réalisation de ce projet ambitieux et

ainsi atteindre les objectifs fixés, des plans de suivi, d'évaluation, de communication et de gestion des risques doivent être réalisés.

De manière plus large, la vaccination est considérée par l'OMS comme : « Une contribution essentielle au droit fondamental des personnes pour une meilleure santé physique et mentale »^[83].

2.1.5 Organisations et Associations de patients

Les organisations et Associations de patients sont nombreuses à travers le monde, plus de 80 réparties dans plus de 40 pays. Elles sont constituées de groupes de patients, de professionnels de santé, d'organisations médicales, de survivants de la méningite et de familles. Ces groupements sont nationaux mais peuvent aussi avoir une portée internationale. Ils ont pour buts de prévenir les IIM, de réduire leurs incidences et leurs impacts.

Leurs missions sont nombreuses. Les organisations et Associations de patients font connaître et reconnaître l'IIM via des campagnes de sensibilisation, principale source d'information et d'apprentissage. Elles mènent des actions d'information et de prévention. Elles promeuvent toute initiative en faveur de la santé de l'enfant et de l'adolescent. Elles engagent le public et les politiques à travailler en collaboration et les incitent à favoriser les échanges entre les praticiens et les responsables politiques de santé. Elles soutiennent et donnent la parole aux victimes. Elles plaident pour la vaccination contre la méningite et elles font appel aux dons pour financer et promouvoir la recherche. Elles favorisent l'égal accès aux soins de qualité quel que soit le pays de prise en charge. Elles augmentent leur engagement jusqu'à devenir organisme de référence pour les pouvoirs publics. Elles développent les échanges internationaux, ... etc.

Ces organisations ont pour vision commune un monde sans méningite ni septicémie.

A l'échelle mondiale, parmi les grandes organisations, on retrouve Meningitis Research Foundation (MRF), Confederation of Meningitis Organisations (CoMO), l'Initiative mondiale contre le méningocoque (GMI), l'Alliance mondiale contre la septicémie, l'Institut d'excellence en pédiatrie (EIP), le projet DRIVE (Développement

d'une efficacité vaccinale robuste et innovante), la Coalition pour l'immunisation tout au long de la vie (CLCI), ...etc.

On peut citer aussi, Infectious Diseases Society of America, World Society for Pediatric Infectious Diseases, European Society for Pediatric Infectious Diseases, Australian Society for Infectious Diseases, Meningitidis now, ACT for Meningitis, ... etc.

En France, on retrouve plus spécifiquement la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), l'Association Française de Pédiatrie (AFPA), la Société française de pédiatrie (SPF), le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et le collectif Ensemble contre les Méningites (Associations Petit-Ange et Méningites France/Audrey).

Ces organisations mettent en place des conférences, des événements et des congrès tout au long de l'année. On peut citer au niveau international, International Pathogenic Neisseria Conference, l'International Congress on Infectious Diseases, En France elles organisent les Journées Interactives de Réalités Pédiatriques (JIRP), le Congrès de la Société France de Pédiatrie, les rencontres de Pédiatrie Pratique, le congrès national de l'Association Française de Pédiatrie (AFPA), ... etc.

Tout au long de l'année, plusieurs rendez-vous sur les IIM et la vaccination sont organisés. En 2022, la journée mondiale de la méningite est le 24 avril. En parallèle, le CoMO organise une autre journée mondiale de la méningite qui est programmée le 5 octobre 2022. Il s'agit d'une campagne de santé en ligne organisée chaque année depuis 2008. Ces journées sont une opportunité de rassembler les différentes organisations, associations et leurs membres et de sensibiliser le grand public et les parties prenantes aux IIM, à la reconnaissance des signes et symptômes et à la prévention par la vaccination anti-méningococcique, méthode la plus efficace.

En août 2020, le CoMO a célébré le mois national de sensibilisation à la vaccination. En Europe, la semaine européenne de la vaccination a été créée en 2005 par l'OMS. Elle est célébrée dans près de 200 pays dans le monde. Elle est généralement organisée la dernière semaine d'avril. En 2022 elle a eu lieu du 25 avril au 1^{er} mai. Cette action permet de communiquer envers les professionnels de santé et le grand public sur les différents enjeux de la vaccination et promeut le calendrier vaccinal. Au niveau national, une journée de lutte contre la méningite est organisée. En France, cet événement est célébré le premier samedi d'octobre.

2.2 Etats-Unis

Les 50 états des Etats-Unis sont indépendants dans l'exercice de certains pouvoirs et notamment ceux liés à l'exercice de la médecine.

Depuis plus de 70 ans, le CDC est la principale organisation de services et de sécurité sanitaires. Cette agence nationale de protection de la santé publique contribue à préserver la population américaine des menaces pour sa santé. A cet effet, elle coordonne la surveillance des IIM, fréquentes aux Etats-Unis.

Le CDC a pour missions de mener des activités scientifiques et de fournir des données de santé afin d'évaluer les risques et d'anticiper les potentielles menaces et épidémies sanitaires susceptibles de survenir aux Etats-Unis. Il propose et prépare des solutions pour faire face à ces menaces. Enfin, il examine les tendances épidémiologiques des maladies infectieuses sous surveillance.

2.2.1 Epidémiologie aux Etats-Unis

Les 50 états appliquent la définition de cas fixée par le CDC pour tous les cas confirmés, probables ou soupçonnés d'IIM (décision de 2015 du Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE)).

Depuis 1944, l'IIM est une maladie à déclaration obligatoire dans tous les États américains (cf. Annexe n°1 : Fiche Déclaration Obligatoire Meningococcal Disease Case Report).

En 2018, l'incidence de l'IIM est à un niveau historiquement bas.

2.2.1.1 Systèmes de surveillance

Les États-Unis disposent d'un programme de surveillance actif où les cas sont immédiatement signalés aux services de santé locaux et d'État. Ces données sont également recueillies par l'Agence fédérale Américaine CDC ^[12].

Le CDC reçoit les déclarations d'IIM selon 2 systèmes de surveillance.

Le premier est une surveillance passive de tous les états américains qui rapportent obligatoirement les cas suspects, probables et confirmés d'IIM au CDC dans les 14 jours par voie électronique au système national de surveillance des maladies à déclaration obligatoire, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)^[137].

Le deuxième système de surveillance est une surveillance active gérée par le système Active Bacterial Core surveillance (ABCs), basée sur la population et sur les analyses de laboratoires par l'intermédiaire du Programme des infections émergentes (PEI). Ce programme de surveillance recueille des données précises concernant la confirmation des cas où *N. meningitidis* a été isolé ou détecté par PCR ainsi que des informations comme les maladies sous-jacentes. Par analyse de ce programme, les données sont utilisées pour suivre les tendances des IIM. Par ailleurs, l'ABCs partage ses locaux avec d'autres projets de recherches en santé publique pour identifier par exemple les facteurs de risque d'une maladie, évaluer l'efficacité des vaccins et même celle des politiques de prévention^[138].

En 2015, le CDC renforce la surveillance des IIM dans le cadre du projet de surveillance des maladies évitables par la vaccination (VPD) Epidemiology and Laboratory Capacity (ELC) et ajuste sa définition de cas pour les cas confirmés^[139].

Cette surveillance renforcée a 3 objectifs principaux :

- Elle recueille les données épidémiologiques précises de haute qualité permettant un suivi des tendances de l'IIM et une identification des facteurs de risque et de leurs conséquences ;
- Elle éclaire et aide à la prise des décisions de santé publique en matière de politiques vaccinales, en facilitant l'élaboration des recommandations et des stratégies de prévention et de contrôle des méningocoques. Elle évalue aussi l'impact des vaccins administrés ;
- Elle recueille les isolats de méningocoques invasifs auprès d'une population large et représentative.

En parallèle, les rapports de données de surveillance des IIM sont publiés en ligne annuellement.

2.2.1.2 Epidémiologie en chiffres

Les chiffres 2019 présentés ci-après sont comparés avec ceux de 2018 et de 2017^[14] [140] [141].

Le rapport épidémiologique annuel, Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, s'inscrit dans le cadre de la surveillance renforcée des IIM et les données supplémentaires sont recueillies auprès de 50 États et de 3 grands départements de santé. En 2019, près de 328 millions d'habitants ont été surveillés. Ce rapport épidémiologique des IIM relate tous les cas d'IIM et fournit des renseignements supplémentaires sur le nombre de cas dans les universités, chez les hommes ayant des relations sexuelles entre eux, chez les sans domicile fixe et chez les patients infectés par le VIH.

Les chiffres 2020 ne sont pas disponibles, mais il est attendu une baisse marquée des IIM en raison des mesures de lutte contre la COVID-19.

Aux Etats-Unis, les éclosions d'IIM sont rares.

2.2.1.2.1 Nombre de cas, évolution du taux d'incidence et létalité

Aux Etats-Unis, depuis 1995, l'incidence des IIM a fortement diminué et le nombre de cas est en baisse constante (Figure 37).

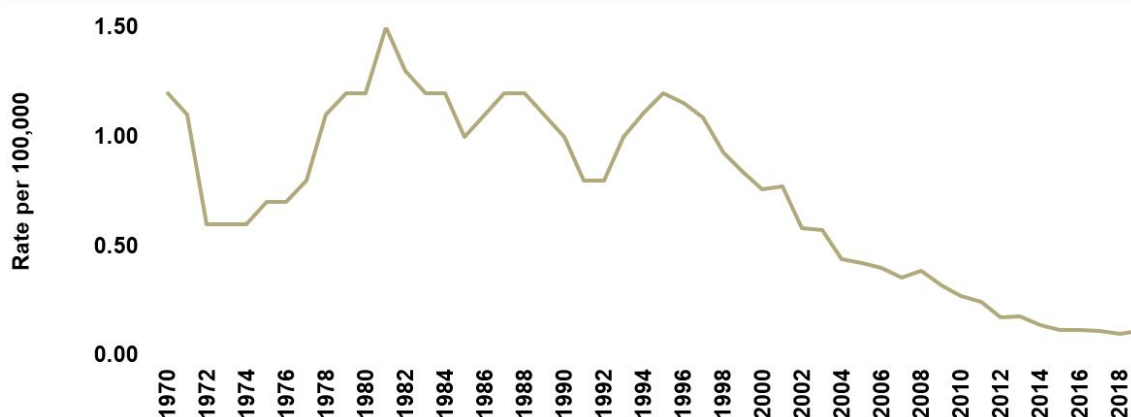


Figure 37 : Evolution de l'incidence des cas d'IIM pour 100 000 habitants par année, Etats-Unis, CDC, 1970-2019^[12]

De 1998 à 2019, l'incidence annuelle a diminué de 88%. Entre 2015 et 2019, l'incidence de l'IIM varie de 0,10 à 0,12 cas pour 100 000 habitants.

En **2017**, 350 cas d'IIM sont enregistrés, avec une incidence de 0,11. Il y a eu 45 décès soit un taux de létalité de 13,1%.

En **2018**, 329 cas d'IIM sont recensés, avec une incidence de 0,10. Il y a eu 39 décès soit un taux de létalité de 12%.

Enfin, en **2019** le nombre de cas reste faible, avec 375 cas signalés et une incidence de 0,11. Il y a eu 35 décès soit un taux de létalité de 9,6%. Il y a eu plus de **7 cas d'IIM par semaine, soit plus d'1 cas par jour !**

Les premières données provisoires de **2020** annoncent 250 cas rapportés avec une incidence de 0,07 dont 10 décès^[142].

L'incidence varie considérablement entre les différents Etats au sein des Etats-Unis (Figure 38).

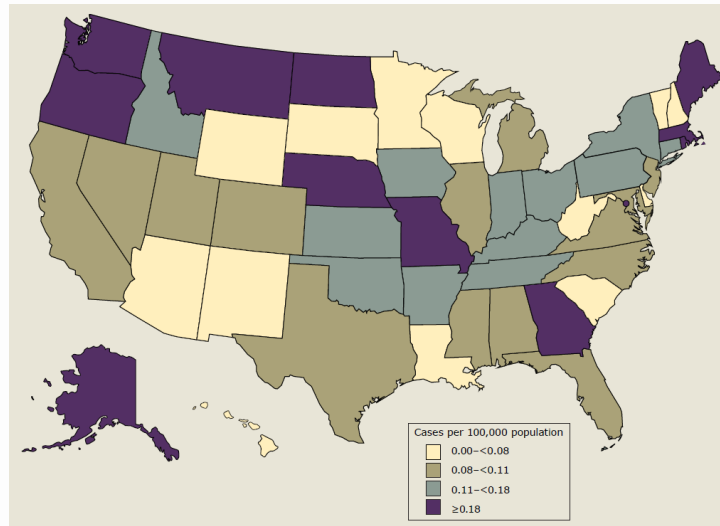


Figure 38 : Incidence de l'IIM pour 100 000 habitants aux Etats-Unis, CDC NNDSS, 2019^[14]

L'incidence des IIM est supérieure ou égale à 0,18 dans les 12 Etats suivants : Alaska, Washington, Oregon, Montana, Dakota du Nord, Nebraska, Missouri, Géorgie, Washington DC, Rhodes Island, Massachussetts et dans le Maine. A l'inverse l'incidence y est très faible dans les 11 Etats suivants : Arizona, nouveau Mexique,

Wyoming, Dakota du Sud, Minnesota, Wisconsin, Louisiane, Caroline du Sud, Virginie de l'Ouest, Delaware, Vermont et au New Hampshire.

Aux États-Unis, la majorité des cas d'IIM est sporadique. Les éclosons représentent environ 5% des cas signalés^[52]. Une écloson est déterminée lorsqu'il y a plus de 2 cas liés au même séroroupe qui se déclarent dans une même structure (école, collège, établissement correctionnel, ...) dans les 3 mois ou bien lorsque l'incidence de l'IIM associée est supérieure à l'incidence généralement observée dans une collectivité^[32].

En 2019, 15 cas sont liés à une écloson soit 4,2% des cas totaux d'IIM.

L'IIM est également saisonnière. Généralement, on observe un nombre élevé de cas chaque année entre la fin de l'hiver et le début du printemps.

Historiquement, l'incidence de l'IIM suit un schéma cyclique avec des pics d'incidence survenant tous les 7 à 10 ans.

En 2019, 77,6% des cas, soit 291 cas d'IIM ont pu être classés selon leurs symptômes. Parmi eux 4 cas (1,4%) présentaient des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements ou des diarrhées et ce en l'absence de signes cliniques typiques du méningisme (céphalée, fièvre, raideur du cou, éruption cutanée).

2.2.1.2.2 Caractéristiques des cas selon l'âge

Aux États-Unis, comme observé généralement, l'incidence la plus élevée est observée chez les nourrissons de moins de 6 mois. Puis, une hausse est observée chez les adolescents et les jeunes adultes de 16 à 23 ans. Enfin, l'incidence diminue et repart à la hausse chez les personnes de plus de 80 ans (Figure 39). Pour rappel, l'incidence est de 0,11 cas pour 100 000 habitants en 2019.

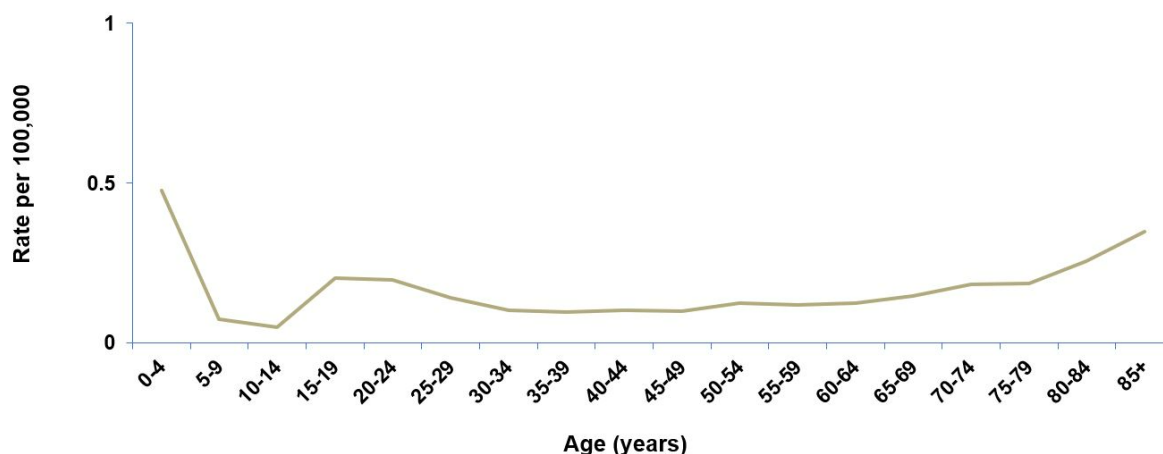


Figure 39 : Evolution de l'incidence d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2010-2019^[12]

En 2019, l'incidence est de 0,82 chez les nourrissons de moins de 1 an (31 cas), de 0,19 chez les 1-4 ans (30 cas), de 0,03 chez les 5-10 ans (7 cas), de 0,04 chez les 11-15 ans (9 cas), de 0,13 chez les 16-23 ans (43 cas), de 0,09 chez les 24-44 ans (80 cas), de 0,10 chez les 45-64 ans (87 cas) et de 0,16 chez les 65 ans et plus (88 cas).

La majorité des cas d'IIM est observée chez les sujets âgés de 24 ans et plus (Figure 40).

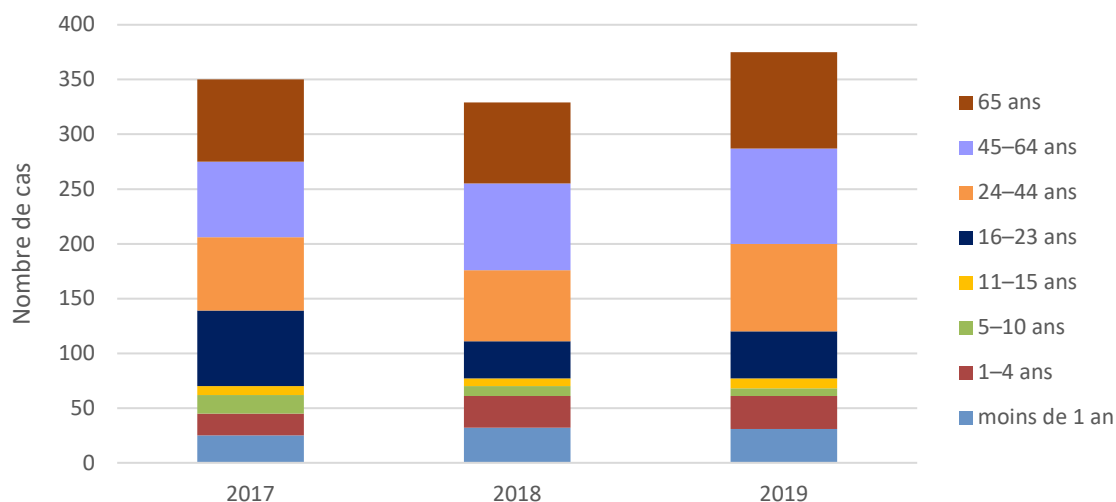


Figure 40 : Nombre de cas d'IIM par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2017-2019^{[14] [140] [141]}

Les taux de létalité sont élevés et varient selon la classe d'âge.

En règle générale, le taux de létalité est généralement plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans, chez les adolescents et chez les personnes âgées.

Sur la période de 2017 à 2019, les taux de létalité évoluent (Figure 41). Les classes d'âge présentant historiquement les taux de létalité les plus élevés (délimitées par les zones en pointillés) se redessinent et en 2019 de nouvelles classes d'âge telles que celles des 5-10 ans et des 16-23 ans émergent.

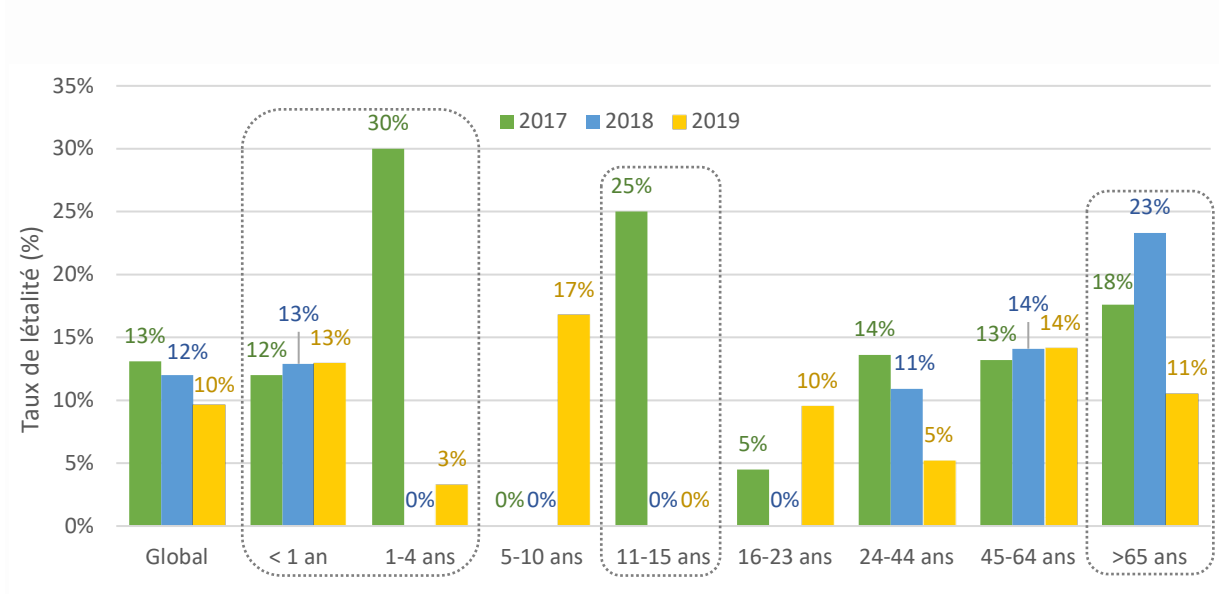


Figure 41 : Répartition des taux de létalité d'IIM par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2017-2019^[14] ^[140] ^[141]

2.2.1.2.3 Evolution par sérotype et par classe d'âge

Depuis le milieu des années 1990, les sérotypes **B**, **C** et **Y** sont à l'origine de la plupart des IIM observées mais le sérotype **B** reste prédominant.

Le sérotype **B** représente environ 40% des cas d'IIM, le sérotype **C** entre 25% à 40%, les sérotypes **Y** et **W** ainsi que les sérotypes non groupables représentent chacun entre 8% à 20% des cas d'IIM (Figure 42) ^[52] ^[32].

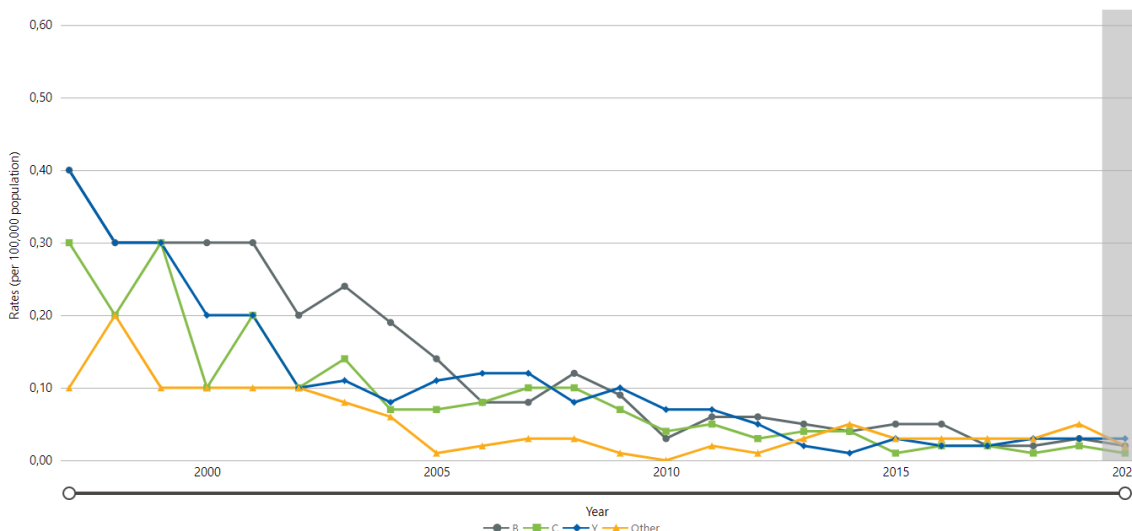


Figure 42 : Répartition des sérogroupes, Etats-Unis, ABCs, 1997-2020^[142]

En **2017**, sur les 350 cas pour lesquels le séroroupe a été identifié, 38,3% des cas sont issus du séroroupe **B** (134 cas), 24,6% du séroroupe **C** (86 cas), 8,9% du séroroupe **Y** (31 cas) et enfin 7,4% du séroroupe **W** (26 cas). Les autres sérogroupes, tels que les sérogroupes **A**, **X**, **Z**, **29E**, ... etc., représentent 10,9% (38 cas). Les sérogroupes les plus fréquents sont **B** et **C**.

En **2018**, sur les 329 cas pour lesquels le séroroupe a été identifié, 36,2% des cas sont issus du séroroupe **B** (119 cas), 27,4% du séroroupe **C** (90 cas), 14,6% du séroroupe **Y** (48 cas) et enfin 5,2% du séroroupe **W** (17 cas). Les autres sérogroupes représentent 8,5% (28 cas).

Enfin, en **2019**, sur les 375 cas pour lesquels le séroroupe a été identifié, 26,6% des cas sont issus du séroroupe **B** (99 cas), 22,6% du séroroupe **C** (85 cas), 18,1% du séroroupe **Y** (68 cas), et enfin 10,6% du séroroupe **W** (40 cas). Les autres sérogroupes représentent 12,3% (46 cas).

En 2019, sur les 68 cas dus au séroroupe **Y**, 83,8% (57 cas) ont pu être caractérisés par le CDC pour déterminer une possible résistance aux antibiotiques administrés. Parmi ceux-ci, 14,0% (8 cas) ont été identifiés résistants à la ciprofloxacine et à la pénicilline et 8,8% (5 cas) résistants uniquement à la pénicilline.

Entre 2017 et 2019, le nombre total de cas a progressé de 7%. La variation du nombre de cas est de -26 % pour le sérotype **B**, -1 % pour le sérotype **C**, +54 % pour le sérotype **W**, +119 % pour le sérotype **Y** et +21% pour les autres sérotypes.

La répartition des cas par sérotype varie selon la classe d'âge et se répète de façon identique de 2010 à 2019 (Figure 43).

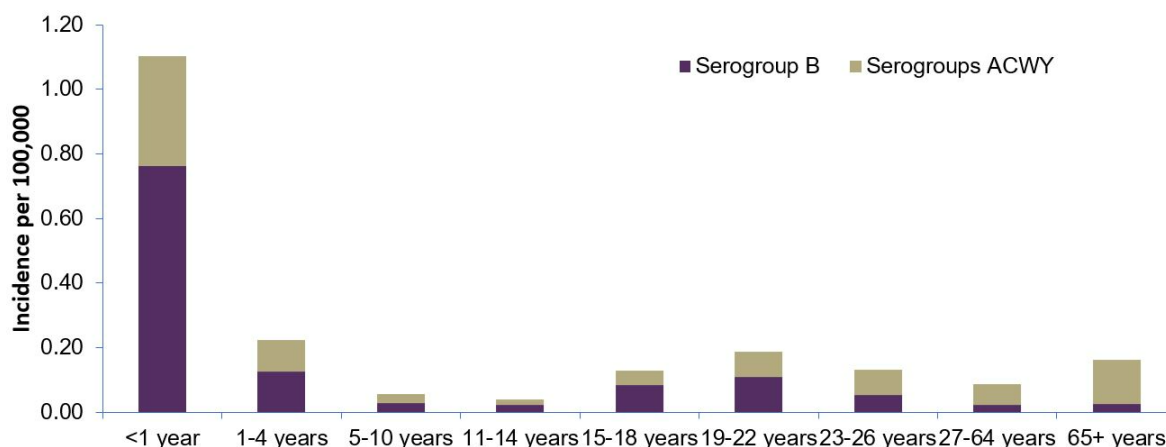


Figure 43 : Incidence d'IIM pour 100 000 habitants due au sérotype B et aux sérotypes A, C, W et Y par classe d'âge, Etats-Unis, CDC, 2010-2019^[12]
 Les autres sérotypes (7%) et les cas non identifiés (14%) sont exclus.

Le sérotype B est prédominant aux Etats-Unis chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 23 ans avec un taux d'incidence d'environ 60%.

Les étudiants de 18 à 23 ans ont 3 fois plus de risque de contracter une IIM **B** que les sujets du même âge n'étant pas étudiants.

Les sérotypes A, C, W et Y sont présents dans toutes les classes d'âge. Après 23 ans, ils le sont davantage et la proportion des cas augmente avec l'âge, causant environ 60% à 65% des cas d'IIM.

Ces sérotypes sont couverts par les vaccins conjugués anti-méningococciques. Ce qui contribue à la baisse de leur incidence^{[52] [32]}.

Le sérotype A qui a été impliqué dans la plupart des grandes épidémies d'IIM au début du 20^e siècle et devenu rare de nos jours aux États-Unis.

Les taux de létalité varient en fonction du sérotype.

On observe qu'aux Etats-Unis ces taux varient chaque année. Chaque sérotype est tour à tour le plus meurtrier (Figure 44).

En 2017, le taux de létalité est très élevé pour le sérotype **C** (21,2%), suivi des sérotypes **B** (12%), **W** (12%) puis du **Y** (6,5%).

En 2018, le sérotype **W** a le taux de létalité le plus élevé (23,5%), suivi du sérotype **C** (14,8%) et de très près par le sérotype **Y** (14,6%) puis par le sérotype **B** (7,6%).

Enfin en 2019, les autres sérotypes et les non groupables ont les taux de létalité les plus élevés (respectivement 13,9% et 13,5%), suivis du sérotype **Y** (11,8%), puis des sérotypes **C** (9,6%), **W** (7,7%) et **B** (6,1%).

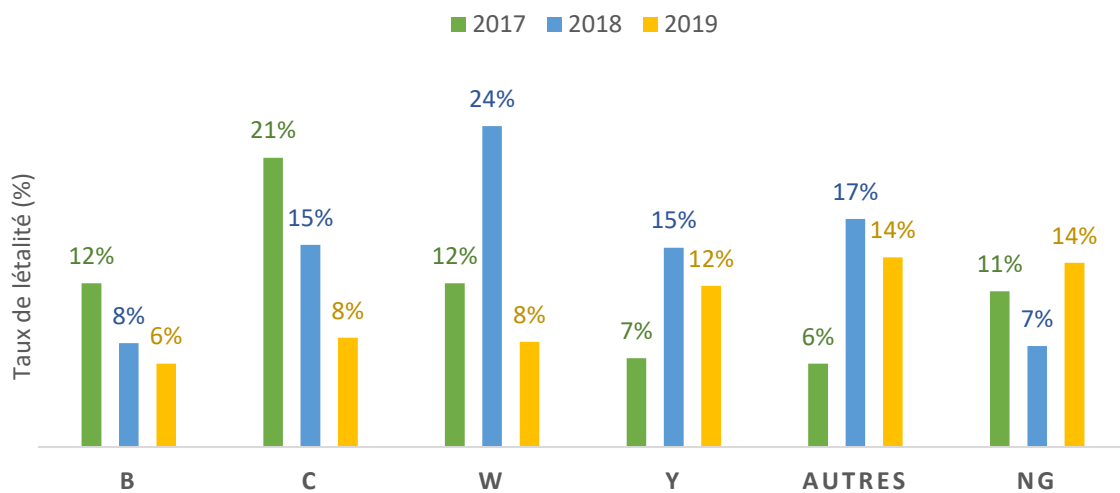


Figure 44 : Taux de létalité des IIM par sérotype, Etats-Unis, CDC, 2017-2019^[14] ^[140] ^[141]

NG = Non Groupables

Les taux de létalité associés aux sérotypes **C**, **W** et **Y**, bien qu'ils ne représentent pas la majorité des cas, sont élevés et bien supérieurs à celui observé pour le sérotype **B** alors que l'IIM **B** est majoritaire aux Etats-Unis.

Bien que ces taux évoluent, les taux de létalité des autres sérotypes et des non groupables sont parfois supérieurs à ceux des sérotypes identifiés aux Etats-Unis.

On se reportera à l'Annexe n°2 pour les tableaux d'épidémiologie aux Etats-Unis sur 3 ans (nombre de cas, taux d'incidence, nombre de décès et taux de létalité par séro groupe).

Au cours de la période 2010 à 2018, de nombreuses éclosions d'IIM **C** et **B** ont eu lieu aux Etats-Unis.

Les éclosions d'IIM **C** se sont déclarées chez les HRSH, mais aussi dans d'autres collectivités, comme les populations en situation d'itinérance et dans les établissements pénitentiaires.

Environ une dizaine d'éclosions d'IIM **B** a été signalée sur les campus universitaires, faisant 39 cas et 2 décès. On compte entre 2 à 9 cas en moyenne par éclosion. Bien que des campagnes de vaccination de masse Men**B** soient mises en place, les faibles taux de couverture vaccinale laissent craindre des risques d'apparition de nouveaux cas chez les étudiants non vaccinés. Par ailleurs, cette vaccination n'a aucun effet sur le portage du méningocoque de séro groupe **B** et ne permet donc pas une immunité de groupe.

Même si globalement l'incidence des IIM est faible aux États-Unis, les étudiants restent très exposés aux IIM **B** depuis quelques années. Pourtant, la vaccination Men**B** n'est pas systématiquement recommandée pour cette population^{[52] [32]}.

2.2.2 Recommandations et obligations vaccinales contre les IIM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) définit les programmes de vaccination. En ce qui concerne les IIM, le programme cible exclusivement les adolescents.

L'ACIP recommande la vaccination systématique avec un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** pour tous les adolescents âgés de 11 à 12 ans, avec une dose de rappel à 16 ans. Une vaccination de rattrapage peut également être effectuée jusqu'à 18 ans (Figure 45)^[143].

Par ailleurs, les adolescents et les jeunes adultes de 16 à 23 ans peuvent également recevoir un vaccin MenB, en 2 doses, sur la base d'une prise de décision clinique partagée, l'âge conseillé se situant entre 16 et 18 ans. Cette vaccination leur permet de bénéficier d'une protection contre les IIM causées par la plupart des souches du sérotype B au plus proche des âges à risque où le taux de portage est le plus élevé. Toutes les injections MenB doivent être effectuées avec le vaccin d'un même laboratoire^[144].

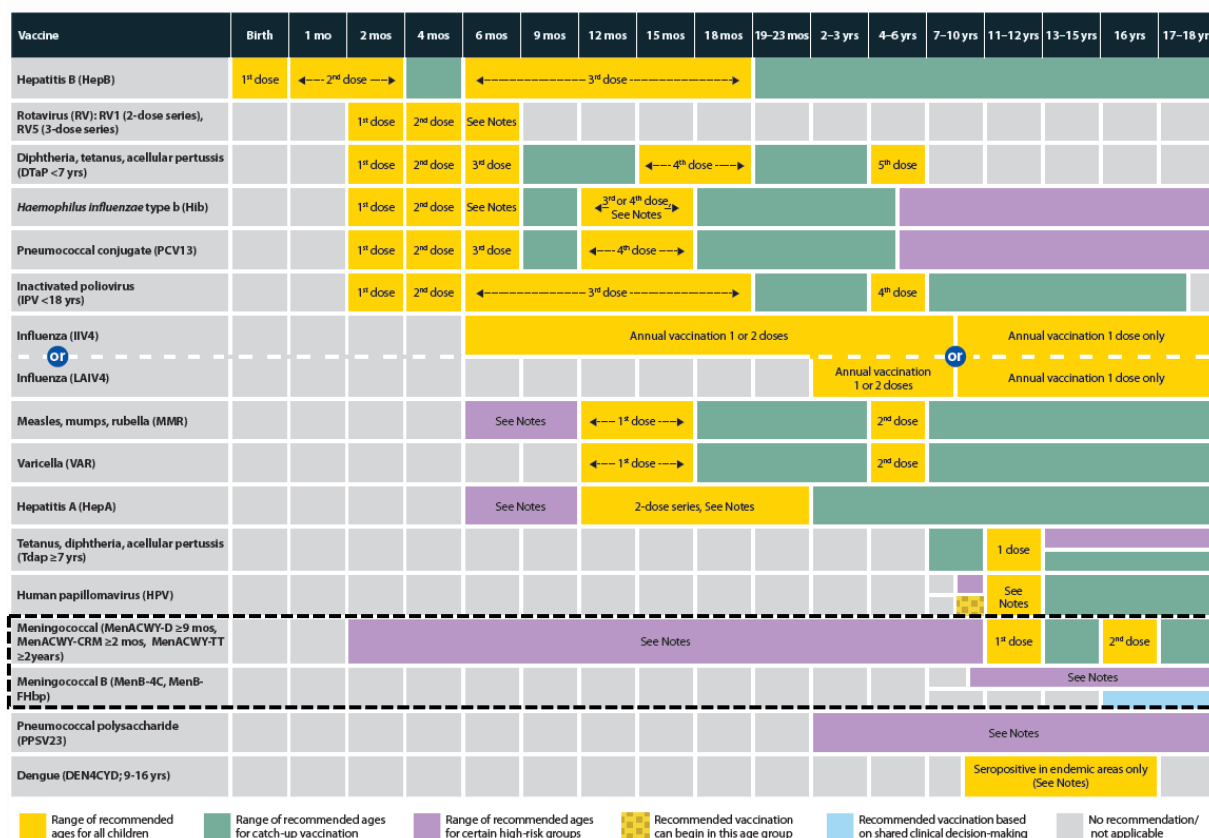


Figure 45 : Calendrier vaccinal, Etats-Unis, CDC, 2022^[145]

L'ACIP recommande également la vaccination systématique avec MenACWY pour les sujets de plus de 2 mois à risque accru d'IIM dues aux sérotypes A, C, W ou Y. Dès 2020, l'ACIP recommande la vaccination systématique avec MenB uniquement chez les enfants et les adolescents de plus de 10 ans à risque accru d'IIM B. Le schéma posologique varie selon l'âge, l'indication et la marque du vaccin. L'intervalle pour la dose de rappel diffère aussi selon l'âge au moment de la primovaccination.

Ces recommandations concernent :

- Les personnes atteintes de certaines affections médicales. Il s'agit de celles présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, celles ayant une déficience ou une carence en composant du complément (C5-C9, properdine, facteur H, facteur D). Et enfin, celles qui reçoivent un inhibiteur du complément ou qui sont infectées par le VIH ;
- Les microbiologistes exposés régulièrement à des isolats de *N. meningitidis* ;
- Les personnes exposées à un risque accru lors d'écllosion d'IIM (ex. dans des milieux communautaires, et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HRSH)) ;
- Les personnes qui voyagent ou qui résident dans des zones où la méningococcie est hyperendémique ou endémique (ex. dans la ceinture africaine de la méningite ou en Arabie saoudite lors des pèlerinages annuels du Hajj et de l'Umrah) ;
- Les étudiants de première année universitaire non vaccinés ou incomplètement vaccinés vivant dans des résidences universitaires ;
- Les recrues militaires.

En parallèle, l'ACIP recommande des doses de rappel avec Men**ACWY** et Men**B** pour les personnes précédemment vaccinées qui sont ou qui deviennent à risque accru d'IIM.

Afin d'accéder aux études supérieures, de nombreuses universités exigent des nouveaux inscrits une preuve de vaccination avec un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY**. Celui-ci, tel un passeport, a une durée de validité de 5 ans^[146]. Parfois, elles exigent également une preuve de vaccination avec un vaccin Men**B**^[147].

En 2005, la vaccination systématique avec un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** a été introduite chez tous les adolescents âgés de 11 à 12 ans. Mais en raison de la diminution progressive de l'efficacité vaccinale Men**ACWY**, une dose de rappel a été ajoutée en 2010 à l'âge de 16 ans.

Depuis la mise en œuvre de ce programme de vaccination en 2 doses chez les adolescents, on constate une diminution de l'incidence des IIM de sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y** dans cette population. Le taux de couverture vaccinale chez les adolescents

évolue (Figure 46). En 2020, ce taux est d'environ 85% pour au moins 1 dose et diminue à environ 44% pour la 2^{ème} dose^[143].

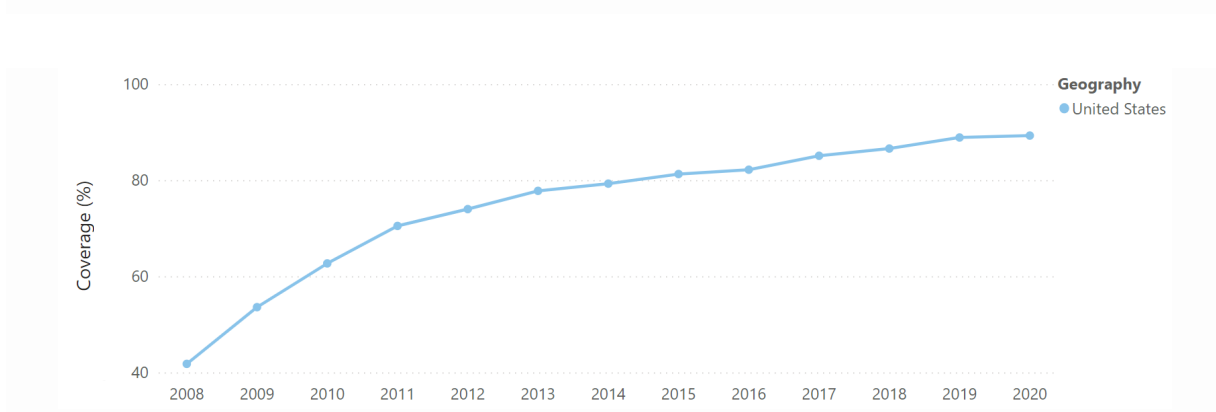


Figure 46 : Evolution du taux de couverture vaccinale pour 1 dose de MenACWY chez les adolescents de 13-17 ans, CDC, Enquête nationale sur la vaccination des adolescents (NIS-Teen), 2008-2020^[148]

Aux Etats-Unis, 5 vaccins sont homologués et disponibles, dont 3 conjugués quadrivalents MenACWY et 2 protéiques MenB^[143].

- Menveo[®] (vaccin conjugué aux CRM contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active des nourrissons à partir de 2 mois, des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- Menactra[®] (vaccin conjugué à la toxine diphtérique contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 9 mois contre l'IIM causée par *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- MenQuadfi[®] (vaccin conjugué à la toxine tétanique contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 2 ans contre l'IIM causée par *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- Bexsero[®] (vaccin à protéines de surface du groupe **B**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 10 ans contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **B**.
- Trumenba[®] (vaccin à protéines de surface du groupe **B**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 10 ans contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **B**.

2 autres vaccins ont été retirés du marché américain :

- Menomune® (vaccin polysaccharidique contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 2 ans contre l'IIM causée par *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- MenHibrix® (vaccin conjugué à la toxine tétanique combiné à l'*Haemophilus influenzae* de type b et au méningocoque de groupes **C** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 6 semaines à 18 mois contre *Haemophilus influenzae* de type b et l'IIM causée par *N. meningitidis* des groupes **C** et **Y**.

Les États-Unis sont également confrontés à des mouvements antivaccins qui ont un impact important sur la perception de la vaccination, tous vaccins confondus, par la population américaine. Ils contribuent à entraver l'obtention d'une couverture vaccinale plus large. En effet, ces mouvements alimentent la peur des vaccins et incitent un nombre croissant de parents à refuser de faire vacciner leurs enfants.

Cette peur peut trouver son origine dans le manque général d'information et de sensibilisation aux maladies et à leurs séquelles. Il y a une indifférence à la vaccination y compris celle protégeant contre les différents sérogroupes d'IIM^[149].

2.3 Europe

En Europe, les IIM sont fréquentes.

L'agence de l'Union européenne (ECDC) assure depuis 1999 la coordination de la surveillance des IIM en Europe et rassemble les données épidémiologiques des 27 États membres de l'Union européenne (UE) et des 3 pays de l'Espace économique européen (EEE).

L'ECDC a 3 principales actions.

- Il évalue les risques et les menaces des maladies infectieuses, en rédigeant des rapports. Il identifie les potentielles menaces et épidémies et il en évalue les risques pour l'Europe. Il propose et prépare des solutions face à ces menaces.
- Il oriente et donne des recommandations et il fournit des lignes directrices pour aider les politiques de santé publique à faire évoluer leurs pratiques sur les

maladies infectieuses. Il met à disposition des pays des états membres de l'UE et de l'EEE des évaluations et des avis d'experts de l'ECDC.

- Enfin il surveille et communique, en analysant des données et tendances épidémiologiques des maladies infectieuses sous surveillance au sein de l'UE.

2.3.1 Épidémiologie en Europe

Tous les États membres de l'UE et de l'EEE appliquent la définition de cas fixée par l'UE pour les cas confirmés d'IIM ou une définition de cas compatible (décision d'exécution 2012/506/UE de la Commission du 8 août 2012 du Parlement européen et du Conseil).

L'année 2020 a été marquée par une diminution très importante de l'incidence des IIM due à la gestion de la pandémie mondiale de la COVID-19 (confinements et moyens de lutte type distanciation sociale, gestes barrières, port du masque tout au long de cette année).

2.3.1.1 Systèmes de surveillance

En Europe, 15 pays sont classés comme zone endémique modérée et 18 comme faible. Une bonne surveillance existe pour la plupart des pays européens, à l'exception des pays de la région orientale.

Dans les 27 pays de l'Union européenne (UE) et les 3 pays de l'Espace économique européen (EEE), l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège, l'IIM est à déclaration obligatoire. La majorité des États membres ont un système de surveillance actif complet avec le suivi des couvertures vaccinales. La Belgique a un système de surveillance sentinelle. Les données sont recueillies au niveau national par les différentes agences de santé publique.

Au niveau européen depuis 2005, une centralisation des données est exécutée par l'agence de l'Union européenne l'ECDC^[11].

Le système européen de surveillance (TESSy pour The European Surveillance System) est un système de collecte, d'analyse et de diffusion de données appliqué aux maladies transmissibles, telles que les IIM, qui permet d'avoir un aperçu de la situation épidémiologique et des problèmes de santé connexes.

Chaque année, les États membres de l'UE et de l'EEE alimentent électroniquement leurs données de surveillance nationale des maladies infectieuses au système TESSy.

Le rapport annuel épidémiologique et de surveillance des IIM de 2018 de l'ECDC, a été consolidé à partir des données envoyées en fin d'année précédente par les États membres de l'UE et de l'EEE. Au sein de l'Europe, la majorité de ces États membres ont harmonisé la définition de cas confirmé leur permettant ainsi de comparer les données entre elles.

Sur le site web de l'ECDC, d'autres données complémentaires sur l'IIM sont accessibles sur l'Atlas de surveillance pour la méningococcie^[150].

Depuis 2014, l'ECDC publie un rapport épidémiologique annuel de surveillance des IIM. Celui-ci diffuse des données épidémiologiques complètes pouvant soutenir les prises de décisions au niveau national. Ce document est généralement à destination des professionnels de santé et des décideurs politiques^[151].

Par ailleurs, l'ECDC est impliqué dans la réalisation de programmes d'Evaluation Externe de la Qualité (EQA), également appelés tests de compétence en laboratoire. L'ECDC envoie aux laboratoires des échantillons ou des isolats bactériens pour la réalisation des tests en laboratoire selon leurs propres méthodes utilisées en routine ou de référence. Ces programmes EQA permettent de mieux connaître les différentes méthodes de caractérisation et de typage ainsi que leur précision dans la détection du méningocoque. De plus, les tests de sensibilité aux antimicrobiens évaluent la sensibilité des méthodes d'analyses à identifier de nouveaux modèles de résistance^[152].

2.3.1.2 Epidémiologie en chiffres

Les chiffres 2020 présentés ci-après sont comparés avec ceux de 2019 et de 2018^[153] [153].

Après une baisse marquée des IIM en 2020 et en raison du maintien des mesures de lutte contre la COVID-19, l'évolution future reste très incertaine. En comparaison à 2019, le nombre de cas a été divisé par plus de deux.

En Europe, les éclosions d'IIM sont rares.

2.3.1.2.1 Nombre de cas, évolution du taux d'incidence et létalité

L'épidémiologie est similaire entre les différents pays qui composent l'UE, et semblable à celle de la France.

Depuis 1999, le nombre de cas d'IIM est en constante diminution (Figure 47).

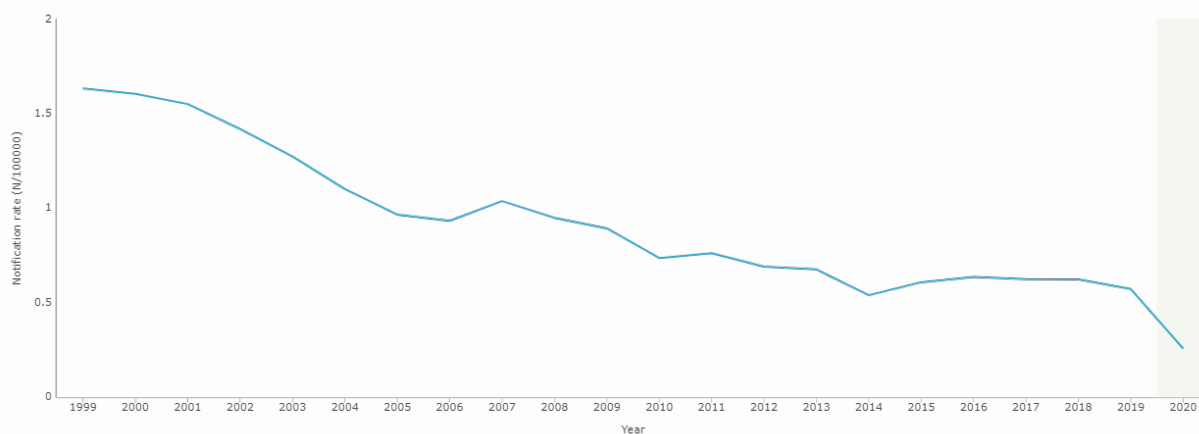


Figure 47 : Evolution des taux d'incidence d'IIM pour 100 000 habitants, ECDC, 1999-2020^[153]

De 1999 à 2020, plus de 95 800 cas d'IIM ont été rapportés. Depuis les années 1999, il y a eu 3 baisses significatives, en 2005 avec 4499 cas, en 2014 avec 2763 cas et en 2020 avec seulement 1163 cas rapportés. En 2020, l'incidence globale des IIM est historiquement basse.

En **2018**, 3 316 cas confirmés d'IIM sont enregistrés par l'ECDC. L'incidence est de 0,62 cas pour 100 000 habitants, ce taux est similaire à ceux des années précédentes et est en légère augmentation par rapport à 2015. Il y a eu 324 décès soit un taux de létalité de 11,6%.

En **2019**, 2 968 cas signalés sont recensés par l'ECDC, avec une incidence de 0,57 cas pour 100 000 habitants. Il y a eu 294 décès soit un taux de létalité de 11,5%. Enfin en **2020**, 1 163 cas sont signalés avec une incidence de 0,27 cas pour 100 000 habitants. Il y a eu 94 décès soit un taux de létalité de 9,3%.

Par comparaison, en 2019, il y a eu plus de **57 cas d'IIM par semaine en Europe**, soit plus de **8 cas par jour** ! Malgré les différentes mesures de lutte contre la COVID-19 en 2020, il y a eu plus de **22 cas d'IIM par semaine**, soit plus de **3 cas par jour** !

L'incidence varie considérablement d'un pays à un autre (Figure 48).

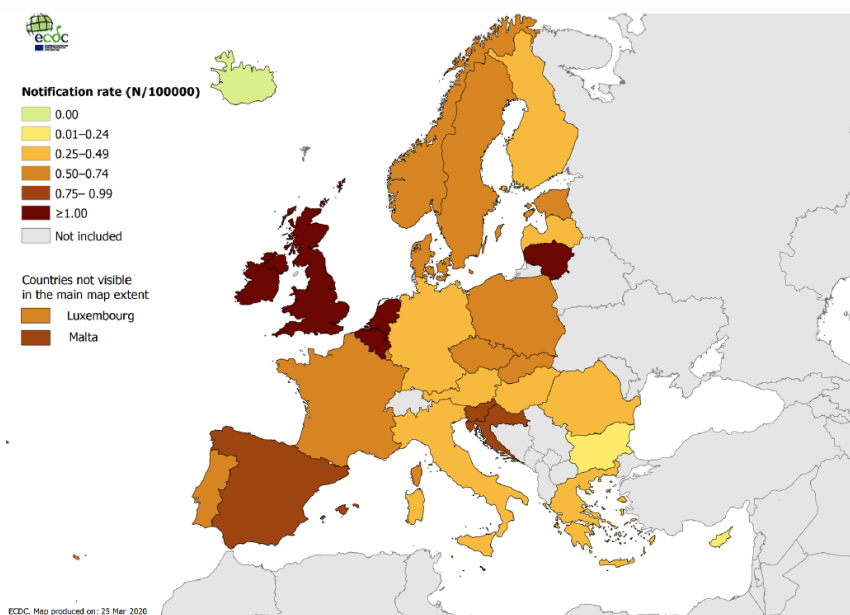


Figure 48 : Incidence d'IIM pour 100 000 habitants par pays européens, UE/EEE, ECDC, 2018 ^[13]

En **2018**, les incidences les plus élevées sont observées en Irlande (1,82), aux Pays-Bas (1,2), au Royaume-Uni (1,16), en Lituanie (1,1) et en Belgique (1,02).

En **2019**, les incidences les plus élevées sont observées à Malte (6,69), en Irlande (1,37), en Lituanie (1,15), en Belgique (0,93) et aux Pays-Bas (0,92).

En **2020**, les incidences les plus élevées sont observées à Malte (3,3), au Luxembourg (0,64), en Belgique (0,48), en Espagne (0,45) et en Slovaquie (0,42).

En 2018, 65% des cas confirmés d'Europe le sont au Royaume-Uni, en France, en Espagne, en Allemagne et aux Pays-Bas.

En 2019, 57% des cas confirmés le sont au Royaume-Uni, en France, en Espagne et en Allemagne.

Enfin en 2020, 48% des cas confirmés le sont en France, en Espagne et en Allemagne.

En **2018**, la saisonnalité du nombre de cas d'IIM suit une tendance similaire à celle des années précédentes. Pendant l'hiver, le nombre de cas d'IIM est le plus important alors qu'en été il est le plus faible (Figure 49).

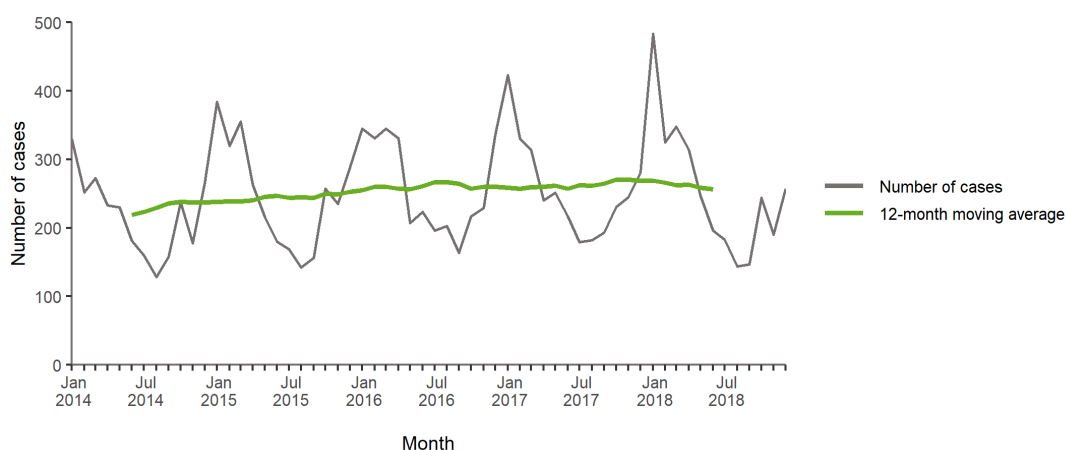


Figure 49 : Répartition des cas confirmés d'IIM par mois, ECDC, 2014-2018^[13]

Au cours de la période de 2014 à 2018, le nombre de cas confirmés d'IIM a légèrement augmenté. En 2018, un pic en janvier a été observé avec environ 490 cas, contre environ 150 cas en août.

En 2018, 1 908 cas d'IIM soit 51% des cas de cette année ont pu être classés selon leur présentation clinique. Les formes cliniques de méningite ou de méningite et septicémie ont été signalées dans 1 015 cas d'IIM (53%), de septicémie seule dans 694 cas (37%), de pneumonie méningococcique dans 25 cas (1%) et les autres manifestations dans 174 cas (9%).

2.3.1.2.2 Caractéristiques des cas selon l'âge

En 2018, le sexe ratio H/F des cas déclarés est de 1,1. Les taux les plus élevés chez les garçons sont observés chez les moins de 15 ans alors que chez les femmes ils sont rapportés chez les adultes de 50 ans et plus.

L'incidence de l'IIM varie avec l'âge. En Europe, l'incidence la plus élevée est observée chez les nourrissons de moins d'1 an et chez les jeunes enfants de 1 à 4 ans. Dans la majorité des États membres de l'UE et de l'EEE, la classe d'âge des nourrissons est le groupe d'âge le plus touché par les IIM. L'incidence par pays varie de 0 à 22,88 cas pour 100 000 habitants.

Un deuxième pic est observé chez les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans. Enfin, l'incidence réaugmente chez les personnes de 65 ans et plus. Mais la majorité des cas d'IIM est observée chez les moins de 24 ans.

En 2020, l'incidence la plus élevée est observée chez les nourrissons de moins d'1 an (Figure 50)

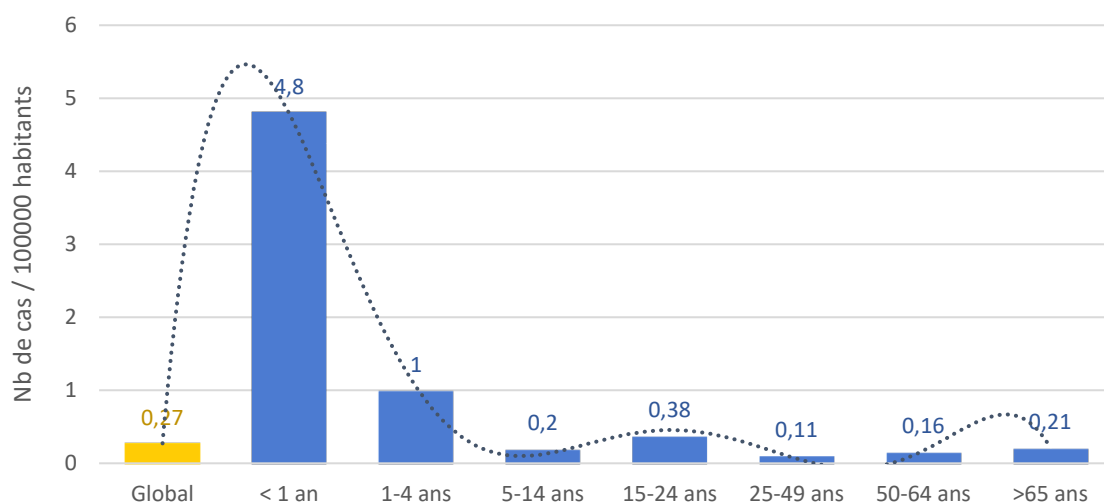


Figure 50 : Répartition de l'incidence des cas confirmés d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge, ECDC, 2020^[153]

En 2020, l'incidence pour 100 000 personnes est de 4,8 chez les moins de 1 an, de 1 chez les 1 à 4 ans, de 0,2 chez les 5 à 14 ans et de 0,38 chez les 15-24 ans.

En règle générale, le taux de létalité est généralement plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans, chez les adolescents et chez les personnes âgées.

Ainsi en 2020, le taux de létalité est plus élevé chez les personnes âgées de 65 ans et plus (30,9%), suivi de la classe d'âge des nourrissons de moins d'1 an (16%) (Figure 51). Pour rappel, le taux global de létalité est de 9,3% en 2020.

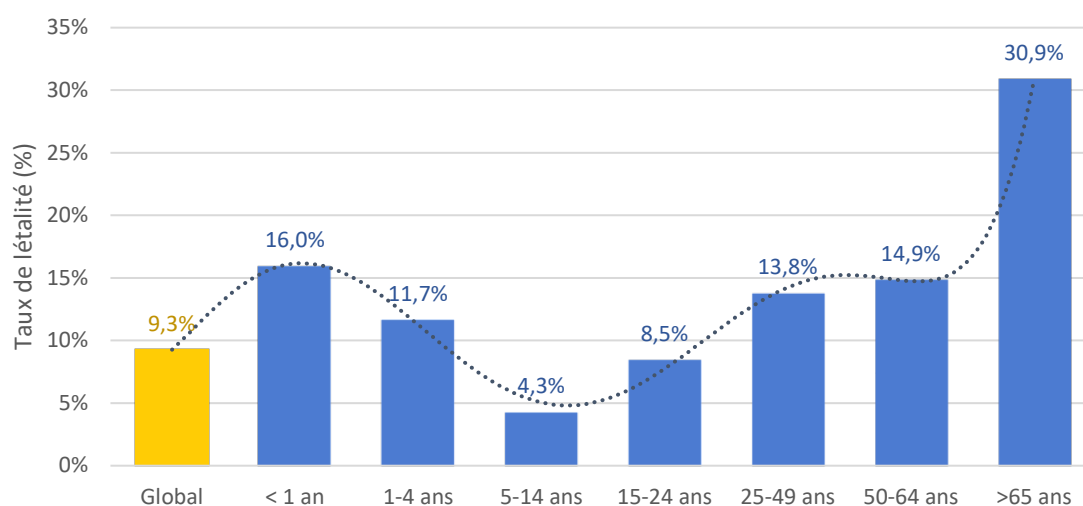


Figure 51 : Répartition des taux de létalité d'IIM par classe d'âge, ECDC, 2020^[153]

2.3.1.2.3 Evolution par sérotype, par classe d'âge et par pays

En Europe, les sérotypes **B** et **C** sont les sérotypes les plus rencontrés, mais il y a une augmentation constante du sérotype **W** depuis 2011 et du sérotype **Y** depuis 2012.

Depuis 1999, le sérotype **B** reste prédominant en Europe et représente entre 50% et 80% des cas cumulés, le sérotype **C** entre 15% et 35%, le sérotype **W** entre 1% et 20% et enfin le sérotype **Y** entre 1% et 15% (Figure 52).

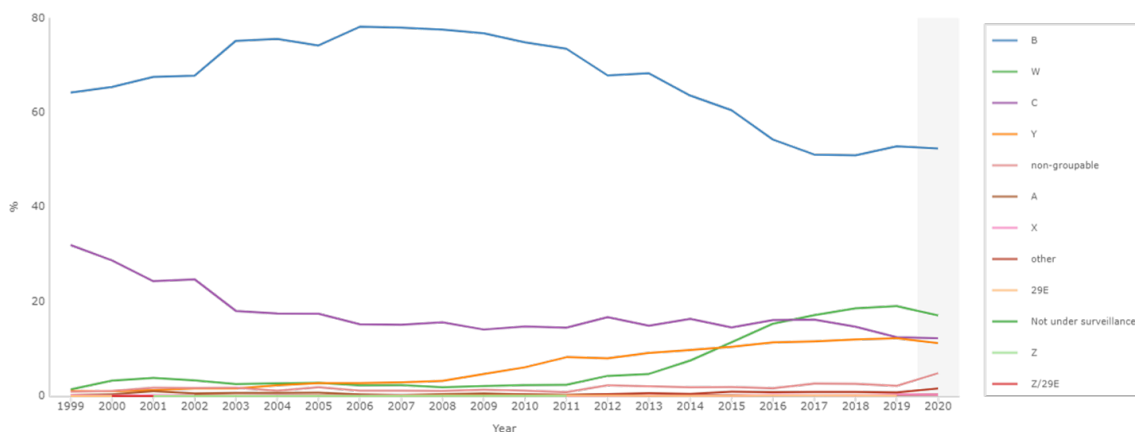


Figure 52 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype et par année en Europe, ECDC, 1999-2020^[153]

Les sérotypes **W** et **Y** sont en constante augmentation et les sérotypes **B** et **C** sont en diminution.

En 2016, le sérotype **W** devient le deuxième sérotype le plus répandu après le **B**. En 2019, le sérotype **Y** était aussi répandu que le sérotype **C** (Figure 53).

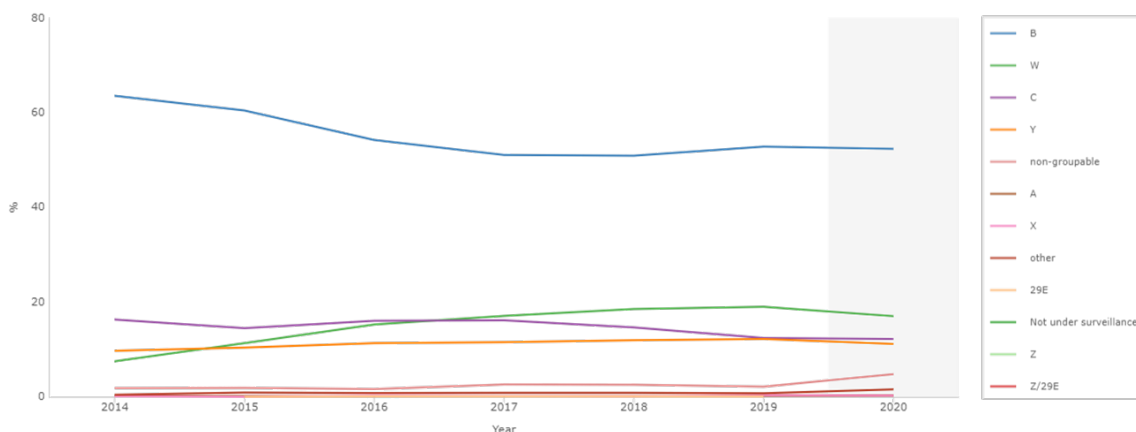


Figure 53 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype et par année en Europe, ECDC, 2014-2020^[153]

Sur la période de 2014 à 2020, les sérotypes **W** et **Y** sont en augmentation tandis que les sérotypes **B** et **C** se sont stabilisés.

En **2018**, sur les 3 025 cas pour lesquels le sérotype a été identifié (93% des cas), 50,9% des cas sont issus du sérotype **B** (1539 cas), 18,6% du sérotype **W** (561 cas), 14,7% du sérotype **C** (444 cas) et enfin 12% du sérotype **Y** (362 cas).

Les autres sérogroupes, tels que les sérogroupes **A**, **X**, **Z**, **29E**, ... etc. et les non groupables, représentent 4% (114 cas). Les sérogroupes les plus fréquents sont **B** et **W**.

En **2019**, sur les 2 969 cas pour lesquels le sérotype a été identifié, 52,9% des cas sont issus du sérotype **B** (1 422 cas), 19% du sérotype **W** (512 cas), 12,5% du sérotype **C** (335 cas) et enfin 12,2% du sérotype **Y** (329 cas). Les autres sérogroupes représentent 3,4% (370 cas).

Enfin, en **2020**, sur les 1 163 cas pour lesquels le sérotype a été identifié, 52,4% des cas sont issus du sérotype **B** (519 cas), 17,1% du sérotype **W** (169 cas), 12,2% du sérotype **C** (121 cas) et enfin 11,2% du sérotype **Y** (111 cas). Les autres sérogroupes représentent 7,1% (243 cas).

Entre 2019 et 2020, les diminutions du nombre de cas sont de 64 % pour le sérotype **B**, 67% pour le sérotype **W**, 64% pour le sérotype **C** et 66% pour le sérotype **Y**.

Par ailleurs, la proportion des cas d'IIM **B** est inférieure au seuil de 60% depuis 2016. Par rapport à 2019, la proportion d'IIM **B** a légèrement augmenté et celles des IIM **C**, **W** et **Y** se stabilisent (Figure 54).

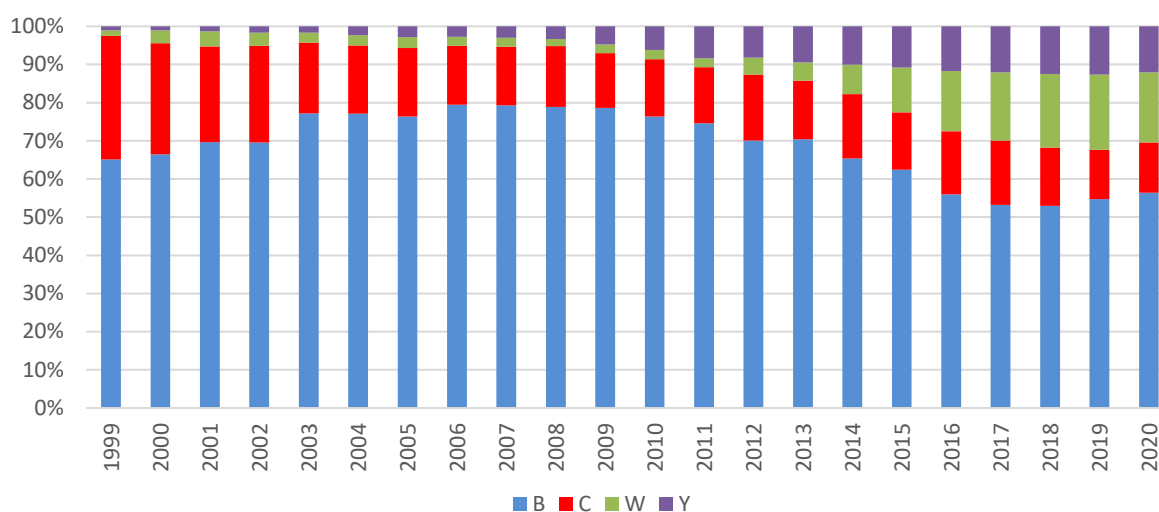


Figure 54 : Proportion de cas d'IIM par sérotype Europe, ECDC, 1999-2020^[153]

Les différents sérogroupes ont des incidences variables en fonction de l'âge. La distribution des sérogroupes varie d'une classe d'âge à l'autre mais reste similaire d'une année sur l'autre. Les 3 principaux sérogroupes responsables des IIM chez les sujets jeunes sont le **B**, le **W** et le **C** (Figure 55).

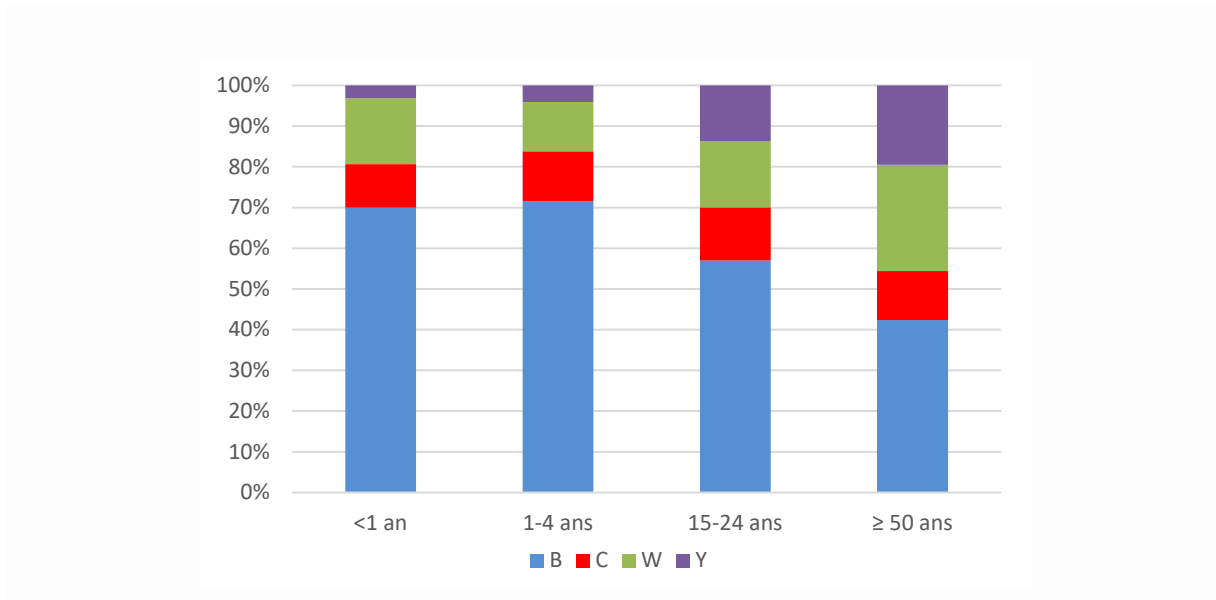


Figure 55 : Distribution des sérogroupes d'IIM par classe d'âge, Europe, ECDC, 2020^[153]

Le sérogroupe B est prédominant en Europe chez les jeunes enfants de moins de 5 ans avec un taux d'incidence le plus élevé, soit 55%. Mais il reste majoritaire dans toutes les classes d'âge de moins de 50 ans. Après 50 ans, les sérogroupes **C**, **W** et **Y** représentent plus de 60% des cas.

Le sérogroupe C est présent dans l'ensemble des classes d'âge et reste stable, environ 10% des cas. La vaccination systématique contre l'IIM **C** a contribué à la baisse de ce sérogroupe.

Le sérogroupe W est présent dans toutes les classes d'âge et représente entre 9% et 21% des cas. Chez les jeunes enfants, en particulier chez les nourrissons de moins de 1 an, le sérogroupe **W** représente 13% des cas, plus que le sérogroupe **C**. Chez les personnes âgées de 50 ans et plus il est davantage présent, causant 21% des cas d'IIM.

En 2020, le nombre de cas a fortement diminué avec 169 cas contre 512 cas en 2019.

Enfin le sérotype **Y**, est lui aussi présent dans toutes les classes d'âge, mais il y est davantage à partir de 15 ans et la proportion des cas augmente avec l'âge. Chez les personnes âgées de 50 ans et plus il représente 16% des cas d'IIM.

Les taux de létalité varient en fonction du sérotype.

On observe qu'en Europe, les sérotypes **W**, **C** et **Y** sont les plus meurtriers (Figure 56).

En 2017, les taux de létalité sont les plus élevés pour les sérotypes **C** (15%) et **W** (14%), suivis du sérotype **Y** (8%) et du sérotype **B** (7%).

En 2018, le sérotype **W** a le taux de létalité le plus élevé (19%), puis le sérotype **C** (16%) et suivi des sérotypes **Y** (8%) et **B** (8%).

Depuis 2018, en Europe, le sérotype **W** est associé au plus haut taux de létalité.

En 2019, le sérotype **W** a le taux de létalité le plus élevé (16%), puis le sérotype **C** (14%) et suivi des sérotypes **Y** (11%) et **B** (9%).

Enfin, en 2020, le sérotype **W** continue d'être le sérotype avec le taux de létalité le plus élevé (16%), puis le sérotype **C** (10%) et suivi des sérotypes **Y** (9%) et **B** (8%).

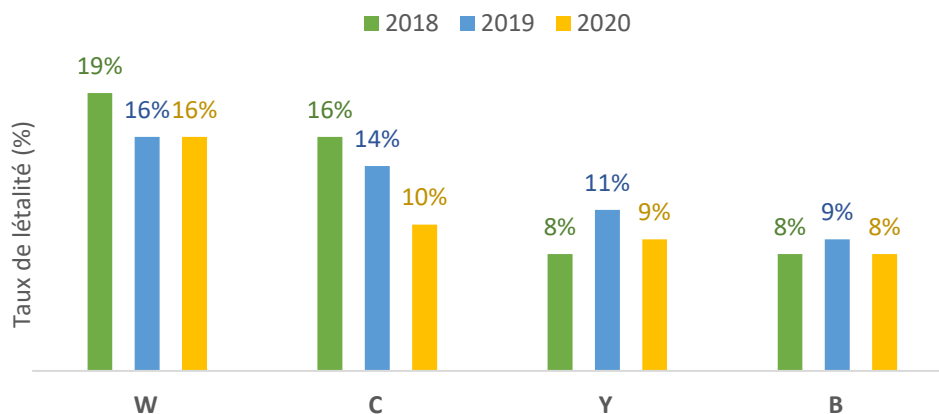


Figure 56 : Taux de létalité des IIM par sérotype Europe, ECDC, 2018-2020^[153]

Bien qu'il ne représente pas la majorité des cas, le taux de létalité associé au sérotype **W** est le plus élevé avec 16% et bien supérieur à celui observé pour les autres sérotypes. Même si l'IIM de sérotype **B** est majoritaire en Europe, son

taux de létalité reste le plus faible en comparaison avec les autres sérogroupes. Bien que ces taux évoluent, le taux de létalité du séro groupe **Y** reste supérieur à celui observé pour le séro groupe **B**.

On se reportera à l'Annexe n°3 pour les tableaux d'épidémiologie de l'Europe sur 3 ans (nombre de cas, taux d'incidence, nombre de décès et taux de létalité par séro groupe).

Prenons l'exemple des 9 pays de l'UE à forte occurrence d'IIM, que sont la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas, l'Autriche, la Belgique et le Portugal. La répartition des différents sérogroupes observée dans l'ensemble des pays de l'UE est similaire à celle observée dans les 9 territoires nationaux sélectionnés, malgré quelques spécificités (Figure 57).

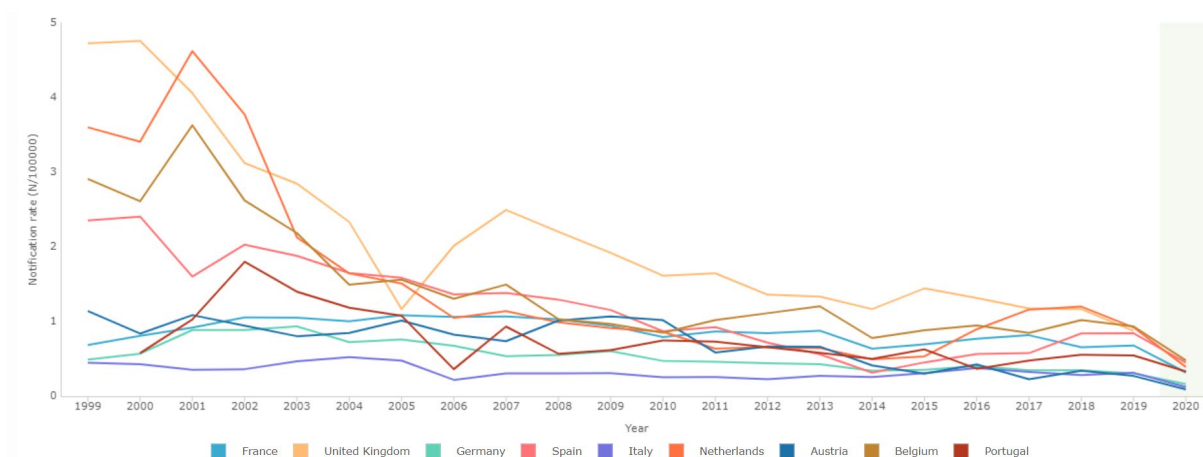


Figure 57 : Évolution de l'incidence d'IIM pour 100 000 habitants parmi 9 pays de l'UE, ECDC, 1999-2020^[153]

Ces 9 pays sont relativement comparables.

Au cours de la période 2014-2019, en Espagne et au Pays-Bas, il y a eu une augmentation marquée de l'incidence.

Selon les cas confirmés cumulés des 9 principaux pays à forte occurrence d'IIM sur 8 ans, on retrouve systématiquement 5 pays de l'UE où l'épidémiologie est mal maîtrisée. Ces derniers sont le Royaume-Uni, la France, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie (Figure 58).

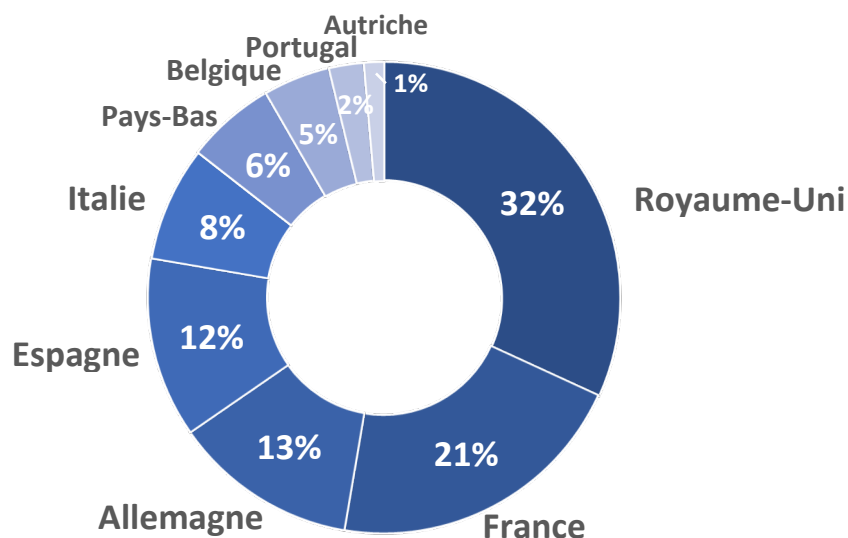


Figure 58 : Répartition du nombre de cas confirmés cumulés d'IIM dans 9 pays de l'UE, ECDC, 2013-2020^[153]

Le Royaume-Uni ressort comme le pays avec le plus fort nombre de cas confirmés d'IIM (32%) suivi de la France (21%), puis de l'Allemagne (13%).

En **2018**, le Royaume-Uni est le 1^{er} pays européen en nombre de décès (54 décès avec un taux de létalité de 8,8%), suivi de l'Espagne (51 décès, 13,5%), de la France (41 décès, 9,5%) et de l'Allemagne (30 décès, 10,5%).

En **2019**, la France devient le 1^{er} pays européen en nombre de décès (55 décès avec un taux de létalité de 13,5%), suivi de l'Espagne (42 décès, 11,3%), du Royaume-Uni (39 décès, 8,1%) et de l'Italie (29 décès, 17%).

En **2020**, la France reste le 1^{er} pays européen en nombre de décès (28 décès avec un taux de létalité de 13,9%), suivi de l'Espagne (25 décès, 12,8%) et de l'Allemagne (8 décès, 6,2%).

Par ailleurs, la répartition par classe d'âge (Figure 59) ou par sérotype (Figure 60) de ces 9 pays de l'UE est comparable.

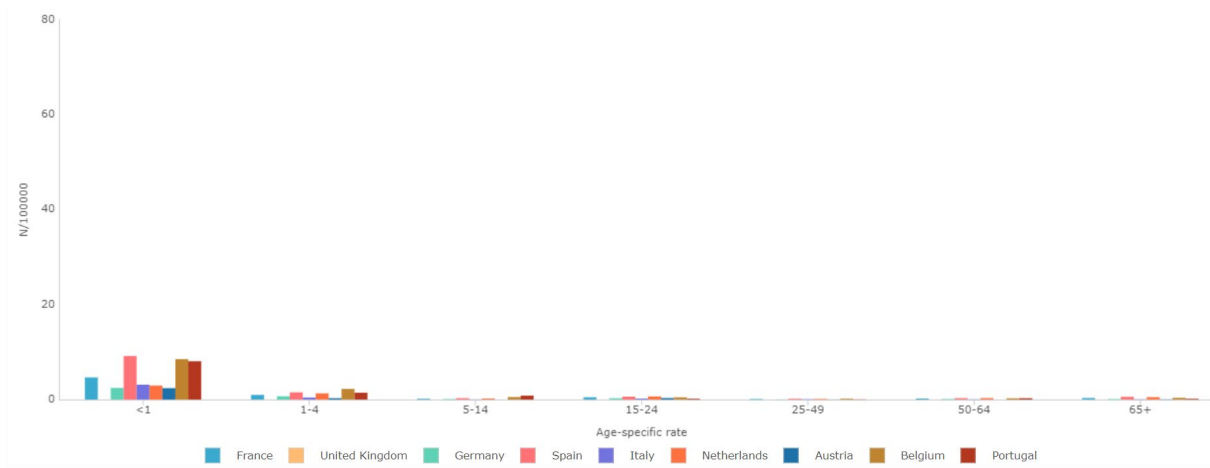


Figure 59 : Taux de notification des cas d'IIM pour 100 000 habitants par classe d'âge pour 9 pays de l'UE, ECDC, 2020^[153]

En Europe, l'incidence la plus élevée est observée pour la classe d'âge des nourrissons de moins d'1 an.

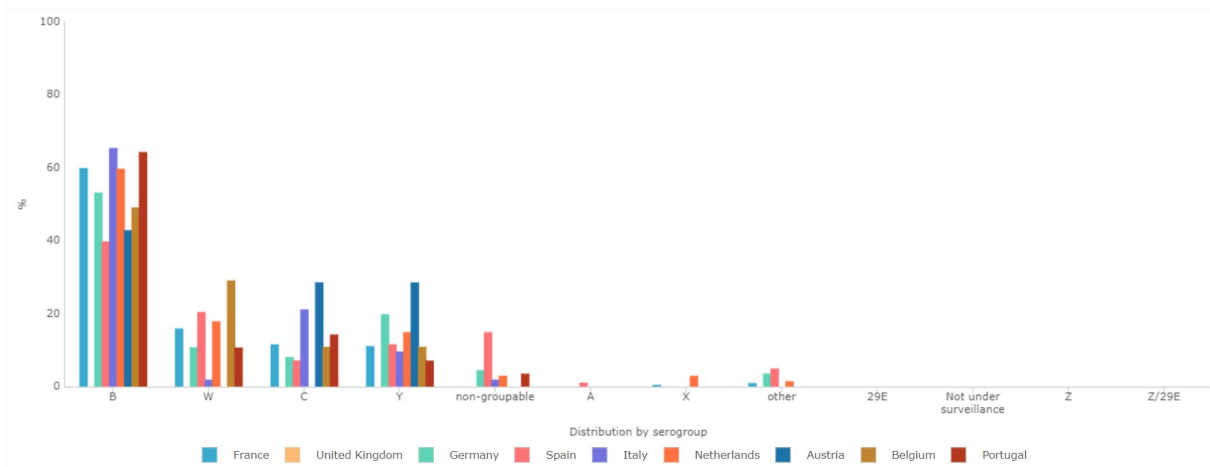


Figure 60 : Taux de déclaration d'IIM par séro groupe pour 9 pays de l'UE, ECDC, 2020^[153]

La distribution par séro groupe confirme la prédominance du séro groupe **B** sur les 3 autres séro groupes identifiables.

La distribution des taux de létalité cumulés de 2020, est peu représentative et peu comparable à celles des années précédentes, du fait du faible nombre de décès dans ces pays, entre 1 et 28 décès (Figure 61).

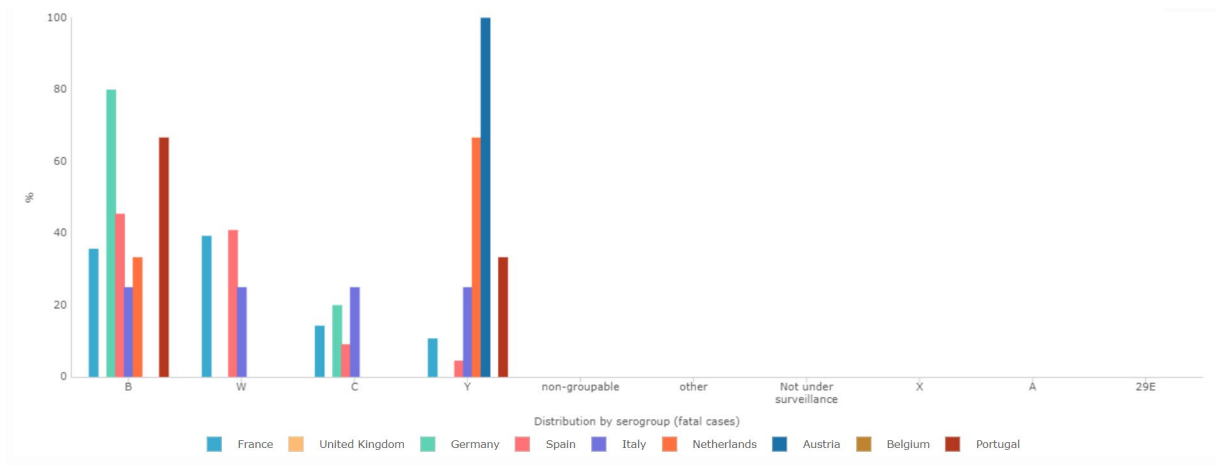


Figure 61 : Nombre de cas décès parmi 9 pays de l'UE en 2020^[153]

En effet en 2020, l'Autriche ne compte qu'un seul cas de décès lié au sérotype Y, d'où le fort pic pour ce sérotype.

Pour avoir une base de comparaison entre les différentes distributions de taux de létalité cumulés, il est préférable de prendre pour base l'année 2019 (Figure 62).

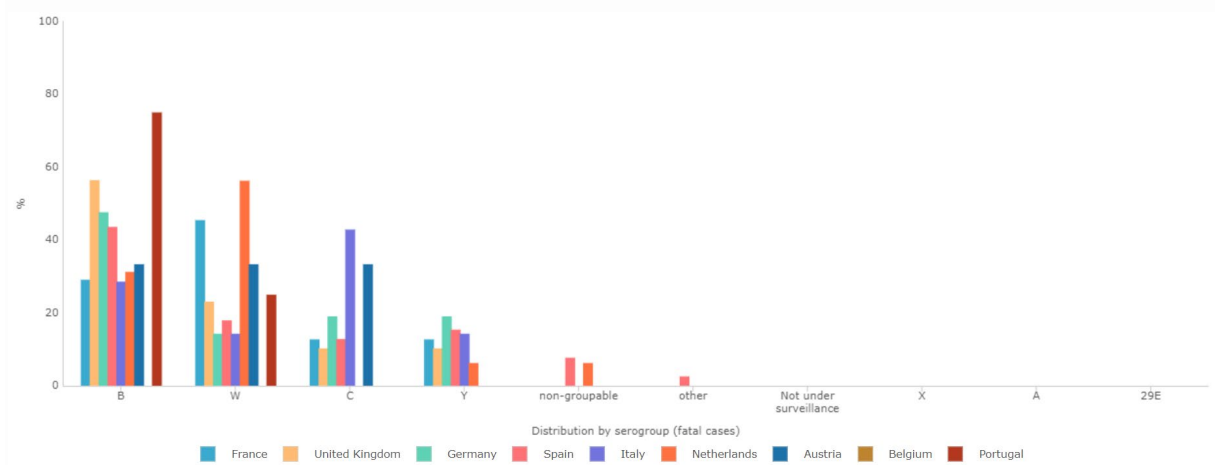


Figure 62 : Nombre de cas décès parmi 9 pays de l'UE en 2019^[153]

On se reportera à l'Annexes n°4 pour les données détaillées des 9 pays sélectionnés de l'UE (tableaux d'épidémiologie sur 3 ans, graphiques des taux de déclaration d'IIM par sérotype sur 6 ans et un diagramme sur la distribution des sérotypes en 2020).

2.3.1.2.4 Focus sur l'évolution de l'IIM **W** issue des souches hyper-invasives

Dans toute l'Europe depuis 2010, on assiste à une évolution de la tendance épidémiologique. L'incidence et le nombre de cas dus au sérotype **W** issu du complexe clonal hypervirulent ST-11CC ainsi que de ses différentes lignées « Anglo-French Hajj », « Original UK » dès 2009 et « UK-2013 » en 2013 sont en augmentation. Il en est de même pour le complexe clonal ST-9316CC, génotype distinct de ST-11CC, pour lequel l'émergence est rapide.

Le complexe clonal ST-11CC circule activement aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suède et en France. Le potentiel de diffusion du complexe clonal hypervirulent ST-11CC, et de ses différentes lignées, varie selon le contexte, le niveau d'immunité de la population et la classe d'âge affectée.

L'augmentation de l'incidence du sérotype **W** est notamment très observable dans la classe d'âge des nourrissons de moins d'1 an (Figure 63).

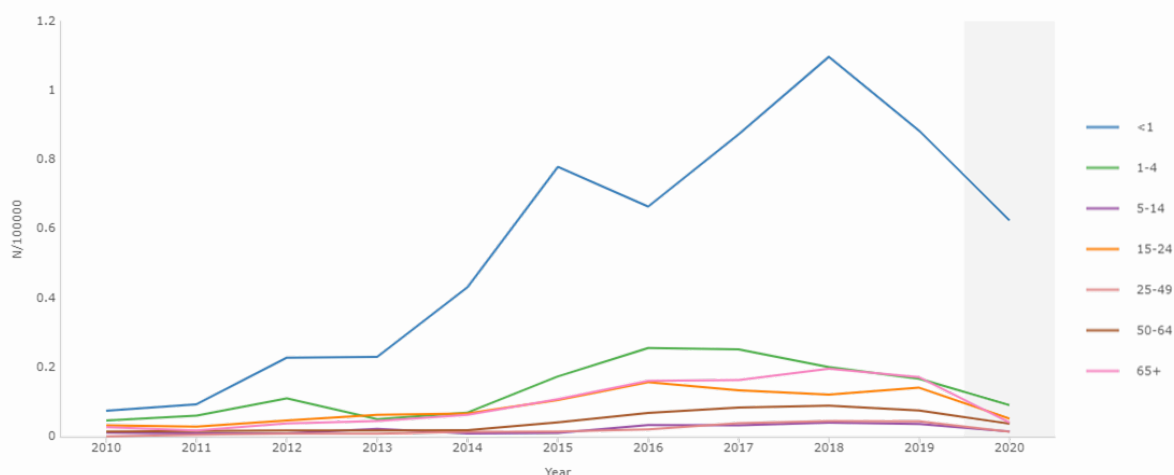


Figure 63 : Incidence des cas confirmés d'IIM causés par le sérotype **W** par classe d'âge et par année, Europe, ECDC, 2010-2020^[153]

Au niveau européen, l'incidence du sérotype **W** est en constante augmentation dans plusieurs pays, tels qu'au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Allemagne, en Espagne, en Suède et en Suisse.

Au cours de la période de 2010 et 2020, parmi les 9 pays de l'UE sélectionnés, l'augmentation du nombre de cas d'IIM **W** est très importante (Figure 64).

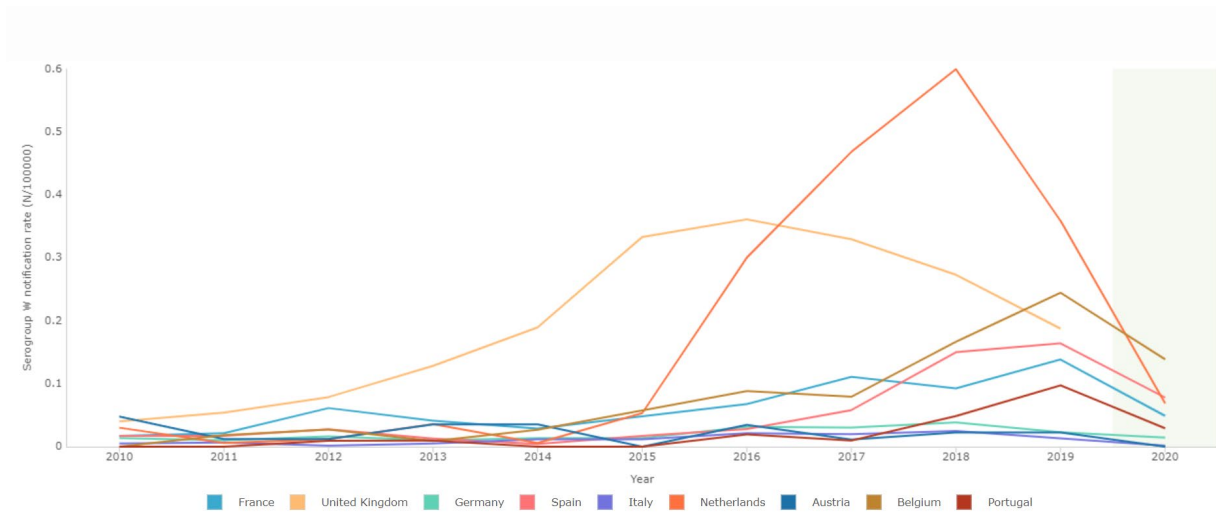


Figure 64 : Incidence pour 100 000 habitants des IIM **W** dans 9 pays de l'UE, ECDC, 2010-2020^[153]

Les taux de déclaration des IIM de sérotype **W** observés en France restent à ce jour inférieurs à ceux observés au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Espagne et en Belgique. Face à l'augmentation du nombre de cas dus au sérotype **W**, plusieurs pays européens ont introduit dans leurs programmes de vaccination en routine des vaccins Men**ACWY**, en particulier auprès des adolescents pour diminuer les taux de portage. C'est le cas notamment au Royaume-Uni depuis l'automne 2015 chez les adolescents de 13 à 14 ans et aux Pays-Bas depuis 2018. Les Pays-Bas sont allés plus loin dans l'implémentation de cette vaccination, puisque la dose Men**C** à 14 mois a été remplacée par une dose Men**ACWY**. Les Pays-Bas vaccinent ainsi à 14 mois et à 14 ans avec un vaccin quadrivalent Men**ACWY**.

2.3.2 Recommandations et obligations vaccinales contre les IIM en Europe

Au cours des dernières décennies, grâce à la vaccination et à des taux de couvertures vaccinales adéquats, le contrôle des IIM est plus efficace et contribue à réduire les taux d'endémie, notamment pour les sérotypes prévenus par la vaccination.

La vaccination anti-méningococcique dans la majorité des États membres de l'UE/EEE fait partie des programmes nationaux de vaccination systématiques, ou bien spécifiques pour des groupes à risque d'IIM^[154].

Pour une utilisation dans l'UE, les vaccins anti-méningococciques doivent suivre une procédure d'autorisation centralisée pour l'obtention de l'AMM.

En Europe, 6 vaccins sont homologués et disponibles :

- NeisVac-C[®] (vaccin conjugué contre les méningocoques de groupe **C**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 6 semaines contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **C**.
- Menjugate[®] (vaccin conjugué contre les méningocoques de groupe **C**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 6 semaines contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **C**.
- Nimenrix[®] (vaccin conjugué contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 6 semaines contre l'IIM causée par *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- Menveo[®] (vaccin conjugué contre les méningocoques des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**) indiqué dans l'immunisation active des enfants à partir de 2 ans, des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *N. meningitidis* des groupes **A**, **C**, **W** et **Y**.
- Bexsero[®] (vaccin méningococcique à protéines de surface du groupe **B**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 2 mois contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **B**.
- Trumenba[®] (vaccin à protéines de surface contre le méningocoque du groupe **B**) indiqué dans l'immunisation active dès l'âge de 10 ans contre l'IIM causée par *N. meningitidis* de groupe **B**.

D'autres vaccins existent, mais ils ont été homologués par les autorités sanitaires nationales dans leurs États membres respectifs (vaccins polysidiques monovalents contre le méningocoque **A** ou **C**, vaccin polysidique quadrivalent, vaccin combiné avec *Haemophilus influenzae* de type b et le méningocoque de séro groupe **C**).

2.3.2.1 Synthèse des principales stratégies vaccinales Européennes & exemple pour 10 pays

Chaque pays a une distribution des sérogroupes propre, ce qui justifie des stratégies vaccinales différentes.

A la fin des années 1990, dans certains pays européens, on assiste à une augmentation de l'incidence des IIM **C**. En 1999, le Royaume Uni introduit dans son programme de vaccination systématique le vaccin conjugué Men**C** (MCC) chez l'enfant, puis 14 autres pays suivront.

La date d'introduction dans le calendrier vaccinal d'une recommandation en population générale Men**C** varie d'un pays à un autre (Figure 65).

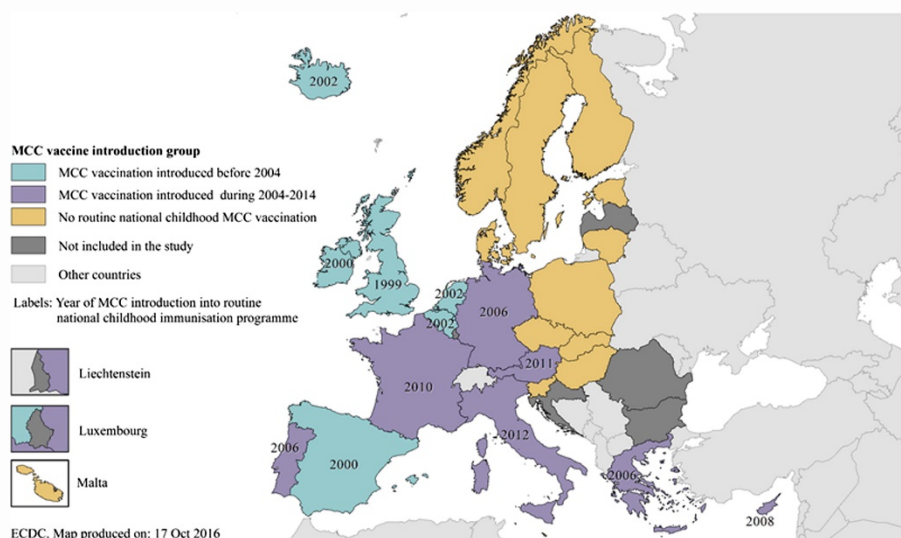


Figure 65 : Année d'introduction de la vaccination systématique Men**C** chez les enfants en Europe, et classification des pays^[155]

Dans les pays ayant introduit avant 2004 la vaccination Men**C**, l'incidence de l'IIM **C** a diminué de 10%. Dans les pays ayant introduit cette vaccination entre 2004 et 2014, la baisse de l'incidence est de 8,8%. En revanche dans les pays n'ayant pas introduit cette vaccination, aucune évolution significative de l'IIM **C** n'a été constatée^[155].

L'attribut majeur de cette vaccination est la réduction du taux de portage du séro groupe **C**, engendrant la diminution de l'incidence dans les populations vaccinées et non vaccinées par effet d'immunité de groupe. La réussite de ce programme a favorisé

l'implémentation ultérieure des vaccins anti-méningococciques conjugués dans les stratégies vaccinales systématiques.

En 2011, le vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** est introduit au Royaume Uni, en Grèce, en Autriche et en République Tchèque.

L'ECDC met à disposition les calendriers vaccinaux contre l'IIM de tous les pays membres de l'UE et de l'EEE^[154].

Les programmes de vaccination anti-méningococciques varient fortement d'un pays à l'autre à l'intérieur de la zone Europe (Figure 66).

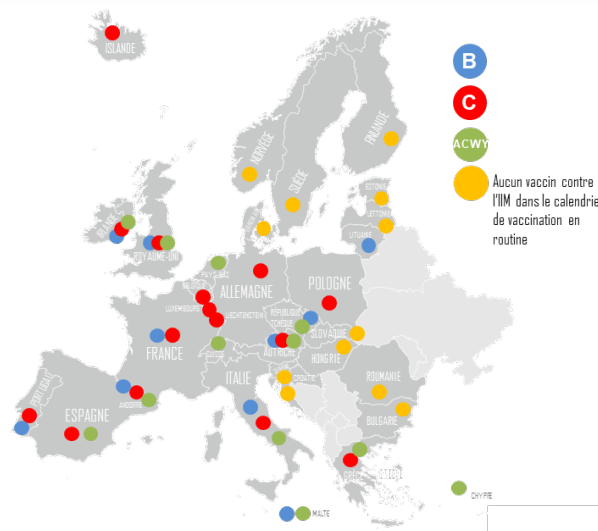


Figure 66 : Recommandations vaccinales anti-méningococciques dans les programmes nationaux d'immunisation en Europe, ECDC, 2022^[154]

Les recommandations spécifiques pour les groupes à risque ne sont pas incluses.








Les recommandations peuvent varier selon les régions dans certains pays.




À l'heure actuelle, de nombreux pays européens ont des programmes de vaccination anti-méningococciques centrés ou incluant la vaccination contre le méningocoque **C**, Men**C**, même si celui-ci ne permet pas d'éviter le risque d'IIM causé par d'autres sérogroupes évitables tels que **A**, **W** et **Y**. Certains pays européens recommandent la vaccination systématique Men**B** et un nombre croissant de pays recommandent la vaccination quadrivalente Men**ACWY**. A noter que 12 pays n'ont toujours pas de programme de vaccination anti-méningococcique en vigueur.

En Europe, certaines minorités sociales, religieuses ou idéologiques n'ont pas terminé leur schéma vaccinal ou ne sont pas vaccinées malgré l'existence de programmes nationaux de vaccination^[156]. Les raisons évoquées sont majoritairement la perception de la non gravité de l'infection, la peur des vaccins et de leurs effets indésirables et résultent d'un manque d'information. Par ailleurs, d'autres raisons spécifiques peuvent être propres à chaque groupe.

Le Tableau 9 présente l'exemple des recommandations vaccinales anti-méningococciques inscrites dans les calendriers vaccinaux (vaccins conjugués) parmi 10 pays de l'UE sélectionnés. Les recommandations spécifiques pour les groupes à risque ne sont pas incluses.

Tableau 9 : Recommandations vaccinales contre les IIM d'après le calendrier des vaccinations en vigueur, 10 pays, 2022 [157] [158] [159] [160] [161] [162] [163] [164] [165] [166]

Pays	Nourrissons 0-11 mois	Bébés 12-23 mois	Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
 Allemagne*		MenC (12 mois)		
 Belgique		MenC (15 mois)		
 Espagne*	MenC (4 mois)	MenC (12 mois)		MenACWY (12 ans)
 France	MenB (3, 5 mois) MenC (5 mois)	MenB (12 mois) MenC (12 mois)		
 Portugal	MenB (2, 4 mois)	MenB (12 mois) MenC (12 mois)		
 Autriche	MenB (3, 5 mois)	MenB (13 mois) MenC (13 mois)		MenACWY (11 ans)
 Royaume-Uni	MenB (2, 4 mois)	MenB (12 mois) MenC- Hib (12 mois)		MenACWY (14 ans)

Pays	Nourrissons 0-11 mois	Bébés 12-23 mois		Enfants 2-10 ans	Adolescents ≥11 ans
 Italie*	MenB (3, 4, 6 mois)	Men B (13 mois)	MenC ou ACWY (13 mois)		MenACWY (12 ans)
 Pays-Bas		MenACWY (14 mois)			MenACWY (14 ans)
 Suisse				MenACWY (2 ans)	MenACWY (11 ans)

*Les recommandations vaccinales varient selon la région

La plupart des pays de l'UE ont fait le choix d'une stratégie vaccinale anti-méningococcique qui cible certaines populations comme les nourrissons, les jeunes enfants ou les adolescents.

L'évolution de l'épidémiologie des sérogroupes W et Y a engendré des modifications du calendrier de vaccination, notamment au Royaume-Uni avec l'introduction de la vaccination MenACWY chez les adolescents. De plus, depuis 2019, l'Espagne et la Suisse ont renforcé leurs politiques vaccinales MenACWY.

En Allemagne, en 2006 la vaccination MenC est introduite chez les bébés de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à 18 ans.

La région de la Saxe, à la suite des recommandations de la commission saxonne de vaccination (SIKO - Sächsische Impfkommision), a introduit dès janvier 2019 la vaccination MenACWY et MenB chez les nourrissons dès 3 mois avec un rappel à l'adolescence. En revanche pour le reste de l'Allemagne, le Comité permanent de vaccination (STIKO) recommande la vaccination MenACWY et MenB seulement pour les groupes à risque et pour certains voyageurs^[167].

En Belgique, en 2002 la vaccination MenC est introduite chez les bébés de 15 mois. Depuis juillet 2019, le Conseil Supérieur de la Santé recommande l'implémentation de la vaccination MenACWY chez les bébés de 15 mois et chez les adolescents de

15 à 16 ans dans les 2 régions de la Flandre et de la Wallonie. Cette implémentation n'a pas encore eu lieu pour le calendrier vaccinal 2022^[168].

La Belgique et ses pays voisins, les Pays-Bas et le Royaume-Uni, ont tous 3 observé une augmentation de l'incidence du sérotype **W**, notamment du complexe clonal ST-11CC, et du sérotype **Y**. De plus les Pays-Bas et le Royaume-Uni ont déjà introduit cette vaccination dans leur calendrier vaccinaux en population générale.

En Espagne, en 2000 la vaccination Men**C** est introduite chez les nourrissons à 2, 4 et 6 mois avec un rattrapage à l'adolescence jusqu'à 19 ans. La stratégie de vaccination évolue 5 ans plus tard avec un schéma vaccinal à 2, 6 et 12 mois avec un rattrapage à l'adolescence jusqu'à 19 ans. En 2013, la stratégie est ré-évaluée avec un schéma vaccinal à 4, 12 mois et à 12 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans.

En 2019, la vaccination Men**C** à 12 ans est remplacée par une vaccination Men**ACWY**. Et pour aller plus loin, dans 2 régions autonomes d'Espagne, en Castille-et-León et en Andalousie, la vaccination Men**C** à 12 mois est remplacée par une vaccination Men**ACWY**.

La vaccination Men**B** à 3, 5 et 12 mois est recommandée dans 2 régions autonomes d'Espagne, en Castille-et-León et dans les îles Canaries^[169].

En France, en 2018, la vaccination Men**C**, en 2 doses, devient obligatoire chez les nourrissons à 5 mois et à 12 mois.

La France est en retard par rapport à ses pays voisins sur l'introduction de la vaccination Men**B** et Men**ACWY**. Depuis juin 2021, la vaccination Men**B** chez les nourrissons en routine, selon un schéma en 3 doses à 3, 5 et 12 mois, est recommandée par la Haute Autorité de Santé (confer partie suivante consacrée à la France)^[170].

Au Portugal, en 2017, la vaccination Men**C** est introduite chez les nourrissons à 12 mois. En 2020, la vaccination Men**B** est implémentée chez les nourrissons à 2, 4 et 12 mois^[171].

En Autriche, en 2011, vaccination Men**ACWY** est introduite chez les adolescents à 11 ans^[162].

Au Royaume-Uni, en 1999 la vaccination MenC est introduite dans la stratégie vaccinale systématique chez les nourrissons avec un rattrapage chez les enfants et les adolescents.

La diminution très importante de l'incidence du sérotype C, notamment en Angleterre et au Pays de Galles, a permis une immunisation de groupe avec un taux de couverture vaccinale supérieur à 90%.

En 2015, à la suite de l'augmentation de l'incidence du sérotype W depuis les années 2010 et d'une situation épidémique d'IIM W ST-11CC avec 225 cas en 2016-2017, le Royaume-Uni remplace la vaccination MenC par une vaccination MenACWY chez les adolescents de 14 ans, avec un rattrapage jusqu'à 18 ans et chez les jeunes adultes jusqu'à 25 ans entrants à l'université. Fin août 2018, le taux de couverture vaccinale MenACWY est de 86,2% chez les adolescents de 14 ans. Sur la période de 2018-2019, le nombre de cas d'IIM W a diminué de 42% (113 cas). Cette diminution est visible dans les populations vaccinées mais également dans les classes d'âge non ciblées par la vaccination, notamment les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 45 ans.

Le sérotype B devenait alors prédominant au Royaume-Uni. En 2015, le Royaume-Uni a été le premier pays à introduire la vaccination MenB (Bexsero®) dans son programme national de vaccination chez les nourrissons de 2 et 4 mois et chez les enfants de 12 mois^[22] ^[172].

En Italie, en 2005 la vaccination MenC est introduite chez les bébés de 13 mois. Et en 2017, elle implémente la vaccination MenB chez les nourrissons à 3, 4, 6 et chez les bébés à 13 mois et la vaccination MenACWY à 12 ans.

Le Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) comprend les recommandations vaccinales émises par le ministère de la Santé italien que les différentes régions d'Italie doivent mettre en œuvre dans leur programme de vaccination régionaux, soit à l'identique soit en le complétant avec d'autres vaccinations ou rappels. A partir de 2006, des stratégies de rappels chez les adolescents de 11 à 20 ans avec une vaccination MenACWY sont mises en œuvre dans certaines régions, notamment en Toscane.

En Sicile, la vaccination MenC à 13 mois est remplacée avec une dose MenACWY^[173].

Dans les Pouilles le conseil, constitué des principales sociétés scientifiques, recommande dans le « Calendario per la Vita » la vaccination MenB en 3 doses à 13, 15 mois et à 12 ans et une vaccination MenACWY à 13, 15 mois puis à 12 ans^[174].

Aux Pays-Bas, en 2002 la vaccination MenC est introduite chez les bébés à 14 mois avec un programme de rattrapage jusqu'à 18 ans.

Fin 2015, l'incidence du sérotype W augmente considérablement représentant environ 33% des IIM totales (incidence de 0,29 pour 100 000 personnes). En 2018, les recommandations vaccinales évoluent et intègrent dans le programme national de vaccination un vaccin MenACWY chez le nourrisson à 14 mois et chez l'adolescent à 14 ans, avec un programme de rattrapage jusqu'à 18 ans^[22].

En Suisse, avant 2018, la vaccination MenC est introduite chez les nourrissons à 11 mois et chez les adolescents à 11 ans.

En 2019, la vaccination MenC évolue vers une vaccination MenACWY chez les enfants à 2 ans et chez les adolescents à 11 ans^[166].

2.3.2.2 Position et Avis d'expert européens sur la vaccination MenB avec Bexsero®

À ce jour, il n'existe pas d'harmonisation européenne en termes de lutte contre les IIM, où plus largement contre les maladies infectieuses.

L'IIM B prédomine en Europe et affecte toutes les classes d'âge, particulièrement les nourrissons et les jeunes enfants. Le sérotype B demeure la principale cause d'IIM en termes de nombre de cas et de décès. Mais aussi une source majeure de septicémie et de méningite dans les pays de l'UE et de l'EEE, ce qui rend sa prévention primordiale.

En décembre 2017, les experts de l'ECDC se sont réunis et se sont positionnés sur l'introduction et l'utilisation du vaccin Bexsero®, vaccin protéique recombinant monovalent MenB (4CMenB), dans les États membres de l'UE et l'EEE. Ce vaccin MenB est indiqué dans la prévention de la méningococcie invasive de sérotype B

et a obtenu son AMM européenne en 2013. C'est le premier vaccin contre le méningocoque **B** à être autorisé en Europe^[175].

Cet avis d'expert a pour rôle d'appuyer la prise de décision nationale des États membres de l'UE et de l'EEE, en résumant les données manquantes et les caractéristiques générales du produit pour l'introduction de ce vaccin, telles que l'immunogénicité du vaccin, la sécurité, le rapport coût-efficacité, la facilité d'implémentation. Des informations sur les différentes options d'introduction de ce vaccin dans les programmes nationaux de vaccination sont aussi fournies. Cet avis expose par ailleurs, les arguments qui sous-tendent les recommandations nationales dans l'introduction de ce vaccin Men**B**.

Depuis son homologation en 2013 dans l'UE, 12 pays ont émis des recommandations concernant son utilisation au niveau national et 4 pays ont introduit ce vaccin dans leurs programmes nationaux de vaccination systématique chez les moins de 24 mois et financés par l'État, en Irlande, en Italie, en Lituanie et au Royaume-Uni. Tandis qu'en Autriche, en République Tchèque et dans la région de la Saxe en Allemagne, ce vaccin est recommandé sans financement public. Enfin, 6 pays ont recommandé ce vaccin uniquement pour les populations à risque. Les raisons avancées par les pays de ne pas implémenter ce vaccin de manière systématique sont entre autres : la faible incidence d'IIM **B**, un rapport coût-efficacité défavorable, des données insuffisantes sur l'efficacité, sur la durée de protection et sur le portage et la nécessité d'obtenir des données supplémentaires concernant l'innocuité de ce vaccin.

En 2013, l'Irlande, le Royaume-Uni et la Lituanie ont eu des taux d'incidence du séro groupe **B** très élevés. En septembre 2015, le Royaume-Uni est le premier pays d'Europe à introduire ce vaccin protéique recombinant monovalent Men**B** dans son programme national de vaccination ciblant les nourrissons à 2 et 4 mois, en raison de l'incidence plus élevée de l'IIM **B** chez les nourrissons de moins d'1 an, avec un rappel à 12 mois.

Les taux de couverture vaccinale sont élevés, environ 88% après les 2 doses, et on observe une diminution de près de 50% des cas chez les nourrissons éligibles à cette vaccination par rapport à l'année précédente. L'efficacité du vaccin à 2 doses est de 83% contre tous les cas d'IIM **B**^[176].

Le Royaume-Uni a ainsi une très bonne expérience et de bons retours de cette vaccination. Il a démontré l'innocuité du vaccin, l'efficacité en vie réelle, le rapport coût-efficacité, la diminution des coûts sociétaux engendrés, avec un schéma d'administration simplifié chez le nourrisson en 2 doses associé à l'utilisation du paracétamol en prophylaxie pour réduire l'incidence et la sévérité de la fièvre et la possible co-administration avec d'autres vaccinations de routine.

En 2018, la Lituanie rapporte le plus faible taux d'incidence du séro groupe **B**, avec aucun cas déclaré chez les enfants de moins de 5 ans.

Ce vaccin induit une réponse immunitaire efficace chez les nourrissons selon le schéma vaccinal en 3+1 (3 injections suivies d'un rappel) pour les nourrissons entre 2 et 5 mois, ou en 2+1 au-delà. Par ailleurs, il offre une protection directe individuelle contre le séro groupe **B** chez les individus vaccinés mais il ne permet pas une immunité de groupe, car inefficace sur le portage du méningocoque de séro groupe **B**.

Cet avis d'expert présente les différentes options aux États membres de l'UE et l'EEE pour l'introduction de ce vaccin Men**B** dans leurs recommandations vaccinales, par exemple chez des nourrissons de moins d'1 an en routine ou dans différentes classes d'âge. Il expose aussi les recommandations spécifiques pour les populations à risque ou lors d'épidémie, selon le contexte spécifique de chaque pays.

Cet avis démontre le rapport coût-efficacité de l'introduction de ce vaccin Men**B** selon les différentes options choisies par les pays.

La limite de cet avis résulte dans l'absence d'évaluation de l'efficacité des programmes de vaccination implémentant cette vaccination en routine.

2.4 France

En France, il y a une faible perception par le grand public du fardeau dû aux IIM. Ceci a une incidence sur la valeur de la vaccination anti-méningococcique, que ce soit chez les décideurs, les médecins ou dans la population générale. Cependant, la perception des maladies infectieuses pourrait évoluer dans le contexte actuel qui est l'épidémie

de COVID-19. Cette pandémie fait réfléchir sur les moyens de traitement et de prévention mis à notre disposition. Les médecins et le grand public deviennent ainsi sensibilisés sur la prévention des maladies infectieuses.

En France, il y a un défi entre un environnement difficile et le besoin médical.

En effet, l'actualité est déjà très chargée avec l'épidémie du coronavirus, la réforme des hôpitaux, la vaccination contre les papillomavirus humains pour les garçons, ... etc.

Le changement de ministre de la Santé en 2022 a un impact sur les priorités données à la politique de santé pour les années à venir, en particulier la question de la vaccination en post crise COVID-19.

En France, le "Pays de Pasteur", règne un climat anti-vaccinal global. Cette méfiance est souvent à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques. La France reste collée à son image de pays réfractaire à la vaccination et demeure le 1^{er} pays le plus méfiant^[177], alors qu'il a permis la naissance des premiers vaccins. Les arguments les plus fréquemment avancés sont la perte de liberté engendrée par la vaccination, les risques induits par la présence d'aluminium dans les vaccins, le lien entre la vaccination et l'autisme, le bénéfice pour les laboratoires pharmaceutiques, les effets indésirables, etc.

Malgré ce contexte global difficile, il existe une épidémiologie et un besoin médical favorable. L'épidémiologie des IIM ainsi que le consensus des Experts autour du besoin de la vaccination sont eux en faveur, depuis plusieurs années, d'une recommandation des vaccins anti-méningococciques. L'évolution de l'épidémiologie du séro groupe **W** et la prédominance du **B** en France plaident pour l'usage des vaccins Men**B** et Men**ACWY**. L'épidémiologie changeante des IIM représente l'un des principaux indicateurs de la Commission Technique de Vaccination (CTV¹⁸). La CTV, dont la principale mission est l'élaboration de la politique de vaccination, considère avec attention l'IIM en raison de sa gravité et de son caractère foudroyant. La

¹⁸ La CTV élabore les recommandations vaccinales à destination du Ministère de la Santé pour permettre de définir la politique vaccinale et d'actualiser annuellement le calendrier des vaccinations. Ce comité est composé de nombreux experts, d'associations de patients et d'utilisateurs.

vaccination anti-méningococcique reste un sujet d'actualité, régulièrement considéré et réévalué chaque année.

Le calendrier vaccinal actuel a fait ses preuves pour la vaccination MenC et vient d'intégrer depuis cette année la vaccination MenB, mais reste insuffisant pour les Experts qui attendent des recommandations élargies à MenACWY. Cette épidémiologie et ce besoin médical doivent permettre d'optimiser le calendrier vaccinal.

2.4.1 Epidémiologie en France

En France, l'épidémiologie des IIM est changeante. L'année 2020 a été marquée par une diminution très importante de l'incidence des IIM. En comparaison à 2019, le nombre de cas a été divisé par plus de deux. A partir de mars 2020, l'incidence a chuté et s'est maintenue stable jusqu'à la fin de l'année. Cette baisse a été observée pour l'ensemble des sérogroupes et des classes d'âge. Elle est donc considérée comme conjoncturelle.

Cette chute d'incidence est corrélée avec les confinements instaurés, le premier ayant eu lieu entre les mois de mars et mai, et avec les autres moyens de lutte contre la COVID-19 (distanciation sociale, gestes barrières, port du masque) tout au long de l'année 2020. Ces différentes mesures ont aussi permis de prévenir la transmission d'autres pathogènes respiratoires. C'est ce que confirme une étude internationale qui démontre une forte diminution de l'incidence des infections invasives bactériennes *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, et *N. meningitidis*.

D'après le Centre National de Référence (CNR) français, le confinement a eu un impact plus important sur les souches de méningocoques hyper-invasives. En parallèle, la proportion de souches appartenant aux complexes clonaux non hyper-invasifs s'est maintenue à des niveaux faibles en 2020. Une explication fournie par le centre est que ces souches ont des caractéristiques de portage plus long^[178].

2.4.1.1 Systèmes de surveillance

En France, les IIM font partie des maladies à déclaration obligatoire (cf. Annexe n°5 : Fiche Cerfa Déclaration Obligatoire IIM). Tout diagnostic ou suspicion d'infection est déclaré par le médecin si au moins 1 des 4 critères suivants est rempli^[179] :

- Critère 1 : **Isolement bactériologique ou PCR positive** d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique (Sang, LCR, Liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique, chambre antérieure de l'œil),
- Critère 2 : **Présence de Diplocoques Gram- dans le LCR au microscope,**
- Critère 3 : **LCR évocateur de méningite bactérienne purulente** (en l'absence d'isolement d'une autre bactérie) + lésion cutanée purpurique,
- Critère 4 : **Purpura fulminans** (Extension rapide, en taille et nombre avec élément nécrotique ou ecchymotique, associé à un syndrome infectieux sévère).

Cette déclaration est envoyée sans délai aux Agences Régionales de Santé (ARS) qui ont pour mission de rechercher les contacts étroits et d'organiser leurs prises en charge. En parallèle, les ARS retranscrivent les données dans la base nationale. Ces dernières viennent renforcer l'élaboration ou la révision des stratégies vaccinales et plus en amont guident la politique vaccinale.

Les souches et prélèvements positifs de méningocoque sont envoyés par les laboratoires au Centre National de Référence des Méningocoques et *Haemophilus Influenzae* situé à l'Institut Pasteur à Paris pour identifier et caractériser les souches.

La France a mis en place 2 réseaux de surveillance :

- L'agence nationale Santé Publique France dont le rôle est de signaler et de surveiller la présence des IIM pour renforcer leurs préventions. De nombreuses missions lui sont confiées. Elle décrit l'épidémiologie. Elle détecte les situations anormales. Elle suit l'évolution et la transmission dans la population. Elle caractérise les signes cliniques suivant les différents sérogroupes. Elle agit pour prévenir le risque dans la population concernée. Elle évalue et suit la couverture vaccinale. Enfin elle promeut la vaccination obligatoire (MenC) et recommandée (MenB) par le développement d'outils d'information et de promotion.

- Le réseau EPIBAC, crée en 1987, a pour mission de surveiller les infections invasives d'origine bactérienne provoquées par de nombreuses bactéries dont le méningocoque. La surveillance s'organise autour des laboratoires de microbiologie hospitaliers volontaires et les établissements susceptibles de prendre en charge les patients. La mise à jour du fichier des recensements est continue.

2.4.1.2 *Epidémiologie en chiffres*

Les chiffres 2020 présentés ci-après sont comparés avec ceux de 2019 et de 2018 ^[180] [181] [182].

Après une baisse marquée des IIM en 2020, l'évolution future reste très incertaine en raison du maintien des mesures de lutte contre la COVID-19.

Les autorités de santé attendent un éventuel rebond épidémique des IIM, lors de la reprise d'une vie sociale normale. Cette situation fait craindre une plus grande sensibilité de la population du fait de la baisse immunitaire et de la dette vaccinale.

2.4.1.2.1 *Nombre de cas et évolution du taux d'incidence*

De 2000 à 2020, plus de 11 880 cas d'IIM ont été déclarés. Depuis les années 2000, il y a eu un pic d'IIM en 2003 avec 800 cas et 2 baisses significatives, en 2014 avec 426 cas et en 2020 avec seulement 219 cas rapportés. En 2020, l'incidence globale des IIM est historiquement basse (Figure 67).

En 2018 l'incidence des IIM était de 0,74 pour 100 000 habitants avec 442 cas rapportés.

En 2019, il était de 0,76 pour 100 000 habitants avec 459 cas.

Enfin en 2020, l'incidence n'était plus que de 0,32 pour 100 000 habitants avec 219 cas.

Les premiers chiffres de 2021 annoncent 120 cas rapportés (données provisoires).

En 2018 et 2019, il y a eu plus de **8 cas par semaine** d'IIM, soit **plus d'1 cas par jour** ! Malgré les différentes mesures de lutte contre la COVID-19 en 2020, il y a eu plus de **4 cas par semaine** d'IIM.

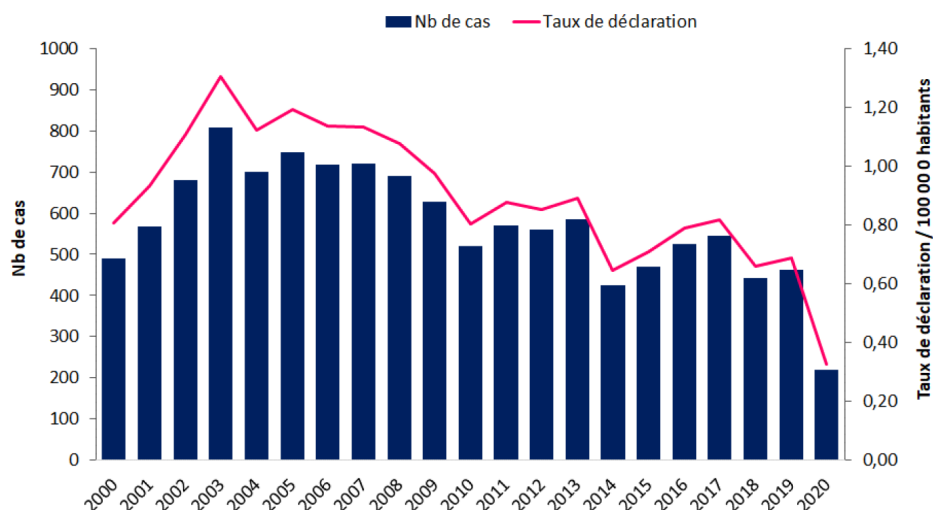


Figure 67 : Nombre de cas d'IIM et taux de déclaration pour 100 000 habitants corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 2000-2020^[182]

Ces 10 dernières années, l'incidence des IIM est de moins d'1 cas pour 100 000 habitants, variant de 0,6 à 1 selon l'année.



Figure 68 : Nombre de cas annuels d'IIM en France^[183]

A partir de l'instauration du confinement au mois de mars 2020, le nombre de cas a chuté et s'est maintenu stable et nettement inférieur à celui des années précédentes et ce jusqu'à la fin de l'année (Figure 69).

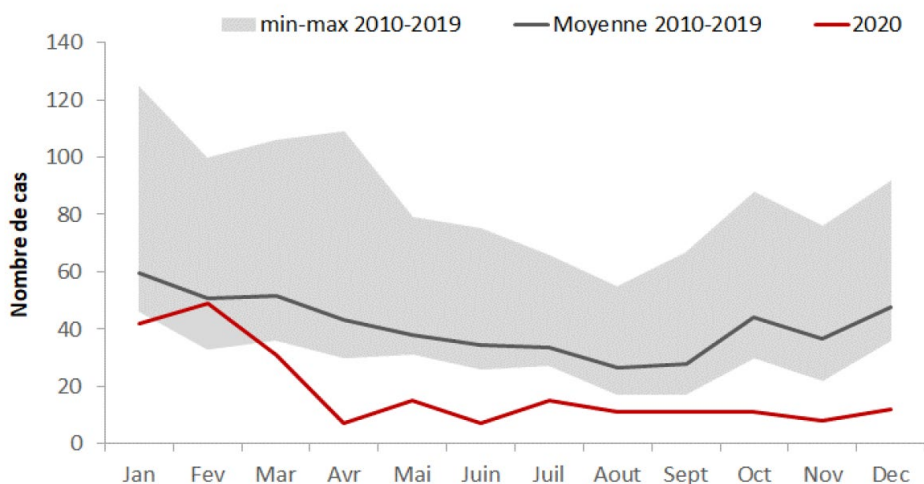


Figure 69 : Nombre de cas d'IIM par mois, France, 2010-2020^[182]

Les cas surviennent toute l'année de manière sporadique (cas isolés) sous forme de petits groupes, avec des variations saisonnières. Le nombre de cas est plus important en période hivernale. En 2018, un pic en janvier a été observé avec 76 cas, contre 17 cas en août. En 2019, un pic en janvier a été observé avec 57 cas, contre 24 cas en août. Les données pour 2020 ne sont pas disponibles (Figure 70).

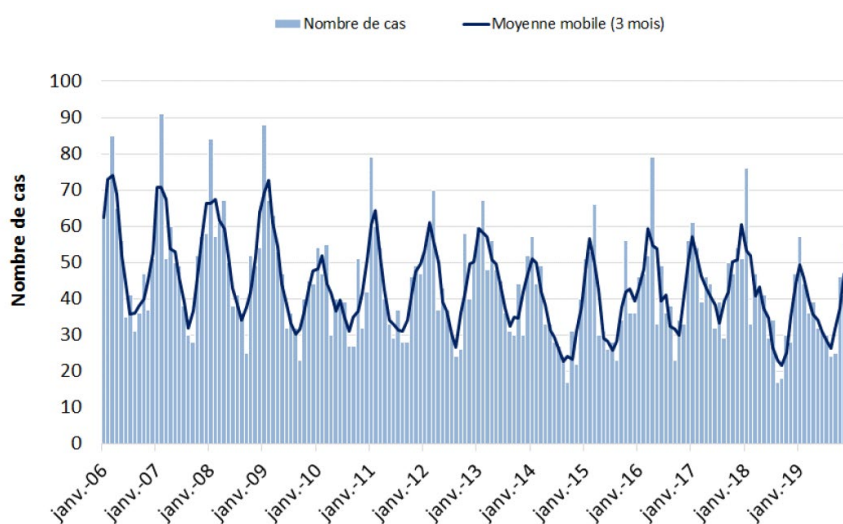


Figure 70 : Évolution mensuelle des cas déclarés d'IIM, France, 2006-2019^[181]

2.4.1.2.2 Caractéristiques des cas selon le sexe et l'âge

En **2018**, le sexe ratio H/F des cas déclarés est de 1,1 avec 227 cas de sujets de sexe masculin et 215 de sexe féminin. L'âge médian est de 21 ans et l'âge moyen de 29 ans.

En **2019**, le sexe ratio H/F est de 0,8 avec 206 cas de sexe masculin et 253 de sexe féminin. L'âge médian est de 21 ans et l'âge moyen de 31 ans.

En **2020**, le sexe ratio H/F est de 0,9 avec 105 cas de sexe masculin et 114 de sexe féminin. L'âge médian est de 22 ans et l'âge moyen de 33 ans.

Peu importe les années, l'incidence la plus élevée est observée chez les nourrissons de moins d'1 an et chez les jeunes enfants de 1 à 4 ans. Les autres classes d'âge les plus affectées sont les adolescents, les jeunes adultes de 15 à 24 ans et les personnes âgées de 90 ans et plus (Figure 71). Mais la majorité des cas d'IIM est observée chez les moins de 24 ans.

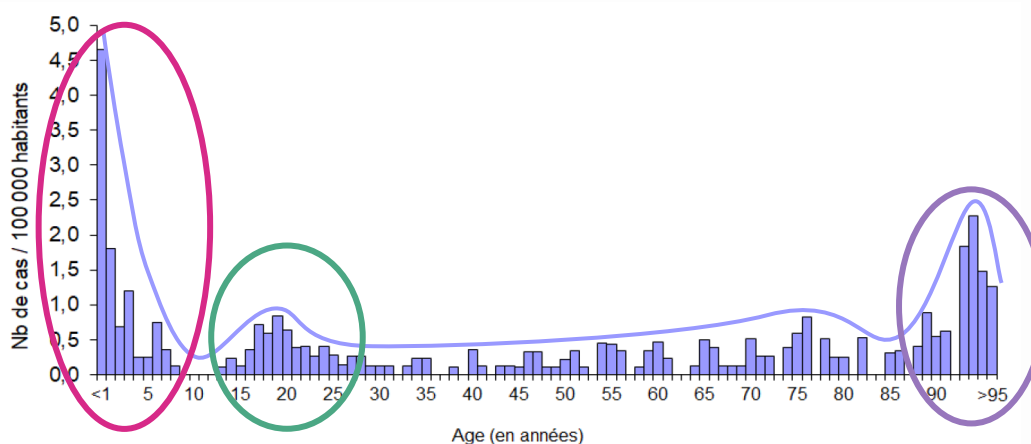


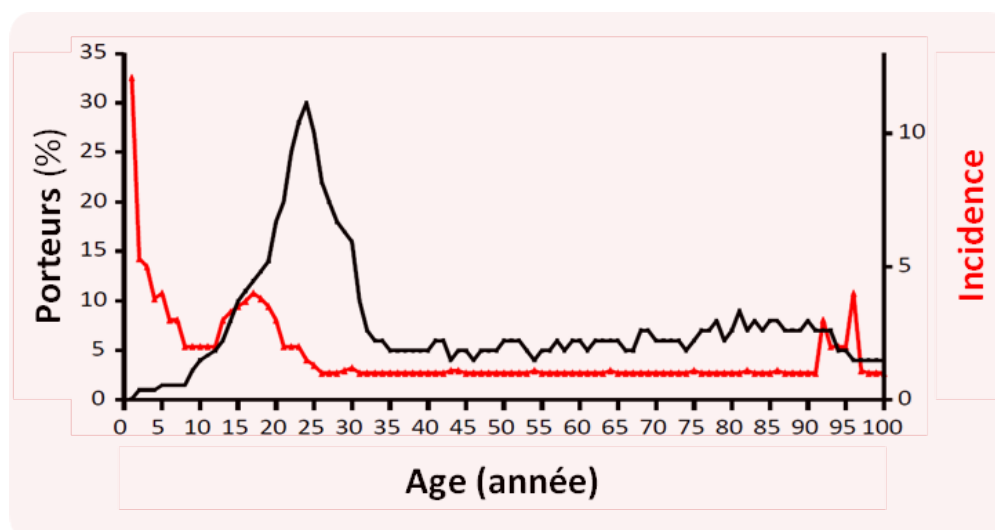
Figure 71: Incidence des IIM pour 100 000 habitants par âge, France, 2020^[182]

La courbe de tendances des données, de couleur **bleue**, présente 3 pics majeurs. Très nettement supérieure chez les nourrissons de **moins d'1 an** et chez les enfants de **1 à 4 ans**, elle diminue vers l'âge de 10 ans. Elle augmente chez les adolescents et chez les jeunes adultes de **15 à 24 ans**. Ensuite, elle diminue et se stabilise. Enfin, elle repart à la hausse chez les personnes âgées de **90 ans et plus** (Tableau 10).

Tableau 10 : Incidence des IIM pour 100 000 habitants chez les nourrissons de moins d'1 an, chez les enfants de 1 à 4 ans, chez les adolescents de 15 à 24 ans et chez les personnes âgées de 90 ans et plus, France, 2020^[180]
[181] [182]

	2018	2019	2020
< 1 an	60 cas 8,3 cas / 100 000 hab.	65 cas 3.1 cas / 100 000 hab.	33 cas 4,66 cas / 100 000 hab.
1 à 4 ans	61 cas 2,0 cas / 100 000 hab.	62 cas 2,0 cas / 100 000 hab.	29 cas 0,97 cas / 100 000 hab.
15 à 24 ans	88 cas 1,1 cas / 100 000 hab.	93 cas 1,2 cas / 100 000 hab.	38 cas 0,48 cas / 100 000 hab.
≥ 90 ans	9 cas 1,1 cas / 100 000 hab.	15 cas 1,9 cas / 100 000 hab.	9 cas

Chez les adolescents et les jeunes adultes on observe que l'incidence (courbe en rouge) est plus faible que chez les nourrissons et chez les jeunes enfants. Mais les adolescents et les jeunes adultes ont un risque élevé de contracter une IIM et constituent le réservoir des méningocoques avec un taux de portage très élevé (courbe en noir). Ils présentent ainsi un risque fort de transmission vers les autres classes d'âge (Figure 72).



Au fil des années, la proportion des cas d'IIM selon l'âge varie peu.

Entre 2006 et 2011, environ 50% des cas sont observés chez les moins de 15 ans. Depuis 2012, on observe une diminution de 30% à 40% du nombre de cas dans cette population.

Sur la période de 2018 à 2020, la proportion du nombre de cas observés par classe d'âge reste stable (Tableau 11).

Tableau 11 : Proportion du nombre de cas par classe d'âge, France, 2018-2020^[180] ^[181] ^[182]

	2018	2019	2020
< 15 ans	35%	35%	35%
15-24 ans	20%	20%	17%
25-59 ans	27%	23%	24%
≥ 60 ans et plus	18%	22%	24%

En 2020, on observe une diminution de -49% à -59% du nombre de cas dans toutes les classes d'âge par rapport à 2019 (Figure 73).

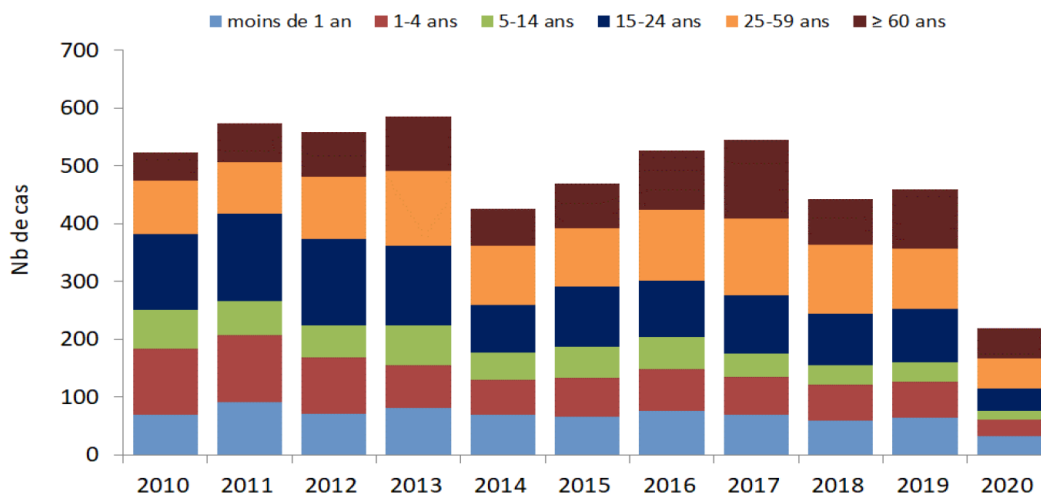


Figure 73 : Nombre de cas d'IIM par âge, France, 2010-2020^[182]

Les différentes mesures de lutte contre la COVID-19 et le premier confinement, instauré du 17 mars au 11 mai 2020, sont à l'origine d'une très forte diminution du

nombre de cas dans toutes les classes d'âge. Chez les 60 ans et plus, la diminution est très marquée (Figure 74). L'incidence s'est stabilisée jusqu'à la fin de l'année.

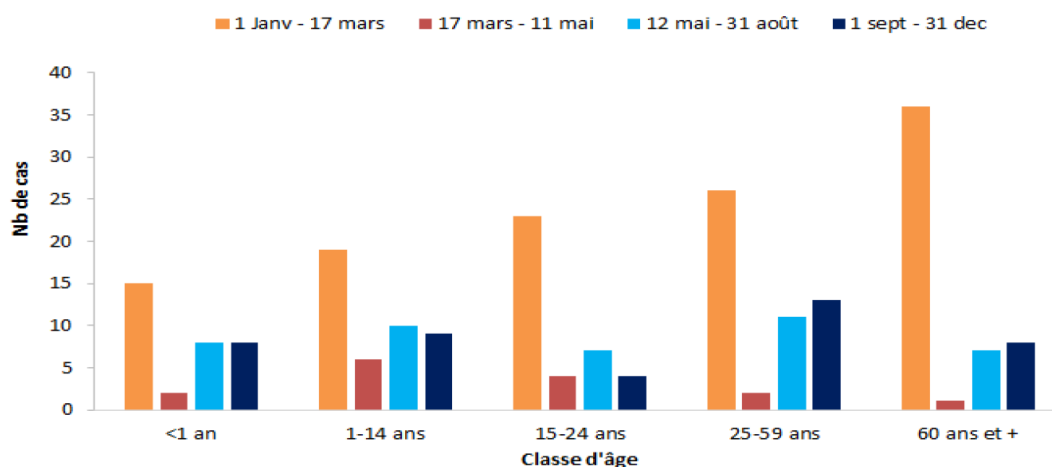


Figure 74 : Nombre de cas d'IIM par âge, France, 2020^[182]

En 1995, Santé Publique France a mis en place GEODES, une plateforme observatoire cartographique qui répertorie les principaux indicateurs et données de santé tels que les taux de notifications et le nombre de cas.

Sur la période 2014 à 2020, GEODES permet d'observer l'évolution du nombre de cas d'IIM en France (Figure 75).

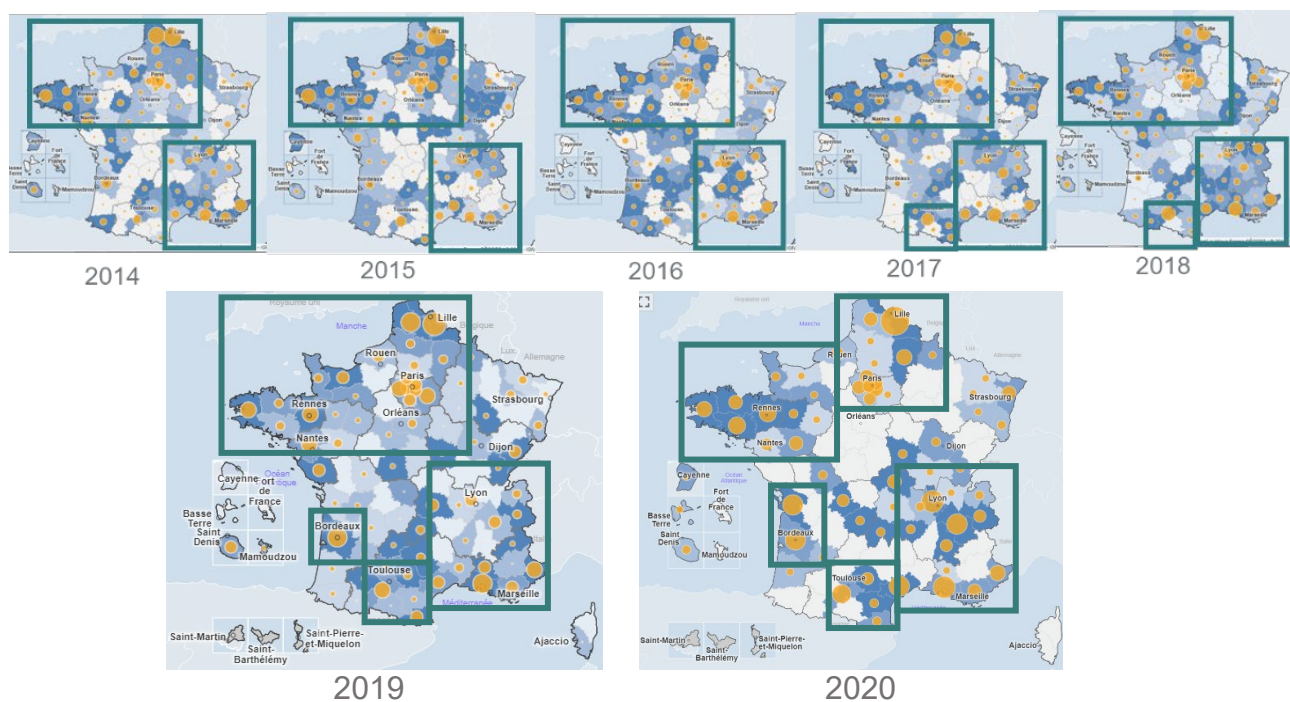


Figure 75 : Evolution du nombre de cas d'IIM et du taux de notification pour 100 000 habitants, France, 2014-2020^[184]

Légende :

- en orange : Nombre de cas d'IIM
- en bleu : Taux de notification des cas d'IIM pour 100 000 habitants

2018	2019	2020
<p>27</p> <p>France : 442</p> <p>0,00 à 0,25 (19)</p> <p>0,27 à 0,43 (19)</p> <p>0,44 à 0,65 (23)</p> <p>0,66 à 0,85 (16)</p> <p>0,88 à 2,08 (24)</p> <p>N/A (3)</p> <p>France : 0,66 pour 100 000 personnes</p>	<p>25</p> <p>France : 459</p> <p>0,00 à 0,28 (18)</p> <p>0,30 à 0,49 (19)</p> <p>0,53 à 0,68 (22)</p> <p>0,69 à 0,86 (18)</p> <p>0,91 à 2,79 (24)</p> <p>N/A (3)</p> <p>France : 0,69 pour 100 000 personnes</p>	<p>15</p> <p>France : 219</p> <p>0,00 (36)</p> <p>0,07 à 0,21 (13)</p> <p>0,23 à 0,32 (15)</p> <p>0,33 à 0,50 (16)</p> <p>0,53 à 1,39 (21)</p> <p>N/A (3)</p> <p>France : 0,33 pour 100 000 personnes</p>

Certaines régions sont régulièrement touchées depuis 2014. Mais on constate que depuis 2017 le nombre de cas en Occitanie évolue et cette zone devient récurrente. Il en est de même pour la région de Bordeaux depuis 2019.

2.4.1.2.3 Evolution par sérotype, par classe d'âge, par complexes clonaux et par département

En France, la quasi-totalité des sérotypes responsables des IIM est identifiable. Les 4 principaux sont : **B**, **C**, **W** et **Y**.

Depuis 2014, le sérotype **B** reste prédominant en France et représentent entre 40% et 50% des cas, le sérotype **C** entre 20% et 30%, le sérotype **W** entre 10% et 15% et enfin le sérotype **Y** entre 10% et 15% (Figure 76).

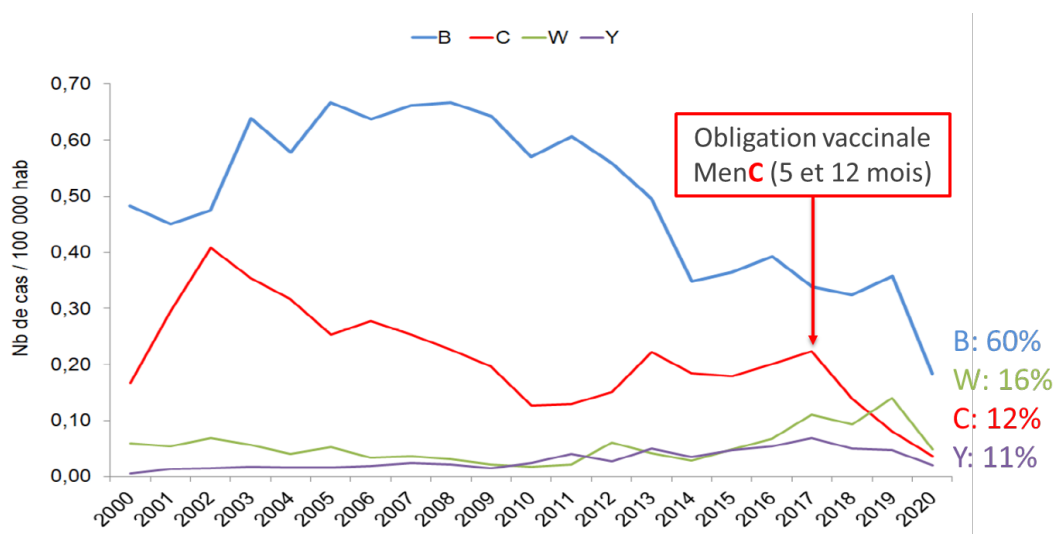


Figure 76 : Incidence des IIM pour 100 000 habitants selon les principaux sérotypes et leurs taux d'incidence, France, 2000-2020^[182]

La répartition des sérogroupes évolue au fil du temps et fluctue en fonction des politiques de santé mises en place.

3 prises de décisions importantes ont une incidence sur la courbe épidémique du séro groupe **C**. En 2010, la vaccination Men**C** est introduite pour les sujets de 1 à 24 ans. En 2017, les recommandations évoluent avec l'introduction d'une dose à 5 mois suivie d'un rappel à 12 mois. Enfin en 2018, la vaccination Men**C** devient obligatoire à 5 et à 12 mois pour les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier.

Ces différentes mesures ont permis de faire chuter et de maintenir à la baisse les taux de déclaration de cas d'IIM **C**. En ce qui concerne le séro groupe **B** on note une forte diminution des cas par rapport à 2010. En revanche pour les sérogroupes **W** et **Y**, ils augmentent depuis 2011.

En **2018**, sur les 430 cas pour lesquels le séro groupe a été identifié (97% des cas), 50,5% des cas sont issus du séro groupe **B** (217 cas), 21,6% du séro groupe **C** (93 cas), 14,4% du séro groupe **W** (62 cas) et enfin 13,3% du séro groupe **Y** (57 cas).

En **2019**, sur les 449 cas pour lesquels le séro groupe a été identifié (98% des cas), 53% des cas sont issus du séro groupe **B** (240 cas), 12% du séro groupe **C** (54 cas), 21% du séro groupe **W** (93 cas) et enfin 12% du séro groupe **Y** (54 cas). Les sérogroupes les plus fréquents sont **B** et **W**.

Enfin, en **2020**, sur les 207 cas pour lesquels le séro groupe a été identifié (95% des cas), 60% des cas sont issus du séro groupe **B** (124 cas), 12% du séro groupe **C** (24 cas), 16% du séro groupe **W** (33 cas) et enfin 11% du séro groupe **Y** (23 cas).

Entre 2019 et 2020, les diminutions du nombre de cas sont de 48% pour le séro groupe **B**, 56% pour le séro groupe **C**, 65% pour le séro groupe **W** et 57% pour le séro groupe **Y**.

En 2020, l'incidence des IIM pour 100 000 habitants est de 0,18 pour les IIM **B**, 0,05 pour les IIM **W**, 0,04 pour les IIM **C** et 0,03 pour les IIM **Y**. Ce taux a diminué pour l'ensemble des sérogroupes et de manière plus importante pour le **C**, devenant le 3^{ième} séro groupe le plus fréquent.

Par ailleurs, la proportion des cas d'IIM **B** est inférieure au seuil de 50% à 2 reprises en 2017 et en 2002.

Par rapport aux années précédentes, la proportion d'IIM **B** a augmenté légèrement et celles des IIM **C** et **W** diminuent (Figure 77).

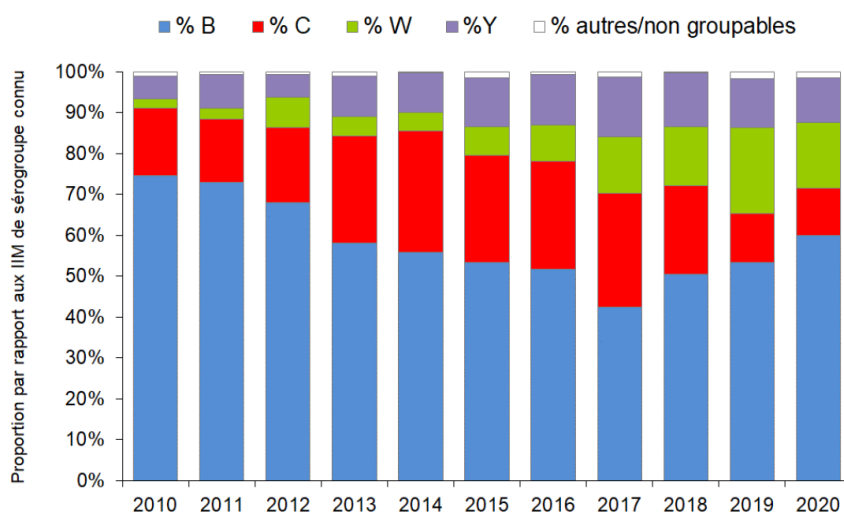


Figure 77 : Proportion de cas d'IIM par séro groupe, France, 2010-2020^[182]

Les autres sérogroupes, tels que les sérogroupes **X**, **E**, ... etc., restent exceptionnels entre 1 à 7 cas par an. En 2020, 1 cas est lié au séro groupe **X** et 2 cas au séro groupe **E**.

Les différents sérogroupes ont des incidences variables en fonction de l'âge. La distribution des sérogroupes varie d'une classe d'âge à l'autre mais reste similaire d'une année sur l'autre.

Le séro groupe **B** est prédominant en France chez les jeunes enfants. La majorité des sérogroupes responsables des IIM chez les sujets jeunes est le **B**, le **W** et le **C** (Figure 78).

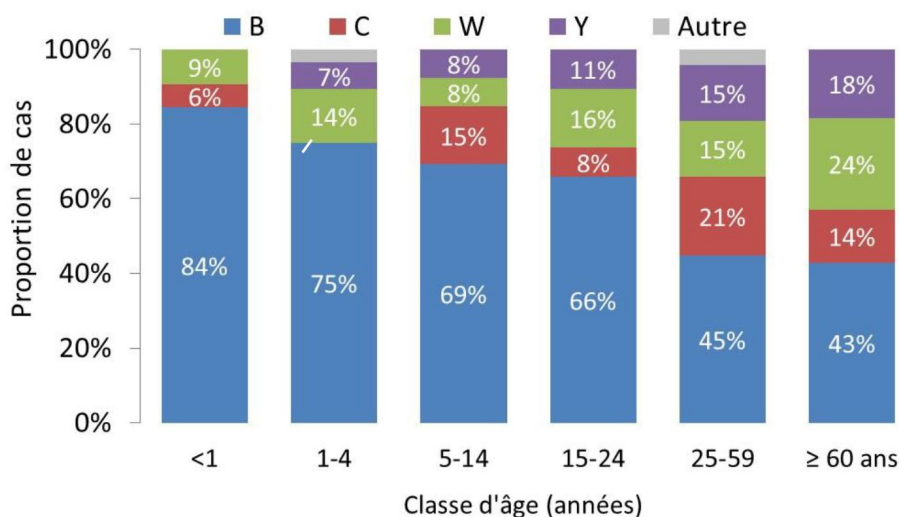


Figure 78 : Distribution des sérogroupes d'IIM par classe d'âge, France, 2020^[182]

La Figure 80 illustre la répartition des sérogroupes selon la classe d'âge et met en avant la difficulté d'instaurer une seule et même stratégie vaccinale.

Le séro groupe **B** reste majoritaire chez les moins de 25 ans. A partir de 5 ans, les 4 sérogroupes sont davantage présents et augmentent. Après 25 ans, les sérogroupes **C**, **W** et **Y** représentent plus de 50% des cas.

Même à des niveaux d'incidence plus faibles, le sérogroupe B reste prédominant chez les nourrissons de moins de 1 an avec 84% des cas et chez les enfants de 1-4 ans avec 75% des cas.

Chez les moins de 5 ans, le nombre de cas d'IIM **B** a diminué. En 2008, il atteint son apogée avec 179 cas et est réduit de moitié en 2019 avec 88 cas dont 3 décès dans cette classe d'âge.

Le sérogroupe C est désormais presque inexistant chez les moins de 1 an avec 6% des cas. Cette situation résulte de l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018, avec une dose à 5 mois. Le sérogroupe **C** disparaît complètement chez les enfants de 1-4 ans. Chez les enfants de 5-14 ans, le sérogroupe **C** augmente et représente désormais 15% des cas, puis 8% chez les 15-24 ans, 21% chez les 25-59 ans et 14% des cas chez les 60 ans et plus.

Le nombre de cas d'IIM C a nettement diminué, passant de 149 cas en 2017, à 93 cas en 2018 puis à 54 cas en 2019 et enfin à 24 cas en 2020, soit une diminution de 84% (Figure 79).

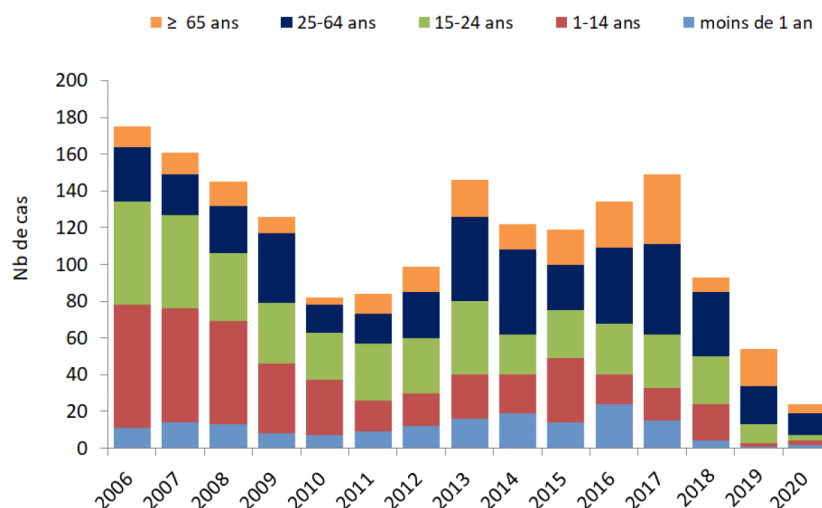


Figure 79 : Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, France, 2006-2020^[182]

Le nombre de cas a chuté chez les nourrissons de moins d'1 an, passant de 15 cas en 2017, à 4 cas en 2018 et 1 cas en 2019 avant de remonter à 2 cas en 2020.

En 2019 et en 2020 chez les enfants de 1 à 14 ans, le nombre de cas a considérablement diminué et s'est maintenu à un niveau très faible avec 2 cas par an. Or entre 2016 et 2018 on comptait en moyenne 18 cas par an. En 2019, on ne comptait aucun cas chez les 5-14 ans, contre en moyenne 10 cas par an entre 2012 et 2018.

Chez les 15-24 ans, on remarque la même tendance avec 10 cas en 2019 et 3 cas en 2020 contre une moyenne de 28 cas par an entre 2016 et 2018.

Chez les 25 ans et plus, le nombre de cas diminue en 2020 avec 17 cas, contre 41 à 43 cas en 2019 et 2018.

Le sérogroupe W est présent dans toutes les classes d'âge (Figure 78), mais il y est surtout chez les jeunes enfants, en particulier chez les nourrissons de moins de 1 an avec 9% des cas et chez les 1-4 ans avec 14% des cas. Chez les 15-24 ans il est responsable de 16% des cas et chez les 60 ans de plus de 24% des cas.

En 2020, le nombre de cas a fortement diminué avec 33 cas contre 94 cas en 2019. Cette chute est principalement due à l'instauration du premier confinement. En début

d'année 2020, le nombre de cas était en forte augmentation et supérieur à celui des 5 années précédentes pour toutes les classes d'âge.

Cette souche correspond à l'expansion de la souche **W** hyper-invasive « **South American / UK-2013** ».

Enfin le sérogroupe Y s'exprime à partir d'1 an et la proportion des cas augmente avec l'âge. Chez les 1-4 ans il représentent 7% des cas, passe à 8% chez les 5-14 ans, puis à 11% chez les 15-24 ans. Il augmente à 15% chez les 25-59 ans pour finir à 18% chez les 60 ans et plus.

Les complexes clonaux (CC) des méningocoques invasifs sont déterminés, par le Centre National de Référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, à partir des données de séquençage du génome entier (WGS et Multi Locus Sequence Type) issues d'un isolat (extrait d'ADN ou un échantillon positif).

En 2020, 79% des CC ont été identifiés pour 174 cas. Ce pourcentage est similaire à celui de 2019 avec 78%.

En 2020, les CC les plus fréquents sont :

- ST-32CC présent dans 23% des souches (19% en 2019),
- ST-11CC présent dans 18% des souches (29% en 2019),
- ST-41/44CC présent dans 9% des souches (7,5% en 2019),
- ST-23CC présent dans 9% des souches (9,5% en 2019).

Les souches du sérogroupe **B** sont hétérogènes et appartiennent à plus de 9 CC différents. 6 d'entre eux sont prédominants d'une année sur l'autre tels que ST-32CC, ST-41/44CC, ST-269CC, ST-213CC, ST-461CC et ST-162CC.

Les autres souches des sérogroupe **C**, **W** et **Y** sont plus homogènes et sont dominées par un CC majoritaire.

Les souches du sérogroupe **C** appartiennent principalement au ST-11CC.

Quant aux souches du sérogroupe **W**, elles sont liées en majorité :

- au ST-11CC pour 53% (16 cas), en légère diminution par rapport à 2019 avec 68%.
- au ST-9316CC pour 27% (8 cas), en légère progression par rapport à 2019 avec 15%. Mais depuis le premier confinement en mars 2020, aucun ST-9316CC n'a été identifié. Cette souche est particulièrement implantée dans la région des Hauts-de-France.

Enfin, quant aux souches du sérotype Y, elles appartiennent majoritairement au ST-23CC (Figure 80).

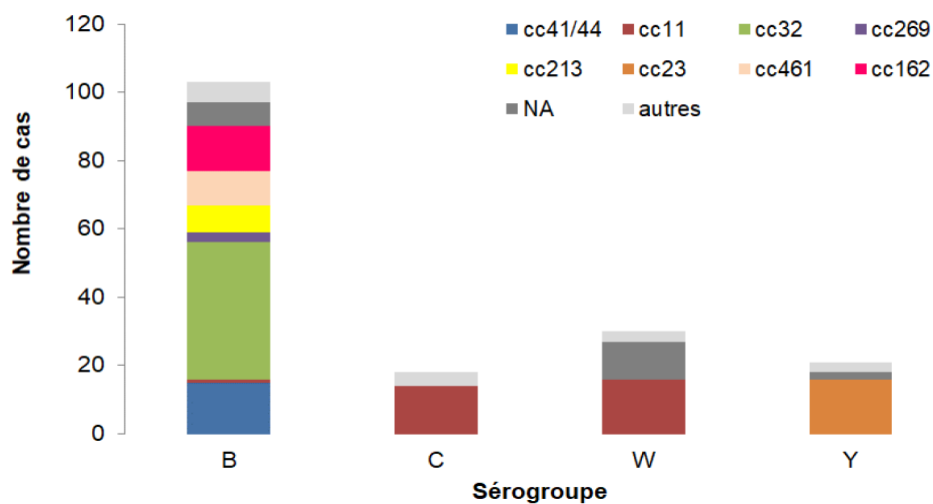
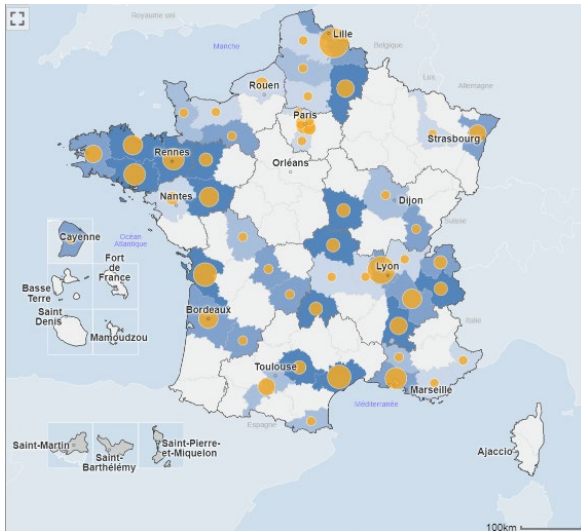


Figure 80 : Répartition des principaux complexes clonaux identifiés selon les 4 principaux sérotypes par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, France, 2020^[182]

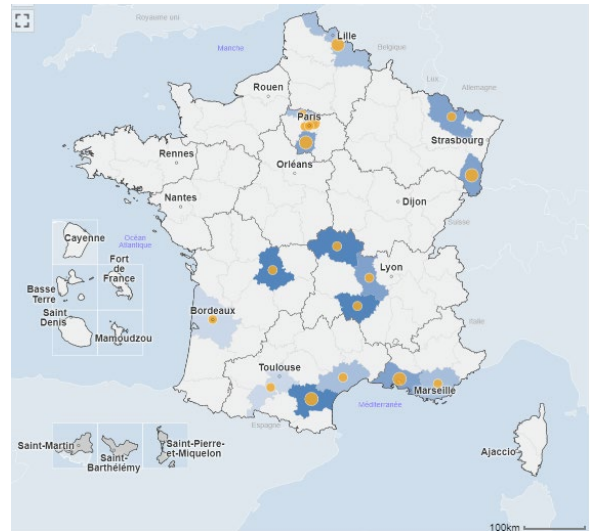
Les cas d'IIM sont répartis de façon hétérogène sur l'ensemble du territoire français et leur incidence varie selon la région et le département.

En 2020, l'incidence nationale des IIM est de 0,32 pour 100 000 habitants. En région, les incidences les plus élevées sont observées en Bretagne avec 0,63, en Auvergne Rhône Alpes avec 0,47 et enfin en Nouvelle Aquitaine avec 0,44.

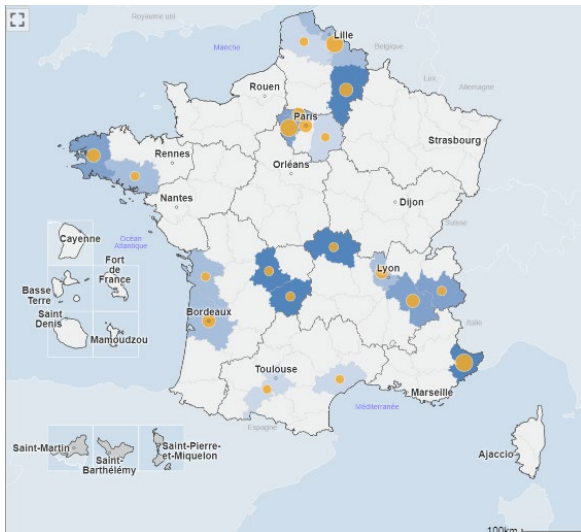
En 2020, le nombre de cas d'IIM et l'incidence selon le sérotype évolue différemment selon le département (Figure 81).



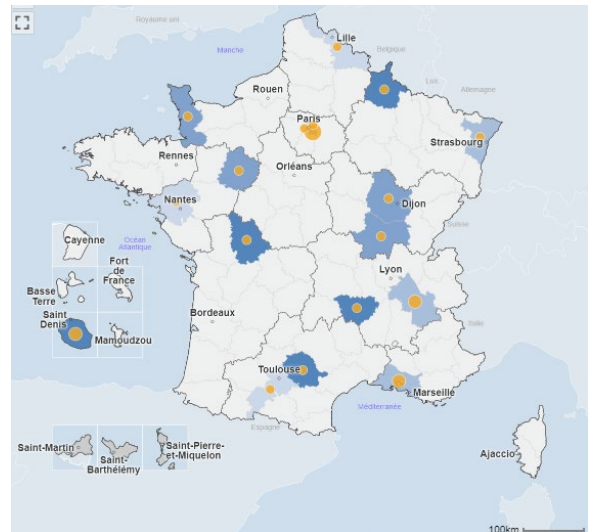
Evolution du nb de cas d'IIM **B** et de son incidence



Evolution du nb de cas d'IIM **C** et de son incidence



Evolution du nb de cas d'IIM **W** et de son incidence

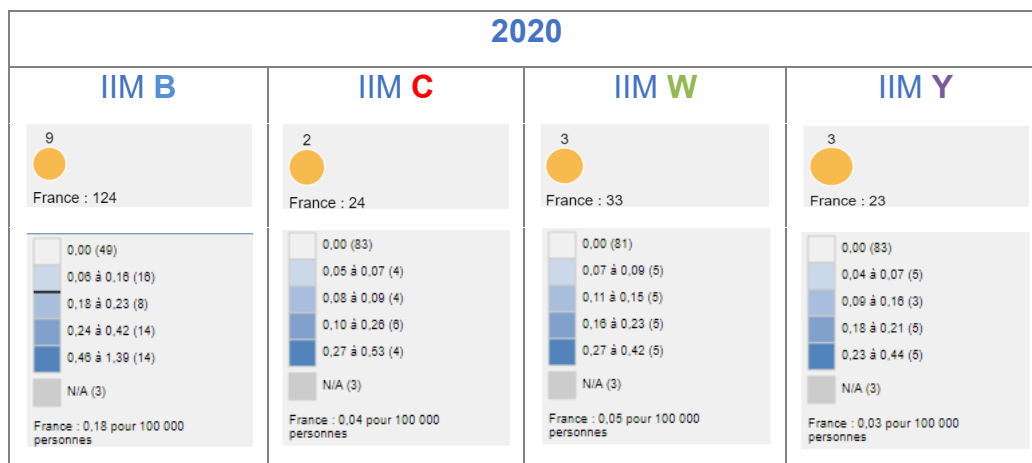


Evolution du nb de cas d'IIM **Y** et de son incidence

Figure 81 : Evolution du nombre de cas d'IIM selon le séro groupe et de son incidence pour 100 000 habitants, France, 2020^[184]

Légende :

- **en orange** : Nombre de cas d'IIM selon le séro groupe
- **en bleu** : Taux de notification des cas d'IIM selon le séro groupe pour 100 000 habitants



L'incidence de l'IIM est fréquemment plus élevée dans les départements du sud de la France où il est corrélé à une couverture vaccinale généralement plus faible.

Certains départements ont connu des foyers d'hyperendémie. Entre 2015 et 2019, le nombre d'épisode de cas groupés d'IIM signalés est de 3 à 8 épisodes par an en moyenne.

Entre 2016 et 2017, le sérotype B s'est implanté dans les Côtes-d'Armor et reste très présent même en 2020.

En novembre 2020, 1 épisode de cas groupés d'IIM a été rapporté en Gironde, impliquant 3 enfants scolarisés dans la même classe de maternelle. Tous 3 ont développé une IIM B dans un délai très court en moins de 2 jours. 2 d'entre eux ont développé un purpura fulminans faisant 1 décès. Le CNR a identifié la souche ST-162CC dans 2 cas. Cette dernière est couverte par le vaccin Bexsero®. Une campagne de vaccination ciblant environ 300 personnes a été mise en place et concernait l'entourage familial des 3 cas, les enfants et le personnel des milieux scolaires et périscolaires.

2.4.1.2.4 Létalité

Chaque année, en France, 50 à 60 patients décèdent à la suite d'une IIM. Le taux de létalité oscille entre 9 et 12% depuis 2013.



Figure 82 : Nombre annuel de décès d'IIM en France^[183]

Sur la période de 2017 à 2020, le taux de létalité reste stable (Tableau 12).

Tableau 12 : Taux de létalité, France, 2017-2020^{[185] [180] [181] [182]}

	2017	2018	2019	2020
Nb de cas d'IIM notifiés	546	435	459	219
Nb de décès	62	43	55	30
Taux de létalité	12%	10%	12%	13,7%

Il est paradoxal de constater qu'en 2020, le taux de létalité est le plus élevé.

En 2019, les IIM ont un taux de létalité important chez les nourrissons de moins d'1 an et chez les jeunes enfants (Figure 83). Le bilan de 2020 ne donne pas la répartition par classe d'âge.

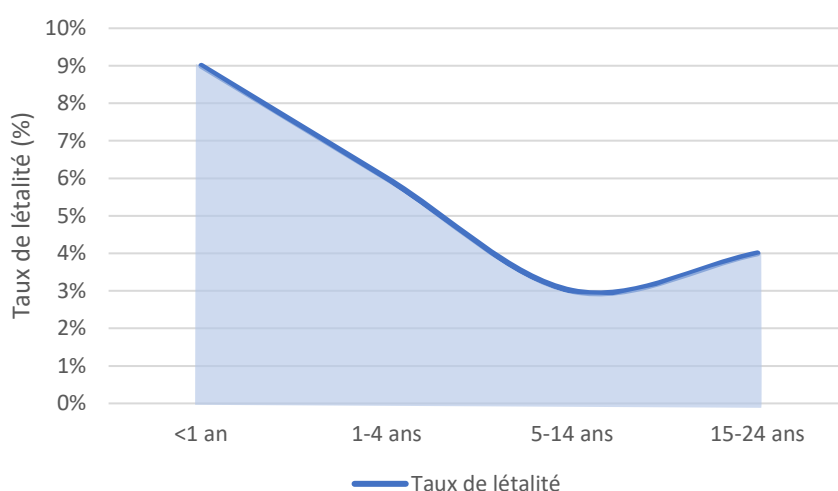


Figure 83 : Taux de létalité chez les moins de 25 ans, tous sérogroupes confondus, France, 2019^[181]

En 2019, les enfants de moins de 5 ans représentent 66% des décès chez les moins de 25 ans.

Les taux de létalité varient en fonction du sérotype (Figure 84).

Les sérotypes **W**, **C** et **Y** sont les plus meurtriers. En France, le sérotype **W** est **associé au plus haut taux de létalité** et ne cesse d'augmenter. En **2020**, il était de 33%, en 2019 de 27%. On retrouve ensuite le sérotype **C** avec un taux de létalité de 17%, puis le sérotype **Y** avec 13% et enfin le sérotype **B** avec un taux de 8%. Le taux de létalité pour les IIM de sérotype **B** est le plus faible en comparaison avec les autres sérotypes, alors que ce sérotype prédomine jusqu'à l'âge de 15 ans. Bien que ces taux évoluent en **2020**, il n'est resté pas moins que le taux de létalité du sérotype **Y** reste supérieur au sérotype **B**. A contrario, le taux de létalité pour le sérotype **W** est le plus élevé alors que ce sérotype est plus fréquent chez les nourrissons de moins de 1 an et chez les plus de 60 ans.

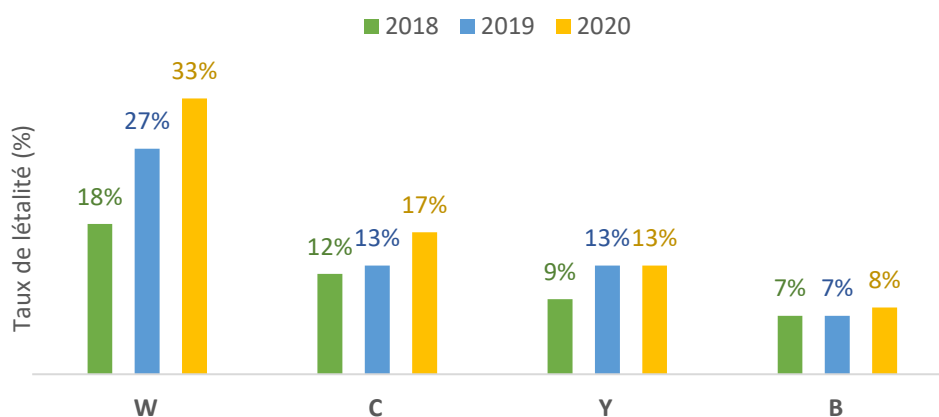


Figure 84 : Taux de létalité des IIM par sérotype, France, 2018-2020^[180] ^[181] ^[182]

Bien qu'il ne représente pas la majorité des cas, le taux de létalité associé au sérotype **W** est le plus élevée avec 33% et bien supérieur à celui observé pour les autres sérotypes. Même si le sérotype **B** est majoritaire, sa létalité reste la plus faible.

La répartition des décès par séro groupe, reste très largement dominée par le séro groupe **W** (Figure 85).

En effet, en 2018 le séro groupe **W** est responsable de 27% des décès (11 décès), en 2019 de 45% (25 décès) et enfin en 2020 de 37% (11 décès).

Le séro groupe **B** est responsable de 29% à 34% des décès (entre 10 et 16 décès).

Quant au séro groupe **C**, son implication diminue. En 2018, il est identifié dans 27% des décès (11 décès), en 2019 et en 2020 dans 13% des décès (respectivement de 7 et 4 décès).

Enfin quant au séro groupe **Y**, il se stabilise entre 10% et 13% des décès (entre 7 et 3 décès).

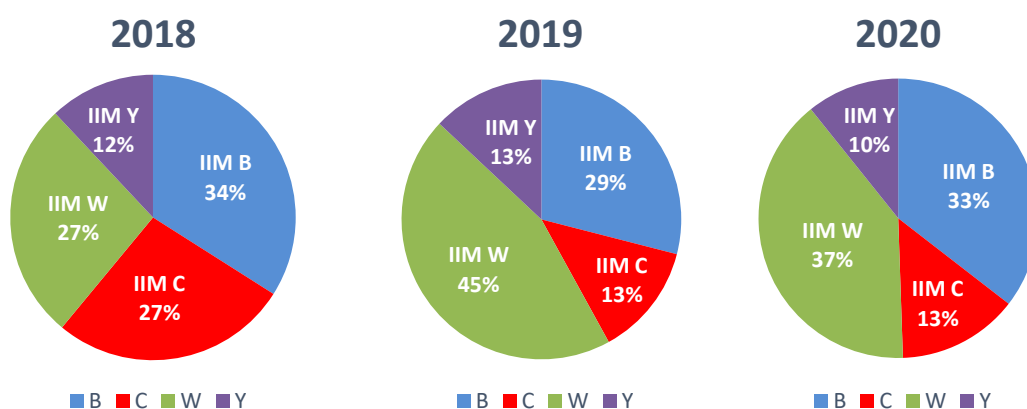


Figure 85 : Répartition des décès par séro groupe, France, 2018-2020
(Nombres de décès par séro groupe/nombre total de décès d'IIM) ^[180] ^[181] ^[182]

Les séro groupes impliqués influencent le risque de décès, de même que la présence d'un purpura fulminans. D'ailleurs, le taux de **léta lité est plus important en présence d'un purpura fulminans** avec **30%** de plus de risque de décès contre 9% en l'absence.

On retrouve un purpura fulminans chez 95 patients (21%) en **2018**, chez 92 patients (20%) en **2019** et enfin chez 47 patients (21%) en **2020**.

La présence d'un purpura fulminans varie selon le séro groupe avec lequel il est associé. Ce signe clinique était présent, en 2020, dans 23% des cas d'IIM de séro groupe **B**, 21% pour le séro groupe **C**, 24% pour le séro groupe **W** et 0% pour le

sérogroupe **Y**. On constate que le développement d'un purpura fulminans est un facteur de risque plus élevé lorsque le sérogroupe **W** est impliqué (Figure 86).

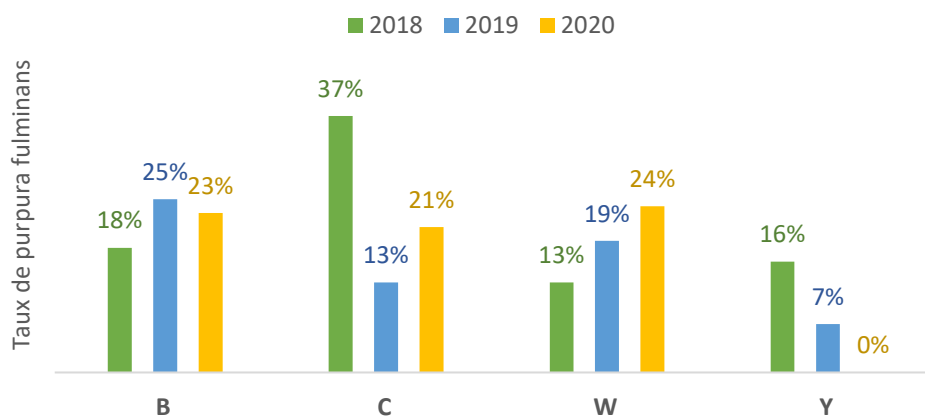


Figure 86 : Taux de purpura fulminans par sérogroupe, France, 2018-2020^[180] [181] [182]

On se reportera à l'Annexe n°6 pour les tableaux d'épidémiologie de la France sur 4 ans (nombre de cas, taux d'incidence, nombre de décès et taux de létalité par sérogroupe).

2.4.1.3 Focus sur l'évolution de l'IIM **W** issue des souches hyper-invasives

L'agence Santé Publique France est en alerte devant **l'émergence préoccupante des souches dites « hyper-invasives »** depuis 2018. Les sérogroupe**s W** et **Y** attirent particulièrement l'attention. Cette préoccupation fait régulièrement l'objet d'un paragraphe dans ses bilans annuels sur les IIM et même de relevés de situation épidémiologique en cours d'année spécifique au sérogroupe **W**. En effet, initialement le sérogroupe **W** touche les populations adultes, puis touche les autres classes d'âge. Les sérogroupe**s W** et **Y** sont à l'origine d'un faible nombre de cas en comparaison avec les sérogroupe**s B** et **C** mais ont tendance à augmenter au cours des dernières années. De plus, ils ont un taux de létalité équivalent voire supérieur à ces derniers. D'ailleurs, le taux élevé de létalité de 33% du sérogroupe **W** devient préoccupant. Le

sérogroupe **W** a une évolution géographique rapide mais sans ancrage dans les régions^{[180] [181] [182] [186]}.

La tendance épidémiologique confirme **l'augmentation persistante** de l'IIM de sérogroupe **W**. Avant 2005, ce sérogroupe n'était pas très présent en France et représentait entre 3 à 5% des cas. A partir de 2000, son incidence augmente ponctuellement en liaison avec des épidémies internationales, notamment celle du pèlerinage à La Mecque et avec celles ayant eu lieu en Afrique.

Depuis 2015, le nombre de cas d'IIM de sérogroupe **W** devient préoccupant. Entre 2014 et 2017, il y a eu une augmentation de 55 cas (19 cas en 2014 contre 74 cas en 2017). En 2018, 62 cas sont notifiés, mais cette diminution n'est que transitoire puisque 94 cas sont notifiés en 2019. Cette année bat tous les records. En 2020, le nombre de cas chute avec 33 cas (Figure 87).

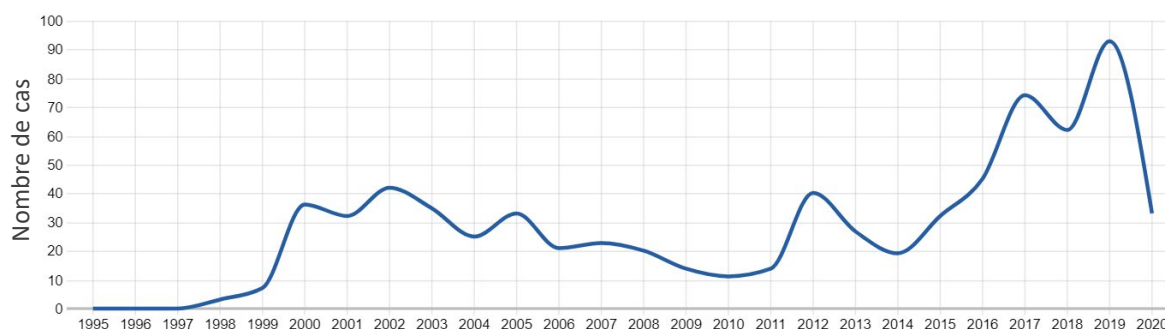


Figure 87 : Evolution du nombre de cas d'IIM **W**, France, 1995-2020^[184]

D'année en année, la circulation du sérogroupe **W** est de plus en plus active. Au début 2020, le nombre de cas est en forte augmentation et bien supérieur à celui des 5 années précédentes pour toutes les classes d'âge. La distanciation sociale et les autres mesures liées à la gestion de la pandémie, notamment l'instauration du premier confinement en mars, ont stoppé la progression du sérogroupe **W** (Figure 88).

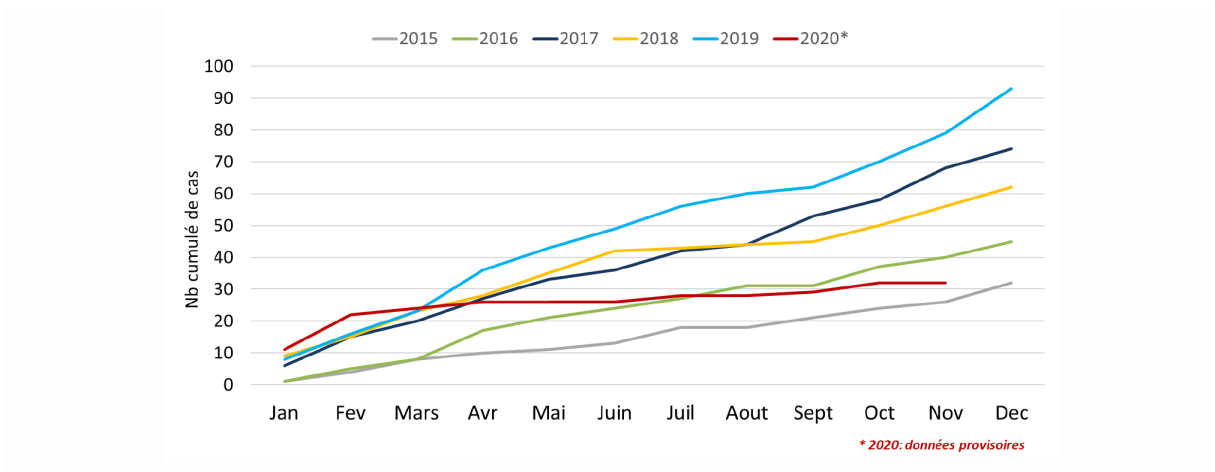


Figure 88 : Nombre cumulé de cas d'IIM W par mois, France, 2015-2020 (données provisoires pour 2020) [22]

Les données épidémiologiques recueillies de 2010 à 2019, permettent de constater l'accroissement constant du nombre de cas d'IIM de sérotype W.

En 2019, on décompte plus de cas dus au sérotype W qu'au sérotype C (Figure 89) ! Le sérotype W est maintenant le 2^{ème} sérotype le plus fréquent devant le C et le plus répandu après le B.

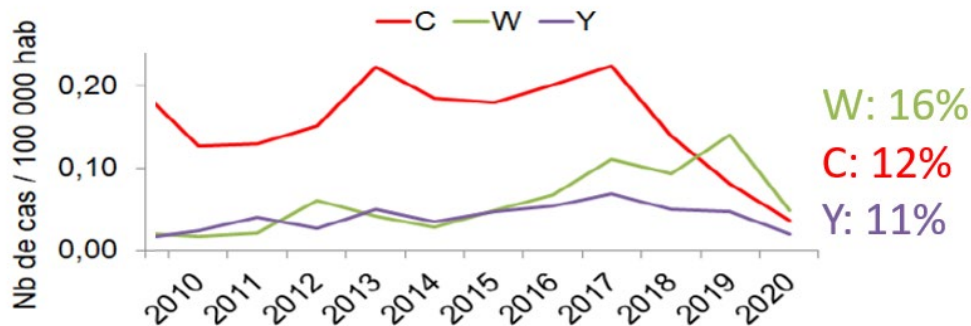


Figure 89 : Taux de déclaration des IIM selon les sérotypes W, C et Y, France, 2010-2020 [182]

Depuis 2015, le nombre de cas d'IIM W est en constante progression dans toutes les classes d'âge. Chez les 60 ans et plus, le nombre de cas est le plus élevé. En 2020, la diminution du nombre de cas concerne l'ensemble des classes d'âge (Figure 90).

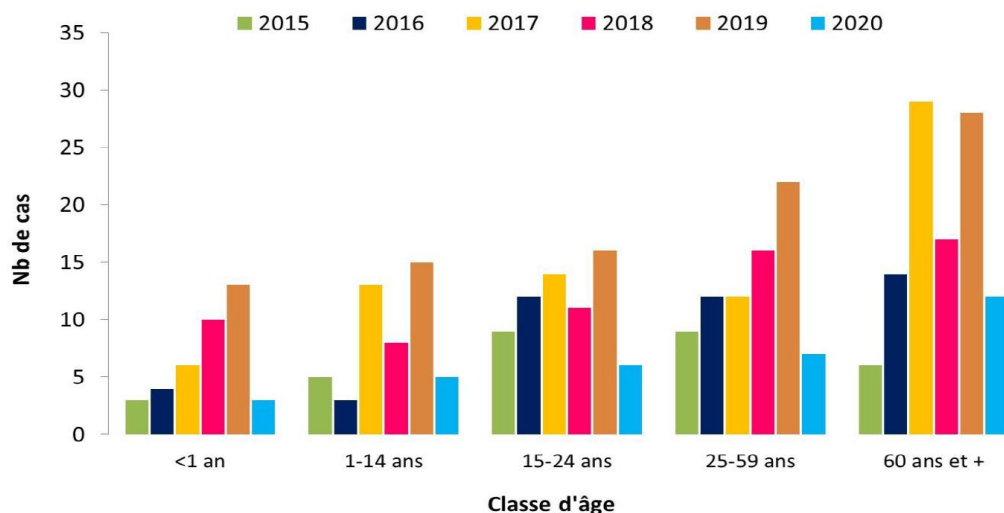


Figure 90 : Nombre de cas d'IIM W par classe d'âge et année, France, 2015-2020^[182]

Depuis l'obligation vaccinale en 2018 avec MenC et l'ajout d'une dose à 5 mois, le nombre de cas a diminué de manière très importante chez les moins de 5 ans, alors que le nombre de cas d'IIM de sérotype W est en expansion et devient supérieur pour cette classe d'âge avec + 56% en 2019. Dans une moindre mesure, cette tendance se poursuit en 2020 (Figure 91).

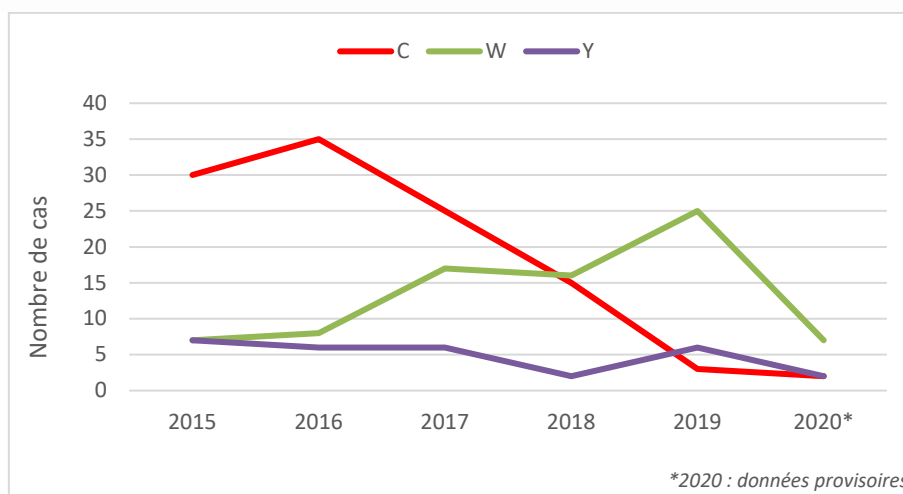


Figure 91 : Évolution du nombre de cas d'IIM de sérotype C, W et Y chez les enfants de moins de 5 ans, France, 2015-2020^{[153] [185] [180] [181] [182]}

Cette émergence de cas liés au séro groupe **W** est due à l'apparition et à la propagation d'un nouveau variant issu des souches hyper-invasives appartenant à la lignée « **South American / UK** ». Celle-ci est à l'origine d'éclosions et de situations d'hyperendémie en Amérique du Sud et dans plusieurs pays européens, notamment au Royaume-Uni.

Depuis 2015 en France, le séquençage des souches du séro groupe **W** est dominé par l'expansion du complexe clonal ST-11CC associé à des formes cliniques sévères et à un taux de létalité élevé. En 2020, ce complexe clonal représente 53% de la totalité des souches du séro groupe **W**, en légère diminution par rapport à 2019 où il représente 68%. Le complexe clonal ST-11CC comporte plusieurs lignées :

- La lignée « **Anglo-French Hajj** », dominante lors de l'épidémie du Hajj et présente dans plusieurs pays africains,
- La lignée « **Original UK** », initialement émergée en Amérique du Sud puis répandue au Royaume-Uni dès 2009,
- Et la lignée « **UK-2013** », initialement présente au Royaume-Uni puis dans d'autres pays européens dès 2013. Cette lignée possède un potentiel élevé de transmission. L'augmentation de l'incidence dans plusieurs pays européens, en particulier au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, a poussé les gouvernements à instaurer des programmes vaccinaux incluant la vaccination Men**ACWY** (depuis 2015 au Royaume-Uni chez les adolescents de 13 à 14 ans et aux Pays-Bas en 2018 à 14 mois et à 14 ans). Les souches appartenant à la lignée « **UK-2013** » sont génétiquement issues de la lignée « **Original UK** ». Ce variant circule activement sur le territoire national français depuis 2016 et devient majoritaire sur l'ensemble des souches composant le séro groupe **W**.

En 2019, 61 souches issues du complexe clonal ST-11CC sont caractérisées. Parmi celles-ci, on retrouve (Figure 92) :

- 31 souches (34%) appartiennent à la lignée « **UK-2013** » (56% en 2018),
- 29 souches (34%) appartiennent à la lignée « **Original UK** » (24% en 2018),
- 1 souche appartient à la lignée « **Anglo-French Hajj** » (2 souches en 2018).

En parallèle, d'autres complexes clonaux existent tels que ST-9316CC, ST-22CC et ST-175CC.

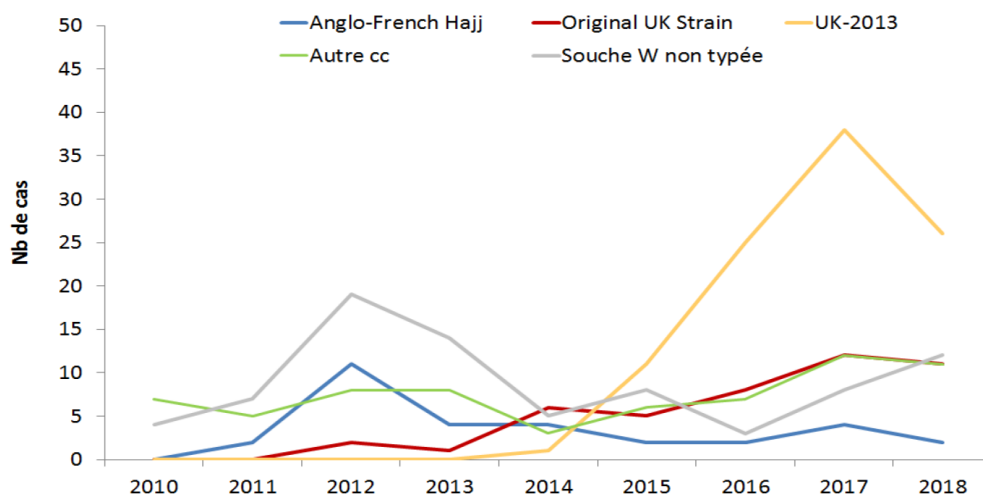


Figure 92 : Nombre de cas d'IIM W selon les complexes clonaux ST-11CC et les lignées caractérisées par le CNR, France, 2010-2018^[186]

2.4.2 Stratégie vaccinale en France et son évolution

Depuis la fin des années 90, la vaccination en France est en souffrance avec des taux de couvertures vaccinales insuffisants pour de nombreuses maladies que ce soit chez les enfants avec le Rougeole Oreillons Rubéole (ROR) et l'IIM de séro groupe **C** ou que ce soit chez les adolescents avec le HPV ou l'hépatite B. Diverses commissions ont été mises en place jusqu'en 2008. Il faut attendre 2015 pour que les réflexions reprennent. Ce n'est qu'en **mai 2017** que la donne change pour de bon et que la **lutte s'intensifie** contre de nombreuses maladies dont les IIM.

2.4.2.1 Calendrier Vaccinal 2022

La vaccination MenC est obligatoire pour tous les enfants nés à partir du 1er janvier 2018.

Les nourrissons de moins d'1 an doivent être vaccinés avec un **vaccin conjugué monovalent**, Men**C**. Cette vaccination se fait selon un **schéma 1+1**, c'est-à-dire une première injection à l'âge de **5 mois** suivie d'une deuxième injection à **12 mois**. Cette dernière peut être co-administrée avec le vaccin Rougeole Oreillons Rubéole (ROR). Entre l'administration des 2 injections, un intervalle de 6 mois minimum doit être observé. **Un catch up en une dose unique peut être administré jusqu'à l'âge de 24 ans révolus pour les patients ayant manqué une dose ou n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure.**

Le schéma de vaccination, donne une **recommandation préférentielle** pour la dose à **5 mois** au vaccin conjugué monovalent Men**C**, **NeisVac-C**[®] issu du laboratoire Pfizer. En revanche pour la deuxième dose à 12 mois, ce vaccin n'est plus exclusivement cité et fait apparaître à ses côtés **Menjugate**[®] du laboratoire GSK^[160].

La vaccination contre MenB** est recommandée chez l'ensemble des nourrissons avant l'âge de 2 ans dès 2022.**

Les nourrissons de moins d'1 an peuvent être vaccinés avec le **vaccin protéique recombinant MenB**, **Bexsero**[®] du laboratoire GSK. Cette vaccination se fait selon un **schéma 2+1**, c'est-à-dire une première injection à l'âge de **3 mois** suivie d'une deuxième injection à **5 mois** et d'une dose de rappel à **12 mois**. Il est possible de co-administrer ce vaccin avec les autres vaccins du calendrier vaccinal. Entre l'administration des 2 doses de primovaccination, un intervalle de 2 mois minimum doit être observé. La vaccination peut toutefois être initiée dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans^[160].

Le calendrier simplifié des vaccinations 2022 est disponible au format carte postale (Figure 93 et Figure 94).

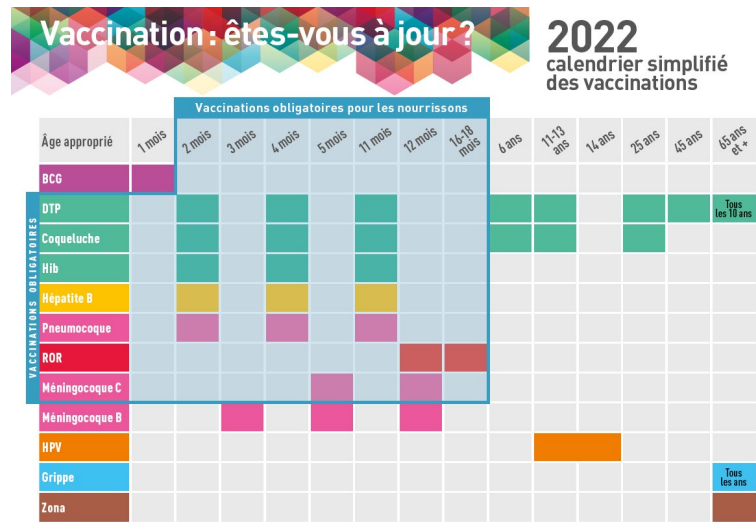


Figure 93 : Calendrier simplifié des vaccinations, France, 2022 – recto^[160]



Figure 94 : Calendrier simplifié des vaccinations, France, 2022 - verso

2.4.2.2 Recommandations particulières

Il existe des recommandations particulières spécifiques pour certaines populations.

Il s'agit des **personnes et groupes à haut risque** de développer une IIM. Pour eux, il est recommandé la vaccination contre les IIM des sérogroupes **A C W et Y** avec un

vaccin tétravalent conjugué MenACWY (dès 2012) et une vaccination contre les IIM de sérogroupe B, MenB. Un rappel tous les 5 ans est nécessaire pour les 2 vaccinations. De plus la vaccination MenB est également recommandée pour l'entourage familial de ces personnes.

Ces sujets à haut risque peuvent :

- Être porteur d'un déficit en fraction terminale du complément, ou recevant un traitement anti-C5 dont l'éculizumab (Soliris®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®),
- Être porteur d'un déficit en properdine,
- Présenter une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- Avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les **recommandations professionnelles** s'adressent aux personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque et donc exposés à un risque accru de développer une IIM. Pour ces personnes, il est recommandé la vaccination MenACWY et MenB.

Les **recommandations pour les voyageurs** concernent les personnes :

- se rendant dans des zones d'endémies, tout particulièrement dans la ceinture africaine de la méningite lors de la saison sèche (hiver et printemps),
- à destination de toute autre zone épidémique ou présentant une situation de cas groupés,
- côtoyant les populations locales,
- participant au pèlerinage à La Mecque (Hajj ou Umrah).

Pour tous ces voyageurs, la vaccination doit dater de moins de 10 jours avant le départ. Il est recommandé de se faire vacciner avec un vaccin conjugué MenC ou MenACWY si l'épidémie est liée au sérogroupe C ou A W Y.

De même, les personnes voyageant dans une zone d'endémie pour y exercer une activité humanitaire dans le secteur de la santé ou auprès de réfugiés doivent se faire vacciner avec un vaccin conjugué MenACWY.

Pour les pèlerins se rendant à La Mecque, la vaccination avec un vaccin conjugué MenACWY est obligatoire pour l'obtention des visas et du certificat international de vaccination. Cette vaccination doit dater de plus de 10 jours et de moins de 3 ans. Elle est nécessaire car il y a un risque élevé de contagion par des IIM du sérogroupe W.

Enfin, il existe des recommandations **autour d'un ou de plusieurs cas d'IIM**. Les contacts étroits du foyer sont pris en charge par le médecin ayant diagnostiqué le cas et les contacts extra-familiaux par le médecin inspecteur de l'ARS de la région.

- **Dans la situation autour d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, W, Y :**
 - La vaccination Men**C** est recommandée pour les contacts étroits d'un cas d'IIM de séro groupe **C** dès l'âge de 2 mois avec NeisVac-C[®] ou Menjugate[®].
 - La vaccination Men**ACWY** est recommandée en cas d'IIM liée aux sérogroupes **A, W, ou Y** à partir de l'âge de 6 semaines avec Nimenrix[®] (2 doses), ou à partir d'1 an avec Nimenrix[®] ou MenQuadfi[®] (1 dose) ou à partir de 2 ans avec Menveo[®] (1 dose). La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les 10 jours après le dernier contact avec le cas index.
- **Dans la situation autour de plusieurs cas d'IIM de séro groupe A, C, W ou Y,** la vaccination Men**ACWY** peut être recommandée pour des populations cibles en cas de foyers d'hyperendémie. Cette vaccination peut être réalisée à partir de l'âge de 6 semaines avec Nimenrix[®] (2 doses) ou à partir de l'âge de 6 mois avec Nimenrix[®] (1 dose), à partir d'1 an avec Nimenrix[®] ou MenQuadfi[®] (1 dose) ou à partir de 2 ans avec Menveo[®] (1 dose).
- **Dans la situation autour de plusieurs cas d'IIM de séro groupe B,** la vaccination Men**B** est recommandée pour des populations cibles lors de situations épidémiques et d'hyperendémie. Cette vaccination en 3 doses peut être réalisée à partir de l'âge de 2 ans avec Bexsero[®] ou à partir de 10 ans avec Trumenba[®]. Ces 2 vaccins ne sont pas interchangeables, les sujets qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin. En fonction de la situation d'hyperendémie, une recommandation préférentielle de l'un des 2 vaccins pourrait être envisagée selon la souche clonale hyper-invasive.
La vaccination Men**B** n'est pas recommandée pour les contacts étroits d'un cas sporadique d'IIM de séro groupe **B**.

Les vaccins sont pris en charge à 65% par l'Assurance Maladie lorsqu'ils sont inscrits au calendrier vaccinal et dans certaines situations médicales et professionnels. En

dehors de ces situations, ils ne sont pas remboursés, c'est notamment le cas pour les voyageurs.

2.4.2.3 Evolution du calendrier vaccinal

Depuis 2018, l'obligation vaccinale a été étendue. La bonne connaissance de la gravité potentielle des IIM et les informations pertinentes sur les vaccins sont des points déterminants dans l'acceptabilité de la vaccination.

2.4.2.3.1 Obligation vaccinale MenC

En **2010**, est introduite une recommandation vaccinale contre les IIM de séro groupe **C**, Men**C**. Cette recommandation à 2 objectifs. Le premier est de protéger les nourrissons par l'instauration d'**1 dose** entre **12** et **24 mois** avec un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. Dès 2013, cette primo-vaccination peut être co-administrée avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). Le deuxième objectif est d'induire une immunité de groupe afin de protéger indirectement les nourrissons de moins d'1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM **C**.

Malgré cette recommandation, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) reconnaît en décembre 2016 l'échec de la stratégie vaccinale contre les IIM **C**. L'objectif d'atteindre une immunité de groupe n'est pas rempli en raison de la faible couverture vaccinale chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et chez les adultes.

En mai **2017**, Agnès BUZYN prend les fonctions de ministre des Solidarités et de la Santé. Elle suit les recommandations de la concertation citoyenne, impulsée en 2015 par Benoit VALLET, Directeur Général de la Santé (DGS). Elle **rend obligatoire les 8 vaccins** jusqu'alors recommandés **chez les moins de 18 mois**. Il s'agit des vaccinations contre la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque de séro groupe **C**, la rougeole, les oreillons et la rubéole, en complément des 3 vaccins déjà obligatoires : la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

Ces vaccins protégeant contre **11 maladies** rentrent tous dans l'obligation vaccinale. La recommandation vaccinale contre les IIM de séro groupe **C**, Men**C** est étendue avec une dose à 5 mois avec le maintien de la dose à 12 mois et d'un possible rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. L'introduction de cette dose à 5 mois n'est que transitoire et doit permettre d'augmenter la couverture vaccinale.

Madame la ministre s'est vivement opposée à toute contestation et a grandement communiqué sur la nécessité de se faire vacciner. Elle a été soutenue par 49 sociétés savantes et par des associations de patients pour la protection des enfants.

7 mois plus tard, soit le 30 décembre 2017, la loi n°2017-1836 relative à l'extension à **11 vaccins obligatoires** a été promulguée est inscrite dans le code de la Santé Publique. A compter du 1er juin 2018 cette Loi est applicable en collectivité **pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018** et rend donc les parents responsables de son application. Les médias de l'époque changent de ton et font circuler des articles en accord avec cette décision et vont même jusqu'à dénoncer les fakes news des antivaccins.

Cette loi n'a qu'un seul but : celui de **protéger au mieux les enfants contre 11 maladies potentiellement invalidantes voire mortelles** et répond à une nécessité d'enrayer certaines maladies infectieuses, comme la rougeole.

En pratique, l'extension à 11 maladies représente 10 injections, c'est-à-dire 6 rendez-vous étalés sur 24 mois. Au terme de cette période, il est estimé qu'au moins 70% des enfants aient déjà reçu ces 10 injections et 80% plus de 8 injections^[187].

En 2018, la vaccination des nourrissons MenC** est rendue obligatoire** dès la première année de vie selon un schéma à une dose à **5 mois** suivie d'un rappel à **12 mois** avec le vaccin NeisVac-C[®], seul à posséder une autorisation pour ce schéma vaccinal. En 2016, le HCSP ne recommande pas de vaccination de rappel à l'adolescence mais cette position peut être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale.

Les vaccins recommandés sont tout aussi importants que les vaccins obligatoires, ils sont seulement plus récents. La coexistence des 2 est une spécificité française et reflète l'histoire de la vaccination en France. Les premières obligations vaccinales chez les enfants sont apparues avec l'arrivée des vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Ces 3 maladies représentaient des véritables fléaux engendrant des milliers de décès d'enfants par an en France. Ces vaccins sont devenus obligatoires chez tous les enfants afin d'une part de leur permettre l'accès et d'autre part de leur assurer une protection efficace.

A partir des années 1970, les nouveaux vaccins introduits dans le calendrier des vaccinations sont considérés comme recommandés et non pas obligatoires. En effet, le gouvernement français considérait que ce n'était plus nécessaire de les rendre obligatoires en raison d'une forte l'adhésion de la population et des médecins pour assurer la vaccination chez tous les enfants.

Il a fallu attendre 3 ans à partir de l'obligation vaccinale de 2018 pour voir une modification majeure du calendrier vaccinal chez les nourrissons avec l'introduction de la vaccination recommandée MenB (Figure 95).

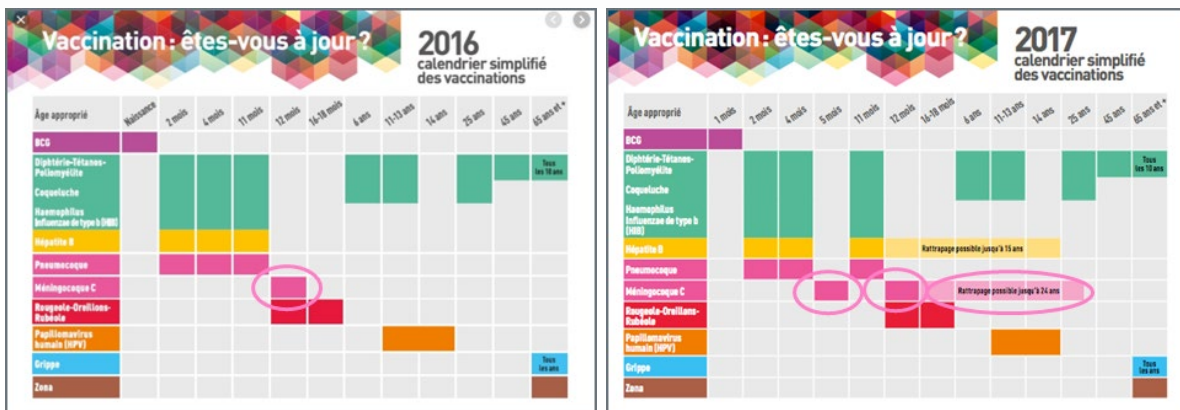




Figure 95 : Evolution du calendrier vaccinal, France, 2016-2022^[187]

La décision d'instaurer une vaccination obligatoire a également été boostée par le nombre de cas de séro groupe **C** chez les moins d'1 an.

L'impact des décisions politiques sur le nombre de cas d'IIM de séro groupe **C** et le taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'1 an (Figure 96).

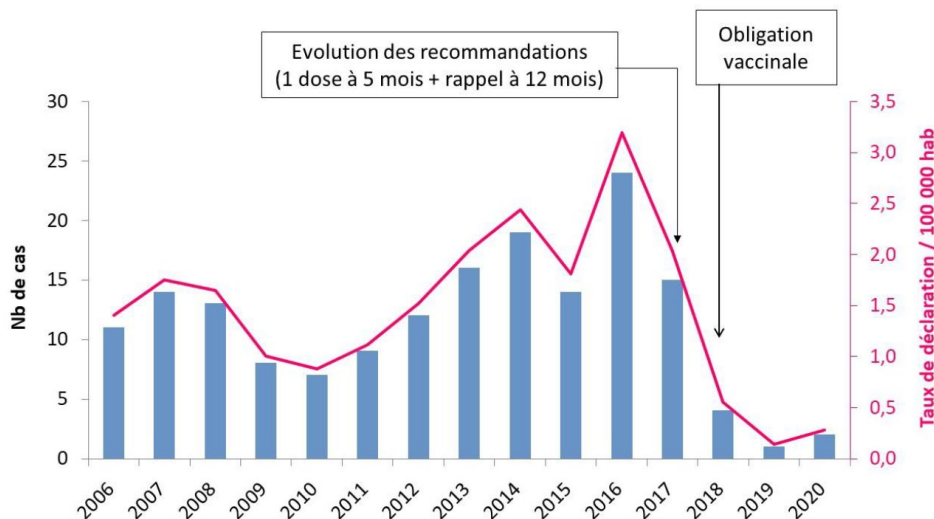


Figure 96 : Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'1 an et évolution des recommandations vaccinales, 2006-2020 en France^[182]

En 2018, du fait de l'obligation vaccinale, une augmentation très significative de la couverture vaccinale a été observée ainsi qu'une baisse des IIM C chez les nourrissons et chez les jeunes enfants.

2.4.2.3.2 Introduction de la vaccination MenB

Fin janvier 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommandait pas de modifier la stratégie vaccinale contre les IIM de séro groupe B, MenB, en routine dans la population générale mais seulement pour les populations à risque^[188].

Cette non-recommandation a donné lieu par la suite à une consultation publique et à des interviews d'Experts sollicités par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) entre fin janvier et fin février 2021. Cette consultation publique a été largement soutenue avec 45 contributions et une forte mobilisation des sociétés scientifiques, des sociétés savantes, des Associations de Professionnels de Santé, de patients, d'usagers et issues de l'industrie du médicament.

A la suite de cette consultation publique, la HAS a pris en compte les arguments développés ci-après :

- Concernant les IIM B :

- L'évolution de leur épidémiologie est imprévisible avec une décroissance spontanée dans la population générale entre 2006 et 2013 suivie d'une stabilisation avec un nombre limité d'incidence à 240 cas d'IIM **B** en 2019,
 - L'incidence élevée des IIM **B** chez les nourrissons par rapport aux autres classes d'âge,
 - L'absence d'implantation d'une souche hypervirulente,
 - Leur gravité (taux de létalité de 7% en 2019) et les potentielles séquelles à long terme chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et chez les jeunes adultes qui justifient une révision de la stratégie vaccinale.
- Concernant les vaccins disponibles contre les IIM **B** :
 - L'absence d'alternative préventive,
 - Un besoin médical d'étoffer l'offre vaccinale,
 - Un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins et sur la santé publique,
 - Un impact sur la réduction de l'incidence des IIM **B** et sur la morbi-mortalité associée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents,
 - Les données d'immunogénicité des vaccins et la persistance des anticorps après la vaccination,
 - Les données observationnelles d'efficacité en vie réelle,
 - Les recommandations vaccinales provenant de l'étranger (Royaume-Uni depuis 2015, Irlande et Italie) et l'utilisation du vaccin dans d'autres pays ayant connu des épidémies d'IIM **B**,
 - Un profil de tolérance favorable,
 - Un rapport coûts-bénéfices élevé,
 - Des résultats convaincants des analyses coût-efficacité de programmes de vaccinations systématiques mis en place chez les nourrissons et chez les adolescents.
- Concernant le contexte post-COVID :
 - Le risque de rebond des IIM dans un contexte post-COVID est associé à la levée des mesures de contrôle de la transmission du SARS-CoV-2. L'épidémie de COVID a l'origine de la réduction de la circulation des

méningocoques est susceptible d'avoir diminué le niveau d'immunité de la population vis-à-vis des méningocoques (dette vaccinale).

- Concernant les inégalités sociales :
 - L'impact des inégalités sociales de santé sur la fréquence et le délai de prise en charge des IIM. Car l'IIM est plus répandue dans les populations précaires,
 - L'inégalité d'accès à la vaccination non accessible aux catégories sociales les plus précaires.

Le 3 juin 2021, la HAS a élaboré des recommandations vaccinales et a émis un avis favorable à l'immunisation active contre les IIM de sérogroupe **B**, avec la vaccination anti-méningococcique Men**B**. En parallèle, elle a déterminé la place des 2 vaccins Bexsero® et Trumenba® dans la stratégie thérapeutique de prévention des IIM **B** chez les personnes ayant un risque accru IIM et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques^{[182] [170] [189]}.

L'introduction dans le calendrier vaccinal des nourrissons d'une vaccination Men**B** a pour objectif de leur apporter une protection directe, jusqu'à l'âge de 4 ans environ. Ils représentent la classe d'âge la plus vulnérable aux IIM **B**.

Pour faire suite à l'actualisation du Résumé Caractéristique du Produit (RCP) et des recommandations vaccinales, la vaccination avec Bexsero® est indiquée pour l'immunisation active contre l'IIM **B** de tous les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. Le schéma posologique est simplifié en juillet 2018, en 2 + 1 doses à 3, 5 et 12 mois et uniquement chez les populations à haut risque recommandées par la HAS le 3 juin 2021. L'inscription et son intégration dans le calendrier vaccinal 2022 sont prévues pour avril 2022. Bexsero® a déjà obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en janvier 2013. Le HCSP recommande dès octobre 2013, l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois et simplifie le schéma de vaccination et ainsi le recours à la vaccination chez le nourrisson.

Bexsero® doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des IIM de séro groupe **B** chez l'ensemble des nourrissons et les sujets à haut risque. La population cible est estimée à 1,3 millions de personnes dont 700 000 nourrissons. Le Service Médical Rendu (SMR) ainsi que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) sont importants : SMR V et ASMR II. Bexsero® couvre environ 85% des souches de séro groupe **B** circulant en France.

Des études sont en cours pour évaluer l'impact potentiel de cette vaccination sur d'autres souches de méningocoques. Une protection croisée est évoquée vis-à-vis des souches de méningocoques **W**. Mais d'autres études suggèrent que la couverture des souches pourrait être plus large, notamment un impact potentiel sur les infections par le gonocoque chez les adolescents et chez les jeunes adultes. Les données sont encourageantes mais ne permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin contre de multiples sérogroupe de méningocoques.

Une des limites de ce vaccin, est que Bexsero® n'a aucune efficacité sur le portage du méningocoque de séro groupe **B** chez les personnes vaccinées et donc, in fine, sur l'immunité de groupe.

Compte tenu de son introduction dans le calendrier vaccinal et de son coût élevé, la HAS prévoit une forte diminution de son prix pour réduire la charge de la collectivité.

Les données du GERS¹⁹, ville et hôpital, concernant l'utilisation des doses de vaccins de Bexsero® montrent une augmentation régulière de sa demande depuis sa commercialisation en France. En 2020, plus de 192 000 doses ont été utilisées soit environ 16 000 doses par mois, prises en charge intégralement par les familles.

Pour les enfants de moins de 10 ans, aucune alternative vaccinale n'existe. Bexsero® est le seul vaccin disposant d'une AMM dans cette tranche d'âge.

¹⁹ Le GIE GERS est un groupement d'intérêt économique créé en 1974 par les entreprises du médicament qui regroupe 90% des laboratoires pharmaceutiques, et couvre 99% du marché des médicaments. Le GERS fournit des données commerciales d'analyse des marchés des médicaments et des produits de santé issues des officines françaises. La HAS s'appuie sur ces données pour ses différents rapports.

A contrario, pour les enfants de 10 ans et plus, l'alternative vaccinale est Trumenba[®]. Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'IIM **B** à partir de l'âge de 10 ans. Il a obtenu une AMM européenne le 24 mai 2017 et est commercialisé en France depuis le 1^{er} septembre 2021. Trumenba[®] doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des IIM **B** chez les sujets à partir de 10 ans et à haut risque. La population cible est estimée entre 560 000 et 570 000 personnes. Le SMR ainsi que l'ASMR sont importants : SMR V et ASMR V, en raison de l'absence de données comparatives par rapport à Bexsero[®]. Trumenba[®] couvre plus de 89% des souches de séro groupe **B** circulant en France. Aucune étude publiée, à ce jour, n'a permis de comparer la couverture de la souche de Trumenba[®] et celle de Bexsero[®][190] [191].

Depuis longtemps, 90% des experts français et des professionnels de santé, médecins généralistes et pédiatres, sont favorables à la vaccination Men**B**. Ils sont en faveur de cette recommandation générale chez les nourrissons de plus de 2 mois et de son inscription dans le calendrier vaccinal. 53% des médecins interrogés proposent déjà la vaccination avec Bexsero[®] en cabinet. Le non-remboursement du vaccin et sa non-recommandation restaient des freins importants à sa diffusion^[192].

Le délai de parution de cette recommandation vaccinale est incompris (9 ans) car cette vaccination confère une protection individuelle contre le séro groupe le plus prédominant chez les nourrissons de moins d'1 an en France.

Toutefois, le schéma vaccinal en 3 doses, le prix, l'absence d'efficacité sur le portage, la durée de protection limitée à 4 ans et enfin le manque de données sur la sécurité du vaccin qui oblige l'utilisation prophylactique de paracétamol ne les satisfont pas. Ils attendent une amélioration technologique de cette vaccination.

La vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les IIM et ses complications telles que le purpura fulminans. De plus, une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable. Les données de surveillance en France permettront de suivre l'impact de l'introduction de cette vaccination Men**B** dans les prochaines années.

2.4.2.4 Couverture vaccinale

La France a une couverture vaccinale élevée pour les vaccins obligatoires. En revanche, les taux demeurent très insuffisants pour la plupart des vaccins recommandés.

Selon Santé Publique France, la couverture vaccinale correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population cible à un moment donné.

Une couverture vaccinale élevée est un déterminant majeur dans le contrôle des maladies infectieuses, permettant de protéger une population cible contre un agent pathogène.

En France, les couvertures vaccinales élevées de la diphtérie, de la poliomyélite et de l'*Hæmophilus influenzae* de type b ont permis une éradication quasi-totale ou totale.

Les couvertures vaccinales, certes en progression, sont encore insuffisantes pour induire une immunité de groupe permettant de protéger les sujets non vaccinés. Une couverture vaccinale insuffisante peut être à l'origine d'éclosions ou d'épidémies et contribuer à la résurgence de certaines maladies ayant pour conséquence d'engendrer des hospitalisations et des décès évitables.

L'insuffisance de la couverture vaccinale pourraient résulter de l'hésitation vaccinale des médecins généralistes, ainsi que de l'incapacité des autorités de santé françaises à instaurer des programmes de vaccination en milieu scolaire, comme ceux observés dans d'autres pays européens où les taux de couverture vaccinal sont plus élevés.

Pour éradiquer la rougeole par exemple, la couverture vaccinale doit être supérieure à 95% chez les nourrissons. En France, ce taux n'a jamais été atteint depuis l'intégration de la vaccination ROR obligatoire dans le calendrier vaccinal chez les nourrissons, ce qui s'est traduit par une épidémie entre 2008 et 2011 provoquant plusieurs milliers de cas.

Les taux de couverture vaccinale sont insuffisants, non seulement pour la vaccination ROR, mais aussi contre les IIM **C**, l'hépatite B ou encore la grippe. Actuellement, les

niveaux subsistants de morbidité et de mortalité de ces infections sont inacceptables au vu des vaccins disponibles.

L'augmentation des différentes couvertures vaccinales doit être considérée comme un enjeu majeur de santé publique^[193].

2.4.2.4.1 Méningocoque C

La stratégie vaccinale contre l'IIM C avec une vaccination à 5 et 12 mois a pour objectif d'apporter une couverture vaccinale satisfaisante dans l'ensemble des tranches d'âge pour permettre une immunité de groupe suffisante. De plus, une couverture vaccinale haute c'est-à-dire supérieure à 85%, l'objectif étant de 95%, ralentira la transmission du méningocoque au sein de la population.

À la suite de l'introduction de la vaccination MenC en 2010, une surveillance dédiée a été instaurée pour évaluer la couverture vaccinale et définir les raisons des échecs. Dès l'obligation vaccinale en 2018, avec 2 doses à 5 et 12 mois, la couverture vaccinale MenC, a augmenté de 36,4% dès la première année chez les enfants nés en 2018 par rapport à ceux nés en 2017. Une diminution importante du nombre de cas d'IIM C chez les nourrissons est observée, avec 15 cas en 2017, 4 cas en 2018, 1 cas en 2019 et 2 cas en 2020.

Parmi les 4 cas en 2018, il n'y avait pas eu de primovaccination MenC. Pour 2 d'entre eux, les nourrissons étaient âgés de 3 mois donc trop jeunes, mais pour les 2 autres la primovaccination n'avait pas été faite alors qu'ils avaient entre 6 et 11 mois^[180].

En 2019, le cas rapporté était âgé de 2 mois donc trop jeune pour être vacciné^[181].

En 2020, parmi les 2 cas rapportés, l'un était âgé de 2 mois donc trop jeune pour être vacciné et l'autre avait 9 mois et n'était pas vacciné.

De 2017 à 2020, le nombre de cas d'IIM C a diminué de 84% et s'est maintenu à un niveau très faible avec 24 cas^[182]^[194].

Santé publique France a réalisé une étude démontrant le bénéfice de la vaccination MenC. Entre 2011 et 2013, cette dernière aurait permis d'éviter entre 128 et 257 cas d'IIM C en France. Cependant, si les recommandations vaccinales MenC avaient été mieux appliquées, la vaccination aurait permis d'éviter entre 32 et 102 cas supplémentaires chaque année et entre 11 et 45 décès^[195].

La couverture vaccinale MenC s'accroît progressivement depuis l'inscription de la vaccination anti-méningococcique MenC dans le calendrier vaccinal des nourrissons et dans l'ensemble des classes d'âge ciblées par la vaccination. L'obligation vaccinale démontre bien l'amélioration des niveaux des couvertures vaccinales.

Malgré cela, la couverture vaccinale reste très insuffisante dans les tranches d'âge non concernées par l'obligation vaccinale en particulier chez les adolescents (11-13 ans) et chez les jeunes adultes (14-24 ans). Ils sont non seulement à risque élevé de contracter une IIM mais ils constituent aussi le réservoir des méningocoques compte tenu de la fréquence du portage dans ces tranches d'âge.

L'immunisation de ces tranches d'âge devrait être un préalable à une immunité de groupe. L'augmentation de la couverture vaccinale chez l'adolescent, et ce quel que soit l'agent pathogène, reste aujourd'hui un défi de santé publique.

Le faible niveau de couverture vaccinale ne permet pas d'atteindre une immunité de groupe surtout chez les nourrissons âgés de moins d'1 an, trop jeune pour être vaccinés, qui sont les plus vulnérables et qui ont le plus lourd fardeau de l'infection.

La durée de protection obtenue après la vaccination MenC, dépend non seulement de l'immunité de groupe mais aussi de la persistance d'anticorps circulants fonctionnels. La mémoire immunitaire, induite par ces anticorps, est insuffisante face aux méningocoques étant donné la déclaration soudaine de l'IIM et son évolution rapide. À la suite de la vaccination MenC, le taux d'anticorps diminue rapidement et encore plus si le sujet est jeune. Plusieurs pays voisins ont, dans cette optique, recommandé d'effectuer un rappel vaccinal à l'adolescence pour maintenir le niveau d'anticorps et donc une couverture vaccinale suffisante^[196].

2.4.2.4.1.1 Par classe d'âge

Depuis 2011, les couvertures vaccinales annuelles constatées pour la population des enfants âgées de 24 mois démontrent de vraies **difficultés d'implémentation** de la vaccination MenC. C'est pourquoi, des **révisions de stratégies vaccinales** ont été faites en 2017, avec l'ajout de la dose à 5 mois, et en 2018 avec l'obligation vaccinale. Ces stratégies ont porté leurs fruits puisque le taux de couverture vaccinale en 2018 a été estimé à 75,7% pour la première injection à 5 mois chez les nourrissons nés entre janvier et mai de cette année. La couverture vaccinale chez les nourrissons (courbe en bleu foncé sur la Figure 100) fait un bond de 36,5 points entre 2017 et 2018 en raison du caractère obligatoire de la dose à 5 mois.

La couverture vaccinale pour **la première dose** du vaccin MenC, à l'âge de 5 mois, a augmenté de + 3,8 points. En 2019, la cohorte des nourrissons de 5 mois était à 84,9% et en 2021 à 88,7%.

Pour la **deuxième dose** du vaccin MenC, à l'âge de 21 mois, la couverture vaccinale a augmenté de + 3,7 points. En 2019, la couverture des nourrissons de 21 mois était à 87,8% et en 2021 à 91,5%.

Pour le **rattrapage vaccinal** MenC, dans toutes les tranches d'âges au-delà de 2 ans, la couverture vaccinale a augmenté entre + 2,0 et + 5,4 points entre 2020 et 2021^[194] [197].

Fin décembre 2021, la couverture vaccinale est très élevée chez les nourrissons de 5 mois avec un taux de 88,7% pour la 1^{ère} dose et de 91,4% pour les nourrissons de 24 mois.

La couverture vaccinale reste élevée jusqu'à l'âge de 9 ans, avec 83% chez les 2-4 ans et 77,4% chez les 5-9 ans. Puis elle décline chez les adolescents et chez les jeunes adultes, malgré une progression par rapport aux années précédentes, avec 64,6% chez les 10-14 ans, 40,6% chez les 15-19 ans et 26,9% chez les 20-24 ans (Figure 97)^[194].

La couverture vaccinale à 5 mois est calculée parmi les enfants nés entre janvier et mars.

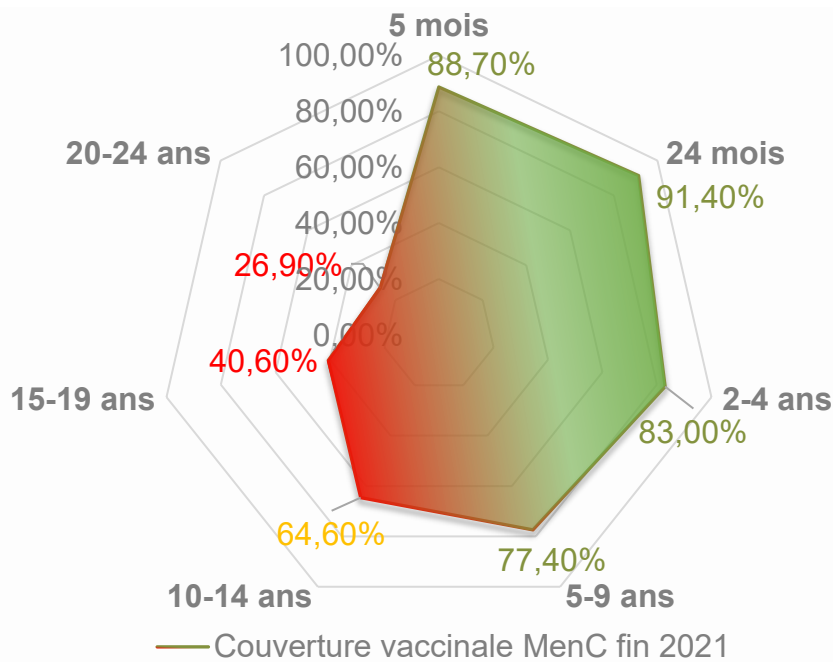


Figure 97 : Couverture vaccinale MenC par tranche d'âge, France, 2021^[194]

Le **rattrapage vaccinal** est un échec chez les adolescents et les jeunes adultes pour lesquels les taux de couverture vaccinale sont les plus faibles. Les taux de 64,6% chez les 10-14 ans, 40,6% chez les 15-19 ans et 26,9% chez les 20-24 ans, sont bien en dessous du seuil de protection de 85%. Rappelons que ce sont dans ces populations que le taux de portage est le plus élevé et que le risque de développer une IIM reste très présent.

La couverture vaccinale est donc **insuffisante pour assurer une immunité de groupe robuste et pérenne** dans le temps vis-à-vis des populations les plus sensibles.

Néanmoins les couvertures vaccinales des tranches d'âge 5 mois, 24 mois, 2-4 ans et 5-9 ans progressent. Il est fort probable que l'instauration de l'obligation vaccinale jusqu'à 18 mois ait eu un effet positif sur les classes d'âges supérieures. Ces taux de couvertures vaccinales demeurent cependant insuffisants en 2021 pour remplir pleinement les objectifs d'immunité de groupe (Figure 98).

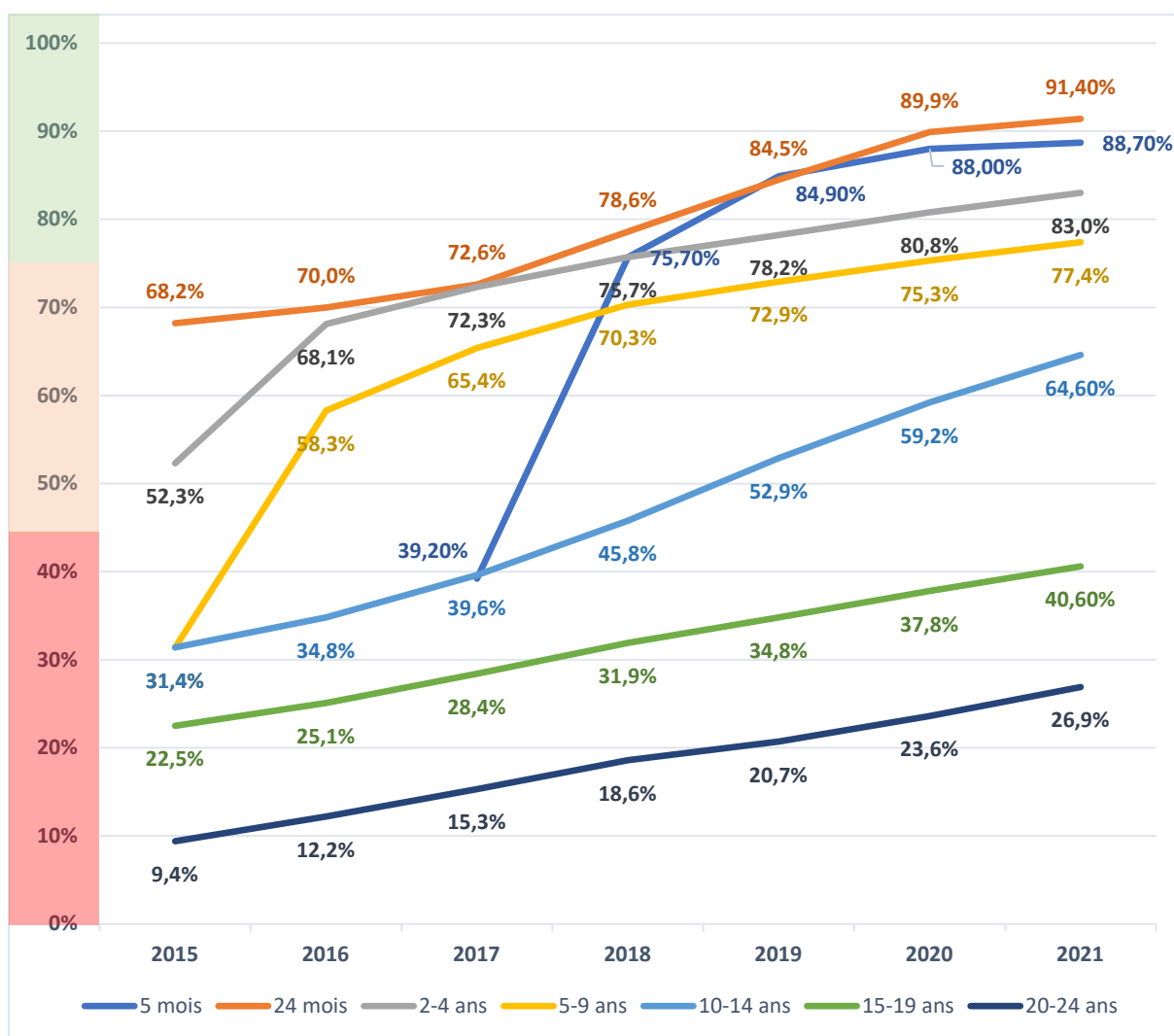


Figure 98 : Données de couverture vaccinale MenC pour toutes les tranches d'âge (5 mois, 24 mois, 2-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans, 15-19 ans et 20-24 ans), France, 2015 à 2021^[194]

2.4.2.4.1.2 Par région

Les couvertures vaccinales les plus élevées sont observées en Bretagne (92,3%), en Normandie (91,2%) et dans les Pays de la Loire (91,2%). On note de fortes augmentations en Guyane (+10,3), en Martinique (+10,7) et à la Réunion (+8,0), mais les taux de couverture vaccinale restent faibles (51,5%, 74,1% et 80,4%).

Bien que certaines régions se rapprochent de l'objectif de 95%, aucune ne l'a encore atteint^{[197] [198]}.

Les couvertures vaccinales pour la première dose chez les nourrissons sont plus élevées que pour la deuxième dose.

Pour la cohorte 2020, les taux les plus élevés de couverture vaccinale pour la deuxième dose MenC (chez les 21 mois) étaient observés en Centre Val de Loire (93,8%) et en Bretagne (93,7%) (Figure 99).

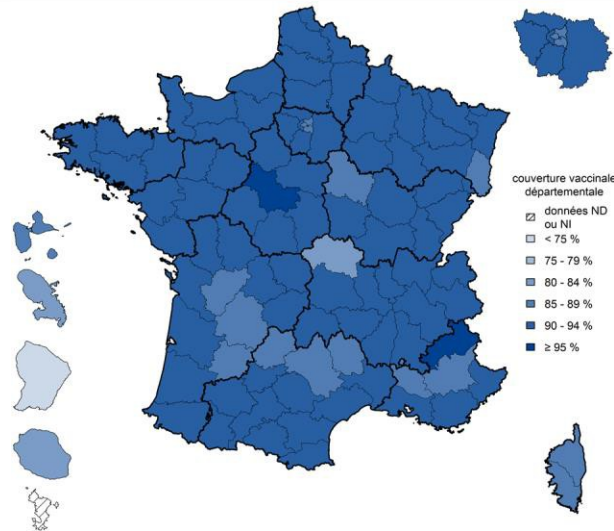
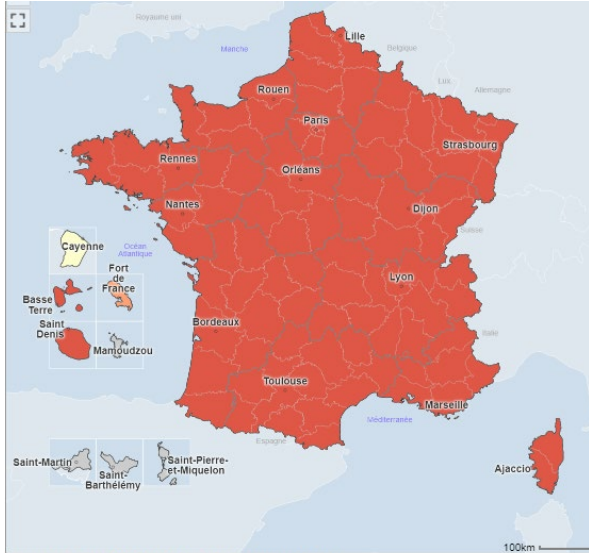


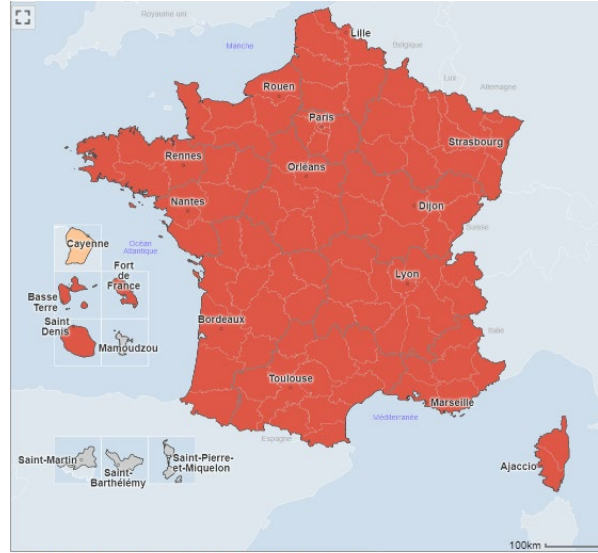
Figure 99 : Couverture vaccinale (%) départementale MenC, deuxième dose (21 mois), France, cohorte 2020^[197]

Chez les 2-4 ans, les couvertures vaccinales les plus élevées sont observées en Normandie (87,6%) et dans les Hauts-de-France (86,7%). On observe un gradient Nord-Sud. Les couvertures vaccinales sont le plus souvent supérieures dans les départements du Nord que dans ceux du Sud. L'objectif de couverture vaccinale de 95% à l'âge de 2 ans n'est atteint dans aucune région.

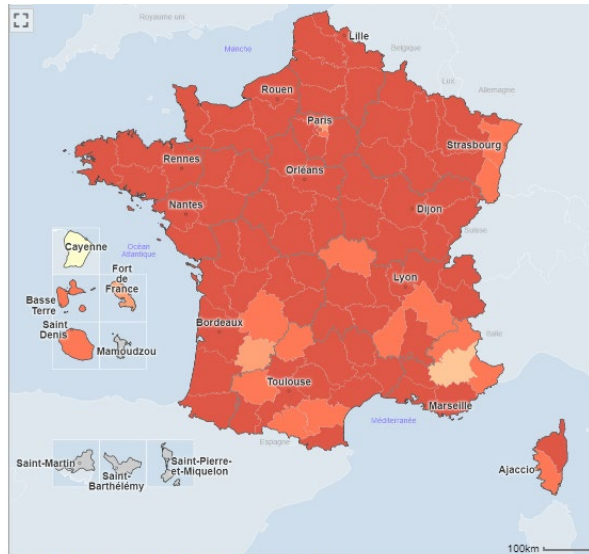
En 2021, en France les données de couverture vaccinale MenC pour la première dose du vaccin en fonction des tranches d'âge (à 5 mois, à 24 mois, à 2 - 4 ans, à 5 - 9 ans, à 10 - 14 ans et 15- 19 ans) respecte un gradient Nord-Sud (Figure 100).



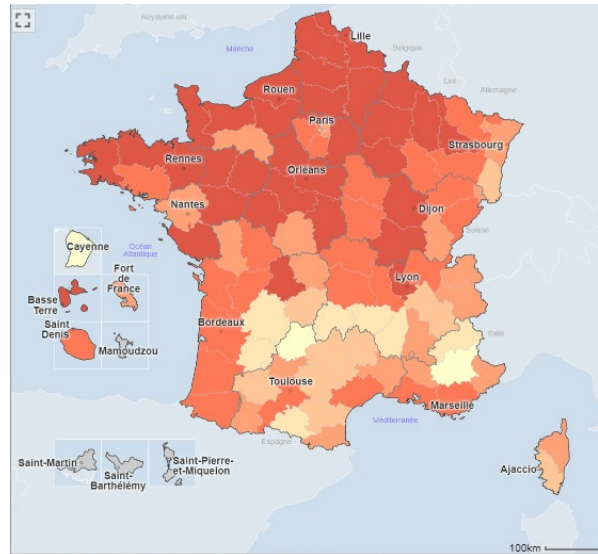
Santé publique France GÉODES / © 2020 – IGN-Admin Express – IGN-Insee
 Couverture vaccinale (%) MenC à 5 mois



Santé publique France GÉODES / © 2020 – IGN-Admin Express – IGN-Insee
 Couverture vaccinale (%) MenC à 24 mois



Santé publique France GÉODES / © 2020 – IGN-Admin Express – IGN-Insee
 Couverture vaccinale (%) MenC à 2 - 4 ans



Santé publique France GÉODES / © 2020 – IGN-Admin Express – IGN-Insee
 Couverture vaccinale (%) MenC à 5 - 9 ans

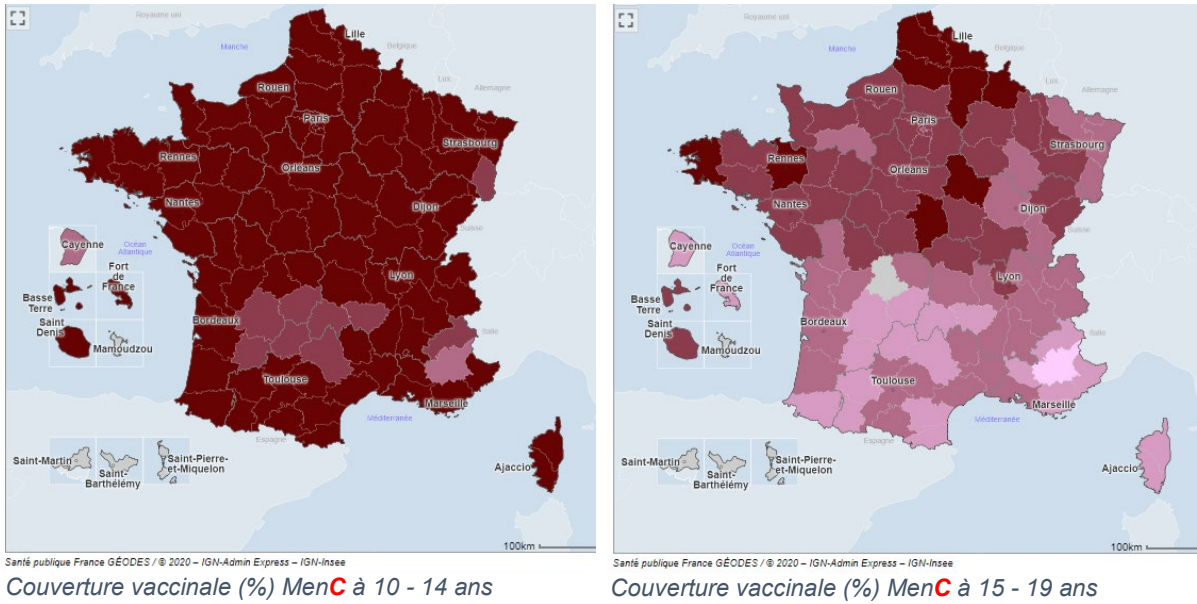
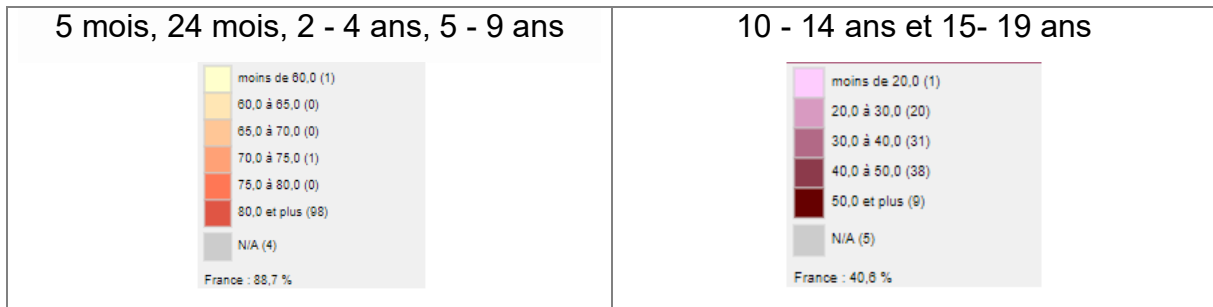


Figure 100 : Couverture vaccinale (%) MenC 1 dose selon l'âge, France, 2021^[199]

Légendes pour les cartes en fonction des tranches d'âge :



NB : La légende des cartes chez les 5 mois à 9 ans est comprise entre <60% et ≥80% de couverture, alors que celle chez les 10 ans à 19 ans est comprise entre <20% et ≥50%.

2.4.2.4.2 Méningocoque B

Seules les données de couvertures vaccinales lors de vaccination de masse en situation d'épidémies MenB sont disponibles^{[170] [200]}.

Il existe 3 exemples récents.

Entre 2006 et 2009, lors de l'épidémie d'IIM **B** à Dieppe, en Seine Maritime, une campagne de vaccination a été organisée. Une enquête a déterminé le taux de couverture vaccinale. Au total, sur les 28 384 sujets vaccinés âgés de moins d'1 an à 19 ans, le taux a atteint 66%. La tranche d'âge des enfants de 1 à 5 ans représente la plus grande population cible, environ 9 000 enfants, avec le taux le plus élevé (71%) pour un schéma vaccinal complet. La couverture vaccinale la plus faible a été observée chez les 18-19 ans, avec seulement 29%. Notons que dans la tranche d'âge des enfants de moins d'1 an, le taux de vaccination pour un schéma complet n'était que de 45%.

En 2016 et 2017, en Bretagne, une campagne de vaccination avec Bexsero® a été lancée en réponse à une épidémie d'IIM **B**. La population cible était de 8 511 personnes, âgées de 11 à 19 ans. Dans la première école, la couverture vaccinale pour la première dose de Bexsero® était de 84% et pour la seconde dose de 79%. Dans l'autre école, la couverture vaccinale pour la première dose était de 56% et pour la seconde dose de 42%.

Enfin, en 2016 dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, une campagne de vaccination avec Bexsero® a été lancée en réponse à une épidémie d'IIM **B**. La population cible était âgée de 2 mois à 24 ans. La couverture vaccinale pour la première dose a été estimée à 47% et pour la seconde dose à 40%.

2.4.2.5 Réflexion autour d'une nouvelle stratégie vaccinale

MenACWY

Jusqu'en **2015**, l'épidémiologie des sérogroupes **W** et **Y** n'est pas préoccupante et ne justifie pas la mise en place d'une recommandation vaccinale contre les sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y** en population générale. L'utilisation des vaccins quadrivalents MenACWY est recommandée uniquement pour les individus à risque d'IIM (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les travailleurs en santé et certains voyageurs depuis 2012.

A partir de **2016**, dans toutes les classes d'âge, l'incidence de tous les sérogroupes augmente, notamment celle du séro groupe **W**.

En parallèle, le HCSP émet un avis sur l'utilisation des vaccins quadrivalents conjugués **MenACWY** basé sur de nouvelles données, telles que leurs immunogénicités, leurs durées de protection, l'efficacité sur le portage et sur leurs tolérances.

Le 12 mars **2018**, la Direction Générale de la Santé (DGS) saisit la HAS et demande une révision de la stratégie globale de vaccination anti-méningococcique **MenACWY** en population générale pour le 3^{ème} trimestre 2018.

Les travaux de la HAS doivent permettre d'évaluer 3 points majeurs :

- La pertinence d'introduire dans le calendrier vaccinal la vaccination de rappel ciblant le méningocoque **W** avec un vaccin quadrivalent **MenACWY**, à choisir parmi les 2 vaccins conjugués disponibles en France.
- L'âge auquel ce rappel doit être effectué,
- L'utilité d'effectuer des rappels de cette vaccination.

Cette même année, le Collège de la HAS s'interroge sur l'utilité d'une révision des schémas vaccinaux chez les nourrissons de 6 à 8 semaines autour d'un cas d'IIM de séro groupe **C** avec l'utilisation d'un vaccin quadrivalent **MenACWY**.

En février **2019**, la HAS, dans un premier temps, émet une recommandation vaccinale contre l'IIM de séro groupe **W** avec un vaccin quadrivalent **MenACWY** en situation d'hyperendémie^[201].

Pour cela, elle se base sur :

- Les récentes données épidémiologiques concernant le séro groupe **W** en France, ainsi que celles du Royaume-Uni et des Pays-Bas. Ces 2 pays ont modifié leurs calendriers vaccinaux pour y introduire une vaccination quadrivalente **MenACWY** en population générale. Or ces pays ont des taux d'incidence nettement supérieurs à ceux observés en France.
- Les données disponibles relatives aux vaccins quadrivalents **MenACWY**, en particulier les données d'immunogénicité, d'efficacité clinique, d'efficacité sur le portage, des pays ayant déjà mis en œuvre plus largement cette vaccination.

- Les données de tolérance des vaccins quadrivalents Men**ACWY** disponibles sur le marché français.
- Les retours d'expériences des campagnes locales de vaccination (implémentation de la vaccination et couverture vaccinale).

Cette recommandation permet d'établir les critères de décision et d'encadrer la vaccination spécifique contre le méningocoque **W** en situation d'hyperendémie (par exemple lors de foyers de cas groupés).

Puis la HAS, dans un deuxième temps, doit réévaluer la stratégie globale de vaccination anti-méningococcique en population générale. Cette recommandation est initialement attendue au cours de 2019, mais à la suite de la révision du programme de travail en mars 2019, la HAS repousse cette révision de la stratégie vaccinale au 3^{ième} trimestre 2019 voir au début du 3^{ième} trimestre 2020.

En mai **2020**, la HAS publie une note de cadrage concernant la recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes **A, C, W** et **Y** qui doit permettre d'une part la révision globale des stratégies vaccinales en population générale et d'autre part de déterminer la place des vaccins anti-méningococciques quadrivalents Men**ACWY**^[202].

Pour cela, elle prend en considération :

- L'évolution de l'épidémiologie des IIM de sérogroupes **A, C, W**, et **Y**, des taux d'incidence et de létalité par classe d'âge et par zone géographique,
 - L'augmentation du nombre de cas liés au séro groupe **W**,
 - Les données disponibles sur la couverture vaccinale des sérogroupes **A, C, W**, et **Y**,
- Les nouvelles données sur la disponibilité des différents vaccins,
 - L'efficacité (efficacy et effectiveness) et l'impact des vaccins Men**ACWY** sur l'incidence des IIM de séro groupe **A, C, W**, et **Y**,
 - L'immunogénicité,
 - La durée de protection et la persistance de la réponse immunitaire,
 - Les éventuels échecs vaccinaux chez les enfants et chez les adolescents vaccinés à l'âge de 1 an,

- L'interchangeabilité entre les différents vaccins MenACWY et sur une possible combinaison entre un vaccin monovalent et un vaccin quadrivalent,
- La tolérance,
- L'efficacité sur le portage rhinopharyngé et sur la persistance dans le temps selon les sérogroupes,
- L'immunité de groupe selon le taux de couverture vaccinale,
- L'acceptabilité de l'intégration d'une nouvelle vaccination,
- Pour quelle classe d'âge (nourrissons, jeunes enfants, adolescents ou les jeunes adultes),
- Le coût-efficacité d'un rattrapage et son impact épidémiologique (immunité de groupe vis à vis du séro groupe **W** ?),
- Les données médico-économiques des différentes stratégies vaccinales selon les sérogroupes ciblés, l'âge de la vaccination et le besoin de dose de rappel,
- Les recommandations internationales de vaccination anti-méningococcique (schéma vaccinal, âge de la vaccination) dans les pays européens selon leur épidémiologie.

Ces travaux de recherche doivent permettre d'évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal :

- D'une nouvelle vaccination MenACWY chez les nourrissons en remplacement ou en complément de la vaccination MenC, de définir le schéma vaccinal, d'indiquer quels vaccins administrer et de déterminer la stratégie de rattrapage.
- D'un rappel chez les adolescents et/ou chez les jeunes adultes avec MenC ou MenACWY et de définir la stratégie de rattrapage en indiquant quels vaccins administrer.

Le 30 mars **2021**, la HAS publie enfin la recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y** ainsi que la révision de la stratégie vaccinale et la place des vaccins méningococciques quadrivalents MenACWY^[22].

Actuellement en France, 5 vaccins conjugués anti-méningococciques disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dont 3 vaccins quadrivalents MenACWY (Menveo[®], Nimenrix[®] et MenQuadfi[®] depuis le 18 novembre 2020) et dont 2 vaccins monovalents MenC (Menjugate[®] et NeisVac-C[®]).

Dans cette publication, la HAS ne modifie pas la recommandation vaccinale et n'introduit donc pas dans le calendrier vaccinal les vaccins MenACWY. Elle s'appuie essentiellement sur l'impact des mesures sanitaires et sur les incertitudes quant à l'évolution de l'épidémiologie future des IIM.

Les vaccins MenACWY restent recommandés seulement chez les patients à risque. De plus, cette révision de la stratégie vaccinale n'a pas fait l'objet d'une consultation publique, contrairement à ce qui était prévu dans la note de cadrage parue en mai 2020 et contrairement à la recommandation vaccinale des vaccins MenB.

La vaccination MenC est maintenue à 5 et à 12 mois. La HAS est satisfaite de la diminution de l'incidence et du nombre de cas chez les nourrissons et les jeunes enfants : « *Concernant l'IIM C, la baisse est remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact des recommandations du HCSP en 2016 [...]* ». Par ailleurs, la HAS ne recommande pas d'instaurer une dose de rappel à l'adolescence : « *[...] la nécessité d'un rappel contre le méningocoque C à l'adolescence n'est pas établie. [...]. Les arguments ayant prévalu en 2016 pour ne pas recommander de rappel à l'adolescence restent donc valables en 2020* ». Dans ce rapport, la HAS compare sa stratégie vaccinale avec celle des Pays-Bas : « *L'épidémiologie de l'IIM C aux Pays-Bas montre qu'avec un recul de 15 ans de vaccination méningococcique C sans rappel à l'adolescence, le méningocoque C a été presque éliminé* ». Cette référence aux Pays-Bas est discutable, puisqu'en 2018 les Pays-Bas ont introduit une dose de rappel à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 18 ans, ce qui permet d'obtenir un taux de couverture vaccinal de 94% chez les adolescents et ainsi de maintenir une bonne immunité de groupe.

Par ailleurs, l'épidémiologie stoppée par la crise sanitaire en 2020 et la baisse des incidences du séro groupe W conduit la HAS à l'inaction et elle ne recommande pas la vaccination MenACWY en population générale : « *La HAS considère que si la situation épidémiologique des IIM avait poursuivi son évolution croissante au cours de l'année 2020, notamment pour ce qui concerne le séro groupe W, l'intégration d'un vaccin méningococcique quadrivalent au sein de la stratégie vaccinale aurait été considérée.* ».

En effet : « Les IIM W étaient de nouveau en hausse en 2019 avec une augmentation relative de 50% par rapport à 2018. [...]. La létalité la plus faible était observée pour

les IIM **B** et la plus élevée pour les IIM **W** (27%). [...]. L'augmentation observée depuis 2015 est particulièrement notable chez les jeunes enfants (y compris les nourrissons de moins d'un an), les jeunes adultes et les personnes âgées de 65 ans et plus. ».

Mais : « [...] une **rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019**. [...]. Cette évolution entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future et sur les modifications de la stratégie vaccinale qu'elle ferait envisager. »

De plus : « [...] il est **possible que certaines souches disparaissent naturellement** [...] ».

Ainsi : « [...] compte-tenu de la diminution importante de l'incidence des IIM observée en 2020 et des incertitudes sur la situation épidémiologique future, il paraît opportun de **reporter les recommandations** sur la révision de la stratégie de vaccination méningococcique par les vaccins quadrivalents. ». Ces incertitudes sur l'épidémiologie future justifient le report de la révision de la stratégie de vaccination Men**ACWY** et aucune date de révision n'a été communiquée.

La HAS ajoute : « La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérogroupes d'une reprise épidémique, étant par définition, inconnues, la surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement les recommandations [...] et, le cas échéant, de les faire évoluer. »^[170].

La HAS a également effectué une comparaison avec les autres pays européens concernant les stratégies vaccinales contre les IIM : « En Europe, certains pays recommandent désormais la vaccination Men**ACWY** chez les nourrissons et/ou les adolescents (Belgique, Espagne, Grèce, Italie, Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse). En revanche, d'autres pays n'ont toujours pas mis en place de vaccination universelle contre les IIM, y compris contre le séro groupe **C** (Bulgarie, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Lettonie, Lituanie, Malte, Norvège, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède). », ce qui place la France entre 2 positions.

Enfin, la HAS a soulevé d'autres points d'intérêt, tels que la protection croisée avec les vaccins Men**B** : « La prévention vaccinale des IIM **B** [...] en particulier sur la question d'une éventuelle protection croisée conférée par les vaccins dirigés contre le

sérogroupe **B** sur les autres sérogroupes. » et sur le vaccin Nimenrix® pour une modification de sa posologie à 1 dose à partir de 6 mois suivie d'un rappel à 12 mois.

On constate également en France, un alignement des experts sur la question de la recommandation des vaccins anti-méningococciques Men**ACWY**. Ces experts font partie des sociétés savantes telles qu'INFOVAC, la SPILF, l'Institut Pasteur, ... etc., mais sont aussi des professionnels de santé exerçant à l'hôpital ou en libéral. Il peut s'agir également des Professionnels avertis tels que des épidémiologistes, des chercheurs, ... etc.

D'un point de vue médical, une vaccination Men**ACWY** associée à Men**B** est pertinente. Les experts français sont depuis longtemps en faveur d'une vaccination quadrivalente Men**ACWY** élargie aux adolescents, et même pour certains dès l'enfance.

Depuis 2020, les experts alertent sur l'émergence préoccupante des sérogroupes **W** et **Y** ce qui les amène à s'interroger sur l'utilisation privilégiée d'un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** pour la dose de rappel. Ils envisagent que si le sérogroupe **W** continue d'affecter dans les prochaines années d'avantage les nourrissons, comme c'est déjà le cas dans de nombreux pays européens, un vaccin conjugué quadrivalent Men**ACWY** dès 1 an devra être proposé à la place du vaccin Men**C**^[196].

La société savante INFOVAC, recommande un rappel à l'âge de 15 ans avec un vaccin Men**ACWY**^[203].

Les sociétés savantes et les experts préconisent l'évolution des recommandations vaccinales de Men**C** vers Men**ACWY** à la fois chez les jeunes enfants et les adolescents, au vu de la circulation des sérogroupes dans ces classes d'âge. Cette prise de décision a été faite au travers d'une publication pour une stratégie vaccinale renforcée chez les enfants et les adolescents : « *en France, il serait peut-être temps de mettre en place une couverture des **ACWY** et **B** pendant la petite enfance et contre les **ACWY** à l'adolescence* » ^[204].

Les avantages d'une vaccination Men**ACWY** chez les jeunes enfants et chez les adolescents sont nombreux :

- Un rappel de la vaccination Men**C** à l'adolescence,
- L'augmentation des taux de couverture vaccinale pour le méningocoque **C**,
- Une protection contre les sérogroupes **W** et **Y** devenant préoccupants,
- Une efficacité sur le portage,
- Une offre vaccinale efficace, avec 2 vaccins disponibles et 1 autre prochainement.

En revanche, cette vaccination Men**ACWY** présente une grande limite qui réside dans la difficulté à vacciner les adolescents entraînant une faible couverture vaccinale dans cette classe d'âge. En effet, les adolescents suivis jusqu'alors par le pédiatre, avec qui les rendez-vous étaient bien planifiés, sont comme tout adulte désormais traités à titre curatif par le médecin traitant et ne bénéficient pas d'un suivi régulier.

La parution de la note de cadrage de 2020 de la HAS est bien acceptée par les experts. Elle constitue une continuité des récentes évolutions épidémiologiques constatant le déclin du séro groupe **C** et l'expansion des sérogroupes **W** et **Y**. Cette publication, perçue comme une véritable avancée dans la lutte contre les IIM, présente la double perspective réaliste d'une révision de la stratégie vaccinale et d'une parution d'une nouvelle recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y** précisant la place des vaccins quadrivalents Men**ACWY**. Selon certains experts, cette note de cadrage intervient même trop tard, par rapport à d'autres pays européens qui administrent déjà ces vaccins en routine.

De plus des associations de patients ce-sont elles aussi engagées dans l'évolution des recommandations et des stratégies vaccinales contre les IIM. C'est notamment le cas de l'association Petit Ange, coprésidée par Annie HAMEL et Patricia MERHANT-SOREL, qui considère que l'amélioration de la prévention des IIM passe par une stratégie vaccinale généralisée contre tous les sérogroupes pour réduire efficacement le nombre de cas d'IIM. Il est impensable que des enfants meurent de cette infection alors qu'une offre vaccinale existe mais est seulement proposée aux populations à risque.

Par ailleurs, la politique vaccinale française est jugée attentiste et place la France très en retard par rapport aux autres pays de l'Union européenne sur les questions de vaccination MenB et MenACWY. La France est globalement critiquée pour sa position « réactiviste ». L'attentisme français a pour conséquence ce long délai de prise de décision. En termes de vaccination, avant de changer sa politique vaccinale, la France construit ses arguments en fonction de sa propre épidémiologie même si les critères de décisions d'accès aux marchés prennent en compte le contexte et les résultats des pays européens voisins. Selon certains experts français, cette caractéristique reste l'un des principaux obstacles à la mise en place de nouvelles recommandations vaccinales. Les experts ne sont globalement pas satisfaits de la situation actuelle de la France, qu'ils considèrent comme mauvaise élève en Europe.

L'exemple de la mise en œuvre en France du vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes filles est très parlant. L'implémentation de la vaccination a été très lente ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale. En 2007, celle-ci débute en France chez les jeunes filles âgées de 15 à 23 ans, alors qu'en Australie elle concerne les jeunes filles âgées de 12 à 13 ans. En 2012, soit 5 ans après l'initiation du programme de vaccination, la France procède à une réévaluation de l'âge de la vaccination. En 2020, la recommandation chez les garçons âgés de 11 à 13 ans devient effective alors qu'elle est déjà appliquée depuis 2013 en Australie et depuis 2011 aux Etats-Unis. Il a donc fallu 12 ans à la France pour implémenter cette vaccination à toute la population contre 6 ans pour l'Australie. La recommandation chez les garçons permet à la France d'être alignée avec les autres pays de l'Union européenne et aussi d'augmenter sa couverture vaccinale toujours insuffisante à ce jour, avec moins de 40%^[205].

Comme dans d'autres pays européens, l'augmentation de l'incidence du sérotype W plaide pour la vaccination MenACWY chez l'adolescent. L'efficacité en vie réelle a été démontrée par des études menées en Hollande et en Australie et confirme une immunité de groupe^[204].

La France est le 1^{er} pays en nombre de cas et de décès en Europe. Il est donc urgent d'implémenter une vaccination MenACWY.

De plus, on constate que des mesures préventives se mettent en place et deviennent applicables alors qu'il n'y a qu'un faible taux de cas lors de situations d'hyperendémies localisées. Pourquoi ce principe ne serait-il pas élargi plus globalement à la vaccination contre d'autres sérogroupes contre les IIM ? Maintenant que le séro groupe **W** est devenu le plus fréquent devant le séro groupe **C**, ne serait-il pas judicieux de l'intégrer dans l'obligation vaccinale pour l'année prochaine ?

Au niveau mondial, l'épidémiologie de l'IIM a considérablement évolué au cours des dernières décennies en raison de l'introduction de vaccins anti-méningococciques. Les stratégies de vaccination systématique se sont révélées efficaces pour réduire durablement l'incidence des sérogroupes couverts par la vaccination dans la population cible et plus largement dans l'ensemble de la population. Un nombre croissant de pays adoptent ces stratégies dans le cadre de leurs politiques de prévention, c'est notamment ce que l'on observe aux États-Unis, en Europe et en France.

Cette stratégie vaccinale vise à protéger directement les groupes d'âge ayant une incidence élevée, tels que les nourrissons, mais aussi les adolescents ayant des taux de portage très élevés. La vaccination de rappel permet de maintenir l'efficacité vaccinale et d'atteindre un taux de couverture vaccinale haut pour parvenir à une immunité de groupe et ainsi contenir les cas d'IIM à un niveau faible. Cependant l'obtention difficile d'un taux de couverture vaccinale élevé chez les adolescents et chez les jeunes adultes peut compromettre le programme de vaccination systématique mis en place.

Les programmes de vaccination systématique les plus répandus sont basés sur des vaccins conjugués monovalents ciblant les sérogroupes **A** ou **C**. La limite de cette vaccination monovalente réside dans la possible émergence d'éclosions de sérogroupes non couverts, par exemple l'IIM **W** ST-11CC.

L'évolution rapide de l'épidémiologie du séro groupe **W** et de ses complexes clonaux hypervirulents, se propageant dans de nombreux pays, souligne la nécessité

d'effectuer le séquençage du génome entier afin d'en effectuer une surveillance renforcée.

L'implémentation de la vaccination conjuguée quadrivalente MenACWY, ciblant un large éventail de sérogroupes, associée à un taux de couverture vaccinale élevé, entraîne une forte réduction du nombre de cas des IIM W et Y. Celle-ci observée dans la population cible mais aussi dans l'ensemble de la population témoigne d'un effet indirect de la vaccination sur l'ensemble des autres classes d'âge non ciblées. MenACWY, principalement retrouvée dans le programme de vaccination des adolescents, confirme l'efficacité de cette stratégie qui cible les classes d'âges ayant des taux de portage très élevés. Cette vaccination sera à l'avenir la plus répandue et se substituera aux stratégies vaccinales monovalentes MenC.

Les programmes de vaccination doivent sans cesse être ré-évalués et améliorés en ciblant plus largement la population et en sélectionnant les vaccins les plus avancés technologiquement que sont aujourd'hui les vaccins conjugués quadrivalents MenACWY et les vaccins MenB, en attendant les futurs vaccins pentavalents.

Les systèmes de surveillance actifs sont nécessaires au suivi et à l'évaluation des programmes de vaccination systématique. Cependant, de nombreux pays ne disposent pas encore d'une telle surveillance.

3 Approches, technologies de la vaccination anti-méningococcique et offre vaccinale disponible

La vaccination est l'un des plus grands succès de la santé publique. Essentielle, elle permet de protéger la population et les individus, quel que soit le groupe d'âge. Elle prévient la morbidité et la mortalité associées aux maladies infectieuses graves, telles que la grippe, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le méningocoque, le pneumocoque et la poliomyélite. La vaccination contribue aussi à améliorer l'éducation et le développement économique d'un pays.

3.1 Approches de la vaccination anti-méningococcique

Au niveau mondial, chaque année on estime que la vaccination sauve 2 à 3 millions de vies et protège 2,7 millions de personnes contre la rougeole, 2 millions contre le tétanos néonatal et 1 million contre la coqueluche.

Or, si les taux de couverture vaccinale mondiale étaient plus élevés, 1,5 million de vies supplémentaires pourraient être sauvées^[206].

3.1.1 Stratégies de vaccination anti-méningococcique

La vaccination est essentielle dans la lutte contre les IIM. Son efficacité a été prouvée par la mise en œuvre de plusieurs campagnes de vaccination avec des vaccins conjugués. Elle offre une protection directe et indirecte contre les IIM.

La dichotomie de l'IIM réside dans un taux de portage plus élevé chez les adolescents alors que le taux d'incidence est plus fort chez les nourrissons et les enfants.

La stratégie de vaccination varie fortement d'un pays à l'autre mais toujours avec 2 axes fondamentaux^[15].

- Le premier est d'assurer une protection directe uniquement aux populations à forte incidence et les plus à risque de contracter une IIM, telles que les

nourrissons. La protection directe permet ainsi de réduire la probabilité qu'un individu vacciné soit infecté par *N. meningitidis*. Cette immunité joue également un rôle fondamental lors d'épidémies et d'éclotions d'IIM en réduisant la contagiosité des individus vaccinés.

- Le deuxième est de procurer une protection indirecte en vaccinant les adolescents qui présente le plus fort taux de portage du méningocoque afin d'en limiter l'infection et la transmission aux autres tranches d'âge. La protection indirecte réduit ainsi le portage de *N. meningitidis* au sein de la population vaccinée et non vaccinée.

La plupart des programmes de vaccination anti-méningococcique ciblent ainsi les nourrissons (moins de 12 mois), les bébés (12 à 23 mois), les adolescents et les jeunes adultes.

La vaccination des bébés est la stratégie la plus fréquemment utilisée dans la plupart des pays et celle des adolescents et des jeunes adultes est très répandue dans une grande majorité de pays. Chaque stratégie présente des avantages et des inconvénients (Tableau 13) ^[129] ^[207].

Tableau 13 : Avantages et inconvénients des différentes stratégies de vaccination ^[129] ^[207]

Stratégie de vaccination	Avantages	Inconvénients
Chez les nourrissons	<ul style="list-style-type: none"> • Protection précoce et directe de la classe d'âge à incidence élevée, • Couverture vaccinale élevée, • Peut être administrée avec d'autres vaccinations systématiques (recommandée dans de nombreux pays). 	<ul style="list-style-type: none"> • Très jeunes nourrissons (non ou partiellement vaccinés) non couverts, • Doses multiples nécessaires (2 ou 3 + 1 doses), • Calendrier de vaccination surchargé, • Faible immunogénicité, • Déclin rapide de l'immunité, • Faible impact sur l'immunité de groupe sans rattrapage, • Coûts élevés.

Stratégie de vaccination	• Avantages	• Inconvénients
Chez les bébés	<ul style="list-style-type: none"> • Protection précoce et directe, • Meilleure réponse immunitaire par rapport aux nourrissons, • Couverture vaccinale élevée, • Peut être administrée avec d'autres vaccinations systématiques, • Peu de doses nécessaires, • Coûts inférieurs à ceux observés chez les nourrissons. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de protection indirecte des nourrissons, • Déclin rapide de l'immunité (mais plus lent que chez les nourrissons), • Faible impact sur l'immunité de groupe sans rattrapage.
Chez les adolescents et les jeunes adultes	<ul style="list-style-type: none"> • Protection directe du groupe à risque avec le taux de portage le plus élevé, • Fort impact sur l'immunité de groupe, • Peu de doses nécessaires, • Réduction des coûts. 	<ul style="list-style-type: none"> • Couverture vaccinale élevée difficile à atteindre car difficulté à vacciner cette classe d'âge (défi majeur de santé publique).
Vaccination de rattrapage	<ul style="list-style-type: none"> • Protection directe des cohortes vaccinées, • Obtention immédiate et substantielle de l'immunité de groupe et ainsi protection des tranches d'âge non vaccinées, • Cible plus d'individus que les programmes de routine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Couverture vaccinale élevée nécessaire au succès (défi organisationnel), • Coût élevé au départ.

Notons que les adolescents, par rapport aux populations plus jeunes, nécessitent moins fréquemment le recours aux services de santé et par conséquent se voient moins souvent proposer cet acte de prévention qu'est la vaccination. De plus, les difficultés à communiquer sur ce sujet de santé ainsi que l'obtention du consentement de l'adolescent ou du parent constituent des limites à la vaccination.

Des solutions à ce défi sont mises en place dans certains pays et contribuent ainsi à augmenter le taux de couverture vaccinale et l'observance^[130]. Parmi celles-ci on retrouve la vaccination obligatoire pour entrer à l'école, la simplification et l'ajustement

du calendrier de vaccination avec un rattrapage à l'adolescence. Enfin, une autre alternative envisagée est la possible co-administration avec d'autres vaccins systématiquement recommandés chez les adolescents tels que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (TDaP) ou contre les Papillomavirus Humains (HPV).

De nombreux cas d'IIM continuent d'apparaître au sein des populations non protégées. Les personnes âgées de plus de 65 ans ne bénéficie, pour l'instant, d'aucun programme de vaccination et pourtant cette tranche d'âge présente un taux d'infection accru^[208].

3.1.2 Immunité de groupe

La vaccination anti-méningococcique protège les personnes vaccinées et leur entourage vulnérables aux IIM. Elle réduit ainsi le risque de propagation du méningocoque parmi les membres de la famille, les camarades d'école ou les collègues, les amis et les autres personnes de la communauté.

Lorsque suffisamment d'individus dans une population donnée sont immunisés contre *N. meningitidis*, la chaîne de transmission est rompue. C'est ce qu'on appelle l'immunité de groupe, également appelée immunité collective ou communautaire. Cette immunisation contribue à la protection de la communauté sans induction d'immunité directe et protège ceux qui n'ont pas été vaccinés^{[207] [209]}.

Les principaux avantages de l'immunité de groupe sont :

- La protection des individus vulnérables aux IIM, tels que les bébés, les enfants, les personnes âgées, les sujets dont le système immunitaire est faible, les patients atteints de cancer, etc.,
- La réduction du risque d'IIM chez les individus qui ne sont pas admissibles à la vaccination pour des raisons médicales, il s'agit par exemple des personnes allergiques aux composants du vaccin,
- La protection de ceux qui refusent d'être vaccinés.

Jusqu'à présent, l'immunité de groupe n'a été assurée que dans le cadre de programmes de rattrapage incluant les adolescents, car ils jouent un rôle central dans le portage et dans la transmission du méningocoque.

3.1.3 Mesure de la réponse immunitaire

Il existe 2 types de tests qui permettent de mesurer la réponse immunitaire d'un vaccin anti-méningococcique en fonction des résultats de l'activité des anticorps bactéricides sériques (SBA).

Le test gold standard SBA mesure la capacité des anticorps dépendants du complément, induits par un vaccin anti-méningococcique, à tuer *N. meningitidis*. Ce test fournit une preuve de l'efficacité du vaccin et ainsi d'une immunité contre le méningocoque^[210].

Le SBA est une méthode *in vitro* dans laquelle une source de complément actif hSBA (Human Serum Bactericidal Assay) ou rSBA (rabbit Serum Bactericidal Assay) et *N. meningitidis* sont ajoutés à un échantillon de sérum. Les sérogroupes cibles de *N. meningitidis* sont lysés en présence d'anticorps et de compléments spécifiques au méningocoque. L'élimination est ainsi médiée par les anticorps dépendants du complément.

Le niveau d'anticorps fonctionnels, contre les polysaccharides capsulaires des sérogroupes **A**, **C**, **W**, ou **Y**, déterminé par la SBA constitue un substitut fiable de l'immunité protectrice et offre un niveau de preuve de l'efficacité du vaccin anti-méningococcique testé. Des titres de **hSBA ≥1:4** ou de **rSBA ≥1:8** sont acceptés comme corrélats de protection contre le méningocoque. Les tests hSBA pour les vaccins polysaccharides conjugués ne nécessitent qu'une seule souche d'essai puisque l'antigène polysaccharidique est conservé dans le séro groupe. En revanche, pour évaluer les vaccins protéiques recombinants Men**B** plusieurs souches d'essai doivent être utilisées.

L'immunogénicité est la capacité d'un vaccin à générer une réponse immunitaire. Elle peut être mesurée par le taux de séroréponse, le taux de séroprotection et/ou la moyenne géométrique des titres (GMT).

Le taux de séroréponse, également appelé taux de séroconversion, prend en compte les titres de base. Il est défini comme une augmentation prédéterminée du titre hSBA entre la pré- et la post-vaccination^[211].

Par exemple, chez un sujet sans anticorps détectable avant la vaccination avec un titre <1:8, la séroconversion est établie après l'obtention d'un niveau d'anticorps post-vaccination quantifiable, soit un titre de $\geq 1:16$.

En revanche, chez un sujet avec des anticorps quantifiables avant la vaccination avec un titre $\geq 1:8$, la séroconversion est établie après l'obtention d'un titre d'anticorps post-vaccination d'au moins 4 fois supérieur au titre de pré-vaccination (titre de référence).

Le taux de séroprotection est défini comme le pourcentage de sujets obtenant un titre hSBA $\geq 1:4$ ou de rSBA $\geq 1:8$, assimilé au ratio de séroprotection^[210].

La moyenne géométrique des titres (GMT), définie comme le titre moyen de SBA au niveau d'une population, fournit une mesure de la quantité d'anticorps bactéricides circulants^[211].

3.1.4 Mesure de l'efficacité

Le bénéfice apporté par un vaccin est évalué en termes d'efficacité (efficacy et effectiveness). Étant donné la faible incidence des IIM, il peut être difficile de démontrer l'efficacité dans les essais cliniques. Généralement les approbations et homologations de vaccins anti-méningococciques sont basées sur les données d'immunogénicité^[212].

L'efficacité du vaccin (efficacy) mesure les effets protecteurs de la vaccination par la réduction du risque d'infection par *N. meningitidis* d'un individu vacciné par rapport à un individu sensible non vacciné.

L'efficacité du vaccin (effectiveness) décrit l'effet de la vaccination, en conditions réelles, sur le risque relatif d'IIM dans la population. Il englobe plus largement les taux de couverture vaccinale, les calendriers de vaccination, les profils d'innocuité et d'efficacité (efficacy).

L'efficacité « totale » mesure le risque relatif d'infection par *N. meningitidis* chez les individus vaccinés par comparaison aux individus non vaccinés avant le lancement d'un programme de vaccination. Ainsi, l'efficacité « totale » de la vaccination correspond à l'effet du programme de vaccination combiné à l'effet de l'individu vacciné. En revanche, l'efficacité « totale » ne prend pas en compte la protection indirecte des individus non vaccinés, c'est-à-dire l'immunité de groupe.

L'efficacité « globale » d'un programme de vaccination est définie comme la réduction du taux de transmission de *N. meningitidis* pour un individu dans une population avec un programme de vaccination à un niveau de couverture vaccinal donné par rapport à un même individu dans une population comparable sans programme de vaccination. Ainsi, l'efficacité « globale » prend en compte la protection des individus vaccinés et des non vaccinés. Cette mesure est la plus couramment utilisée dans l'évaluation de l'impact d'un programme de vaccination de masse dans la population.

3.2 Technologies de la vaccination anti-méningococcique

La vaccination est considérée comme la meilleure stratégie pour la prévention des IIM. De grands progrès ont été réalisés de la mise au point, à l'utilisation de vaccins anti-méningococciques et jusqu'au développement de nouvelles technologies. Tous ces vaccins homologués sont inactivés et sont administrés par voie intramusculaire.

3.2.1 Différentes classes de vaccins anti-méningococciques

3 grandes classes de vaccins anti-méningococciques sont disponibles sur le marché : les vaccins polysidiques, les vaccins conjugués polysaccharidiques et les vaccins protéiques recombinants.

Au fil des années, on assiste à une évolution des technologies employées dans la fabrication des vaccins anti-méningococciques, à une généralisation de leur disponibilité et à un élargissement de leur éventail de protection contre plusieurs sérogroupes.

3.2.1.1 Vaccins polysidiques et vaccins conjugués polysaccharidiques

Les **vaccins polysidiques** (PS) sont composés de polyosides purifiés de la capsule polysaccharidique du méningocoque. Ces vaccins ciblent les polysaccharides capsulaires de *N. meningitidis*^[213].

Historiquement, ils ont été utilisés dans certaines populations à risque, telles que les militaires ou les voyageurs ou bien dans le contrôle des épidémies. Ils sont remplacés au fur et à mesure par des vaccins conjugués polysaccharidiques. Généralement pas utilisés dans les programmes de vaccination de masse ou en routine, les vaccins polysidiques sont utilisés cependant dans les pays à faibles ressources ou bien lors d'approvisionnements insuffisants de vaccins conjugués polysaccharidiques^{[93] [94] [95]}.

3 vaccins sont issus de cette technologie : un vaccin polysidique Men**A**, un vaccin polysidique Men**AC** et un vaccin polysidique Men**ACWY** Menomune® (Sanofi Pasteur).

Les **vaccins conjugués polysaccharidiques** disponibles depuis plus de 40 ans, ciblent aussi les polysaccharides capsulaires de *N. meningitidis*. Ils sont constitués de polysaccharides purifiés couplés à une molécule protéique purifiée servant de support, telle que l'anatoxine tétanique (TT), l'anatoxine diphtérique (DT) ou le CRM₁₉₇. Cette combinaison rend ces vaccins plus immunogènes^[213]. Ils sont commercialisés sous

différentes formulations : monovalents, quadrivalents et en association avec d'autres vaccins protégeant contre des bactéries invasives. Ils couvrent ainsi divers sérogroupes. Ils sont utilisés dans la prévention et la riposte aux épidémies^[100] [99] [101] [102] [106].

Les **vaccins conjugués polysaccharidiques monovalents**, contre un seul type de séro groupe **A** ou **C**, Men**A** et Men**C** sont soit conjugués à la protéine du *Corynebacterium diphtheriae* (CRM), soit à la Toxine Diphtérique (DT), soit à la Toxine Tétanique (TT). 4 vaccins sont issus de cette technologie : un vaccin conjugué Men**A**-TT MenAfriVac[®] (Serum Institute of India), deux vaccins conjugués Men**C**-CRM Meningitec[®] (Nuron Biotech puis Pfizer) et Menjugate[®] (GSK) et un vaccin conjugué Men**C**-TT NeisVac-C[®] (Pfizer).

Ces vaccins monovalents, Men**A** et Men**C** ciblent un séro groupe spécifique. Ils ne permettent pas d'éviter le risque d'IIM causé par d'autres sérogroupes évitables tels que **W** et **Y** qui circulent simultanément dans un même pays ou région.

Les **vaccins conjugués polysaccharidiques quadrivalents** protègent contre 4 sérogroupes **A C W** et **Y** Men**ACWY**, sont soit conjugués à la protéine du CRM, soit à la DT, soit à la TT. 4 vaccins sont issus de cette technologie : un vaccin conjugué Men**ACWY**-DT Menactra[®] (Sanofi Pasteur), un vaccin conjugué Men**ACWY**-CRM Menveo[®] (GSK) et deux vaccins conjugués Men**ACWY**-TT Nimenrix[®] (Pfizer) et MenQuadfi[®] (Sanofi Pasteur).

Et enfin les **vaccins conjugués polysaccharidiques combinés** ciblent les sérogroupes **C** et **Y** et une autre bactérie responsable d'infection invasive, *Haemophilus influenzae* de type b, et sont conjugués à la TT. 2 vaccins sont issus de cette technologie : un vaccin conjugué combiné Men**C**-Hib Menitorix[®] (GSK) et un vaccin conjugué combiné Men**CY**-Hib MenHibrix[®] (GSK).

3.2.1.1.1 Immunogénicité et qualité des anticorps induits

Les vaccins anti-méningococciques polysaccharidiques et conjugués polysaccharidiques ont des mécanismes d'action différents.

Les vaccins polysaccharidiques sont indépendants des lymphocytes T. Les polysaccharides stimulent les lymphocytes B, en réticulant leurs récepteurs (BCR), qui se différencient en plasmocytes puis produisent à leur tour des anticorps principalement des d'immunoglobulines M (IgM). Les vaccins polysaccharidiques ne permettent pas l'activation de cellules B mémoires et donc n'induisent pas une mémoire immunologique (Figure 101).

Ces vaccins provoquent ainsi une production rapide d'anticorps mais leur avidité étant faible cette réponse immunitaire n'est que de courte durée. Cette différenciation terminale en plasmocytes épuise le pool de lymphocytes B entraînant une hyporéactivité (réponse immunitaire faible ou absente), lors de l'administration des futures doses de ce vaccin notamment lors de rappels, qui peut être mesurée par des titres réduits d'anticorps après la revaccination^[214].

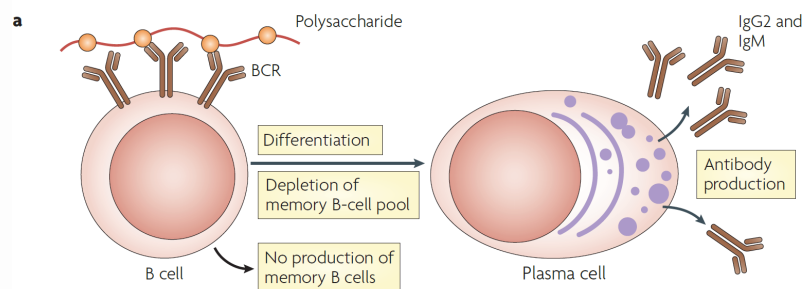


Figure 101 : Réponse immunitaire aux vaccins polysaccharidiques^[213]

Les vaccins polysaccharidiques sont très immunogènes et efficaces chez les enfants et les adultes mais ils sont faiblement protecteurs chez les nourrissons, ce qui limite leur utilisation.

Par ailleurs, ces vaccins n'ont pas d'effet sur le portage et ne permettent donc pas une immunité de groupe.

L'immunogénicité des vaccins polysaccharidiques a été améliorée par couplage à un support protéique dans les vaccins conjugués. Ce support protéique est présenté à la surface des lymphocytes B. Les peptides en association avec des molécules du CMH de classe II sont reconnus par les TCR (récepteurs) des lymphocytes T. Cette réponse dépendante des lymphocytes T est beaucoup plus immunogène car elle favorise la production à la fois des lymphocytes B mémoire et des plasmocytes. Ces derniers

produisent à leur tour des anticorps principalement des immunoglobulines G (IgG) (Figure 102).

Cette immunité dépend donc de la maturation en lymphocyte B mémoire nécessaire à une immunité durable et à la mémoire immunologique^[213].

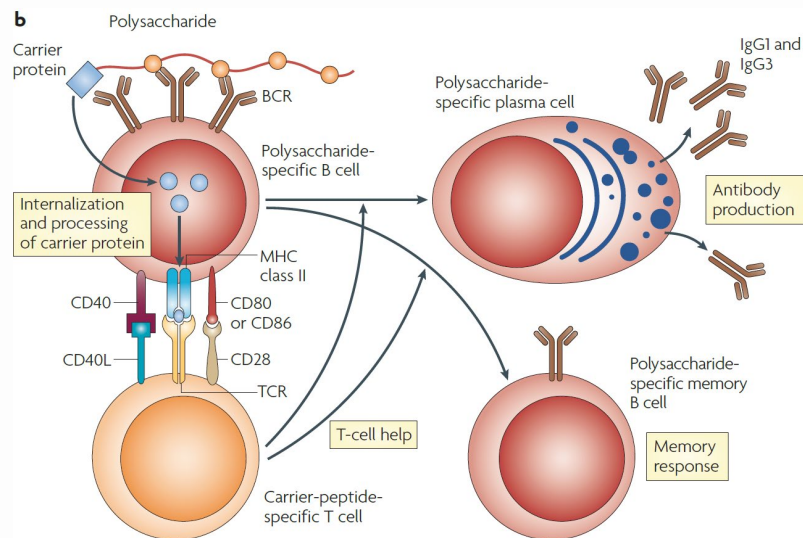


Figure 102 : Réponse immunitaire aux vaccins conjugués polysaccharidiques^[213]

Les vaccins conjugués sont immunogènes chez les nourrissons dès l'âge de 2 mois. La réponse immunitaire est aussi plus forte lors de la vaccination de rappel car elle entraîne une réponse mémoire anamnétique, qui se traduit par une augmentation de la réponse immunologique.

Par ailleurs, la vaccination avec des vaccins conjugués peut surmonter partiellement l'hyporéactivité immunitaire induite par l'administration antérieure de vaccin polysaccharidique.

Enfin, les vaccins conjugués contribuent à réduire le taux de portage limitant ainsi la transmission et conduisant à l'immunité de groupe.

Ainsi les vaccins conjugués polysaccharidiques sont plus avantageux que les vaccins polysaccharidiques en termes d'immunogénicité et de qualité des anticorps qu'ils induisent (Tableau 14).

Tableau 14 : Bénéfices des vaccins conjugués polysaccharidiques par rapport aux vaccins polysidiques^[213] ^[214]
^[215]

Caractéristiques principales		Vaccins polysidiques	Vaccins conjugués
Immunogénicité	Âge >2 ans	Oui	
	Âge <2 ans	Non	Oui
Qualité des anticorps	Avidité des anticorps	Faible	Haute
	Persistance des anticorps	Faible	Haute
	Activité bactéricide (SBA)	Faible	Haute
	Réponse à une dose de rappel	Pauvre	Haute
	Induction de l'hyporéactivité lors d'administration répétée	Oui	Non
	Induction de la mémoire immunologique	Non	Oui
	Durée de protection	Courte	Prolongée
	Réduction et prévention sur le portage	Non	Oui
	Contribution à l'immunité de groupe	Non	Oui

3.2.1.1.2 Supports protéiques

Il existe plusieurs types de supports protéiques utilisés pour les vaccins conjugués (Figure 103).

Ces différents vecteurs protéiques sont efficaces pour augmenter l'immunogénicité des vaccins. Ils diffèrent par la quantité et l'avidité des anticorps qu'ils suscitent, la capacité à transporter plusieurs polysaccharides dans le même produit et la capacité à être administrés en même temps que d'autres vaccins^[216].

Il peut s'agir de l'anatoxine tétanique (TT), de l'anatoxine diphtérique (DT) et du matériel à réaction croisée génétiquement modifié de la toxine diphtérique (CRM₁₉₇ pour cross reacting material)^[217].

L'anatoxine tétanique (TT) est une forme chimiquement inactivée de la toxine tétanique. Elle est utilisée comme vecteur protéique dans 6 vaccins conjugués polysaccharidiques : MenAfriVac[®], NeisVac-C[®], Menitorix[®], MenHibrix[®], Nimenrix[®] et MenQuadfi[®].

L'anatoxine diphtérique (DT) est une forme chimiquement inactivée de la toxine diphtérique. Elle est également employée comme support protéique d'un vaccin conjugué polysaccharidique : Menactra®.

Le matériel à réaction croisée génétiquement modifié (CRM₁₉₇) est un mutant (substitution d'un seul acide aminé) non toxique de la toxine diphtérique, dérivé de cultures de *Corynebacterium diphtheriae* C7 (β197). Il est employé comme support protéique dans 3 vaccins conjugués polysaccharidiques : Meningitec®, Menjugate® et Menveo®.

Il a été démontré qu'un vaccin conjugué MenC-TT, par rapport à un vaccin conjugué MenC-CRM₁₉₇, induit une réponse des anticorps plus élevée ainsi qu'une plus grande persistance des anticorps. Les vaccins conjugués MenC-TT ont donc un profil immunologique plus favorable^[218].

Enfin, il existe d'autres vecteurs protéiques, on peut notamment citer :

- le complexe protéique de la membrane externe du méningocoque de séro-groupe B (OMV) qui entre dans la composition d'un vaccin protéique recombinant, Bexsero®.
- la protéine de surface D de *H. influenzae* (Hib) isolée par solubilisation avec sonication et extraction de sarcosyle par une seule étape SDS-PAGE qui entre dans la composition de 2 vaccins : Menitorix® et MenHibrix®.

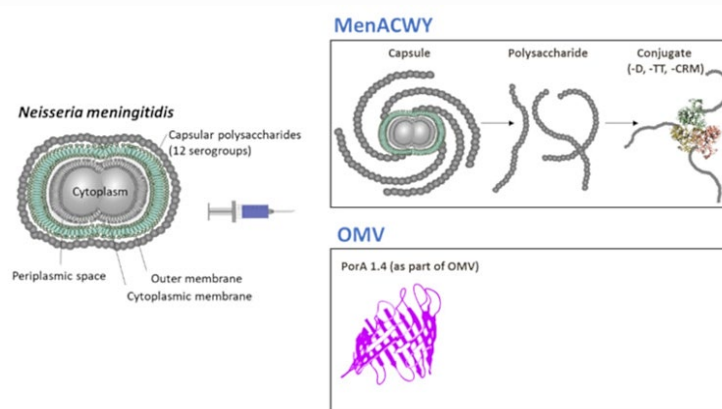


Figure 103 : Structure du méningocoque et aperçu des différents antigènes utilisés dans les vaccins anti-méningococciques conjugués et à base de protéines^[100]

OMV : complexe protéique de la membrane externe du méningocoque de séro-groupe B

3.2.1.2 Vaccins protéiques recombinants

Les **vaccins protéiques recombinants** sont indiqués dans la prévention des IIM **B** et sont développés à l'aide d'antigènes, de protéines recombinantes sous-capsulaires ainsi que de vésicule de la membrane externe (OMV). Actuellement, 2 vaccins Men**B** sont disponibles sur le marché. **4CMenB** Bexsero[®] (GSK) a été commercialisé en Europe en 2013 puis aux Etats-Unis en 2015 et **MenB-fHbp** Trumenba[®] (Pfizer) a été approuvé d'abord aux Etats-Unis en 2014 puis en Europe en 2017.

Le développement des vaccins Men**B** a été difficile en raison de la nature des polysaccharides capsulaires du méningocoque **B**. En effet, ces polysaccharides présentent des similitudes avec les glycoprotéines humaines, tels que la molécule d'adhésion des cellules neurales^[219]. Par ailleurs, cela explique que ces polysaccharides sont peu immunogènes et ce même lorsqu'ils sont conjugués à un support protéique (TT ou CRM₁₉₇)^{[220][221]}.

Les scientifiques craignent que ces vaccins à base de polysaccharides capsulaires du méningocoque **B** puissent induire une maladie inflammatoire auto-immune via la production d'anticorps anti-hôtes. Cette possible réaction ne permet donc pas son utilisation.

Le développement des vaccins Men**B** s'est donc orienté vers les protéines sous-capsulaires^[222]. Depuis 1980, les vaccins Men**B**-OMV sont utilisés par certains pays ou régions pour le contrôle des épidémies d'IIM **B**.

Les premiers vaccins Men**B** initialement homologués sont basés sur les vésicules de la membrane externe (OMV). Ces dernières sont libérées naturellement de la membrane externe lors de la croissance bactérienne, et présentent des protéines notamment PorA (Porin A), PorB (Porin B) et OpcA^[223]. PorA est qualifié d'immuno-dominant et devient ainsi la cible principale des anticorps bactéricides sériques induisant une réponse immunitaire^[224]. Cependant, PorA parmi les souches de Men**B** n'offre souvent pas une protection contre tous les variants existants, en particulier chez les jeunes enfants^[225]. Le taux d'efficacité des vaccins Men**B**-OMV est estimée entre 54% et 83% contre les souches de *N. meningitidis* de sérogroupe **B**^[226]. Ces vaccins protègent seulement si la souche de l'éclosion d'IIM partage un PorA similaire à celui inclus dans ce vaccin^[19]. De ce fait, l'implémentation et la couverture

vaccinale fournies par les vaccins à base d'OMV restent limitées et offrent peu de protection contre d'autres souches d'IIM **B**^[227]. Des essais de vaccins Men**B** avec l'utilisation de plusieurs protéines PorA, formulations en 6 et 9 valences, sont réalisés mais sont non concluants car peu immunogènes chez les nourrissons^[226].




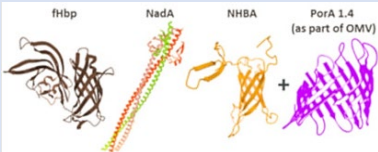
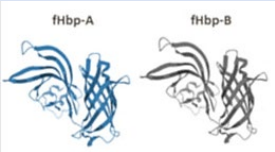
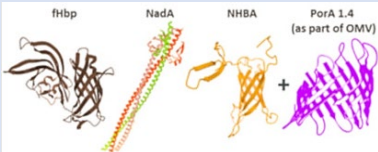
Pour dépasser cette spécificité liée à la souche d'IIM **B**, les vaccins Men**B** contiennent une combinaison de plusieurs antigènes protéiques sous-capsulaires exposés à la surface du méningocoque **B**, comme NHBA (antigène liant l'héparine de *Neisseria*), NadA (*Neisseria* adhesine A) et fHbp et des complexes protéiques comme les OMV^[221]. Les souches de méningocoque **B** sont très diverses dans la séquence et dans le niveau d'expression de leurs protéines de surface^{[3] [228] [19]}. Une souche de méningocoque **B** peut n'exprimer, aucun, certains ou tous les antigènes protéiques sous-capsulaires ciblés par les vaccins protéiques Men**B**. La protéine de liaison au facteur H (fHbp) est exprimée par la majorité des souches d'IIM **B** et est répartie en deux sous-familles (A et B) selon la variabilité de la séquence des acides aminés. Chaque souche de méningocoque **B** exprime un seul variant du fHbp. D'ailleurs, cette protéine est l'antigène commun aux 2 vaccins Men**B** commercialisés. Cette protéine entraîne une réponse immunitaire robuste par la production d'anticorps bactéricides, mesurée par hSBA. Cette réponse est proportionnelle à la quantité de fHbp exprimée à la surface du méningocoque. Il a été identifié que l'expression de fHbp varie entre les souches d'IIM **B**^[229]. Par ailleurs, cette protéine est non seulement retrouvée à la surface du méningocoque **B**, mais elle est aussi exprimée par les autres sérogroupes **A**, **C**, **W**, **X** et **Y**^[230].

Les modifications post-traductionnelles affectent également les résultats de l'hSBA, tels que les formes lipidées des protéines^[231]. En effet, les formes lipidées de la lipoprotéine recombinante fHbp de Trumenba[®] induisent des titres hSBA 10 fois plus élevés^{[232] [233]}.

Les 2 vaccins Men**B** commercialisés sont donc basés sur des protéines de surface de la membrane externe de nombreuses souches de *N. meningitidis* de séro groupe **B**, capables de susciter une réponse immunitaire protectrice, mesurée par leurs capacités à induire des titres hSBA $\geq 1:4$ ^[234].

Bexsero® est un vaccin protéique recombinant quadrivalent composé d'un variant purifié et lipidé de la protéine fHbp, des peptides NadA et NHBA ainsi que des vésicules de la membrane externe (OMV porteurs de la protéine PorA). Trumenba® est un vaccin protéique recombinant bivalent composé de 2 variants purifiés et lipidés de la protéine fHbp (Tableau 10). Ces 2 vaccins MenB ne ciblent pas le ou les mêmes antigènes et ne sont pas interchangeables.

Tableau 15 : Comparatif des vaccins Trumenba® et Bexsero® [104] [105] [100]

	 Trumenba® Meningococcal Group B Vaccine 	 BEXSERO Vaccin à constituants multiples contre le méningocoque B (recombinant, adsorbé) 
Composants	<p>MenB-fHbp</p> <p>Antigènes à variabilité immunitaire limitée</p> <p>Deux lipoprotéines fHbp (variant A05 de la sous-famille A, variant B01 de la sous-famille B)</p> 	<p>4CMenB</p> <p>Antigènes protéiques multiples</p> <p>fHbp (fragment non lipidé sous-famille B variant B24) + NadA (peptide 8 variante 2/3) + NHBA (peptide 2) + OMV (souche NZ98/254, PorA P1.4)</p> 
	<p>60 µg de chaque protéine 0,25mg Al³⁺ comme AlPO₄</p>	<p>50 µg de chaque protéine + 25 µg OMV 0,5 mg Al³⁺ comme AlOOH</p>
Indication	Des adolescents aux jeunes adultes 10-25 ans	Des nourrissons aux jeunes adultes À partir de 2 mois en Europe et de 10-25 ans aux États-Unis
Efficacité	Non disponible	79% - 95%
Année d'autorisation	États-Unis : 2014 approbation accélérée Europe : 2017	Europe : 2013 États-Unis : 2015

En général, ces 2 vaccins MenB offrent une protection satisfaisante contre l'IIM B.

Ces 2 vaccins nécessitent plusieurs doses pour obtenir une réponse immunitaire adéquate. La durée de protection, c'est-à-dire la persistance de la réponse immunitaire induite par les anticorps, est très limitée. Elle diminue dans les 1 à 2 ans après la dernière vaccination^[235] ^[104].

Par ailleurs, ces 2 vaccins n'ont aucun impact sur le portage ni sur la réduction de la transmission. Ce qui entrave le développement d'une immunité de groupe^[225] ^[104].

Ces 2 vaccins ont des problèmes de réactogénicité, induisant des douleurs musculaires sévères et de la fièvre. Pour Trumenba[®], ces désagréments sont dus aux quantités injectées de fractions lipidiques de l'antigène fHbp. Pour Bexsero[®], ces effets résultent du contenu des vésicules de la membrane externe (OMV).

La couverture vaccinale des souches de méningocoque **B** dépendra de l'homologie de séquence entre les souches ainsi que du niveau d'expression des protéines sous-capsulaires. Mais la diversité des séquences et l'expression variable des protéines limitent l'utilisation de ces vaccins et rendent difficile l'évaluation de l'étendue de la protection^[236]. Ainsi, ils ne couvrent pas toutes les souches de méningocoques de sérogroupe **B**.

L'étendue de la couverture vaccinale n'est pas encore entièrement évaluée. Pour chacun de ces vaccins sont utilisés des nouveaux tests de liaison aux anticorps, avec un plus grand panel d'isolats, pour estimer l'étendue de la couverture vaccinale^[226].

Spécifiquement pour Bexsero[®] a été développée la méthode de système de typage de l'antigène méningococcique MATS ELISA (Meningococcal Antigen Typing System). Celle-ci permet de ^[170] :

- Déterminer, selon la technique immuno-enzymatique ELISA, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux (fHbp, NadA, NHBA) et le géotypage (PorA) sur un large panel de souches circulantes invasives.
- Comparer, pour chaque souche, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux à celui obtenu avec des souches de références communes à tous les laboratoires nationaux. Cette comparaison définit le « Relative Potency ».

- Déterminer, pour chaque antigène vaccinal, le seuil minimal de « Relative Potency » nécessaire pour obtenir une activité bactéricide suffisante (taux d'activité en hSBA $\geq 1:4$) chez des nourrissons vaccinés dans un échantillon limité de souches invasives (ce niveau de « Relative Potency » définit le « Positive Bactericidal Threshold » (PBT).
- Calculer enfin les pourcentages de souches circulantes (couverture vaccinale) qui ont un PBT suffisant et donc prédicteur d'une activité bactéricide protectrice.

Entre 73% et 87% des souches d'IIM **B** circulant en Europe présentent un profil antigénique MATS couvert par le vaccin Bexsero[®][237].

Les taux de couverture vaccinale via la méthode MATS peuvent évoluer au fil du temps. La limite de cette méthode réside dans la possible sous-estimation de la couverture vaccinale[237]. En effet la méthode MATS prédit seulement la couverture vaccinale du méningocoque cultivé et ne peut pas estimer la couverture vaccinale des cas confirmés par PCR[235]. Par ailleurs, les méningocoques cultivés en laboratoire peuvent ne pas refléter étroitement l'expression de l'antigène *in vivo*, ce qui constitue une autre limite de cette méthode[226].

Pour surmonter les obstacles du MATS, la méthode de système génétique de typage de l'antigène méningococcique gMATS a été développée. Celle-ci apprécie la couverture vaccinale à l'aide des séquences génétiques issus de souches de référence de la base de données PubMLST. En revanche, cette méthode sous-estime aussi la couverture vaccinale des souches[235].

La méthode de test MEASURE, développée en 2010, détermine le niveau d'expression de surface de l'antigène méningococcique et permet d'évaluer l'étendue de la couverture vaccinale de Trumenba[®]. Ce procédé, basé sur la cytométrie en flux, quantifie l'expression et la concentration de fHbp et estime la susceptibilité potentielle aux hSBA[190]. En revanche, MEASURE ne permet pas de déterminer la proportion de la population répondant à la vaccination ou protégée contre une souche donnée[228].

Au niveau mondial, les taux estimés de couverture vaccinale pour Bexsero[®], par MATS, sont de 66% à 91%. Ceux de Trumenba[®], par MEASURE, sont de 91%. Ainsi,

seuls les vaccins basés sur le polysaccharide capsulaire peuvent atteindre une couverture de 100%.

En France, les taux de couverture vaccinale estimés s'élèvent à 85% pour Bexsero® et à 89% pour Trumenba®. Les résultats constituent toujours une hypothèse de couverture vaccinale de la souche du méningocoque et non la couverture vaccinale absolue fournie par le vaccin.

Aucune étude publiée à ce jour, n'a permis de comparer la couverture vaccinale du vaccin Trumenba® à celle de Bexsero®^[170] ^[190]. La protection attribuée par les vaccins MenB dépend des souches d'IIM B circulantes.

Les protocoles SBA, les réactifs et les souches d'essai peuvent ne pas être normalisés dans tous les laboratoires, ce qui rend difficile l'interprétation ou la comparaison des réponses immunitaires entre ces 2 vaccins^[234].

3.2.2 Le vaccin Bexsero® induit-il une protection croisée contre le méningocoque d'autres sérogroupes et contre le gonocoque ?

Les protéines sous-capsulaires utilisées dans le procédé de fabrication de Bexsero® ne sont pas entièrement retrouvées chez toutes les souches responsables d'IIM B. Certaines protéines sous-capsulaires sont également exprimées, avec la même séquence antigénique ou une séquence antigénique similaire, à la surface d'autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis* ainsi que par d'autres souches bactériennes telles que *Neisseria gonorrhoeae*²⁰ ^[3] ^[238] ^[239].

Ainsi, en raison de la conservation potentielle des anticorps induits par Bexsero®, ce dernier aurait un impact sur la capacité à protéger contre d'autres sérogroupes non B de *N. meningitidis* ^[219] ^[220] ^[221] ^[240] ^[222] exprimant ces antigènes protéiques. Des études sont en cours pour évaluer l'impact potentiel de cette vaccination sur d'autres souches de méningocoques ^[241] ^[242].

²⁰ La gonococcie, également appelée blennorragie, gonorrhée ou encore « chaude pisse », est une infection sexuellement transmissible due au gonocoque - *Neisseria gonorrhoeae*. Ces infections font l'objet de surveillance de la part des agences nationales de santé mais aussi des organismes de préventions.

Une protection immunitaire directe croisée, en raison de ses composants, est évoquée vis-à-vis des souches du méningocoque **W**. L'analyse de l'incidence observée par rapport à l'incidence attendue de l'IIM **W** est prometteuse, notamment chez les nourrissons avec une réduction observée des cas d'IIM **W** ^{[219] [223] [243]}. En Angleterre, il a été observé chez les nourrissons une activité SBA induite par Bexsero[®] contre les souches Men**W** ST-11CC^{[244] [245]}. D'autres tests hSBA, regroupant des IIM **C**, **W** et **Y**, ont montré que 62% à 74% de ces souches testées ont été détruites médiées par le complément et les sérums des nourrissons et des adolescents vaccinés avec Bexsero[®], induisant des titres hSBA, respectivement, de $\geq 1:4$ à $\geq 2:1$ ^[246].

Mais d'autres études suggèrent que la couverture des souches pourrait être plus large que les seules souches **B** et **W**. En effet, une autre étude évaluant Bexsero[®], via les tests MATS et hSBA, a été réalisée en utilisant 11 isolats d'IIM **X**, 9 d'Afrique et 2 de France. Les 11 isolats ne correspondent pas tous au PorA présent dans la composition du vaccin mais ils possèdent l'un des 4 allèles de NHBA. Tous les isolats africains expriment la variante 1 du fHbp, et les 2 isolats Français possèdent les variantes 2 et 3 du fHbp. 1 isolat Africain et 1 isolat Français n'expriment que très faiblement le gène NadA. A la suite du test hSBA, 8 des 9 isolats africains d'IIM **X** ont été tués à l'aide de sérums post-vaccination d'adolescents et d'adultes. Les 2 isolats français n'ont pas été tués à l'aide de sérums de nourrissons mais par des sérums d'adolescents ou d'adultes avec des titres hSBA de $\geq 1:4$ ou $\geq 1:8$ ^[247].

Ainsi les nourrissons sont moins susceptibles que les adolescents et les adultes à induire une réponse immunitaire via une protection croisée, contre les différents sous-variants des mêmes antigènes sous-capsulaires, procurée par Bexsero[®]. Cette protection croisée observée chez les adultes reflète probablement une immunité préexistante renforcée par cette vaccination^[226]. Cette observation est importante à considérer lors de la mise en œuvre des programmes de vaccination incluant le vaccin Bexsero[®] chez les nourrissons.

Les données sont encourageantes mais ne permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin Bexsero[®] contre de multiples sérogroupes du méningocoque. D'autres études sont en cours d'exploration sur ce sujet.

Par ailleurs, d'autres études suggèrent un impact potentiel de Bexsero® sur les infections gonococciques chez les adolescents et chez les jeunes adultes.

En effet, *N. meningitidis* et *N. gonorrhoeae* partagent environ 80% à 90% de leur identité nucléotidique. On retrouve des similitudes entre les protéines gonococciques et les antigènes du vaccin Bexsero®. La protéine fHbp est présente chez *N. gonorrhoeae* mais sous forme de pseudogène et n'est pas exposée à sa surface. Cependant, fHbp contient des différences dans la séquence d'acides aminés trouvés dans le vaccin Bexsero®^[248] ^[249]. Il existe de très grandes similitudes structurelles entre ces 2 bactéries concernant les acides aminés de PorB, avec une homologie de 60% à 70%^[250]. NHBA chez *N. gonorrhoeae* est exposée à sa surface et a une identité de 81% avec les peptides NHBA-2 entrant dans la composition du vaccin Bexsero®^[251]. En revanche NadA est absent chez *N. gonorrhoeae*. Quant au gène codant la protéine PorA, il n'est que très rarement présent^[252]. Ces données sont prometteuses, bien qu'aucune estimation directe de l'impact de Bexsero® n'ait encore été publiée^[22] ^[239].

Ces données sont encourageantes mais les preuves avancées ne permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin en vie réelle contre d'autres sérogroupes du méningocoque et contre le gonocoque. De plus, elles ne sont pas encore suffisantes pour modifier l'indication du vaccin Bexsero®.

Par ailleurs, des études médico-économiques devront être envisagées pour déterminer si la présence ou l'absence de cette protection plus large aura une conséquence sur le rapport coût-efficacité de l'utilisation systématique de ce vaccin^[245].

3.3 Composition du marché des vaccins anti-méningococciques aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne

Actuellement, il existe plusieurs vaccins anti-méningococciques, homologués ou en développement, offrant une protection contre plusieurs sérogroupes. Au total, dans le monde, on compte près de 20 vaccins anti-méningococciques dont 5 à l'étude.

3.3.1 Paysage concurrentiel

Aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne, le marché des vaccins anti-méningococciques approuvés est partagé entre 3 laboratoires pharmaceutiques.

3.3.1.1 Présentation des différents vaccins anti-méningococciques commercialisés

Aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne 9 vaccins anti-méningococciques sont commercialisés.

Dans l'Union Européenne, 2 vaccins contre le séro groupe **C**, Men**C**, sont disponibles.



NeisVac-C® (MenC-TT), du laboratoire pharmaceutique Pfizer, est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique monovalent conjugué à l'anatoxine tétanique indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* de séro groupe **C**^[98].

Dans l'Union Européenne, NeisVac-C® est approuvé pour une utilisation chez les nourrissons dès 2 mois, chez les adolescents et chez les adultes. Ce vaccin est également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM. En France, il a obtenu une première AMM en 2003, avec une extension en 2015.

Ce vaccin n'est pas enregistré aux Etats-Unis.

NeisVac-C® se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie à dose unique de 0,5 ml pour une administration en voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Sa posologie suit un schéma en 1+1 doses. Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de NeisVac-C® contient des antigènes polysaccharidiques :

- Oligoside (de-O-acétylaté) de *N. meningitidis* de séro groupe **C** (souche C11), 10 µg,
- Conjugué à l'anatoxine tétanique, 10-20 µg,

Et a pour adjuvant 0,5 mg Al³⁺.

NeisVac-C® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que celles contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B, (DTCa-Polio-VHB-Hib) et enfin avec la vaccination orale contre le rotavirus.

NeisVac-C® a un bon profil d'innocuité, démontré dans des études cliniques portant sur des nourrissons, des enfants et des adultes. Par ailleurs, il a été démontré une immunogénicité chez les adultes de 18 à 64 ans ayant déjà reçu un vaccin polysaccharidique.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents chez les nourrissons de 2 à moins de 18 mois sont perte de l'appétit, pleurs, somnolence, vomissements, irritabilité, fièvre, fatigue et sensibilité, érythème et douleur au site d'injection. Chez les enfants et les adultes, les effets indésirables les plus courants sont sensibilité, érythème et douleur au site d'injection et maux de tête.

En France, une dose du vaccin NeisVac-C® vaut 21,5 € TTC, avec un taux de remboursement de 65%.

MENJUGATE® **Menjugate® (MenC-CRM₁₉₇)**, du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique monovalent conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* de séro groupe **C**^[97].

Dans l'Union Européenne, Menjugate® est approuvé pour une utilisation chez les nourrissons dès 2 mois, chez les adolescents et chez les adultes. Ce vaccin est

également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM. En France, il a obtenu son AMM en 2015.

Ce vaccin n'est pas enregistré aux Etats-Unis.

Menjugate® se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie à dose unique de 0,5 ml pour une administration en intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Sa posologie suit un schéma en 2+1 doses. Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de Menjugate® contient des antigènes polysaccharidiques :

- Oligoside (de-O-acétylaté) de *N. meningitidis* de sérotype **C** (souche C11), 10 µg,
- Conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *C. diphtheriae*, 12,5-25 µg,

Et a pour adjuvant 0,3-0,4 mg Al³⁺.

Menjugate® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la rougeole les oreillons et la rubéole (ROR), la diphtérie le tétanos et la poliomyélite (DTP), la vaccination acellulaire contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B et enfin la vaccination conjuguée contre le pneumocoque.

Menjugate® a un bon profil d'innocuité, démontré dans des études cliniques portant sur des nourrissons, des enfants et des adultes.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents dans toutes les classes d'âge sont sensibilité, érythème et douleur au site d'injection. Chez les nourrissons de moins de 18 mois les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhée, anorexie et vomissements. Chez les enfants et les adultes, les effets indésirables les plus courants sont myalgies, arthralgies, malaises, maux de tête et nausées.

En France, une dose du vaccin Menjugate® vaut 21,5 € TTC, avec un taux de remboursement de 65%.

Au niveau des Etats-Unis et de l'Union Européenne, 4 vaccins contre les sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y**, Men**ACWY**, sont commercialisés.



Menactra® (MenACWY-DT), du laboratoire pharmaceutique Sanofi Pasteur, est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique quadrivalent conjugué à l'anatoxine diphtérique indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* des sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y**^[99].

Aux Etats-Unis, depuis 2005, Menactra® est approuvé pour une utilisation chez les sujets de 9 mois à 55 ans. Ce vaccin est également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM.

Ce vaccin n'est pas enregistré dans l'Union Européenne.

Menactra® se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie à dose unique de 0,5 ml pour une administration en intramusculaire, de préférence dans la région du muscle deltoïde du haut du bras. Sa posologie suit un schéma en 1+1 doses. Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de Menactra® contient des antigènes polysaccharidiques :

- Oligoside de *N. meningitidis* de séro groupe **A**, 4 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine diphtérique, 48 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séro groupe **C**, 4 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine diphtérique, 48 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séro groupe **W**, 4 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine diphtérique, 48 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séro groupe **Y**, 4 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine diphtérique, 48 µg,

Et aucun agent de conservation ou d'adjuvant.

Menactra® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la rougeole les oreillons et la rubéole (ROR), la varicelle, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et

la coqueluche (DCaT-VPI), la vaccination conjuguée contre le pneumocoque et enfin la vaccination contre la salmonelle typhoïdique.

Menactra® a un bon profil d'innocuité, démontré dans des études cliniques portant sur des personnes âgées de 9 mois à 55 ans. Il est bien toléré.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents chez les nourrissons de 2 à 12 mois sont sensibilité, érythème et douleur au site d'injection, perte de l'appétit, irritabilité, fièvre, pleurs, somnolence et vomissements. Chez les enfants et les adultes de 2 à 55 ans les effets indésirables les plus courants sont douleur, gonflement, érythème au site d'injection, perte de l'appétit et diarrhée.



Menveo® (MenACWY-CRM), du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique quadrivalent conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* des sérogroupes **A, C, W** et **Y**^[101].

Dans l'Union Européenne, depuis 2010, Menveo® est approuvé pour une utilisation chez les enfants dès 2 ans, chez les adolescents et chez les adultes. Ce vaccin est également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM. En France, il a obtenu son AMM européenne en 2010 chez les adultes et les enfants à partir de 11 ans puis une extension d'indication en 2012 chez les enfants entre 2 et 10 ans.

Aux Etats-Unis, depuis 2010, Menveo® est approuvé pour une utilisation chez les sujets de 2 mois à 55 ans.

Menveo® se présente sous forme d'une poudre lyophilisée du composant Men**A** dans un flacon et d'une suspension injectable Men**CWY** en flacon. Menveo® nécessite une reconstitution du composant Men**A** lyophilisé avec le composant liquide Men**CWY**. Cette manipulation liée à la reconstitution peut être source d'erreurs d'administration car elle présente un risque d'oubli d'un composant. Le vaccin reconstitué doit être

immédiatement administré, toutefois il a été démontré que la stabilité chimique et physique après la reconstitution perdure 8 heures en dessous de 25°C.

Ce vaccin à dose unique de 0,5 ml est administré par injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

En Europe, sa posologie suit un schéma en 1 dose et il est possible d'effectuer une dose de rappel chez les patients antérieurement vaccinés avec Menveo[®], ou d'autres vaccins conjugués ou polysidiques contre le méningocoque. Alors qu'aux Etats-Unis, sa posologie suit un schéma en 4 doses pour les nourrissons à 2, 4, 6 et 12 mois. Chez les nourrissons et bébés de 7 à 23 mois Menveo[®] est administré en 2 doses. Enfin chez les enfants et adultes de 2 à 55 ans, 1 dose suffit.

Une dose de Menveo[®] contient des antigènes polysaccharidiques :

- Contenu de la poudre :
 - Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **A**, 10 µg,
 - Conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *C. diphtheriae*, 3,3 µg à 33,3 µg (Union Européenne), 32,7 µg à 64,1 µg (Etats-Unis),
- Contenu de la solution :
 - Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **C**, 5 µg,
 - Conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *C. diphtheriae*, 3,3 µg à 33,3 µg (Union Européenne), 32,7 µg à 64,1 µg (Etats-Unis),
 - Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **W**, 5 µg,
 - Conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *C. diphtheriae*, 3,3 µg à 33,3 µg (Union Européenne), 32,7 µg à 64,1 µg (Etats-Unis),
 - Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **Y**, 5 µg,
 - Conjugué à la protéine du CRM₁₉₇ de la toxine de *C. diphtheriae*, 3,3 µg à 33,3 µg (Union Européenne), 32,7 µg à 64,1 µg (Etats-Unis),

Et aucun conservateur ou adjuvant.

Menveo[®] peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la rougeole les oreillons et la rubéole (ROR), la varicelle, la diphtérie, le tétanos la poliomyélite et la

coqueluche (TDaP), la vaccination conjuguée contre le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B et enfin la vaccination contre le papillomavirus humain.

Menveo® a un bon profil d'innocuité, démontré dans des études cliniques portant sur des personnes âgées de 2 à 65 ans.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents dans toutes les classes d'âge sont sensibilité, érythème, douleur et induration au site d'injection, perte d'appétit, somnolence, irritabilité, fièvre, pleurs persistants, nausées, vomissements, diarrhée, maux de tête, malaises, frissons, éruption cutanée, myalgies et arthralgies.

En France, une dose du vaccin Menveo® vaut 42,25 € TTC, avec un taux de remboursement de 65%.



Nimenrix® (MenACWY-TT), du laboratoire pharmaceutique Pfizer, est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique quadrivalent conjugué à l'anatoxine tétanique indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* des sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y**^[102].

Dans l'Union Européenne, depuis 2012, Nimenrix® est approuvé pour une utilisation chez les nourrissons dès 6 semaines, chez les adolescents et chez les adultes. Ce vaccin est également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM. En France, il a obtenu son AMM européenne en 2012 chez les adultes, les enfants et les nourrissons à partir de 12 mois puis une extension d'indication en 2016 chez les nourrissons à partir de 6 semaines.

Ce vaccin n'est pas enregistré aux Etats-Unis.

Nimenrix® se présente dans un flacon sous forme d'une poudre contenant le vaccin MenACWY et d'une seringue préremplie de solvant. Il doit être reconstitué en une suspension injectable à dose unique de 0,5 ml. Cette reconstitution peut être source d'erreurs. La forme finale doit être immédiatement administrée, toutefois il a été

démontré que la stabilité chimique et physique après la reconstitution perdure 8 heures en dessous de 30°C.

Ce vaccin est administré par injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Sa posologie suit un schéma en 2+1 doses.

En France, le fabricant a déposé un dossier en mai 2020 pour une modification de la posologie chez les nourrissons dès 6 mois en 1+1. Une dose de rappel peut être effectuée avec Nimenrix® chez les sujets de 12 mois et plus ayant déjà reçu un vaccin conjugué ou polysidique.

Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de Nimenrix® contient des antigènes polysaccharidiques :

- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **A**, 5 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 44 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **C**, 5 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 44 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **W**, 5 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 44 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **Y**, 5 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 44 µg,

Et aucun agent de conservation ou d'adjuvant.

Nimenrix® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la diphtérie, le tétanos la poliomyélite, la coqueluche et l'hépatite B (DTCaP-HepB), *Haemophilus influenzae* de type b, la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), la vaccination conjuguée contre le pneumocoque et enfin la vaccination contre le papillomavirus humain.

Nimenrix® a un bon profil d'innocuité, démontré dans des études cliniques portant sur des patients âgés de de 6 semaines à 56 ans et plus.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents dans toutes les classes d'âge sont sensibilité, érythème, douleur et induration au site d'injection, irritabilité, fièvre, perte de l'appétit, somnolence, maux de tête et fatigue.

En France, une dose du vaccin Nimenrix® vaut 42,25 € TTC, avec un taux de remboursement de 65%.



MenQuadfi® (MenACWY-TT), du laboratoire pharmaceutique Sanofi Pasteur, est un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique quadrivalent conjugué à l'anatoxine tétanique indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* des sérogroupes **A, C, W** et **Y**^[106].

Dans l'Union Européenne, depuis 2020, MenQuadfi® est approuvé pour une utilisation chez les nourrissons à partir de 12 mois, chez les adolescents et chez les adultes Ce vaccin est également indiqué chez les individus à haut risque de développer une IIM. Ce vaccin n'est pas encore enregistré en France mais une demande en vue de l'évaluation selon la procédure RECOVAC²¹ a été déposée à la CTV (Comité technique des vaccinations).

Aux Etats-Unis, depuis 2020, MenQuadfi® est approuvé pour une utilisation chez les enfants dès 2 ans, chez les adolescents, chez les adultes et chez les individus à haut risque.

MenQuadfi® se présente sous forme d'une suspension injectable en flacon monodose de 0,5 ml pour une injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras, en fonction de l'âge et de la masse musculaire du receveur. Sa posologie suit un schéma en 1 dose quel que soit l'âge. Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

²¹ L'évaluation des avis de la CTV peut suivre deux procédures standardisées, dont RECOVAC. Celle-ci est activée pour l'élaboration d'une recommandation en vue de créer ou de modifier une stratégie vaccinale. Dans ce contexte d'introduction du vaccin MenQuadfi®, cette procédure RECOVAC est mise en œuvre car il s'agit d'un nouveau vaccin pour la France.

Une dose de MenQuadfi® contient des antigènes polysaccharidiques :

- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **A**, 10 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 55 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **C**, 10 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 55 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **W**, 10 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 55 µg,
- Oligoside de *N. meningitidis* de séroroupe **Y**, 10 µg,
 - Conjugué à l'anatoxine tétanique, 55 µg,

Et aucun agent de conservation ou d'adjuvant.

MenQuadfi® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), la varicelle, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche, l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* de type b, la vaccination conjuguée contre le pneumocoque et enfin la vaccination contre le papillomavirus humain.

MenQuadfi® a un bon profil d'innocuité, démontré dans 9 études cliniques portant sur des patients âgés de 12 mois à 56 ans et plus.

Les effets indésirables locaux et systémiques très fréquents dans toutes les classes d'âge sont sensibilité, érythème, douleur et induration au site d'injection, irritabilité, maux de tête, perte de l'appétit, somnolence, pleurs anormaux, malaises, vomissements, diarrhée et myalgies.

Enfin, aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne 2 vaccins contre le séroroupe **B**, Men**B**, sont disponibles sur le marché.



Bexsero® (4CMenB), du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), est un vaccin anti-méningococcique protéique recombinant indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* de séroroupe **B**^[104].

Dans l'Union Européenne, depuis 2013, Bexsero® est approuvé pour une utilisation chez les nourrissons dès 2 mois, chez les adolescents, chez les adultes et chez les individus à haut risque.

Aux Etats-Unis, depuis 2015, il est approuvé pour une utilisation chez les adolescents et les jeunes adultes de 10 à 25 ans et chez les individus à haut risque de développer une IIM.

Bexsero® se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie à dose unique de 0,5 ml pour une injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés. Sa posologie suit un schéma 2+1 doses. Il doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de Bexsero® contient des antigènes protéiques multiples :

- Protéine de fusion recombinante NHBA (peptide 2), 50 µg,
- Protéine recombinante NadA (peptide 8 variante 2/3), 50 µg,
- Protéine de fusion recombinante fHbp (fragment non lipidé sous-famille B variant B24) : 50 µg,
- Vésicules de membrane externe (OMV) (souche NZ98/254, PorA P1.4) : 25 µg,

Et a pour adjuvant 0,5 mg Al³⁺ comme AlOOH.

Bexsero® peut être co-administré avec d'autres vaccinations, telles que la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTP), la vaccination acellulaire contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, la varicelle, la vaccination heptavalente conjuguée contre le pneumocoque et enfin la vaccination conjuguée contre le méningocoque des sérogroupe **A, C, W, Y** (Men**ACWY**).

Bexsero® a un bon profil d'innocuité, démontré chez plus de 10 000 patients âgés de 2 mois ou plus dans 17 études, dont 10 essais cliniques.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus courants sont sensibilité, érythème et douleur au site d'injection, fièvre, irritabilité, maux de tête, nausées, fatigue, myalgies et arthralgies.

L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique, tels que le paracétamol, pendant et juste après l'acte de vaccination peut contribuer à réduire l'incidence et la sévérité de la fièvre.

En France, une dose du vaccin Bexsero® vaut 84,72€ TTC, avec un taux de remboursement de 65%. Depuis l'obtention de sa recommandation chez les nourrissons, le nombre de doses vendues devrait augmenter.



Trumenba® (MenB-fHbp), du laboratoire pharmaceutique Pfizer, est un vaccin anti-méningococcique protéique recombinant indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir les infections invasives méningococciques causées par *N. meningitidis* de séro groupe **B**^[105].

Dans l'Union Européenne, depuis 2017, Trumenba® est approuvé pour une utilisation chez les sujets âgés de 10 ans et plus et chez les individus à haut risque.

Aux Etats-Unis, depuis 2014, il est approuvé pour une utilisation chez les sujets âgés de 10 à 25 ans et chez les individus à haut risque de développer une IIM.

Trumenba® se présente sous forme d'une suspension injectable en seringue préremplie à dose unique de 0,5 ml pour une injection intramusculaire, de préférence dans la région du muscle deltoïde du haut du bras. Sa posologie suit un schéma en 2 doses ou 3 doses. Pour le schéma en 2 doses, les doses doivent être administrées à 0 et 6 mois et pour le schéma en 3 doses à 0, 1-2 et à 6 mois. Une dose de rappel doit être envisagée pour les individus à haut risque d'IIM. Trumenba® doit être administré dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Une dose de Trumenba® contient 2 protéines recombinantes de liaison au facteur H fHbp :

- fHbp de la sous-famille A (variant A05), 60 µg,
- fHbp de la sous-famille B (variant B01), 60 µg,

Et a pour adjuvant 0,25mg Al³⁺ comme AlPO₄.

Trumenba® peut être co-administré avec d'autres vaccinations chez les adolescents, telles que la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTP), le papillomavirus humain (HPV4), la vaccination acellulaire contre la coqueluche, et enfin la vaccination conjuguée contre le méningocoque des sérogroupe **A, C, W, Y** (Men**ACWY**).

Trumenba® a un bon profil d'innocuité, démontré chez plus de 15 000 personnes dans le monde dans 11 essais cliniques.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus courants sont érythème, gonflement et douleur au site d'injection, maux de tête, nausées, fatigue, frissons, diarrhée, myalgies et arthralgies.

En France, une dose du vaccin Trumenba® vaut 84,72€ TTC, avec un taux de remboursement de 65%. Depuis l'obtention de son AMM et de sa recommandation, le nombre de doses vendues augmente progressivement.

Le vaccin **Menitorix**® (Men**C**-Hib) est uniquement commercialisé au Royaume-Uni et en Irlande pour une utilisation chez les nourrissons à partir de 2 mois et jusqu'à 2 ans, selon un schéma en 2+1 ou 3+1 doses.





Aux États-Unis, 2 vaccins homologués contre le méningocoque ne sont plus commercialisés. Il s'agit du vaccin **Menomune**® (vaccin polysidique quadrivalent Men**ACWY**, Sanofi Pasteur) depuis 2008 et de **MenHibrix**® (Men**CY**-Hib, GlaxoSmithKline).

Dans l'Union Européenne, le vaccin **Meningitec**® (Men**C**-CRM, Pfizer (antérieurement Nuron Biotech)) a été retiré du marché fin 2014 laissant les stocks du vaccin détenus dans les officines s'écoulant jusqu'à fin 2017, date de fin de l'AMM.

3.3.1.2 Tableaux récapitulatifs des différents vaccins anti-méningococciques homologués et commercialisés





Pour le laboratoire pharmaceutique Pfizer, 3 vaccins anti-méningococciques sont disponibles (Tableau 16).

Tableau 16 : Pfizer : vaccins anti-méningococciques disponibles

	
NeisVac-C® , Men C -TT	
Nimenrix® , Men A C W Y -TT	
Trumenba® , Men B -fHbp	




Pour le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), 3 vaccins sont également disponibles (Tableau 17).

Tableau 17 : GlaxoSmithKline (GSK) : vaccins anti-méningococciques disponibles

	
Menjugate® , Men C -CRM ₁₉₇	
Menveo® , Men A C W Y -CRM ₁₉₇	
Bexsero® , 4CMen B	

Pour le laboratoire pharmaceutique SANOFI PASTEUR, 2 vaccins sont disponibles (Tableau 18).









Tableau 18 : Sanofi Pasteur : vaccins anti-méningococciques disponibles

	
Menactra® , MenACWY-DT	 Menactra® Meningococcal (Groups A,C,Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine
MenQuadfi® , MenACWY-TT	 MenQuadfi Meningococcal (Groups A, C, Y, W) Polysaccharide Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (MenACYW conjugate vaccine)

Les principales caractéristiques de ces 8 vaccins anti-méningococciques homologués et commercialisés sont présentées dans le Tableau 19.

Le Tableau 20 présente des données supplémentaires spécifiques à la France.

Tableau 19 : Vaccins anti-méningococciques disponibles sur le marché et attributs du produit [98] [97] [99] [101] [102] [106] [104] [105]

	 NeisVac-C	 MENJUGATE®	 Menactra Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine	 MENVEO	 Nimenrix Meningococcal ACWY Polysaccharide	 MenQuadfi Meningococcal Quadrivalent Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine	 BEXSERO Meningococcal Group B Vaccine	 Trumenba® Meningococcal Group B Vaccine
Cible	MenC-TT	MenC-CRM	MenACWY-DT	MenACWY-CRM	MenACWY-TT	MenACWY-TT	4CMenB	MenB-fHbp
Date de lancement	Dec 2003	Sept 2015	2005	Dec 2010	Nov 2012	2020	2013 (UE) 2015 (USA)	2017 (UE) 2014 (USA)
Indication	≥2 mois (UE)	≥2 mois (UE)	9 mois - 55 ans (USA)	≥2 ans (UE) 2 mois - 55 ans (USA)	≥6 semaines (UE)	≥12 mois (UE) ≥2 ans (USA)	≥2 mois (UE) 10 à 25 ans (USA)	≥10 ans (UE) 10 à 25 ans (USA)
Schéma des doses	2-4 m : 2+1 4-12 m : 1+1 >12 m : 1 dose	2-12 m : 2+1 >12 m : 1 dose	9-23 m : 1+1 2-55 ans : 1 dose	(UE) ≥2 ans : 1 dose (USA) 2-12 m : 4 doses 7-23 m : 2 doses 2-55 ans : 1 dose	6 s-6 m : 2+1 6-12 m : 1+1 ≥12 m : 1 dose	UE : ≥12 m : 1 dose USA : ≥2 ans : 1 dose	2-5 m : 3+1 ou 2+1 6-11 m : 2+1 >12 m : 2 doses	≥10 ans : 2 ou 3 doses
Présentation dose unique de 0,5 ml en IM	Seringue préremplie	Seringue préremplie	Seringue préremplie	Flacon poudre lyophilisé MenA à reconstituer avec solvant en flacon MenCWY	Flacon poudre MenACWY à reconstituer avec solvant en seringue préremplie	Suspension en flacon + kit d'injection	Seringue préremplie	Seringue préremplie






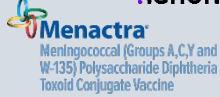






















	 	 	  Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine	 	  Meningococcal ACW, Y conjugate vaccine	  Meningococcal Quadrivalent Polysaccharide Vaccine (MenQuadfi)	  Meningococcal Group B Vaccine	  Meningococcal Group B Vaccine
Composition	10 µg de C conjugué à 10-20 µg d'anatoxine tétanique 0,5 mg Al ³⁺	10 µg de C conjugué à 12,5-25 µg de CRM ₁₉₇ 0,3-0,4 mg Al ³⁺	4 µg : A, C, W et Y conjugué à 48 µg d'anatoxine diphtérique Pas d'adjuvant	10 µg poudre : A, C, W et Y 5 µg solution : C, W et Y conjugué à 3,3-33 µg (UE) ou 32,7-64,1 µg (USA) de CRM ₁₉₇ Pas d'adjuvant	5 µg : A, C, W et Y conjugué à 44 µg d'anatoxine tétanique Pas d'adjuvant	10 µg : A, C, W et Y conjugué à 55 µg d'anatoxine tétanique Pas d'adjuvant	50 µg de NHBA, NadA, fHbp sous-famille B et 25 µg OMV 0,5 mg Al ³⁺	60 µg de fHbp de la sous-famille A et de la sous-famille B 0,25mg Al ³⁺

Tableau 20 : Données supplémentaires spécifiques à la France

	 	 	 	 	 	 
SMR	Important	Important	Important	Important	Important	Important
ASMR	I	V	V	I	II	V
Prix d'une dose (2022)	21,5 €	21,5 €	42,25 €	42,25 €	84,72 €	84,72 €
Remboursé à 65%						
Parts de marché (Gers 2019) [22]	98% 1,6 M doses	2% 37 K doses	20% 14 K doses	80% 54 K doses	100% (Gers 2020)	NA
Taille du marché (Gers 2019)	1,7 million doses		68 K doses		140 K doses	NA

En France, en 2019, le vaccin NeisVac-C® est le vaccin le plus remboursé par l'assurance maladie avec plus de 1,6 million de boîtes ce qui représente plus de 95% des vaccins monovalents remboursés. Les 5% restant correspondent à Menjugate® avec plus de 100 000 boîtes remboursées.

Depuis 2010, ces 2 vaccins sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables et accessibles dans les officines. Ainsi, la majorité de leurs ventes est remboursée par l'assurance maladie lorsque la prescription entre dans le champ des recommandations.

Avant 2015, les vaccins quadrivalents ne sont pas remboursés et leurs dispensations réalisées dans les officines restent à la charge du patient (marché out of pocket). Depuis 2015, même si la plupart des vaccins sont remboursés, une partie des dispensations des vaccins quadrivalents ne sont pas éligibles aux remboursements. Il s'agit notamment des vaccins quadrivalents pour les voyageurs pourtant préconisés par les recommandations vaccinales actuelles.

Actuellement, 6 vaccins anti-méningococciques disposent d'une AMM en France dont 4 vaccins polysaccharidiques conjugués, 2 vaccins monovalents MenC Menjugate® et NeisVac-C® et 2 vaccins quadrivalents MenACWY Menveo® et Nimenrix®, et 2 vaccins protéiques recombinant, Bexsero® et Trumenba®. Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins.

Aucun vaccin anti-méningococcique non conjugué n'est commercialisé ni même recommandé en France en raison de l'induction d'une hyporéactivité.

3.3.2 Environnement du marché et tendances

L'épidémiologie oriente les stratégies et politiques vaccinales. Et ces stratégies, à travers la publication annuelle du calendrier vaccinal, organisent ainsi le marché des vaccins anti-méningococciques.

Le marché de ces vaccins et leur environnement sont très complexes. S'agissant d'un produit de santé, la réglementation y est encore plus stricte.

Le marché des vaccins anti-méningococciques **ABCWY** peut être abordé sous 2 aspects.

Tout d'abord, le marché et son évolution.

- Il dépend fortement des recommandations générales issues des politiques de santé et des stratégies vaccinales mises en place.
- Dans une moindre mesure, il est lié aux recommandations émises par les sociétés savantes.
- La vaccination obligatoire et recommandée crée le marché des vaccins.

Ensuite, il faut aussi tenir compte de l'offre vaccinale proposée par les laboratoires pharmaceutiques.

En France, il y a 2 grands laboratoires bien établis sur le marché des vaccins anti-méningococciques.

- **Pfizer** est le **leader** incontesté pour les **vaccins MenC** avec son vaccin NeisVac-C[®], en raison de l'obtention en 2010 d'une recommandation préférentielle dans le calendrier vaccinal chez les nourrissons à 5 et 12 mois. Pfizer se positionne également sur les vaccins **MenACWY** chez les adolescents, avec son vaccin Nimenrix[®].
- Pfizer a reçu un avis négatif du Comité des médicaments à usage humain pour Trumenba[®] (**MenB-fHbp**) ayant pour cible les enfants de 1 à 9 ans. Cet avis était centré sur le manque d'immunogénicité qu'induit le vaccin^[105].
- GlaxoSmithKline (GSK) fait la promotion et la communication active de son vaccin Bexsero[®] (**4CMenB**), avec un plan d'engagement ciblant les différentes parties prenantes lui permettant de le faire connaître auprès du grand public et

des professionnels de santé. GSK occupe 100% du segment MenB du marché en 2019.

- GlaxoSmithKline (GSK) et Pfizer sont les 2 principaux laboratoires implantés dans le marché français, présents dans tous les segments et très actifs sur le terrain. Ils sont perçus comme des partenaires privilégiés dans la lutte contre les IIM.
- Sanofi Pasteur n'est pas établi en tant que laboratoire de référence dans le segment des vaccins MenACWY car il ne dispose pas d'AMM en France. Cependant, il en possède dans l'Union européenne avec MenQuadfi® et aux Etats-Unis avec Menactra® et MenQuadfi®.


En Europe et aux Etats-Unis, les 3 grands laboratoires se partagent le marché des vaccins anti-méningococciques.

Le marché américain est composé de 3 vaccins quadrivalents MenACWY et de 2 vaccins MenB.

- Sur le segment des vaccins quadrivalents MenACWY, seuls GlaxoSmithKline (GSK) et Sanofi Pasteur (SP) sont présents, avec Menveo® (dès 2 mois - GSK), Menactra® (dès 9 mois - SP) et MenQuadfi® (dès 2 ans - SP). Pfizer n'est pas établi dans ce segment.
- La composition du segment des vaccins MenB est identique à celle du segment français, mais avec une indication de 10 à 25 ans.


Analyse SWOT des 3 compagnies pharmaceutiques (Tableau 21, Tableau 22 et Tableau 23).

Tableau 21 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique Pfizer

		
INTERNE	FORCES	FAIBLESSES
	<ul style="list-style-type: none"> • Présent sur tous les segments du marché (MenC, MenACWY, MenB), • Force de Vente • Vaccin pentavalent MenABCWY en étude clinique de phase 3 sur des adolescents et des jeunes adultes, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommandation préférentielle pour NeisVac-C[®], • Leader du segment MenC, détient 98% des parts de marché (2019) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trumenba[®] : Avis négatif du CHMP avec manque d'immunogénicité chez les enfants de 1 à 9 ans, • Pas propriétaire de l'expertise des antigènes et conjugaisons de ses 2 vaccins (Nuron Biotech), <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rupture de stock de Nimenrix[®]
EXTERNE	OPPORTUNITÉS	MENACES
	<ul style="list-style-type: none"> • Trumenba[®] nouvel entrant sur le segment occupé à 100% par Bexsero[®], position de challenger 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas présent sur le segment du marché MenC et MenACWY aux Etats-Unis, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fin de la recommandation préférentielle MenC lors de la parution du calendrier vaccinal de 2020

En France, NeisVac-C[®] est le meilleur de sa catégorie car il possède la recommandation préférentielle pour la dose à 5 mois à contrario de Menjugate[®]. Pfizer s'appuie sur la réputation de NeisVac-C[®] chez les tout-petits pour promouvoir Nimenrix[®] et obtenir une recommandation sur le marché des vaccins Men**ACWY** chez les adolescents âgés de 11 à 13 ans. Depuis 2019 Pfizer fait activement la promotion de ses 2 vaccins NeisVac-C[®] et Nimenrix[®] avec des campagnes environnementales centrées sur l'épidémiologie.


Tableau 22 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK)

		
INTERNE	FORCES	FAIBLESSES
	<ul style="list-style-type: none"> • Présent sur tous les segments du marché (MenC, MenACWY, MenB), • Force de Vente • Vaccin pentavalent MenACWY en étude clinique de phase 3, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle recommandation pour Bexsero® et entrée dans le calendrier vaccinal, • Bexsero® seul sur le segment du marché MenB avec une indication dès 2 mois, • Leader du segment MenB, détient 100% des parts de marché (2019) 	<ul style="list-style-type: none"> • Le journal de médecine New England a publié un article concernant l'efficacité en vie réelle de Bexsero® à 53% après 3 doses au Royaume-Uni, • Schéma Bexsero® en 3 doses, • Administration prophylactique d'antipyrétiques pour réduire l'incidence et la sévérité de la fièvre, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menjugate® ne représente que 2% du segment des Men C (2019), • Menveo® ne représente que 20% segment des MenACWY (2019), • Rupture de stock de Menveo®
EXTERNE	OPPORTUNITÉS	MENACES
	<ul style="list-style-type: none"> • Protection croisée de Bexsero® contre d'autres sérogroupes, notamment W, et contre le gonocoque, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • De nombreux soutiens de KOL²² français pour une recommandation obligatoire MenB 	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvel entrant Trumenba® sur le même segment du marché MenB avec la même indication aux Etats-Unis

En France, GSK a obtenu une recommandation générale en 2021 pour l'utilisation de Bexsero® grâce à une communication et une promotion très active avec un plan d'engagement ciblant les différentes parties prenantes. L'accent est mis sur l'infection et l'épidémiologie de l'IIM **B**.

²² Les KOL sont le plus souvent des membres actifs de sociétés savantes, reconnus pour leurs travaux et publications.

Tableau 23 : Analyse SWOT du laboratoire pharmaceutique Sanofi Pasteur (SP)

		
INTERNE	FORCES	FAIBLESSES
	<ul style="list-style-type: none"> • Pionnier des vaccins contre les IIM (hors France), 1974 campagne de vaccination MenA au Brésil menée par l'Institut Mérieux (aujourd'hui Sanofi Pasteur), • Expertise dans la fabrication de vaccins combinés pour maximiser l'immunogénicité, s'appuyant sur ses autres gammes de vaccins • Force de Vente, • Nouveau vaccin protéique recombinant MenB en étude clinique de phase 2, • Vaccin pentavalent MenACWY en prévision étude de phase I pour 2023 	<ul style="list-style-type: none"> • Présent uniquement sur le segment du marché MenACWY, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retard sur ce marché, • Pas de gamme de vaccin contre les IIM, Sanofi Pasteur pas encore établi, lancement en cours
EXTERNE	OPPORTUNITÉS	MENACES
	<ul style="list-style-type: none"> • Peut faire la différence par rapport aux autres vaccins MenACWY grâce à sa formulation en suspension, évite les erreurs de manipulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Dernier arrivé sur le segment MenACWY déjà établi, difficulté à s'imposer, <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> • GSK et Pfizer leaders du marché, • Sanofi Pasteur 3^e entrant sur le marché, risque pour MenQuadfi® de ne pas apporter d'innovation et d'être perçu comme un « me too »,

En France, Sanofi Pasteur est bien reconnu comme partenaire vaccinal. Il s'appuie sur sa bonne réputation, notamment sur sa franchise PPH (Pertussis Polio & Hib), auprès des pédiatres grâce à sa large gamme pédiatrique et à son vaccin hexavalent. Mais à ce jour il n'est pas un acteur sur le marché des vaccins anti-méningococciques. Sanofi Pasteur a pour objectif de lancer son nouveau vaccin MenQuadfi® sur le segment des vaccins MenACWY ainsi que des services associés.

3.3.3 Développements de futurs vaccins et des pentavalents

Les vaccins anti-méningococciques ne cessent d'évoluer.

Les nouveaux vaccins quadrivalents développés devraient ainsi fournir des preuves cliniques d'un niveau plus élevé de protection contre les IIM ciblant une classe d'âge plus large, dès 6 semaines jusqu'aux âges extrêmes de la vie. L'immunogénicité induite (séroresponse et séroprotection), similaire ou supérieure à celle des vaccins actuels, engendrerait des réponses immunitaires rapides et persistantes dans le temps.

Ces vaccins permettraient une primo-vaccination ainsi que des rappels chez les sujets déjà immunisés avec des vaccins anti-méningococciques présents sur le marché actuel.

Par ailleurs, ces vaccins produits dans des seringues préremplies en dose unique facilitant ainsi leur utilisation, ne présenteraient aucun risque d'erreur liée à leur reconstitution.

De plus, ces nouveaux vaccins devraient être compatibles avec un maximum de stratégie d'immunisations systématiques existantes ainsi qu'avec les calendriers pédiatriques actuellement en place. Ils devraient pouvoir être co-administrés avec d'autres vaccins pédiatriques et adolescents.

Pfizer, GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur développent actuellement de nouvelles formulations de leurs vaccins existants pour améliorer la protection contre l'IIM. Ces nouveaux vaccins combinés conjugués polysaccharidiques et recombinants pentavalents Men**ABCWY** sont en cours de développement clinique et sont attendus. Le candidat vaccin pentavalent PF-06886992 Men**ABCWY** développé par Pfizer combine ses 2 vaccins anti-méningococciques approuvés, Nimenrix[®] (vaccin conjugué polysaccharidique Men**ACWY**-TT) et Trumenba[®] (vaccin protéique recombinant **MenB-fHbp**). L'étude de phase III lancée en avril 2017, devrait être terminée en novembre 2022^[253]. Il fait actuellement l'objet de 4 essais cliniques pour déterminer son innocuité, sa tolérabilité et son immunogénicité parmi divers groupes d'âge.

Le candidat vaccin pentavalent GSK3536819A Men**ABCWY**, développé par GlaxoSmithKline, combine ses 2 vaccins anti-méningococciques approuvés Menveo[®] (vaccin conjugué polysaccharidique Men**ACWY**-CRM) et Bexsero[®] (vaccin protéique

recombinant **4CMenB**). L'étude de phase III lancée en janvier 2021, devrait être terminée en mai 2023^[254]. Il fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques pour déterminer son innocuité, sa tolérabilité et son immunogénicité parmi divers groupes d'âge.

Sanofi Pasteur veut combiner son vaccin anti-méningococcique approuvé, MenQuadfi® (vaccin conjugué polysaccharidique Men**ACWY**-TT) et un nouveau vaccin protéique recombinant Men**B** pour créer un candidat vaccin pentavalent Men**ABCWY**, avec l'ambition d'être le meilleur de sa catégorie. En 2022 sont attendues les données de phase II du vaccin Men**B**. Et en 2023, devrait débuter l'étude de phase I du candidat vaccin pentavalent^[255].

Par ailleurs, GlaxoSmithKline développe une formulation entièrement liquide de Menveo®. Cette nouvelle forme est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai clinique sur différentes durées de stabilité et de stockage de 2°C à 8°C^[256].

Enfin, le Serum Institute of India développe actuellement un vaccin conjugué polysaccharidique recombinant pentavalent Men**ACWYX** (NmCV-5) pour les pays en voie de développement^[257]. Ce vaccin pentavalent thermostable était initialement attendu pour une utilisation dès janvier 2022. Mais en février 2022, ce vaccin n'était toujours pas disponible et toujours en cours d'essai clinique de phase III chez les 2-29 ans au Mali et en Gambie^[136]. Une commande de 5 à 10 millions de doses de ce vaccin pentavalent a été passée pour les stocks de l'International Coordinating Group (ICG).

Ces nouveaux vaccins pentavalents sont prometteurs et sont très attendus car ils auront, à l'avenir, un rôle clé dans le contrôle mondial de l'IIM.

Conclusion

L'Infection Invasive à Méningocoques (IIM) est une maladie hautement infectieuse et imprévisible qui expose toutes les classes d'âge à un risque de décès associé à un taux de létalité élevé et peut entraîner la **mort en moins de 24 heures**. De graves complications à long terme sont observées chez 20% des survivants et de lourdes charges morales et financières frappent leurs familles.

Dans les domaines de santé publique, de systèmes de santé et d'économie de la santé, l'IIM constitue un défi majeur mondial.

Au cours du dernier demi-siècle, de multiples éclosions et épidémies d'IIM se sont produites dans le monde entier, notamment dans la ceinture africaine de la méningite.

L'épidémiologie de l'IIM évolue sur le plan géographique et temporel. On observe depuis quelques années une augmentation préoccupante du sérotype **W** issu de lignées hyper-invasives dans plusieurs parties du monde. En parallèle, le complexe clonal ST-11CC est à l'origine de nouvelles d'éclosions.

La **menace permanente de flambées épidémiques** s'explique par un contexte multifactoriel, par l'imprévisibilité générale de l'épidémiologie et par des taux de couverture vaccinales faibles.

L'épidémie de COVID-19 est susceptible d'avoir diminué le niveau d'immunité de la population, y compris vis-à-vis du méningocoque, et d'avoir créé une dette vaccinale. Les experts ont évalué un risque de rebond des maladies à prévention vaccinale et notamment des IIM dans ce contexte post- COVID-19. La lutte contre cette épidémie montre la nécessité de se faire vacciner contre ce virus, mais aussi contre les autres infections pour préserver ainsi la santé de la population.

La vaccination anti-méningococcique, présente dans de nombreuses stratégies vaccinales de différents Etats, joue un rôle important en termes de santé publique et dans la lutte mondiale contre les IIM. La reconnaissance des sérotypes circulant et

de leurs incidences au sein d'un pays sont deux éléments majeurs dans l'élaboration des recommandations vaccinales. Les programmes idéaux de vaccination doivent cibler la classe d'âge à forte incidence et mettre en œuvre une vaccination de rattrapage à l'adolescence. Les bénéfiques de la vaccination sont plus larges que la protection individuelle puisqu'elle contribue à réduire les fardeaux chez les survivants, dans leur entourage et pour le personnel médical. En parallèle, la vaccination réduit les coûts de traitements, d'hospitalisations et de suivi supportés par la société.

La lutte contre les épidémies d'IIM s'appuie à la fois sur l'utilisation des antibiotiques et sur la **vaccination anti-méningococcique qui reste le moyen le plus efficace** de réduire l'impact de l'IIM.

Cependant les vaccins font l'objet d'un système de surveillance et d'évaluation continu afin d'en évaluer leur innocuité et leur efficacité. Cette étape est essentielle dans le processus d'élaboration ou de révision de la stratégie vaccinale et de sa mise en application au travers d'un programme de vaccination.

Le marché des vaccins anti-méningococciques est composé de 3 segments : Men**C**, Men**ACWY** et Men**B**.

Les vaccins polysaccharidiques conjugués sont à privilégier par rapport aux non-conjugués, car ils ont la capacité d'induire une réponse immunitaire, intense et prolongée, dépendante des lymphocytes T. Ces vaccins réduisent le portage et contribuent ainsi à une immunité de groupe. Les vaccins Men**ACWY**, ciblant 4 sérogroupes, offrent une protection plus large que les vaccins monovalents Men**C**.

La vaccination systématique et une couverture vaccinale haute sont primordiales pour éviter la résurgence des épidémies.

A ce jour, les vaccins Men**ACWY** sont homologués pour protéger uniquement contre l'IIM de sérogroupes **A**, **C**, **W** et **Y**. Les vaccins Men**B** sont homologués pour protéger uniquement contre l'IIM **B**. L'implémentation des vaccins Men**B** constituent toutefois une étape importante dans la lutte contre l'IIM **B**.

Il serait intéressant de généraliser l'administration successive des vaccins polysaccharidiques conjugués Men**ACWY** et protéiques recombinants Men**B** dans les stratégies vaccinales actuelles. Un maximum de sérogroupes serait couvert. Ce schéma vaccinal, associé à une couverture vaccinale élevée, porterait ainsi un coup

décisif dans la lutte contre l'IIM en attendant l'arrivée future des vaccins pentavalents, Men**ABCWY** et Men**ACWYX**, porteurs d'espoir.

Globalement, le manque d'informations sur la vaccination anti-méningococcique, sur les différents vaccins disponibles, sur leur efficacité et leur innocuité assortie d'un caractère de non gravité de l'IIM et le sentiment que « cela n'arrive qu'aux autres » constituent un frein. Il est donc important de mettre en place une véritable stratégie de communication ciblant les professionnels de santé qui à leur tour sensibiliseront les parents. L'objectif visé est de diminuer l'hésitation vaccinale encore trop présente chez les médecins et de combattre les fausses idées qui circulent auprès du grand public.

Pour pallier cette mauvaise perception, les pharmaciens d'officine, dont l'implantation est mondiale, pourraient être impliqués dans ce grand projet de santé publique de promotion de la vaccination. En effet, le pharmacien d'officine occupe une place de choix dans le parcours de soin des patients. Il est un interlocuteur médical privilégié et un acteur important de santé publique. En raison de la proximité avec sa patientèle, il peut aisément sensibiliser à l'IIM et plus largement aux infections à préventions vaccinales puis aborder le sujet de la vaccination.

Annexes n°2 : Etats-Unis : 3 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2019, en 2018 et en 2017 ^[14] ^[140] ^[141]

2019				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	99	26,4%	6	6,1%
W	40	10,6%	3	7,7%
C	85	22,6%	8	9,6%
Y	68	18,1%	8	11,8%
Autres sérogroupe	46	12,3%	5	13,9%
Cas Non identifiés	37	9,9%	5	13,5%
TOTAL	375	100%	35	9,6%

2018				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	119	36,2%	9	7,6%
W	17	5,2%	4	23,5%
C	90	27,4%	13	14,8%
Y	48	14,6%	7	14,6%
Autres sérogroupe	28	8,5%	4	16,7%
Cas Non identifiés	27	8,2%	2	7,4%
TOTAL	329	100%	39	12%

2017				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	134	38,3%	16	12%
W	26	7,4%	3	12%
C	86	24,6%	18	21,2%
Y	31	8,9%	2	6,5%
Autres sérogroupe	38	10,9%	2	6,1%
Cas Non identifiés	35	10%	4	11,4%
TOTAL	350	100%	45	13,1%

Annexes n°3 : Europe : 3 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2020, en 2019 et en 2018 ^[13] ^[153]

2020				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	519	52%	43	8%
W	169	17%	27	16%
C	121	12%	12	10%
Y	111	11%	10	9%
Autres sérogroupe	243	7,1%	2	0,8%
TOTAL	1 163	100%	94	9,3%

2019				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	1 422	53%	125	9%
W	512	19%	81	16%
C	335	13%	46	14%
Y	329	12%	36	11%
Autres sérogroupe	370	3%	7	2%
TOTAL	2 968	100%	294	11,5%

2018				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	1 543	51%	116	8%
W	561	19%	101	18%
C	444	15%	68	16%
Y	363	12%	26	7%
Autres sérogroupe	114	4%	13	11%
TOTAL	3 025	100%	324	11,6%

Annexes n°4 : Europe : Détail des données épidémiologiques des 9 pays de l'UE sélectionnés [153]

Pour la France :

France			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	439 cas	0,65	41 décès
2019	456 cas	0,68	55 décès
2020	214 cas	0,32	28 décès

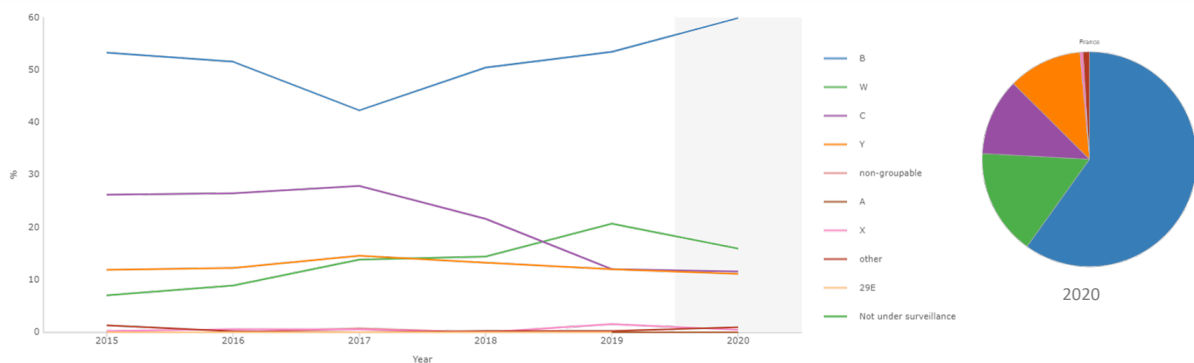


Figure 104 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour la France de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC[153]

Pour le Royaume-Uni :

Royaume-Uni			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	772 cas	1,16	54 décès
2019	582 cas	0,87	39 décès
2020	NC	NC	NC

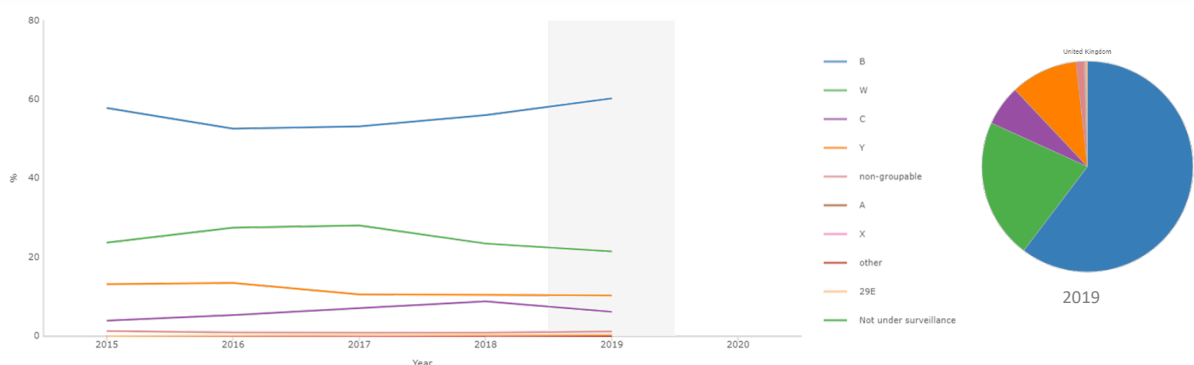


Figure 105 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour le Royaume-Uni de 2015-2019 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2019 (à droite), ECDC[153]

Pour l'Allemagne :

Allemagne			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	289 cas	0,35	30 décès
2019	254 cas	0,31	23 décès
2020	134 cas	0,16	8 décès

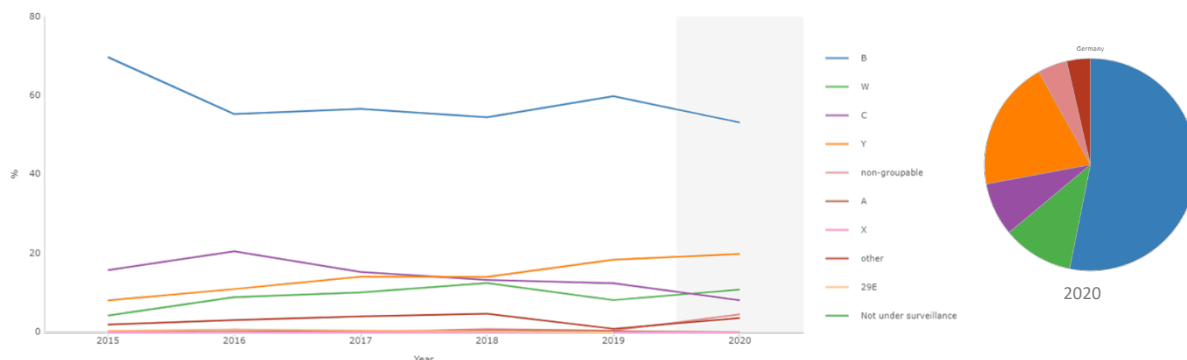


Figure 106 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour l'Allemagne de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour l'Espagne :

Espagne			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	392 cas	0,84	51 décès
2019	395 cas	0,84	42 décès
2020	213 cas	0,45	25 décès

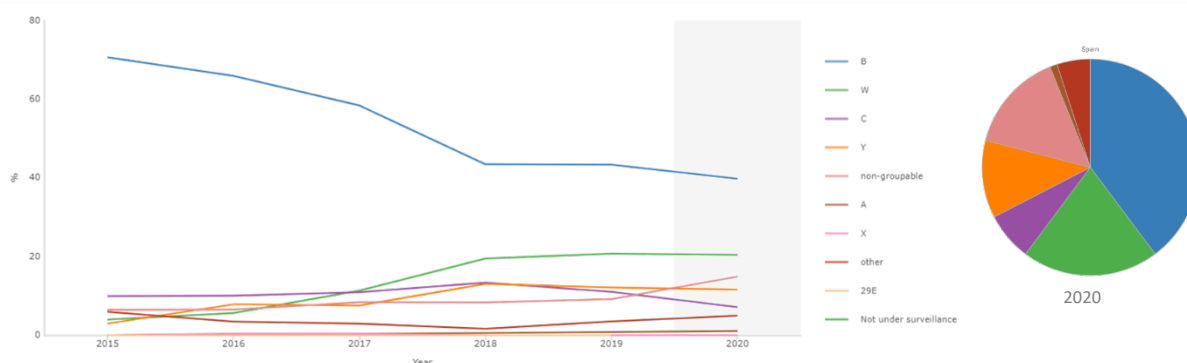


Figure 107 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour l'Espagne de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour l'Italie :

Italie			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	170 cas	0,28	25 décès
2019	189 cas	0,31	29 décès
2020	73 cas	0,12	4 décès

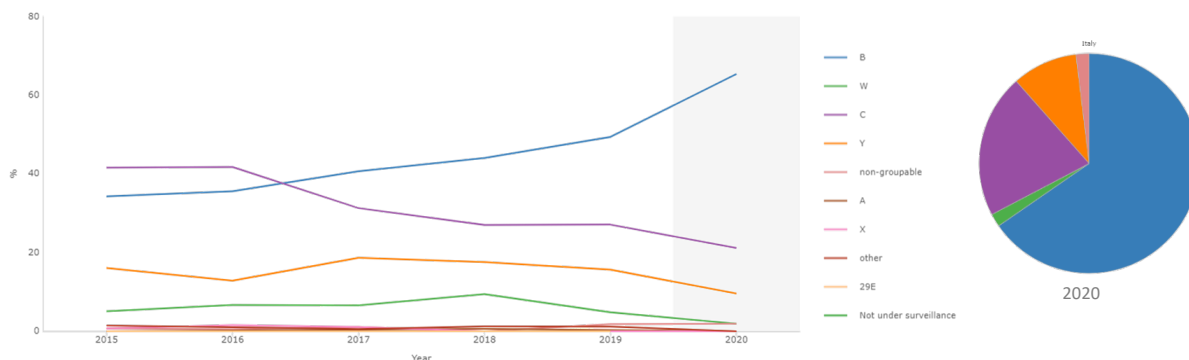


Figure 108 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour l'Italie de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour les Pays-Bas :

Pays-Bas			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	206 cas	1,20	29 décès
2019	159 cas	0,92	16 décès
2020	68 cas	0,39	3 décès

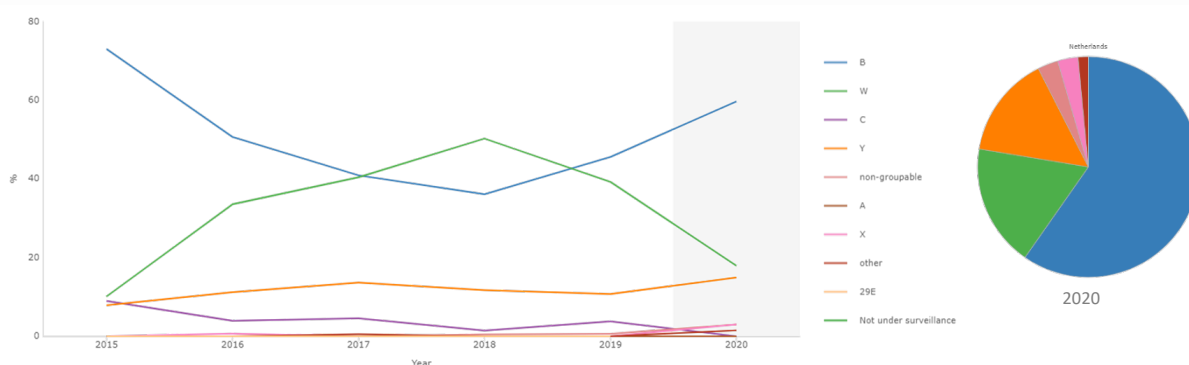


Figure 109 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour les Pays-Bas de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour l'Autriche :

Autriche			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	30 cas	0,34	4 décès
2019	24 cas	0,27	4 décès
2020	8 cas	0,09	1 décès

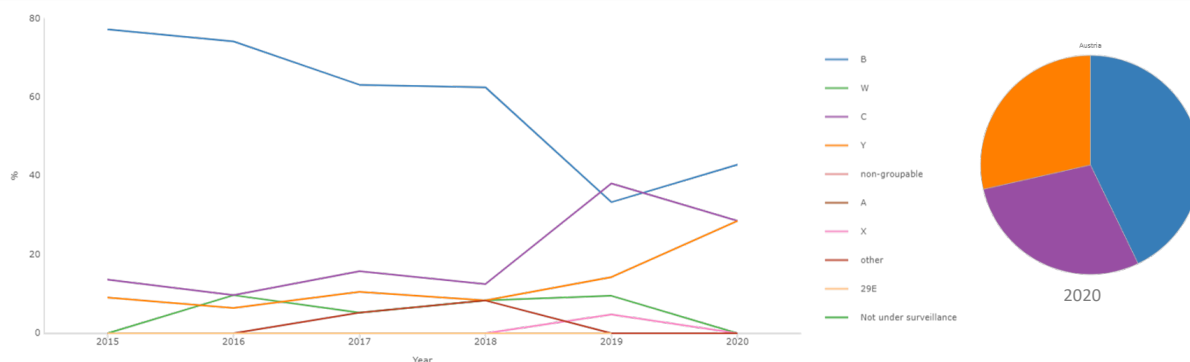


Figure 110 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour l'Autriche de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour la Belgique :

Belgique			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	116 cas	1,02	NC
2019	107 cas	0,93	NC
2020	55 cas	0,48	NC

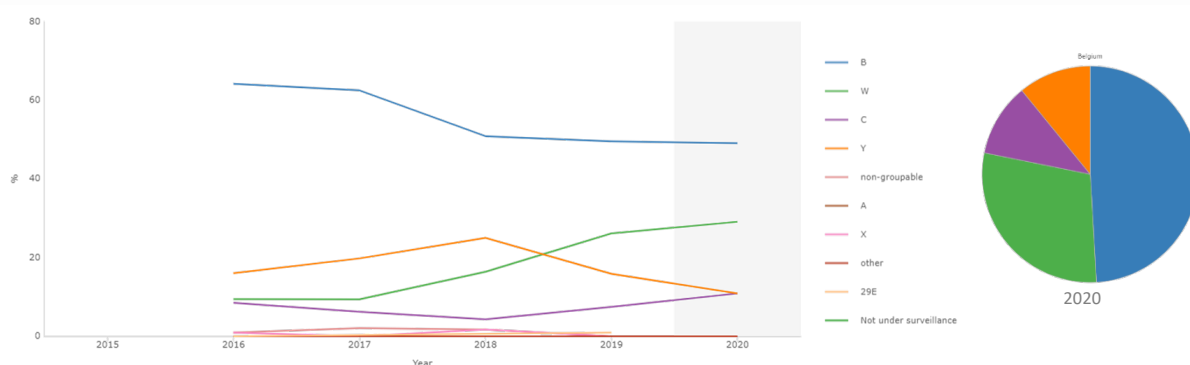


Figure 111 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour la Belgique de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Pour le Portugal :

Portugal			
Année	Nombre de cas	Incidence/100 000 hab	Nombre de décès
2018	57 cas	0,55	6 décès
2019	56 cas	0,54	6 décès
2020	34 cas	0,33	3 décès

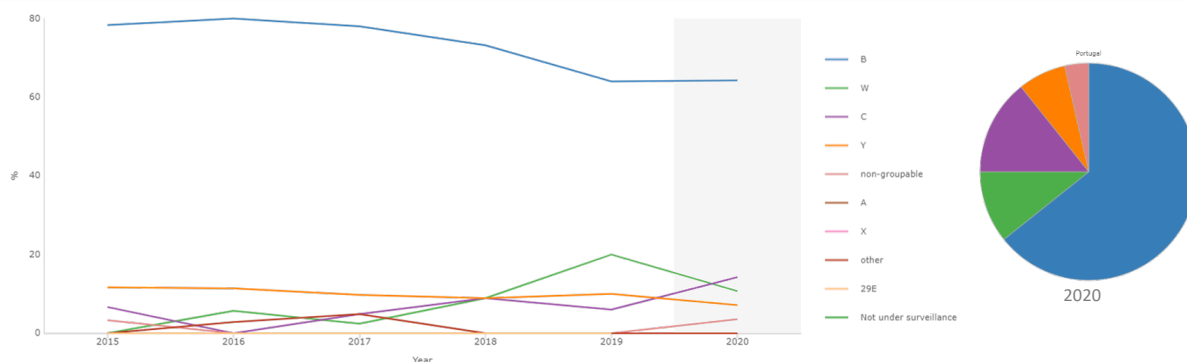
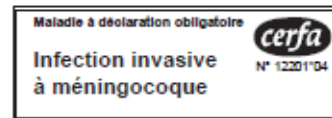


Figure 112 : Taux de déclaration d'IIM par sérotype pour le Portugal de 2015-2020 (à gauche) & distribution des sérotypes en 2020 (à droite), ECDC^[153]

Annexes n°5 : France : Fiche Cerfa Déclaration Obligatoire

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____
---	--



Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Date de naissance : _____ ou âge : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Confirmation du diagnostic :

- Culture positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
 - Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- PCR positive dans :
 - sang LCS lésion cutanée purpurique
 - Liquide : articulaire pleural péricardique
 - péritonéal chambre antérieure de l'œil
- Présence de diplocoques Gram – au direct :
 - oui non non recherché
- LCS évocateur de méningite bactérienne purulente :
 - oui non non recherché
- *Purpura fulminans* : oui non

Infection invasive à méningocoque
<p>Critères de notification</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique, liquide de la chambre antérieure de l'œil) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique. 2. Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCS. 3. LCS évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type. 4. Présence d'un purpura fulminans (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

Signes de choc : oui non Éléments purpuriques cutanés : oui non

Sérogroupe : A B C X Y W autre, préciser : _____ non groupé

Hospitalisation (phase aiguë) : Date : _____ Hôpital : _____

Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques : oui non inconnu

Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de *purpura fulminans* : oui non inconnu

Statut vaccinal : le sujet est-il vacciné par un vaccin antiméningococcique : oui non ne sait pas

Si oui : conjugué C Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____

méningocoque B Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____

conjugué ACYW135 Date dernière injection : _____

A+C Date dernière injection : _____

ACYW135 Date dernière injection : _____

Évolution : guérison décès séquelles, préciser : _____

Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique/ du vaccin	Collectivité : nombre de personnes	Entourage proche : nombre de personnes
Chimioprofylaxie		_____	_____
Vaccination		_____	_____
Type de contacts		<input type="checkbox"/> crèche <input type="checkbox"/> milieu scolaire <input type="checkbox"/> autre, préciser : _____	<input type="checkbox"/> famille <input type="checkbox"/> amis

Autres cas dans l'entourage : oui non inconnu Si oui, pour chaque autre cas, indiquer l'âge, la date d'hospitalisation et le département de résidence

Cas n°1 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____

Cas n°2 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) : Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-6, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexes n°6 : France : 4 tableaux synthétisant le nombre de cas, le taux d'incidence, le nombre de décès et le taux de létalité par séro groupe en 2020, 2019, 2018 et 2017 ^[182] ^[181] ^[180] ^[185]

2020				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	124	60%	10	8%
C	24	12%	4	17%
W	33	16%	11	33%
Y	23	11%	3	13%
X + E	1 + 2	1,4%	NR	NR
Cas Non identifiés	12	NR	2	NR
TOTAL	219	100%	30	13,7%

2019				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	240	53%	16	7%
C	54	12%	7	13%
W	93	21%	25	27%
Y	54	12%	7	13%
X + Autres sérogroupe	7 + 1	2%	0	NR
Cas Non identifiés	10	NR	0	NR
TOTAL	459	100%	55	12%

2018				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	217	50,5%	14	7%
C	93	21,6%	11	12%
W	62	14,4%	11	18%
Y	57	13,3%	5	9%
Autres sérogroupe (29 E)	1	NR	NR	NR
Cas Non identifiés	12	NR	2	NR
TOTAL	442	100%	43	10%

2017				
Sérogroupe	Nb de cas	Taux d'incidence	Nb de décès	Taux de létalité
B	226	42,1	11	5%
C	149	27,9%	21	14%
W	74	13,9%	17	23%
Y	78	14,6%	12	16%
X	3	NR	NR	NR
Souches non groupables	4	NR	NR	NR
Cas Non identifiés	12	NR	1	NR
TOTAL	546	100%	62	11%

Bibliographie

- [1] N. G. Roupael et D. S. Stephens, « *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology », in *Neisseria meningitidis*, vol. 799, M. Christodoulides, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, 2012, p. 1-20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1.
- [2] S. Nadel et N. Ninis, « Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era », *Front. Pediatr.*, vol. 6, p. 321, nov. 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00321.
- [3] M. Sadarangani et A. J. Pollard, « Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 2, p. 112-124, févr. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70324-X.
- [4] M. C. J. Maiden *et al.*, « Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 95, n° 6, p. 3140-3145, mars 1998, doi: 10.1073/pnas.95.6.3140.
- [5] R. Z. Jafri *et al.*, « Global epidemiology of invasive meningococcal disease », *Popul. Health Metr.*, vol. 11, n° 1, p. 17, déc. 2013, doi: 10.1186/1478-7954-11-17.
- [6] I. Waśko, W. Hryniewicz, et A. Skoczyńska, « Significance of Meningococcal Hyperinvasive Clonal Complexes and their Influence on Vaccines Development », *Pol J Microbiol.*, p. 64(4):313-21, 2015, doi: 10.5604/17331331.1185912.
- [7] A. F. M. Verheul, « Meningococcal Lipopolysaccharides: Virulence Factor and Potential Vaccine Component », *MICROBIOL REV.*, vol. 57, p. 16, 1993.
- [8] OMS, « OMS - Health topics - Meningitis », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. <https://www.who.int/health-topics/meningitis> (consulté le 4 février 2022).
- [9] P. Benkimoun, « INTER PRIO/Victoire contre la méningite A en Afrique », *Le Monde.fr*, 10 novembre 2015. Consulté le: 2 juillet 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2015/11/10/victoire-contre-la-meningite-a-en-afrique_4806151_1651302.html
- [10] OMS, « Control of epidemic meningitis in countries in the African meningitis belt, 2019 », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*, 3 avril 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/weekly-epidemiological-record-14-2020-95-133-144>
- [11] M. E. Peterson *et al.*, « Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey », *J. Glob. Health*, vol. 9, n° 1, p. 010409, juin 2019, doi: 10.7189/jogh.09.010409.
- [12] CDC, « Surveillance de la méningococcie | CDC », *Meningococcal Disease Surveillance | CDC*, 8 février 2022. <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html> (consulté le 28 février 2022).
- [13] ECDC, « Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2018 », *European Centre for Disease Prevention and Control*, 30 juin 2022.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018> (consulté le 21 juillet 2022).

- [14] J. R. MacNeil, L. G. Rubin, M. Patton, I. R. Ortega-Sanchez, et S. W. Martin, « Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2019 CDC », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 65, n° 43, p. 1189-1194, nov. 2016, doi: 10.15585/mmwr.mm6543a3.
- [15] R. Booy, A. Gentile, M. Nissen, J. Whelan, et V. Abitbol, « Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 15, n° 2, p. 470-480, févr. 2019, doi: 10.1080/21645515.2018.1532248.
- [16] H. Campbell, V. Saliba, R. Borrow, M. Ramsay, et S. N. Ladhani, « Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015 », *Eurosurveillance*, vol. 20, n° 28, juill. 2015, doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.28.21188.
- [17] M. M. Mustapha, J. W. Marsh, et L. H. Harrison, « Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex », *Vaccine*, vol. 34, n° 13, p. 1515-1523, mars 2016, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014.
- [18] J. Lucidarme *et al.*, « Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage », *J. Infect.*, vol. 71, n° 5, p. 544-552, nov. 2015, doi: 10.1016/j.jinf.2015.07.007.
- [19] R. Acevedo *et al.*, « The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 18, n° 1, p. 15-30, janv. 2019, doi: 10.1080/14760584.2019.1557520.
- [20] J. Presa, J. Findlow, J. Vojcic, S. Williams, et L. Serra, « Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 8, n° 3, p. 307-333, sept. 2019, doi: 10.1007/s40121-019-0254-1.
- [21] A. G. D. of H. and A. Care, « Australian Government Department of Health. Invasive meningococcal disease », *Australian Government Department of Health and Aged Care*, 11 décembre 2017. <https://www.health.gov.au/diseases/meningococcal-disease> (consulté le 3 mars 2022).
- [22] HAS, « France : Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y : révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents », *Haute Autorité de Santé*, 11 mars 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183910/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-meningococciques-tetravalents

- [23]P. H. A. of Canada, « Epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 2012 to 2019 », 9 mai 2022. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2022-48/issue-5-may-2022/invasive-meningococcal-disease-report-2012-2019.html>
- [24]P. J. L. illustrator medical, *English: head lateral view with mouth anatomy*. 2006. [Montage adapté de la photo original de Patrick J. Lynch, medical illustrator; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1498087>.
- [25]H. Christensen, M. May, L. Bowen, M. Hickman, et C. L. Trotter, « Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 12, p. 853-861, déc. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6.
- [26]M. van Deuren, P. Brandtzaeg, et J. W. M. van der Meer, « Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 13, n° 1, p. 144-166, janv. 2000, doi: 10.1128/CMR.13.1.144.
- [27]R. Borrow *et al.*, « The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 16, n° 4, p. 313-328, avr. 2017, doi: 10.1080/14760584.2017.1258308.
- [28]D. J. Hill, N. J. Griffiths, E. Borodina, et M. Virji, « Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease », *Clin. Sci.*, vol. 118, n° 9, p. 547-564, mai 2010, doi: 10.1042/CS20090513.
- [29]J. MacLennan *et al.*, « Social Behavior and Meningococcal Carriage in British Teenagers », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, n° 6, p. 950-957, juin 2006, doi: 10.3201/eid1206.051297.
- [30]Institut Pasteur, « Pathogenesis of vascular infections », *Research*. <https://research.pasteur.fr/en/team/pathogenesis-of-vascular-infections/> (consulté le 1 mars 2022).
- [31]Affaires médicales, « Darya-Varia Meningitis », *Darya-varia*, 14 avril 2021. <http://www.darya-varia.com/en/read/meningitis-1> (consulté le 1 mars 2022).
- [32]J. Hamborsky, A. Kroger, et S. Wolfe, « Meningococcal Disease Chapter 14 of Pinkbook: (Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases) / CDC », in *Pinkbook : (Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases)*, 13^e éd., Washington, DC: public Health Foundation, 2015, p. 231-246. Consulté le: 15 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>
- [33]F. Martínón-Torres, « Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements », *J. Adolesc. Health*, vol. 59, n° 2, p. S12-S20, août 2016, doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.
- [34]N. E. Rosenstein, D. S. Stephens, et J. M. Hughes, « Meningococcal Disease », *N. Engl. J. Med.*, p. 11, 2001.

- [35]M. J. Thompson *et al.*, « Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents », vol. 367, p. 7, 2006.
- [36]S. P. Yazdankhah et D. A. Caugant, « Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state », *J. Med. Microbiol.*, vol. 53, n° 9, p. 821-832, sept. 2004, doi: 10.1099/jmm.0.45529-0.
- [37]A.-M. Badahdah, H. Rashid, A. Khatami, et R. Booy, « Meningococcal disease burden and transmission in crowded settings and mass gatherings other than Hajj/Umrah: A systematic review », *Vaccine*, vol. 36, n° 31, p. 4593-4602, juill. 2018, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.027.
- [38]S. Yezli, A. M. Assiri, R. F. Alhakeem, A. M. Turkistani, et B. Alotaibi, « Meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 47, p. 60-64, juin 2016, doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.007.
- [39]J. Kremastinou, C. Blackwell, G. Tzanakaki, C. Kallergi, R. Elton, et D. Weir, « Parental Smoking and Carriage of Neisseria meningitidis among Greek Schoolchildren », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 26, n° 6, p. 719-723, janv. 1994, doi: 10.3109/00365549409008641.
- [40]K. R. Neal, « Changing carriage rate of Neisseria meningitidis among university students during the first week of term: cross sectional study », *BMJ*, vol. 320, n° 7238, p. 846-849, mars 2000, doi: 10.1136/bmj.320.7238.846.
- [41]L. Opatowski, M. Baguelin, et R. M. Eggo, « Influenza interaction with cocirculating pathogens and its impact on surveillance, pathogenesis, and epidemic profile: A key role for mathematical modelling », *PLOS Pathog.*, vol. 14, n° 2, p. e1006770, févr. 2018, doi: 10.1371/journal.ppat.1006770.
- [42]L. F. Lundbo, Z. B. Harboe, L. Smith-Hansen, et T. Benfield, « Increased Risk of Invasive Meningococcal Disease in Children With Underlying Medical Conditions », *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 3, n° suppl_1, p. 957, déc. 2016, doi: 10.1093/ofid/ofw194.97.
- [43]L. A. McNamara, N. Topaz, X. Wang, S. Hariri, L. Fox, et J. R. MacNeil, « High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine », vol. 66, n° 27, p. 4, 2017.
- [44]L. Miller *et al.*, « Elevated Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Persons With HIV », *Ann. Intern. Med.*, vol. 160, n° 1, p. 30-37, janv. 2014, doi: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00731.
- [45]T. A. Folaranmi *et al.*, « Increased Risk for Meningococcal Disease Among Men Who Have Sex With Men in the United States, 2012–2015 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, n° 5, p. 756-763, sept. 2017, doi: 10.1093/cid/cix438.
- [46]M. G. Bruce, « Risk Factors for Meningococcal Disease in College Students », *JAMA*, vol. 286, n° 6, p. 688, août 2001, doi: 10.1001/jama.286.6.688.

- [47]E. Hong *et al.*, « Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France », *J. Infect.*, vol. 76, n° 2, p. 149-158, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.015.
- [48]M. E. Peterson, R. Mile, Y. Li, H. Nair, et M. H. Kyaw, « Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 73, p. 109-117, août 2018, doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.022.
- [49]A. R. Muttalif, J. V. Presa, H. Haridy, A. Gamil, L. C. Serra, et A. Cané, « Incidence and Prevention of Invasive Meningococcal Disease in Global Mass Gathering Events », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 8, n° 4, p. 569-579, déc. 2019, doi: 10.1007/s40121-019-00262-9.
- [50]S. A. Meyer et L. A. McNamara, « Meningococcal Disease - Chapter 4 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC », in *CDC. Centers for Disease Control and Prevention*, 2022. Consulté le: 18 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/meningococcal-disease>
- [51]Z. A. Memish, A. Goubeaud, M. Bröker, C. Malerczyk, et A. M. Shibl, « Invasive meningococcal disease and travel », *J. Infect. Public Health*, vol. 3, n° 4, p. 143-151, déc. 2010, doi: 10.1016/j.jiph.2010.09.008.
- [52]L. A. McNamara et A. Blain, « Meningococcal Disease Chapter 8 - Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases | CDC », in *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 2022. Consulté le: 1 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html>
- [53]A.-M. Badahdah, M. Alfelali, A. S. Alqahtani, S. Alsharif, O. Barasheed, et H. R. the H. R. Team, « Mandatory meningococcal vaccine, and other recommended immunisations: Uptake, barriers, and facilitators among health care workers and trainees at Hajj », *World J. Clin. Cases*, vol. 6, n° 16, p. 1128-1135, déc. 2018, doi: 10.12998/wjcc.v6.i16.1128.
- [54]Q. A. Ahmed, Y. M. Arabi, et Z. A. Memish, « Health risks at the Hajj », *The Lancet*, vol. 367, n° 9515, p. 1008-1015, mars 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68429-8.
- [55]B. Wang, R. Santoreneos, L. Giles, H. Haji Ali Afzali, et H. Marshall, « Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis », *Vaccine*, vol. 37, n° 21, p. 2768-2782, mai 2019, doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020.
- [56]L. Strifler *et al.*, « The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review », *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.*, vol. 5, n° 4, p. 417-430, déc. 2016, doi: 10.1093/jpids/piv065.
- [57]S. Bosis, A. Mayer, et S. Esposito, « Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention », *J Prev Med Hyg*, vol. 56, n° 3, p. 121-124, 2015.

- [58]C. Baccarini, A. Ternouth, H. Wieffer, et A. Vyse, « The changing epidemiology of meningococcal disease in North America 1945–2010 », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 9, n° 1, p. 162-171, janv. 2013, doi: 10.4161/hv.22302.
- [59]R. Steffen et B. A. Connor, « Vaccines in Travel Health: From Risk Assessment to Priorities », *J. Travel Med.*, vol. 12, n° 1, p. 26-35, mars 2006, doi: 10.2310/7060.2005.00006.
- [60]« Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020 », 4 août 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>
- [61]« Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde », *Santé publique France*, 23 mars 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde> (consulté le 24 mars 2022).
- [62]CDC, « COVID Data Tracker », *Centers for Disease Control and Prevention*, 28 mars 2020. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (consulté le 24 mars 2022).
- [63]C. Stinson, C. Burman, J. Presa, et M. Abalos, « Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci », *Epidemiol. Infect.*, vol. 148, n° 12, p. 1-8, 2020, doi: 10.1017/S0950268819002152.
- [64]INSERM, « INSERM - Méningites à méningocoque: un pas décisif dans la compréhension du mécanisme pathogène de cette bactérie », *Salle de presse | Inserm*, 2 juin 2014. <https://presse.inserm.fr/meningites-a-meningocoque-un-pas-decisif-dans-la-comprehension-du-mecanisme-pathogene-de-cette-bacterie/12675/>
- [65]Meningitis Research Foundation, « Symptômes de la méningite | Fondation de recherche sur la méningite », *Meningitis Research Foundation*. <https://www.meningitis.org/meningitis/check-symptoms>
- [66]Raminta, « KAŲ TURIME ŽINOTI APIE MENINGOKOKINĘ INFEKCIJĄ? », *Šiaulių rajono savivaldybės visuomenės sveikatos biuras*, 8 avril 2020. <https://siauliurvsb.lt/2020/04/08/ka-turime-zinoti-apie-meningokokine-infekcija/> (consulté le 22 juillet 2022).
- [67]E. Javouhey, F. Baudin, L. Hees, et Y. Gillet, « Infections invasives à méningocoque chez l'enfant », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 32, n° 5, p. 232-251, oct. 2019, doi: 10.1016/j.jpp.2019.07.002.
- [68]J. M. Vyase et D. Zieve, « Kernig's sign of meningitis: MedlinePlus Medical Encyclopedia Image », 24 décembre 2020. <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19077.htm> (consulté le 1 mars 2022).
- [69]J. M. Vyas et D. Zieve, « Brudzinski's sign of meningitis: MedlinePlus Medical Encyclopedia Image », *MedlinePlus Medical Encyclopedia*, 24 décembre 2020. <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19069.htm> (consulté le 1 mars 2022).

- [70]H. E. Bashir, M. Laundry, et R. Booy, « Diagnosis and treatment of bacterial meningitis », *Arch. Dis. Child.*, vol. 88, n° 7, p. 615-620, juill. 2003, doi: 10.1136/adc.88.7.615.
- [71]CHU Québec, « Illustration Ponction lombaire en neurologie | CHU de Québec-Université Laval », *CHU de Québec - Université de Laval*, 28 janvier 2021. <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/traitements-et-examens/examens/ponction-lombaire-en-neurologie.aspx> (consulté le 1 mars 2022).
- [72]J. E. Greenlee, « Manual MSD - Méningites bactériennes aiguës - Troubles neurologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, décembre 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/m%C3%A9ningite/m%C3%A9ningites-bact%C3%A9riennes-aigu%C3%ABs>
- [73]H. O. Zender, P. Olivier, et D. Genné, « Méningites bactériennes communautaires aiguës chez l'adulte », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 5, n° 220, p. 1968-1974, 2009.
- [74]S. L. Kaplan *et al.*, « Multicenter Surveillance of Invasive Meningococcal Infections in Children », *Pediatrics*, vol. 118, n° 4, p. 979-984, oct. 2006, doi: 10.1542/peds.2006-0281.
- [75]CDC, « Résultats de la recherche avancée - Bibliothèque d'images de santé publique (PHIL) - PHIL 1334 à 1338 », *Public Health Image Library (PHIL)*. <https://phil.cdc.gov/AdvancedSearchResults.aspx?Search=Meningococcal%20Infections&parentid=30890&catid=16435> (consulté le 1 mars 2022).
- [76]S. Nadel, J. Britto, R. Booy, I. Maconochie, P. Habibi, et M. Levin, « Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. », *Emerg. Med. J.*, vol. 15, n° 5, p. 298-303, sept. 1998, doi: 10.1136/emj.15.5.298.
- [77]C. Philippe, P. Merhant-Sorel, J. Voisine, et C. Weil-Olivier, « Méningites bactériennes: la parole des patients et de leurs proches », *Médecine et enfance*, p. 1-9, mars 2020.
- [78]T. Guiddir *et al.*, « Unusual Initial Abdominal Presentations of Invasive Meningococcal Disease », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 67, n° 8, p. 1220-1227, sept. 2018, doi: 10.1093/cid/ciy257.
- [79]Franceinfo, « Nice: enquête après le décès brutal d'une lycéenne attribué à une méningite », *Franceinfo*, 21 juin 2019. https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/meningite/nice-enquete-apres-le-deces-brutal-d-une-lyceenne-attribue-a-une-meningite_3500917.html (consulté le 10 avril 2022).
- [80]B. Hubert et D. A. Caugant, « Evolution récente des infections à méningocoque en Europe », *Eurosurveillance*, vol. 2, n° 10, p. 69-71, oct. 1997, doi: 10.2807/esm.02.10.00145-fr.
- [81]A. Vyse, A. Anonychuk, A. Jäkel, H. Wieffer, et S. Nadel, « The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 11, n° 6, p. 597-604, juin 2013, doi: 10.1586/eri.13.42.

- [82] A. Rhodes *et al.*, « The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study) », *Intensive Care Med.*, vol. 41, n° 9, p. 1620-1628, sept. 2015, doi: 10.1007/s00134-015-3906-y.
- [83] OMS, « World Health Organization. Meningococcal meningitis. Defeating meningitis by 2030: a global road map », 2019. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240026407>
- [84] VIDAL, « Recommandations Méningite aiguë de l'adulte », VIDAL, 17 septembre 2021. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-aigue-de-l-adulte-1842.html> (consulté le 1 avril 2022).
- [85] CDC, « Meningococcal Disease Diagnosis and Treatment | CDC », *Meningococcal Disease Diagnosis and Treatment | CDC*, 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/diagnosis-treatment.html>
- [86] L. A. McNamara *et al.*, « Detection of Ciprofloxacin-Resistant, β -Lactamase-Producing *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates — United States, 2019–2020 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, n° 24, p. 735-739, juin 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6924a2.
- [87] A. C. Retchless *et al.*, « Expansion of a urethritis-associated *Neisseria meningitidis* clade in the United States with concurrent acquisition of *N. gonorrhoeae* alleles », *BMC Genomics*, vol. 19, n° 1, p. 176, déc. 2018, doi: 10.1186/s12864-018-4560-x.
- [88] A.-E. Deghmane, E. Hong, et M.-K. Taha, « Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, n° 1, p. 95-98, janv. 2017, doi: 10.1093/jac/dkw400.
- [89] NHS, « NHS - Meningitis - Treatment », *nhs.uk*, 3 octobre 2018. <https://www.nhs.uk/conditions/meningitis/treatment/> (consulté le 1 mars 2022).
- [90] D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long, et M. Brady, « Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics - Red Book », *Am. Acad. Pediatr.*, n° 550, p. 61, 2021 2018.
- [91] CDC, « Conditions médicales Facteurs de risque de méningococcie | CDC », *Meningococcal Disease Certain Medical Conditions as a Risk Factor | CDC*, 8 février 2022. <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/risk-medical.html> (consulté le 1 mars 2022).
- [92] ECDC, « ECDC - Factsheet about meningococcal disease », *European Centre for Disease Prevention and Control*, 7 janvier 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/factsheet> (consulté le 1 mars 2022).
- [93] M. Girard, « Charles Mérieux, 1907-2001 », *Vaccine*, vol. 19, n° 23, p. v-vii, avr. 2001, doi: 10.1016/S0264-410X(01)00094-9.
- [94] ANSM, « VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE - Résumé des Caractéristiques du Produit », ANSM, p. 4, juin 2009.

- [95] FDA, « Menomune - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION », *FDA*, p. 27, mars 2016.
- [96] ANSM, « MENINGITEC - Résumé des Caractéristiques du Produit », *ANSM*, p. 7, août 2014.
- [97] ANSM, « MENJUGATE - Résumé des Caractéristiques du Produit », *ANSM*, p. 7, avr. 2009.
- [98] ANSM, « NEISVAC - Résumé des Caractéristiques du Produit », *ANSM*, p. 9, mai 2013.
- [99] FDA, « Menactra - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION », *FDA - Cent. Biol. Eval. Res.*, nov. 2019, Consulté le: 1 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/menactra>
- [100] M. Pizza, R. Bekkat-Berkani, et R. Rappuoli, « Vaccines against Meningococcal Diseases », *Microorganisms*, vol. 8, n° 10, p. ju1521, oct. 2020, doi: 10.3390/microorganisms8101521.
- [101] EMA, « Menveo - RCP », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menveo> (consulté le 1 avril 2022).
- [102] EMA, « Nimenrix - RCP », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimenrix> (consulté le 1 avril 2022).
- [103] FDA, « MenHibrix - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION », *FDA - Cent. Biol. Eval. Res.*, avr. 2019, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/menhibrix>
- [104] EMA, « Bexsero - RCP », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bexsero> (consulté le 1 avril 2022).
- [105] EMA, « Trumenba - RCP », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trumenba> (consulté le 1 avril 2022).
- [106] EMA, « MenQuadfi - RCP », *European Medicines Agency*, 15 septembre 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi> (consulté le 1 avril 2022).
- [107] K. J. Olbrich, D. Müller, S. Schumacher, E. Beck, K. Meszaros, et F. Koerber, « Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 7, n° 4, p. 421-438, déc. 2018, doi: 10.1007/s40121-018-0213-2.

- [108] M. Sadarangani *et al.*, « Outcomes of Invasive Meningococcal Disease in Adults and Children in Canada Between 2002 and 2011: A Prospective Cohort Study », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, n° 8, p. 27-35, avr. 2015, doi: 10.1093/cid/civ028.
- [109] CDC, « Résultats de la recherche avancée - Bibliothèque d'images de santé publique (PHIL) - PHIL 17602 », *Public Health Image Library (PHIL)*. <https://phil.cdc.gov/AdvancedSearchResults.aspx?Search=Meningococcal%20Infections&parentid=30890&catid=16435> (consulté le 1 mars 2022).
- [110] D. Judge, S. Nadel, S. Vergnaud, et E. M. Garralda, « Psychiatric adjustment following meningococcal disease treated on a PICU », *Intensive Care Med.*, vol. 28, n° 5, p. 648-650, mai 2002, doi: 10.1007/s00134-002-1237-2.
- [111] S. Bénard, C. Wright, J. Voisine, C. W. Olivier, et J. Gaudelus, « Lifetime cost of meningococcal disease in France: Scenarios of severe meningitis and septicemia with purpura fulminans », *J. Infect. Public Health*, vol. 9, n° 3, p. 339-347, mai 2016, doi: 10.1016/j.jiph.2015.10.016.
- [112] C. Weil-Olivier *et al.*, « Healthcare Resource Consumption and Cost of Invasive Meningococcal Disease in France: A Study of the National Health Insurance Database », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 10, n° 3, p. 1607-1623, sept. 2021, doi: 10.1007/s40121-021-00468-w.
- [113] National Foundation for Infectious Diseases, « National Foundation for Infectious Diseases (NFID) - Meningitis Myths and Facts », *National Foundation for Infectious Diseases*, 29 août 2019. <https://www.nfid.org/infectious-diseases/meningitis-myths-and-facts/> (consulté le 1 mai 2022).
- [114] B. Wang, M. Clarke, H. H. A. Afzali, et H. Marshall, « Community, parental and adolescent awareness and knowledge of meningococcal disease », *Vaccine*, vol. 32, n° 18, p. 2042-2049, avr. 2014, doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.054.
- [115] OMS, « OMS - fact sheet Meningitis », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*, 28 septembre 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> (consulté le 3 mars 2022).
- [116] OMS, « Ensuring effective meningitis surveillance », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. <https://www.who.int/activities/ensuring-effective-meningitis-surveillance> (consulté le 1 mars 2022).
- [117] A. de la santé publique du Canada, « Programmes, systèmes et réseaux de surveillance de la santé publique : Agence de la santé publique du Canada », 23 août 2004. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance.html> (consulté le 1 mars 2022).
- [118] H. Campbell, M. Edelstein, N. Andrews, R. Borrow, M. Ramsay, et S. Ladhani, « Emergency Meningococcal ACWY Vaccination Program for Teenagers to Control Group W Meningococcal Disease, England, 2015–2016 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 23, n° 7, p. 1184-1187, juill. 2017, doi: 10.3201/eid2307.170236.

- [119] F. van Kessel, C. van den Ende, A. M. Oordt-Speets, et M. H. Kyaw, « Outbreaks of meningococcal meningitis in non-African countries over the last 50 years: a systematic review », *J. Glob. Health*, vol. 9, n° 1, p. 010411, juin 2019, doi: 10.7189/jogh.09.010411.
- [120] N. T. G. Newsroom, « Health Alert: Meningococcal outbreak in Central Australia », *Northern Territory Government Newsroom*, 18 novembre 2021. <https://newsroom.nt.gov.au/article> (consulté le 1 mars 2022).
- [121] OMS, « Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2017 », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*, 6 avril 2019. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/weekly-epidemiological-record-14-15-2019-94-169-188>
- [122] P. A. Kristiansen *et al.*, « Impact of the Serogroup A Meningococcal Conjugate Vaccine, MenAfriVac, on Carriage and Herd Immunity », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 56, n° 3, p. 354-363, févr. 2013, doi: 10.1093/cid/cis892.
- [123] H. M. Soeters *et al.*, « University-Based Outbreaks of Meningococcal Disease Caused by Serogroup B, United States, 2013–2018 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 25, n° 3, p. 434-440, mars 2019, doi: 10.3201/eid2503.181574.
- [124] New Jersey Department of Health, « Department of Health | Communicable Disease Service | Meningococcal Invasive Disease », *State of New Jersey Department of Health*. <https://www.nj.gov/health/cd/topics/meningo.shtml#3> (consulté le 1 mars 2022).
- [125] S. Jacquinet *et al.*, « Outbreak of invasive meningococcal disease caused by a meningococcus serogroup B in a nursery school, Wallonia, Belgium, 2018 », *Eurosurveillance*, vol. 27, n° 9, p. 2100224, mars 2022, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2100224.
- [126] Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, « Le méningocoque B : situation spécifique en cours en ARA », 26 août 2022. <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/le-meningocoque-b-situation-specifique-en-cours-en-ara> (consulté le 27 août 2022).
- [127] M. A. Sáfadi, J. A. Bettinger, G. M. Maturana, G. Enwere, et R. Borrow, « Evolving meningococcal immunization strategies », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 14, n° 4, p. 505-517, avr. 2015, doi: 10.1586/14760584.2015.979799.
- [128] C. L. Trotter *et al.*, « Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, n° 8, p. 867-872, août 2017, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30301-8.
- [129] V. Vetter *et al.*, « Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 15, n° 5, p. 641-658, mai 2016, doi: 10.1586/14760584.2016.1130628.
- [130] C. Burman, L. Serra, C. Nuttens, J. Presa, P. Balmer, et L. York, « Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 15, n° 2, p. 459-469, févr. 2019, doi: 10.1080/21645515.2018.1528831.

- [131] S. Yezli *et al.*, « Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 47, p. 71-78, juin 2016, doi: 10.1016/j.ijid.2015.12.010.
- [132] OMS, « Introduction of Meningococcal meningitis vaccines (all strains) », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/mmcv.html?ISO_3_CODE=&YEAR= (consulté le 17 mai 2022).
- [133] OMS, « Vaccination schedule for Meningococcal disease », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL= (consulté le 11 juin 2022).
- [134] OMS, « About the International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*. <https://www.who.int/groups/icg/about> (consulté le 1 mars 2022).
- [135] UNICEF, « Emergency stockpile availability report - meningococcal vaccine ». <https://www.unicef.org/supply/documents/emergency-stockpile-availability-report-meningococcal-vaccine> (consulté le 7 mars 2022).
- [136] ClinicalTrials, « Study to Assess Immunogenicity & Safety of Pentavalent Meningococcal Vaccine (NmCV-5) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964012> (consulté le 1 mars 2022).
- [137] CDC, « National Notifiable Diseases Surveillance System | CDC », *Centers for Disease Control and Prevention*, 10 mai 2022. <https://www.cdc.gov/nndss/index.html>
- [138] CDC, « Active Bacterial Core Surveillance System (ABCs) | CDC », *Centers for Disease Control and Prevention*, 19 juillet 2021. <https://www.cdc.gov/abcs/index.html>
- [139] CDC, « Meningococcal Disease (Neisseria meningitidis) 2015 Case Definition | CDC », 29 juin 2021. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/meningococcal-disease-2015/>
- [140] J. R. MacNeil, L. G. Rubin, M. Patton, I. R. Ortega-Sanchez, et S. W. Martin, « Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2018 CDC », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 65, n° 43, p. 1189-1194, nov. 2016, doi: 10.15585/mmwr.mm6543a3.
- [141] J. R. MacNeil, L. G. Rubin, M. Patton, I. R. Ortega-Sanchez, et S. W. Martin, « Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2017 CDC », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 65, n° 43, p. 1189-1194, nov. 2016, doi: 10.15585/mmwr.mm6543a3.
- [142] CDC, « ABCs Bact Facts Interactive Data Dashboard – Neisseria meningitidis (NMen) | CDC », 2 mai 2022. <https://www.cdc.gov/abcs/bact-facts-interactive-dashboard.html>
- [143] S. A. Mbaeyi, « Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 / CDC », *MMWR Recomm. Rep.*, vol. 69, 2020, doi: 10.15585/mmwr.rr6909a1.

- [144] CDC, « Meningococcal Vaccine Recommendations | CDC », 6 juin 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/recommendations.html>
- [145] CDC, « Immunization Schedules for 18 & Younger », *Centers for Disease Control and Prevention*, 17 février 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>
- [146] CDC, « Meningococcal Vaccination for Preteens and Teens: For Parents | CDC », 6 mai 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/adolescent-vaccine.html>
- [147] CDC, « Community Settings Risk Factors for Meningococcal Disease | CDC », 7 février 2022. <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/risk-community.html> (consulté le 24 juillet 2022).
- [148] CDC, « TeenVaxView | Adolescent Vaccine Coverage Interactive Data | NIS | CDC », *Centers for Disease Control and Prevention*, 20 mai 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/teenvaxview/data-reports/index.html>
- [149] M. Olpiński, « Anti-Vaccination Movement and Parental Refusals of Immunization of Children in USA », *Pediatr. Pol.*, vol. 87, n° 4, p. 381-385, juill. 2012, doi: 10.1016/j.pepo.2012.05.003.
- [150] ECDC, « Introduction to the Annual Epidemiological Report », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/annual-epidemiological-reports/introduction-annual>
- [151] ECDC, « Annual Epidemiological Reports on meningococcal disease », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/aer>
- [152] « Microbiology of meningococcal disease », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/microbiology> (consulté le 24 juillet 2022).
- [153] ECDC, « Disease data from ECDC Surveillance Atlas for meningococcal disease », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/surveillance-and-disease-data/atlas>
- [154] ECDC, « Vaccine Scheduler Meningococcal Disease: Recommended vaccinations | ECDC », *European Centre for Disease Prevention and Control*. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1> (consulté le 22 avril 2022).
- [155] R. Whittaker *et al.*, « The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014 », *Vaccine*, vol. 35, n° 16, p. 2034-2041, avr. 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.007.

- [156] N. Fournet *et al.*, « Under-vaccinated groups in Europe and their beliefs, attitudes and reasons for non-vaccination; two systematic reviews », *BMC Public Health*, vol. 18, n° 1, p. 196, déc. 2018, doi: 10.1186/s12889-018-5103-8.
- [157] Robert Koch Institut, « Allemagne : RKI - Recommendations de STIKO », *Robert Koch Institute*, 2022. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html;jsessionid=7E9303C1920384ABF47EFBCBCB89C922.internet081
- [158] ONE, « Belgique : Calendrier de vaccination | vaccination-info », *vaccination-info.be*, 2022. <https://www.vaccination-info.be/calendrier-de-vaccination/>
- [159] Asociacion espanola de pediatria., « Espagne : Ministerio de Sanidad - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2022 », *Asociacion espanola de pediatria. Calendario de vacunaciones de la asociacion espanola de pediatria*, 2022. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/>
- [160] Ministère des Solidarités et de la Santé, « France : Le calendrier des vaccinations - Ministère de la Santé et de la Prévention », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 29 juin 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (consulté le 17 mai 2022).
- [161] DGS, « Portugal : Programa Nacional de Vacinação », *Republica portuguesa, SNS, DGS*, 2020. <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/esquema-recomendado.aspx>
- [162] « Autriche : Impfplan Österreich », *Impfplan Österreich*, 2022. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>
- [163] NHS, « Royaume – Uni : Complete routine immunisation schedule », *GOV.UK*, 21 février 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/the-complete-routine-immunisation-schedule>
- [164] M. della Salute, « Italie : The immunisation schedule », 1 mars 2021. <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=english&id=5501&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
- [165] Health Council of Netherlands, « Pays-Bas : Vaccination schedule English: Which vaccines will my child receive? | Rijksvaccinatieprogramma.nl », *National Institute for Public Health and the Environment Ministry of Health, Welfare and Sport*, 27 décembre 2021. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/documenten/vaccination-schedule-english>
- [166] Office fédéral de la santé publique OFSP, « Suisse : Plan de vaccination suisse », *Office fédéral de la santé publique OFSP*, janvier 2022. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html>

- [167] SIKO, « État de Saxe : Calendrier de vaccination des enfants, des adolescents et des adultes dans l'État libre de Saxe. », *Commission saxonne de vaccination (SIKO)*, 1 janvier 2022. <https://www.slaek.de/de/03/impfen.php>
- [168] ONE, « Belgique : Les méningites et septicémies à méningocoques | vaccination-info », 2 mars 2020. <https://www.vaccination-info.be/maladie/meningites-et-septicemies-a-meningocoques/>
- [169] Ministerio de Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación, « Espagne : Méningococcique invasive ». <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunaciones/profesionales/enfMeningococicalInvasiva.htm>
- [170] HAS, « France : Recommandation vaccinale Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de BEXSERO® », *Haute Autorité de Santé*, 3 juin 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero
- [171] DGS, « Portugal : Standards and Guidelines Programa Nacional de Vacinação », *Republica portuguesa, SNS, DGS*, 2022. <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx>
- [172] NHS, « Royaume - Uni : Meningococcal: the green book, chapter 22 », *GOV.UK*, 17 mai 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22>
- [173] « Sicily Region : Vaccination calendar - Getting vaccinated in Sicily », *Vaccinars in Sicilia*. <https://www.vaccinarsinsicilia.org/vaccinazioni-sicilia/calendario-vaccinale> (consulté le 24 juillet 2022).
- [174] « Puglia : Vaccination Calendar for life 2019: the new proposals of the Board - Vaccinating in Puglia », *Vaccinars in Puglia*. <https://www.vaccinarsinpuglia.org/notizie/2019/08/calendario-vaccinale-per-la-vita-2019-le-nuove-proposte-del-board> (consulté le 24 juillet 2022).
- [175] ECDC, « Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA », *European Centre for Disease Prevention and Control*, 6 décembre 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-introduction-meningococcal-b-4cmemb-vaccine-eueea>
- [176] S. R. Parikh *et al.*, « Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study », *The Lancet*, vol. 388, n° 10061, p. 2775-2782, déc. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31921-3.
- [177] H. J. Larson *et al.*, « The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey », *EBioMedicine*, vol. 12, p. 295-301, oct. 2016, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.

- [178] M.-K. Taha et A.-E. Deghmane, « Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease », *BMC Res. Notes*, vol. 13, n° 1, p. 399, août 2020, doi: 10.1186/s13104-020-05241-9.
- [179] Ministère des Solidarités et de la Santé, « INSTRUCTION N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque - Légifrance », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 27 juillet 2018. <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/43909>
- [180] SPF, « Les infections invasives à méningocoque en France en 2018 », *Santé publique France*, 12 novembre 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2018>
- [181] SPF, « Les infections invasives à méningocoque en France en 2019 », *Santé publique France*, 16 octobre 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>
- [182] SPF, « Les infections invasives à méningocoque en France en 2020 », *Santé publique France*, 12 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-bilan-annuel-2020>
- [183] SPF, « Dossier Thématique Infections invasives à méningocoque », *Santé publique France*, 12 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>
- [184] Géodes et SPF, « Géodes - Indicateurs Méningocoque », *Géo Données en Santé Publique*, 2020 1995. https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&i=iim.gpetot&i2=iim.iim_tot&s=2020&s2=2020&t=a01&t2=a01&view=map2 (consulté le 3 mars 2020).
- [185] SPF, « Les infections invasives à méningocoque en France en 2017 », *Santé publique France*, 31 décembre 2017. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2017>
- [186] SPF, « Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérotype W en France. Point au 30 juin 2019 », *Santé publique France*, 12 septembre 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-du-serogroupe-w-en-france.-point-au-30-juin-2019>
- [187] Ministère des Solidarités et de la Santé, « 11 vaccins obligatoires depuis 2018 - Ministère de la Santé et de la Prévention », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 1 juin

2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-depuis-2018> (consulté le 17 mai 2022).

- [188] T. Dominic, « Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de BEXSERO® », *Haute Aut. Santé*, p. 156, janv. 2021.
- [189] HAS, « Avis de la COMMISSION DE LA TRANSPARENCE de la spécialité BEXSERO® ». 7 juillet 2021.
- [190] HAS, « Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de TRUMENBA® », *Haute Autorité de Santé*, 22 juin 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066917/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-trumenba (consulté le 24 juillet 2022).
- [191] HAS, « Avis de la COMMISSION DE LA TRANSPARENCE de la spécialité TRUMENBA ». 7 juillet 2021.
- [192] HAS, « COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Méningocoques B : la HAS recommande la vaccination des nourrissons », *Haute Autorité de Santé*, 22 juin 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273097/fr/meningocoques-b-la-has-recommande-la-vaccination-des-nourrissons
- [193] SPF, « Qu'est-ce que la couverture vaccinale ? », *Santé publique France*, 29 avril 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/qu-est-ce-que-la-couverture-vaccinale>
- [194] SPF, « Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge », *Santé publique France*, 25 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>
- [195] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mes vaccins.net.*, 30 avril 2022. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/39-meningocoques-acwy>
- [196] R. Cohen, I. Hau, et F. Vie le Sage, « Vaccination contre les infections à méningocoque C », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 33, n° 1, p. 20-25, févr. 2020, doi: 10.1016/j.jpp.2019.12.002.
- [197] SPF, « Bulletin de santé publique vaccination. Avril 2022. », *Santé publique France*, 25 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2022>
- [198] SPF, « Données infra-nationales (départementales et régionales) de couverture vaccinale méningocoque C », *Santé publique France*, 25 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-infra-nationales-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c>

- [199] Géodes et SPF, « Géodes - Déterminant Vaccination couvertures vaccinales Méningocoque C, moins de 10 ans et plus de 10 ans en 2021 », *Géo Données en Santé Publique*, 2021, 2017. https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=1&i=cv_men9.cv_iim&s=2021&t=a02&view=map2
- [200] SPF, « Données de couverture vaccinale méningocoque B en Seine Maritime », *Santé publique France*, 29 juillet 2011. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-b-en-seine-maritime>
- [201] HAS, « Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent - Situations d'hyperendémie », *Haute Autorité de Santé*, 13 février 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetraivalent-situations-d-hyperendemie
- [202] P. Clément et HAS, « Note de cadrage - Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y : Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents ». 6 mai 2020.
- [203] R. Cohen, I. Hau, O. Romain, et F. Vie le Sage, « Calendrier vaccinal Infovac Nov 2021 | Infovac France », *Infovac France*, 5 novembre 2021. <https://www.infovac.fr/docman/1714-1b-calendrier-vaccinal-infovac>
- [204] M.-K. Taha, J. Gaudelus, A.-E. Deghmane, et F. Caron, « Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 16, n° 10, p. 2518-2523, oct. 2020, doi: 10.1080/21645515.2020.1729030.
- [205] SPF, « Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge », *Santé publique France*, 25 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
- [206] Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), Commission européenne service Santé et sécurité alimentaire (DG SANTE), et Agence européenne des médicaments (EMA), « La vaccination », *Portail européen d'information sur la vaccination*, décembre 2018. <https://vaccination-info.eu/fr/la-vaccination> (consulté le 27 août 2022).
- [207] C. L. Trotter et M. C. Maiden, « Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 8, n° 7, p. 851-861, juill. 2009, doi: 10.1586/erv.09.48.
- [208] N. Crum-Cianflone et E. Sullivan, « Meningococcal Vaccinations », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 5, n° 2, p. 89-112, juin 2016, doi: 10.1007/s40121-016-0107-0.

- [209] « Benefits of vaccination for the community », *European Vaccination Information Portal*. <https://vaccination-info.eu/en/vaccination/benefits-vaccination-community> (consulté le 28 juillet 2022).
- [210] R. Borrow, P. Balmer, et E. Miller, « Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity », *Vaccine*, vol. 23, n° 17-18, p. 2222-2227, mars 2005, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.051.
- [211] OMS, « Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations », *Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*, 21 octobre 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9> (consulté le 28 juillet 2022).
- [212] E. Shim et A. P. Galvani, « Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness », *Vaccine*, vol. 30, n° 47, p. 6700-6705, oct. 2012, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.045.
- [213] A. J. Pollard, K. P. Perrett, et P. C. Beverley, « Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 9, n° 3, p. 213-220, mars 2009, doi: 10.1038/nri2494.
- [214] A. Khatami et A. J. Pollard, « The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 9, n° 3, p. 285-298, mars 2010, doi: 10.1586/erv.10.3.
- [215] A. Ali *et al.*, « Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease », *Pathog. Glob. Health*, vol. 108, n° 1, p. 11-20, janv. 2014, doi: 10.1179/2047773214Y.0000000126.
- [216] M. E. Pichichero, « Protein carriers of conjugate vaccines: Characteristics, development and clinical trials », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 9, n° 12, p. 2505-2523, déc. 2013, doi: 10.4161/hv.26109.
- [217] M. Bröker, F. Berti, J. Schneider, et I. Vojtek, « Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations », *Vaccine*, vol. 35, n° 25, p. 3286-3294, juin 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.078.
- [218] A.-M. Badahdah, H. Rashid, et A. Khatami, « Update on the use of meningococcal serogroup C CRM₁₉₇-conjugate vaccine (*Meningitec*) against meningitis », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 15, n° 1, p. 9-29, janv. 2016, doi: 10.1586/14760584.2016.1115726.
- [219] J. Finne, M. Leinonen, et P. H. Mäkelä, « ANTIGENIC SIMILARITIES BETWEEN BRAIN COMPONENTS AND BACTERIA CAUSING MENINGITIS », *The Lancet*, vol. 322, n° 8346, p. 355-357, août 1983, doi: 10.1016/S0140-6736(83)90340-9.
- [220] F. A. Wyle *et al.*, « Immunologic Response of Man to Group B Meningococcal Polysaccharide Vaccines », *J. Infect. Dis.*, vol. 126, n° 5, p. 514-522, nov. 1972, doi: 10.1093/infdis/126.5.514.
- [221] A. Bartoloni, F. Norelli, C. Ceccarini, R. Rappuoli, et P. Costantino, « Immunogenicity of meningococcal B polysaccharide conjugated to tetanus toxoid or CRM197 via adipic

acid dihydrazide », *Vaccine*, vol. 13, n° 5, p. 463-470, avr. 1995, doi: 10.1016/0264-410x(94)00007-a.

- [222] D. M. Granoff *et al.*, « Bactericidal monoclonal antibodies that define unique meningococcal B polysaccharide epitopes that do not cross-react with human polysialic acid », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 160, n° 10, p. 5028-5036, mai 1998.
- [223] D. Iw et G. Je, « Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis* », *J. Exp. Med.*, vol. 138, n° 5, janv. 1973, doi: 10.1084/jem.138.5.1156.
- [224] M. Dr, R. N, M. L, O. J, et O. P, « The VR2 epitope on the PorA P1.7-2,4 protein is the major target for the immune response elicited by the strain-specific group B meningococcal vaccine MeNZB », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 13, n° 4, avr. 2006, doi: 10.1128/CVI.13.4.486-491.2006.
- [225] V. Davenport *et al.*, « Mucosal immunity in healthy adults after parenteral vaccination with outer-membrane vesicles from *Neisseria meningitidis* serogroup B », *J. Infect. Dis.*, vol. 198, n° 5, p. 731-740, sept. 2008, doi: 10.1086/590669.
- [226] I. M. Feavers et M. C. J. Maiden, « Recent Progress in the Prevention of Serogroup B Meningococcal Disease », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 24, n° 5, p. e00566-16, mai 2017, doi: 10.1128/CVI.00566-16.
- [227] J. Holst *et al.*, « The concept of “tailor-made”, protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease », *Vaccine*, vol. 23, n° 17-18, p. 2202-2205, mars 2005, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.058.
- [228] R. G. K. Donald *et al.*, « Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 13, n° 2, p. 255-265, févr. 2017, doi: 10.1080/21645515.2017.1264750.
- [229] B. M *et al.*, « Expression of factor H binding protein in meningococcal strains can vary at least 15-fold and is genetically determined », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, n° 10, août 2016, doi: 10.1073/pnas.1521142113.
- [230] P. T. Beernink et D. M. Granoff, « The modular architecture of meningococcal factor H-binding protein », *Microbiol. Read. Engl.*, vol. 155, n° Pt 9, p. 2873-2883, sept. 2009, doi: 10.1099/mic.0.029876-0.
- [231] L. K. McNeil *et al.*, « Predicting the Susceptibility of Meningococcal Serogroup B Isolates to Bactericidal Antibodies Elicited by Bivalent rLP2086, a Novel Prophylactic Vaccine », *mBio*, vol. 9, n° 2, p. e00036-18, mars 2018, doi: 10.1128/mBio.00036-18.
- [232] L. D. Fletcher *et al.*, « Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein », *Infect. Immun.*, vol. 72, n° 4, p. 2088-2100, avr. 2004, doi: 10.1128/IAI.72.4.2088-2100.2004.

- [233] G. W. Zlotnick *et al.*, « The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 11, n° 1, p. 5-13, 2015, doi: 10.4161/hv.34293.
- [234] E. D. G. McIntosh, M. Bröker, J. Wassil, J. A. Welsch, et R. Borrow, « Serum bactericidal antibody assays - The role of complement in infection and immunity », *Vaccine*, vol. 33, n° 36, p. 4414-4421, août 2015, doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.019.
- [235] C. Isitt, C. A. Cosgrove, M. E. Ramsay, et S. N. Ladhani, « Success of 4CMenB in preventing meningococcal disease: evidence from real-world experience », *Arch. Dis. Child.*, vol. 105, n° 8, p. 784-790, août 2020, doi: 10.1136/archdischild-2019-318047.
- [236] P. Balmer, J. Beeslaar, J. Findlow, et A. Srivastava, « Understanding immunogenicity assessments for meningococcal serogroup B vaccines », *Postgrad. Med.*, vol. 132, n° 2, p. 184-191, févr. 2020, doi: 10.1080/00325481.2019.1696582.
- [237] M. Stella *et al.*, « Does vaccination with 4CMenB convey protection against meningococcal serogroup B strains not predicted to be covered by MATS? A study of the UK clonal complex cc269 », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 16, n° 4, p. 945-948, avr. 2020, doi: 10.1080/21645515.2019.1688039.
- [238] R. Rappuoli, M. Pizza, V. Masignani, et K. Vadivelu, « Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 17, n° 12, p. 1111-1121, déc. 2018, doi: 10.1080/14760584.2018.1547637.
- [239] E. A. Semchenko, A. Tan, R. Borrow, et K. L. Seib, « The Serogroup B Meningococcal Vaccine Bexsero Elicits Antibodies to *Neisseria gonorrhoeae* », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 69, n° 7, p. 1101-1111, sept. 2019, doi: 10.1093/cid/ciy1061.
- [240] J. Bruge, N. Bouveret-Le Cam, B. Danve, G. Rougon, et D. Schulz, « Clinical evaluation of a group B meningococcal N-propionylated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers », *Vaccine*, vol. 22, n° 9-10, p. 1087-1096, mars 2004, doi: 10.1016/j.vaccine.2003.10.005.
- [241] S. Tomei, A. Biotchi, et B. Brunelli, « Potential coverage of the BEXSERO® MenB vaccine on non-B meningococci ». In 19th IPNC Abstract Book, 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://neisseria.org/ipnc/2014/IPNC_2014_abstracts.pdf
- [242] I. Rivero-Calle, P. F. Raguindin, J. Gómez-Rial, C. Rodriguez-Tenreiro, et F. Martínón-Torres, « Meningococcal Group B Vaccine For The Prevention Of Invasive Meningococcal Disease Caused By *Neisseria meningitidis* Serogroup B », *Infect. Drug Resist.*, vol. 12, p. 3169-3188, 2019, doi: 10.2147/IDR.S159952.
- [243] S. N. Ladhani *et al.*, « Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 4, p. 309-317, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1901229.

- [244] S. N. Ladhani *et al.*, « Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 22, n° 2, p. 309-311, févr. 2016, doi: 10.3201/eid2202.150369.
- [245] S. N. Ladhani *et al.*, « First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 73, n° 7, p. e1661-e1668, oct. 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1244.
- [246] A. Biolchi *et al.*, « Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates », *Vaccine*, vol. 38, n° 47, p. 7542-7550, nov. 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.050.
- [247] E. Hong *et al.*, « Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? », *Vaccine*, vol. 31, n° 7, p. 1113-1116, févr. 2013, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.022.
- [248] I. Jongerius *et al.*, « Distinct binding and immunogenic properties of the gonococcal homologue of meningococcal factor h binding protein », *PLoS Pathog.*, vol. 9, n° 8, p. e1003528, 2013, doi: 10.1371/journal.ppat.1003528.
- [249] R. Hadad *et al.*, « Novel meningococcal 4CMenB vaccine antigens - prevalence and polymorphisms of the encoding genes in *Neisseria gonorrhoeae* », *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, vol. 120, n° 9, p. 750-760, sept. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02903.x.
- [250] A. K. Barlow, J. E. Heckels, et I. N. Clarke, « The class 1 outer membrane protein of *Neisseria meningitidis*: gene sequence and structural and immunological similarities to gonococcal porins », *Mol. Microbiol.*, vol. 3, n° 2, p. 131-139, févr. 1989, doi: 10.1111/j.1365-2958.1989.tb01802.x.
- [251] A. Muzzi, M. Mora, M. Pizza, R. Rappuoli, et C. Donati, « Conservation of meningococcal antigens in the genus *Neisseria* », *mBio*, vol. 4, n° 3, p. e00163-00113, juin 2013, doi: 10.1128/mBio.00163-13.
- [252] D. M. Whiley *et al.*, « False-negative results using *Neisseria gonorrhoeae* porA pseudogene PCR - a clinical gonococcal isolate with an *N. meningitidis* porA sequence, Australia, March 2011 », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 16, n° 21, p. 19874, mai 2011.
- [253] Pfizer, « A PHASE 3, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, OBSERVER-BLINDED STUDY TO ASSESS THE IMMUNOGENICITY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BIVALENT RLP2086 WHEN ADMINISTERED AS A 2-DOSE REGIMEN AND A FIRST-IN-HUMAN STUDY TO DESCRIBE THE IMMUNOGENICITY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A BIVALENT RLP2086-CONTAINING PENTAVALENT VACCINE (MENABCWY) IN HEALTHY SUBJECTS >=10 TO <26 YEARS OF AGE », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03135834, juin 2022. Consulté le: 11 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03135834>

- [254] GlaxoSmithKline, « A Phase IIIB, Randomized, Controlled, Observer-blind Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of GSK's Meningococcal ABCWY Vaccine When Administered in Healthy Adolescents and Adults, Previously Primed With Meningococcal ACWY Vaccine », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04707391, juin 2022. Consulté le: 11 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04707391>
- [255] « Conférence investisseurs dédiée aux vaccins : Sanofi confirme ses solides perspectives de croissance et présente un portefeuille de plusieurs candidats vaccins innovants - Sanofi ». <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2021/2021-12-01-06-30-00-2343730> (consulté le 12 août 2022).
- [256] GlaxoSmithKline, « Immunogenicity, Reactogenicity and Safety Study of Different Formulations of GSK Biologicals' Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine (GSK3536820A and Menveo) When Administered to Healthy Adolescents and Young Adults 10 to 40 Years of Age », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03433482, janv. 2021. Consulté le: 11 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03433482>
- [257] « PRODUCT PIPELINE - Pentavalent Meningococcal Conjugate Vaccine (A, C, Y, W-135, X) », *Serum Institute Of India*. https://www.seruminstitute.com/product_horizon.php (consulté le 12 août 2022).

Auteur : Flora CASTANEDA-LAIGLE

Directrice de Thèse : Dr Patricia LICZNAR FAJARDO

Titre : Infections Invasives à Méningocoques : évolutions de l'épidémiologie et des stratégies vaccinales. Aperçu dans le Monde, aux Etats-Unis, en Europe et analyse en France

Résumé en français :

L'Infection Invasive à Méningocoques (IIM) est une infection bactérienne causée par *Neisseria meningitidis* également appelée méningocoque. Cette infection complexe est décrite comme imprévisible, peu fréquente, grave, rapide, évolutive, sévère et mortelle. Chaque année 1,2 million de cas est estimé dans le monde dont 135 000 décès. L'IIM est un défi mondial majeur de santé publique. Les méningocoques de sérogroupe **A**, **B**, **C**, **W**, **X** et **Y** sont responsables de 95% des cas, avec une répartition géographique variable. L'IIM survient de manière sporadique ou évolue en flambées épidémiques. Les principales présentations cliniques sont la méningite et la méningococcémie. L'IIM est difficile à diagnostiquer et a des conséquences potentiellement mortelles en moins de 24 heures. Chaque heure compte ! De graves séquelles à long terme sont observées. La vaccination anti-méningococcique est le moyen le plus efficace pour en réduire l'incidence, le fardeau et les impacts. De nombreuses stratégies vaccinales recommandent cette vaccination systématique. Il existe 20 vaccins, dont 4 pentavalents à l'étude. Les vaccins polysaccharidiques conjugués Men**ACWY** offrent une protection plus large que les monovalents. Les vaccins protéiques recombinants Men**B** sont également essentiels. L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre cette infection et l'enjeu de sa vaccination dans la lutte mondiale contre les IIM. Ce manuscrit présente les dernières études et données relatives aux IIM et sensibilise aux difficultés du diagnostic et à la nécessité d'une prise en charge rapide. Les stratégies vaccinales et les programmes de vaccination mis en place aux Etats-Unis, en Europe et en France seront exposés.

Titre et résumé en anglais :

Invasive Meningococcal Disease: Evolutions in epidemiology and vaccine strategies. Overview in the World, in the United States, in Europe and analysis in France

Invasive Meningococcal Disease (IMD) is a bacterial infection caused by *Neisseria meningitidis* also called meningococci. This complex infection is described as unpredictable, uncommon, severe, progresses rapidly and fatal. Every year 1.2 million cases are estimated worldwide, including 135,000 deaths. IMD is a major global public health challenge. Meningococci of serogroups **A**, **B**, **C**, **W**, **X** and **Y** are responsible for 95% of cases, with a variable geographical distribution. IMD occurs sporadically or evolves into outbreaks. The main clinical manifestations are meningitis and meningococemia. IMD is difficult to diagnose and has life-threatening consequences within 24 hours. Time matters! Serious long-term sequelae are observed. Meningococcal vaccination is the most effective way to reduce its incidence, burden, and impacts. Many vaccination strategies recommend this routine immunization programs. 20 vaccines exist, including 4 pentavalent under study. Men**ACWY** conjugate polysaccharide vaccines offer broader protection than monovalent. Men**B** recombinant proteins vaccines are also essential.

This work aims to a better understanding of this infection and of the stakes of its vaccination in the global fight against IMD. This manuscript presents the most recent studies and data related to IMDs and raises awareness of the difficulties in diagnostic and the need for rapid management. Vaccination strategies and vaccination programs implemented in the United States, Europe and France are presented.

Mots-clés :

Méningites à méningocoques ; Infections Invasives à Méningocoques – IIM ; *Neisseria meningitidis* ; Épidémiologie ; Sérogroupes ; ST-11CC ; Vaccination anti-méningococcique - Men**C**, Men**ACWY**, Men**B** ; Stratégie vaccinale ; Calendriers vaccinaux