



HAL
open science

Pratiques vaccinales anti-méningococcique B par Bexsero®: étude observationnelle prospective auprès des médecins généralistes libéraux installés en Picardie

Mylène Balima

► **To cite this version:**

Mylène Balima. Pratiques vaccinales anti-méningococcique B par Bexsero®: étude observationnelle prospective auprès des médecins généralistes libéraux installés en Picardie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04501238

HAL Id: dumas-04501238

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04501238>

Submitted on 12 Mar 2024

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 4.0 International License



**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS**

ANNÉE 2023

N°2023-194

**PRATIQUES VACCINALES ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE B PAR BEXSERO® :
ÉTUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE AUPRÈS DES MÉDECINS
GÉNÉRALISTES LIBÉRAUX INSTALLÉS EN PICARDIE**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Par Mylène Wendyam BALIMA

Née le 19 décembre 1993

**THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 24 NOVEMBRE 2023**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Membres du Jury : Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN

Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yohann DUCHENE

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie), Chef du Service de soins intensifs et médecine néonatale, Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et de vous être rendu disponible. Veuillez trouver par ces quelques mots l'expression de ma gratitude et de mon respect.

À Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Bactériologie, virologie-hygiène hospitalière), laboratoire de Virologie, Chef du Pôle Biologie et Pharmacie
Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Merci d'avoir accepté spontanément de juger mon travail, je me souviens encore de vos cours de microbiologie qui m'ont permis d'apprécier encore plus l'infectiologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

Praticien Hospitalier, Chef de Service de Pneumologie du Centre hospitalier de Saint-Quentin
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Je me souviens encore de mes premiers pas en tant qu'externe dans votre service. Merci de m'avoir appris avec bienveillance la sémiologie respiratoire, que j'utilise au quotidien dans mon exercice. Votre présence dans mon jury constitue un grand honneur.

À Monsieur le Docteur Yohann DUCHENE

Médecin généraliste libéral

Malgré ton emploi du temps chargé, tu t'es rendu disponible pour diriger ma thèse, merci pour le temps consacré à la réalisation de ce travail.

À **Papa**, je te sais très fier à l'idée que je passe enfin ma thèse, merci de m'avoir transmis ta passion pour la médecine dès le début. Ton parcours professionnel m'inspire beaucoup, merci pour tes conseils avisés, ta petite Mimi sera enfin docteur comme toi...

À **Maman**, tu as toujours été disponible pour moi. Merci d'être la super maman que tu es, merci pour tes prières qui m'accompagnent au quotidien, merci pour ces longues heures à discuter de nouvelles recommandations en pédiatrie, et à me partager tes connaissances.

À **Gaël**, « mon petit » comme j'aime affectueusement te surnommer, ta patience et ta bienveillance me surprendront toujours. Tu es un petit frère exceptionnel, qui sait jouer le rôle de grand frère quand il faut, merci d'être là pour m'apaiser quand c'est nécessaire, merci pour tes conseils remplis de sagesse.

À **Nancy**, mon amie de tous les jours ...je n'imagine même pas comment ces années de médecine se seraient passées si tu n'étais pas là. À tous ces moments de pleurs pendant les partiels, ne sachant plus où donner de la tête, d'incertitudes, mais aussi de bonheur, de réussite à l'annonce des résultats. Je tiens à te remercier sincèrement d'être cette épaule sur laquelle je me suis toujours appuyée, merci pour ton amitié. À cette nouvelle vie après la thèse...

À **Isidore**, mon super cousin, merci de m'avoir toujours consacré du temps, merci d'être cette oreille attentive.

À **tonton Didier et tantie Phine**, merci pour l'amour que vous m'avez toujours porté.

À **mes oncles et tantes**, merci pour votre présence, merci d'avoir contribué à façonner l'adulte que je suis devenue aujourd'hui.

À **mes cousins et cousines** (Elvis, Luce, Nono, Dora, Alexe, Nadi...) je garde de très bons souvenirs de nos moments d'enfance et je suis heureuse de faire partie de cette famille aimante et attachante.

À **mes amis** (Nadia, Laeti, Fanny, Prisca, Grâce, Sandrine, Wendbarka...), merci pour ces moments de partage, et toujours dans la bonne humeur.

À toutes ces personnes bienveillantes que j'ai pu rencontrer dans ma vie.

Merci !

« À yaaba Élisabeth et tonton Théo partis trop tôt... »

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARS :	Agence régionale de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu
CNR :	Centre national de référence
CT :	Commission de transparence
HCSP :	Haut conseil de la santé publique
HPV :	Human papilloma virus
IIM :	Infection invasive à méningocoque
IIM B :	Infection invasive à méningocoque de sérotype B
InVS :	Institut national de veille sanitaire
LCS :	Liquide cérébro spinal
LCR :	Liquide céphalo rachidien
LOS :	Lipo oligosaccharide
MG :	Médecins généralistes
MSP :	Maison de santé pluriprofessionnelle
NCAM :	Molécule d'adhésion des cellules neuronales fœtales
OMV :	Outer membrane vésicule (vésicules de membrane externe)
PMI :	Protection maternelle et infantile
SMR :	Service médical rendu

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
1 INTRODUCTION.....	11
2 INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE	13
2.1 Histoire et caractéristiques biologiques de <i>Neisseria meningitidis</i>	13
2.2 Transmission	14
2.3 Épidémiologie	15
2.3.1 Dans le monde.....	15
2.3.2 En France.....	15
2.4 Physiopathologie	19
2.5 Formes cliniques	20
2.5.1 La méningococcémie.....	21
2.5.2 La méningite.....	22
2.5.3 Autres formes invasives rares	22
2.6 Traitement	23
2.7 Maladie à déclaration obligatoire.....	23
2.8 Prise en charge des sujets contacts.....	24
3 LE VACCIN ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE	25
3.1 Histoire de la vaccination.....	25
3.2 Élaboration de la vaccination anti-méningococcique B.....	26
3.3 Évolution chronologique des décisions concernant le Bexsero® en France.....	27
3.4 Schéma vaccinal et populations cibles	28
3.4.1 Personnes à risque de contracter une IIM	29
3.4.2 Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.....	29
3.5 Bexsero® dans le monde.....	31
4 MATÉRIEL ET MÉTHODE	33
5 POPULATIONS D'ETUDE	33
5.1.1 Critères d'inclusion	33
5.1.2 Critères d'exclusion.....	33
5.2 Variables et mesures.....	34
5.3 Gestion des données	34
5.4 Analyse statistique des données	34

5.4.1	Plan d'analyse	35
6	RÉSULTATS	37
6.1	Données recueillies	37
6.2	Homogénéité de la population sondée	37
6.3	Analyse de l'expérience médicale des médecins sondés	39
6.4	État des lieux avant remboursement.....	40
6.5	Analyse post-remboursement.....	41
6.6	Analyse étiologique et perspectives pour l'élargissement de la couverture vaccinale.....	43
7	DISCUSSION	45
7.1	Forces de notre travail.....	48
7.2	Faiblesses de notre travail	49
8	CONCLUSION.....	51
9	BIBLIOGRAPHIE	53
10	ANNEXES.....	58
10.1	Tables des illustrations	58
10.2	Questionnaire de travail	58
	RÉSUMÉS.....	66

1 INTRODUCTION

« Il faudra parler plus fort, je suis sourd de l'oreille gauche, j'ai attrapé la méningite étant petit » me dit un patient âgé de 72 ans lors d'une consultation, tout en ayant pris le soin de me relater avec le peu de souvenirs qui lui restaient la manière il avait échappé à la mort à cette époque-là.

C'était le deuxième cas que j'ai rencontré lors de mes consultations, avec un profil de patient similaire concernant la tranche d'âge.

J'ai fini donc par chercher à en savoir plus sur l'histoire de la méningite en France et tout ce qui est en place aujourd'hui afin d'éviter de telles conséquences et ce d'autant plus qu'une des obligations médico-légales en tant que médecin est d'administrer de la ceftriaxone injectable devant un cas de purpura fulminans.(1)

La méningite est une inflammation des méninges c'est-à-dire des tissus entourant le cerveau et la moelle épinière, d'origine infectieuse pour la majeure partie des cas (bactéries, virus, champignons, parasites).

L'origine infectieuse bactérienne est la plus redoutée de par sa gravité : elle est due à quatre principales bactéries : le méningocoque (*Neisseria meningitidis*), et le *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) sont les plus rencontrés et représentent plus de 80% des cas, puis l'*Haemophilus influenzae*, et le *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B). (2) (3).

Parmi les douze sérotypes de méningocoques décrits, les plus fréquemment isolés en France par le centre national de référence (CNR) sont les sérotypes B, C, et W et Y. (4)

L'incidence du sérotype C a baissé considérablement depuis la mise en place d'un vaccin (Neisvac®) dans le calendrier vaccinal en 2010, puis de son inscription au tableau des vaccins obligatoires en 2018.

Depuis la fin de l'année 2022, on assiste à une recrudescence des infections invasives à méningocoque, très probablement liée à la levée des barrières mises en place pendant la pandémie covid 19 avec une tendance nette pour le sérotype B depuis le début de l'année 2022 (53% vs 3% pour le sérotype C).

Le Bexsero®, vaccin anti-méningocoque B qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen depuis 2013 pour vacciner une certaine catégorie de la population, est maintenant remboursé depuis mai 2022 à hauteur de 65% par la sécurité sociale pour tous les nourrissons âgés de 2 mois à 24 mois.

Dans ce travail nous allons, dans un premier temps, présenter les infections invasives à méningocoque (IIM), puis aborder les modalités de la vaccination anti-méningococcique, et pour finir présenter, les résultats de notre travail.

2 INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

Les infections invasives à méningocoque sont dues à la bactérie *Neisseria meningitidis* qui comporte plusieurs sérotypes avec une incidence pour chaque sérotype variable en fonction de l'âge et de la zone géographique.

Les IIM sont très souvent associées à un fort taux de létalité et des séquelles souvent irréversibles d'où la nécessité d'une bonne connaissance de cette infection afin d'y apporter des moyens de prévention adaptés et une prise en charge adéquate.

2.1 Histoire et caractéristiques biologiques de *Neisseria meningitidis*

La méningite a été décrite pour la première fois en 1768 par le médecin écossais Robert Whytt. Dès le début du XIXe siècle, les premières épidémies apparaissent en 1805, notamment celle de Genève qui a été une des toutes premières rapportées.

Les épidémies de méningite se répandent ensuite au reste de l'Europe, de l'Amérique.

Elles apparaissent en Afrique dès les années 1840 où les épidémies seront très fréquentes avec de nombreux ravages dans les pays qualifiés de « ceinture africaine de la méningite » par le médecin français Lapeyssonnie, qui correspond à une bande de 14 pays subsahariens s'étendant du Sénégal à l'Ouest à l'Éthiopie à l'Est et faisant toujours l'objet d'une surveillance sanitaire accrue. (5)

En 1885, le bactériologiste autrichien Anton Weichselbaum décrit pour la première fois la bactérie responsable de ces épidémies : le méningocoque, en l'isolant dans le liquide céphalo rachidien (LCR) des malades.

Neisseria meningitidis plus connu sous le nom de méningocoque est un genre de la famille des Neisseriaceae qui comporte également les genres *Kingella* et *Eikenella*.

Le genre *Neisseria* a deux principales espèces pathogènes : le *Neisseria meningitidis* et le *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque).

Il comprend d'autres espèces commensales de la flore oropharyngée (*N. mucosa*, *N. elongata* etc.).

À l'examen microscopique, le méningocoque apparaît sous forme de diplocoque à gram négatif, avec un aspect typique en « grain de café ».



Figure 1 : aspect du méningocoque au microscope (d'après médecine tropicale publiée en ligne le 15 février 2008)

Le méningocoque est une bactérie aérobie stricte oxydase et catalase positive.

Il est fragile et sensible aux variations de température avec une durée de vie très courte à l'extérieur de l'hôte. Les conditions d'incubation sont très précises avec une température entre 35 et 37 degrés celsius, incubées avec 5 à 10% de gaz carbonique. (6)

Il reste très sensible aux rayons ultra-violet et à des désinfectants comme l'éthanol à 70°.

2.2 Transmission

Neisseria meningitidis est un pathogène obligatoire de l'homme, ce dernier étant son unique réservoir.

Il se transmet lors d'un contact étroit (moins d'un mètre) direct et prolongé (plus d'une heure) via les sécrétions rhinopharyngées (gouttelettes de Flügge) notamment lors des gestes d'intubation.

Quelques rares cas de transmission par voie sexuelle ont été décrits.

La transmission est favorisée par la promiscuité (foyer familial, vie en collectivité).

L'acquisition du méningocoque est le plus souvent suivie d'un portage asymptomatique rhinopharyngé. On estime ce portage asymptomatique à environ 10% de la population générale voire plus dans certaines populations (casernes militaires, dortoirs universitaires, etc.) et certaines tranches d'âge (adolescents et jeunes adultes).(7) Les souches isolées des porteurs asymptomatiques sont bien différentes des souches isolées des malades.

L'évolution vers une IIM est très rare, les facteurs de survenue étant liés à la virulence de la souche et à l'hôte (fragilité des muqueuses, immunodépression, etc.).

Le temps d'incubation est estimé entre 2 à 10 jours avec une moyenne de 7 jours.

Le patient est contagieux de 10 jours avant l'apparition des signes cliniques, et ce, jusqu'à la première administration parentérale d'une antibiothérapie efficace.

2.3 Épidémiologie

2.3.1 Dans le monde

La méningite à méningocoque est une maladie endémique dans le monde avec un nombre annuel de cas estimé à 500.000 par l’OMS et une variation de l’incidence selon la zone géographique et le sérogroupe.

L’incidence dans les pays industrialisés (Amérique, Europe) est estimée à 1-3 cas pour 100.000 habitants et concerne essentiellement les sérogroupe B et C, avec des cas sporadiques et des bouffées épidémiques surtout pendant les périodes hivernales.

En Asie, ce sont les sérogroupe A et C qui sont responsables d’épidémies.

En Afrique, la zone géographique la plus touchée reste celle de la « ceinture de la méningite » en Afrique Subsaharienne, avec des épidémies périodiques durant la saison sèche de novembre à juin. En 2020, les États membres ont déclaré 19.552 cas de méningites bactériennes dont 885 décès ; *N. meningitidis* étant en cause dans 20% des cas (essentiellement pour le sérogroupe X, C et W, sans aucun cas recensé pour le sérogroupe A qui était responsable de 90% des épidémies, et ce grâce à l’introduction de la vaccination contre ce sérogroupe).(8)

D’après les données de l’OMS : 1 personne sur 10 ayant contracté une méningite bactérienne en meurt et 1 sur 5 conservera des séquelles (perte d’audition, troubles de la vision, amputation des membres après un choc septique, etc.).

2.3.2 En France

En France, les IIM touchent environ 500 personnes par an (< 1 cas/100.000 habitants).

Selon le bilan des activités 2017-2021 établi par le centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, sur les 1595 cas d’IIM, on dénombrait 791 cas liés au sérogroupe B soit 49,6%. Ce taux est resté stable entre 2017 et 2019 puis a baissé en 2020 et 2021 pendant la pandémie Covid 19.(9)

Selon les données épidémiologiques de Santé publique France en 2020, l’incidence globale des IIM était historiquement basse, avec une réduction de moitié du nombre de cas incidents entre 2019 et 2020 passant de 460 cas à 219 cas (215 en France métropolitaine et 4 cas dans les départements d’Outre-Mer).(10)

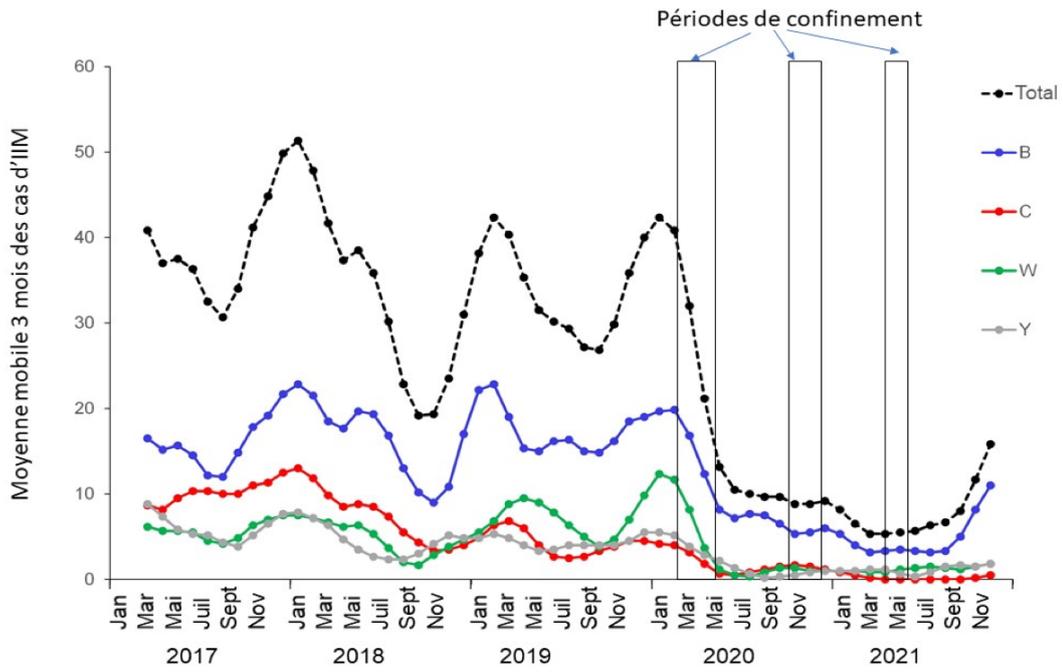


Figure 2 : évolution de la distribution des cas d'IIM par groupe en France pour la période 2017-2021

Source : CNR de méningocoque et Haemophilus influenzae

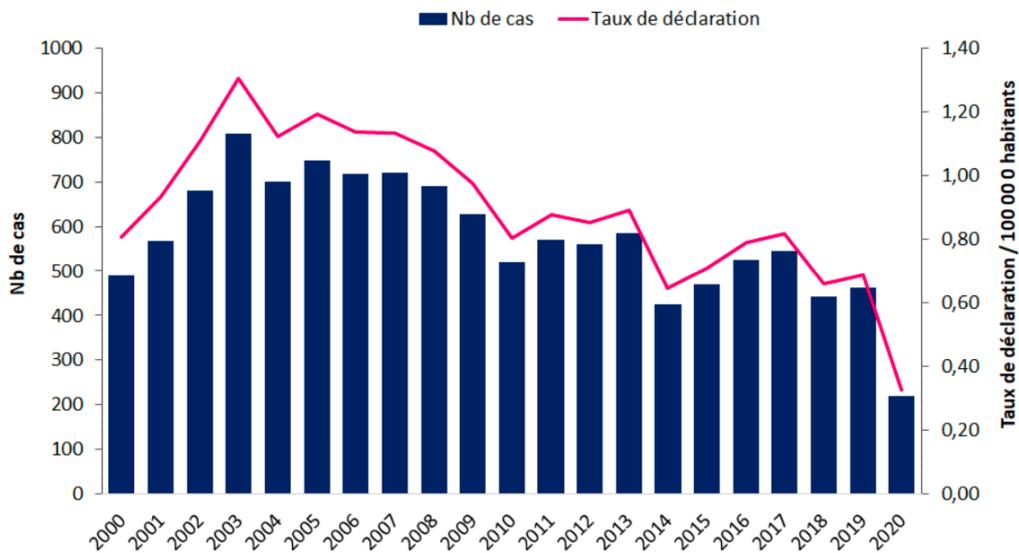


Figure 3 : nombre de cas d'IIM en France métropolitaine sur la période 2000 à 2020

Source : santé publique France

Après deux années de faible incidence, le taux d'incidence des IIM est reparti à la hausse dès le mois d'octobre 2022 avec un pic d'incidence à 84 cas pour le seul mois de décembre 2022 soit un pic précoce comparativement aux saisons précédentes (habituellement entre janvier et mars). (11)

Ce rebond peut s'expliquer par une baisse d'immunité dans la population générale qui a été moins exposée aux méningocoques avec les gestes barrières entre 2020 et 2022, mais aussi par une recrudescence des infections virales saisonnières en 2022 (surtout le virus de la grippe) qui peuvent fragiliser les muqueuses respiratoires et majorer le risque d'infection bactérienne.

Au total, selon les données du CNR méningocoque et *Haemophilus influenzae* pour l'année 2022, il a été déclaré en France 323 cas d'IIM (0,48/100.000 habitants) dont 50% sont dues au sérotype B (158 cas) vs 3% au sérotype C (8 cas).

Les IIM B ont principalement affecté les nourrissons et les jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans avec une augmentation plus marquée chez ces derniers.

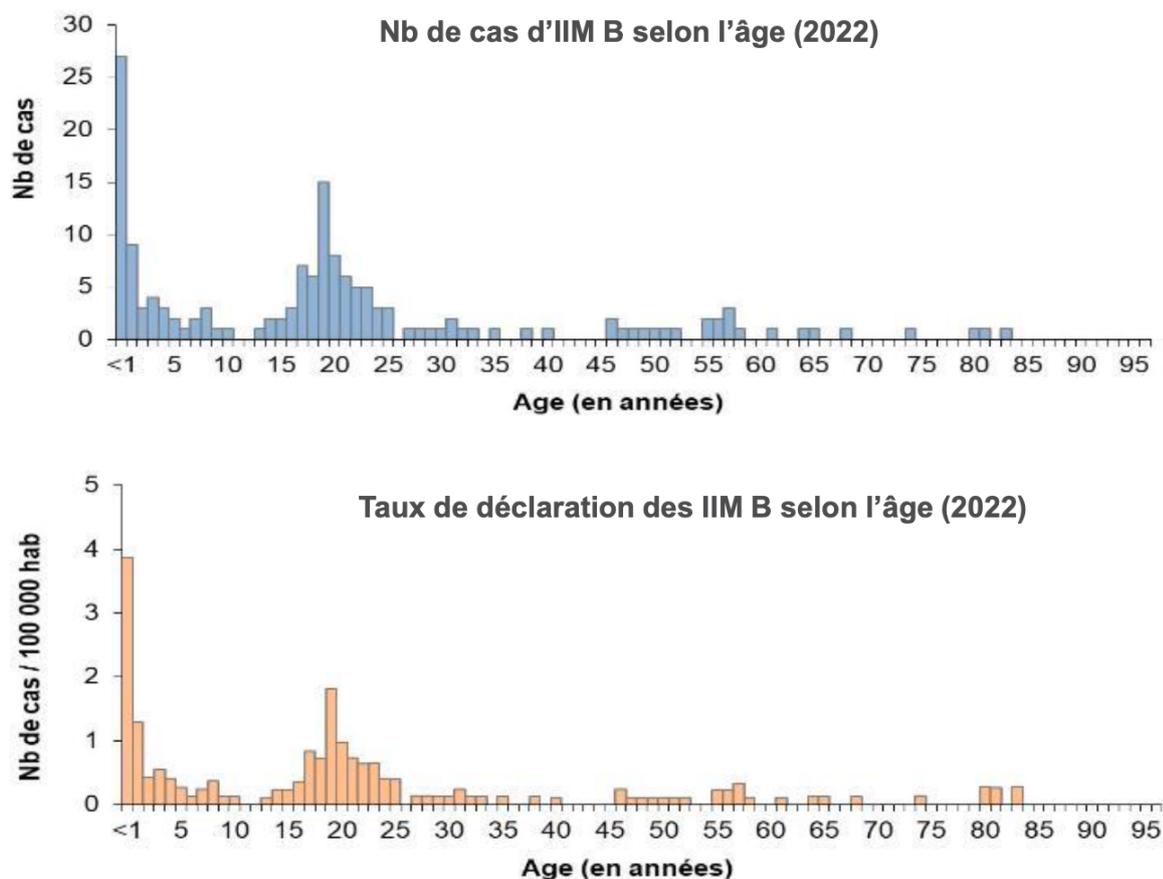


Figure 4 : nombre de cas et taux de déclaration des IIM B selon l'âge en 2022,

Source : CNR méningocoque et *Haemophilus influenzae*

Le taux de létalité est autour de 10% en fonction des sérogroupe et des tranches d'âge, soit 50 à 60 décès par an.

Pour l'année 2022, il a été relevé 36 décès dus aux IIM dont 16 décès liés au sérogroupe B et un taux de létalité plus marqué en cas de purpura fulminans associé.(12)

	Nb cas	Nb décès (létalité %)	p-value
Sérogroupe			0,003
B	158	16 (10,1 %)	
Y	77	3 (3,9 %)	
W	64	12 (18,7 %)	
C	8	3 (-)	
	Nb cas	Nb décès (létalité %)	p-value
Purpura fulminans			<10⁻³
Oui	77	20 (26,0 %)	
Non	246	16 (6,5 %)	

Tableau 1 : létalité selon le sérogroupe et la présence de purpura fulminans
Source : Barret A.S « épidémiologie des infections invasives à méningocoques »

Selon la publication de Santé publique France en mars 2023, le nombre de cas au premier trimestre 2023 est resté à un nombre élevé par rapport à l'incidence observée sur les mêmes mois au cours des saisons pré pandémiques.(13)

Des foyers d'hyper endémie d'IIM B dans les régions du Grand Est et d'Auvergne-Rhône-Alpes ont été identifiés en 2022, qui peuvent s'expliquer par l'émergence de certaines souches de *Neisseria meningitidis*. La mise en place de campagne de vaccination a permis de maîtriser la situation qui reste cependant sous surveillance.

2.4 Physiopathologie

La virulence de *Neisseria meningitidis* est influencée par plusieurs facteurs notamment par les éléments qui constituent sa paroi. Les propriétés des éléments qui constituent la paroi du méningocoque permettent de comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie.

-La capsule polysaccharidique, permet au méningocoque de résister à la phagocytose, elle est présente chez toutes les souches virulentes. Elle permet de déterminer le sérotype : il en existe au moins treize, avec six principaux sérotypes à l'origine des épidémies dans les différentes zones géographiques (A, B, C, W135, X, Y).

La composition de la capsule diffère en fonction des sérotypes. La capsule du sérotype B est composée d'homopolymères d'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac) liés en α 2-8 qui est la forme la plus commune d'acide sialique chez l'homme et qui joue un rôle important dans la reconnaissance intercellulaire. Ceci permet donc au méningocoque B d'être moins visible par le système immunitaire de l'homme par mimétisme moléculaire.

L'homopolymère d'acide sialique lié en α 2-8 est également similaire à la molécule d'adhésion des cellules neuronales fœtales (NCAM) ce qui est aussi responsable de l'immunogénicité faible du sérotype B.(14)

-Le lipo-oligosaccharide (LOS) est l'endotoxine du méningocoque et permet de définir les différents immunotypes.

Elle libère des cytokines inflammatoires et joue un rôle majeur dans le choc septique qui survient après l'invasion bactérienne.

Il existe un lien direct entre la sévérité de l'IIM et le taux de lipo-oligosaccharides.

-Les protéines de la membrane externe et les pilis de type IV qui sont des longues fibres flexibles permettent l'adhésion de la bactérie aux cellules épithéliales du rhinopharynx puis aux cellules endothéliales du rhinopharynx.

On retrouve également les porines qui permettent le passage de nutriments notamment la PorA et la PorB qui peuvent être des cibles pour la fabrication d'un vaccin.

Ces différentes protéines définissent le sérotype.

L'ensemble sérotype, immunotype, sérotype permet de déterminer la formule antigénique de la bactérie.

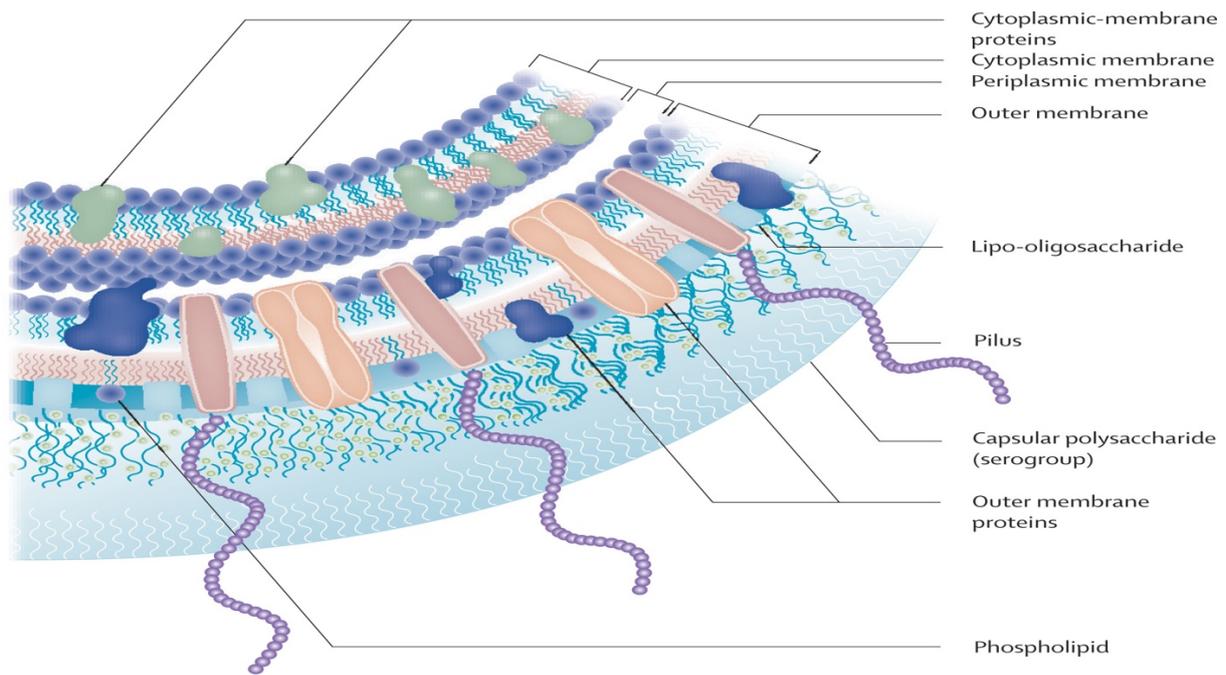


Figure 5 : schéma représentant la paroi du méningocoque

Source : « Epidemic meningitidis, meningococcaemia and *N meningitidis* » par Stephens et al.

2.5 Formes cliniques

L'infection invasive à méningocoque se caractérise par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Isolement de *N. meningitidis* (culture positive) ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, péritonéal, péricardique, pleural) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- Présence de diplocoque Gram négatif à l'examen direct du LCR (15) ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente associée à un purpura cutané.

L'analyse du LCR met en évidence une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une hypoglycorachie (< 40% de la glycémie) et une hyperprotéinorachie (> 1g/l) ;

- Présence d'un purpura fulminans qui se traduit par des éléments nécrotiques s'étendant rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non-attribuable à une autre étiologie » (16).

En se diffusant dans l'organisme, le méningocoque évolue très rapidement vers deux principales formes cliniques distinctes : la méningococcémie et la méningite, qui constituent toutes les deux des urgences vitales.

Leur diagnostic peut être difficile, car les symptômes inauguraux sont souvent atypiques et ne sont pas tous toujours présents.

2.5.1 La méningococcémie

Elle se caractérise par l'infection généralisée du sang et se manifeste par une fièvre intense, de violentes céphalées, des nausées/vomissements, une somnolence, des extrémités froides/marbrées ainsi que des courbatures dans les membres inférieurs.

Elle peut évoluer rapidement vers une éruption purpurique voire un purpura fulminans dans 20% des cas des IIM, qui est la forme la plus grave de pronostic souvent sombre due à la défaillance multiviscérale qu'elle entraîne.(7)

Le purpura se reconnaît par des taches à type de macules rouges ou violacées, et grâce au test de la vitropression qui consiste à presser le fond du verre sur la tache, qui si elle ne disparaît pas, peut bien s'agir d'un purpura.

Le méningocoque dans certains cas (patients splénectomisés notamment) peut causer le syndrome de Waterhouse-Friderichsen qui est une inflammation des glandes surrénales entraînant une fièvre, un sepsis, une hypoglycémie, des troubles de la coagulation (purpura).(17)



Figure 6 : photographie d'un enfant présentant un purpura fulminans
Source : site internet du collège national des pédiatres universitaires

2.5.2 La méningite

La méningite se définit par une infection du LCR enveloppant le cerveau et la moelle épinière, après franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le méningocoque.

Elle se manifeste par des céphalées avec vomissements (signe d'une hypertension intracrânienne), une photo phonophobie, une altération de la conscience, une raideur de la nuque avec apparition du signe de Brudzinski et de Kernig.

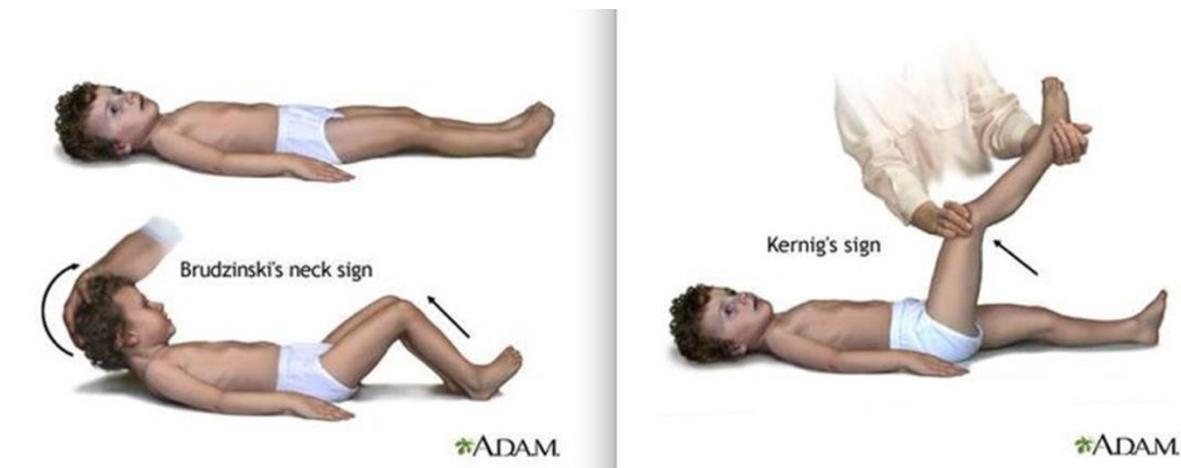


Figure 7 : signe de Brudzinski et de Kernig

Source: site internet Adam health solutions

Il est important de souligner que chez le nouveau-né et le nourrisson, les symptômes peuvent manquer ou se présenter différemment.

La fièvre s'accompagne parfois de convulsions, de troubles du comportement (agitation ou somnolence), d'une modification du teint (gris, bleuté, marbré).

Une hypotonie est souvent présente chez le jeune enfant et/ou avec une hypothermie dans de rares cas.

2.5.3 Autres formes invasives rares

L'IIM peut se présenter sous forme d'arthrite, péricardites, pleurésies, pneumonies ainsi qu'au niveau des organes génitaux.(18)

La confirmation se fait par l'isolement du méningocoque issu de l'analyse de ces liquides.

2.6 Traitement

Une suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence à l'hôpital le plus proche.

L'initiation d'un traitement par antibiothérapie intraveineuse est une urgence thérapeutique vitale.

Il doit être débuté immédiatement après les hémocultures en cas de contre-indication à la ponction lombaire ou si le délai de prise en charge est supérieur à 90 min ; ou immédiatement après la ponction lombaire si le liquide est trouble.(19)

Le traitement repose de préférence sur les céphalosporines de 3^e génération injectables avec la ceftriaxone de préférence, sinon le céfotaxime. Un relais par amoxicilline intraveineux peut être envisagé si la souche bactérienne est sensible.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, un traitement par fluoroquinolones (ciprofloxacine) ou la rifampicine peut être proposé.

Un traitement concomitant par dexaméthasone, injecté avant la première injection d'antibiotique ou au plus tard dans les 12 heures suivant la première dose d'antibiotique permet la réduction inflammatoire de l'espace sous arachnoïdien, en partie responsable des lésions notamment les pertes d'audition.(20)

Le traitement intraveineux sera poursuivi pour une durée totale de 4 à 7 jours.

2.7 Maladie à déclaration obligatoire

En 2021, 36 maladies sont inscrites sur le tableau des maladies à déclaration obligatoire dont 34 sont des maladies infectieuses.

L'objectif est d'agir et de prévenir les risques d'épidémies, mais aussi analyser l'évolution dans le temps de ces maladies et adapter ainsi les politiques de santé publique.

Les IIM font partie du tableau des maladies à déclaration obligatoire et appartiennent à la catégorie 1 c'est-à-dire nécessitant une action urgente locale, nationale ou internationale.

Un signalement par téléphone à l'Agence Régionale de Santé (ARS) par le médecin ou le biologiste doit être fait dès que le diagnostic est posé, suivi d'une transmission écrite envoyée à l'ARS par une fiche de notification anonymisée.

Le médecin en charge de la veille sanitaire à l'ARS, évalue les mesures de prophylaxie à mettre autour des cas contacts après les avoir identifiés.

L'ARS envoie le formulaire de notification à l'institut de veille sanitaire (InVS). Le CNR des méningocoques réceptionne les souches de méningocoque pour confirmation du sérotype, détermination de la sensibilité aux antibiotiques et typage génétique.

2.8 Prise en charge des sujets contacts

Il s'agit des personnes ayant été en contact direct (face-à-face), étroit (moins de un mètre) ou prolongé (plus d'une heure) avec les sécrétions oropharyngées d'un sujet infecté, dans les 10 jours précédents.

L'antibioprophylaxie doit être réalisée dans les 24-48 heures suivant le diagnostic et n'a pas d'intérêt au-delà de dix jours après le dernier contact.

L'antibiotique administré doit être efficace sur le méningocoque avec une action rapide et prolongée dans le temps, il doit être de durée courte.

La rifampicine est le traitement qui correspond le mieux à ces critères, elle réduit le portage de 75 à 98% après une semaine de traitement. La posologie chez l'adulte est de 600 mg per os toutes les douze heures pendant deux jours.(21)

Chez la femme en âge de procréer, la rifampicine entraîne une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux, et nécessite donc une contraception mécanique pendant le traitement et jusqu'à une semaine après.

La rifampicine peut être utilisée lors de la grossesse, mais nécessite une injection de vitamine K chez le nouveau-né du fait des troubles de la coagulation possibles.

En cas de contre-indications (insuffisance hépatique sévère notamment), il existe une alternative avec la ceftriaxone en dose unique injectable (250 mg chez l'adulte, 125 mg chez l'enfant), et la ciprofloxacine en dose unique également (500 mg chez l'adulte et 20 mg/kg chez l'enfant).

L'utilisation abusive des antibiotiques peut entraîner un risque de bactéries résistantes comme ce fut le cas avec les sulfamides.

Le méningocoque est un germe fragile et nécessite un contact rapproché pour être transmis, il est donc inutile de fermer un établissement ou d'évincer de la collectivité les sujets contacts.

Le prélèvement nasopharyngé des sujets contacts est également à proscrire.

La vaccination autour d'un cas sporadique peut compléter l'antibioprophylaxie et doit se faire rapidement dans les dix jours suivant le dernier contact avec le sujet infecté, sauf pour le sérotype B, le Bexsero® n'étant recommandé autour d'un cas d'IIM B qu'en zone de campagne de vaccination.

3 LE VACCIN ANTI-MÉNINGOCOCCIQUE

3.1 Histoire de la vaccination

Dès l'Antiquité, il a été remarqué que les personnes frappées une première fois par certaines maladies infectieuses ne l'étaient pas une seconde fois.

En 1796, un médecin de campagne anglais, Edward Jenner, a constaté qu'une maladie bénigne des vaches nommée vaccine (cow-pox en anglais), ressemblait à la variole. Les trayeuses de vaches qui contractaient la vaccine étaient protégées lors des épidémies de variole à l'origine de nombreux décès.

Il décide donc de transmettre la vaccine au petit James Philipps via du pus prélevé sur une pustule de cow-pox de la main d'une paysanne contaminée. Au dixième jour, l'enfant présente une pustule vaccinale au point d'inoculation, qui guérit sans incident ; Jenner lui inoculera ensuite la variole (procédé nommé variolisation) qui n'eut aucun effet après un délai d'observation de deux ans.

Le nom de vaccination est donné à cette opération, et permettra l'éradication mondiale de la variole en 1980.

L'objectif de la vaccination est donc de développer une protection spécifique contre un agent infectieux avant que l'organisme n'y soit exposé. Il est alors inoculé un agent infectieux sous forme atténuée ou inactivée (antigène) qui va permettre une immunisation active via la production d'anticorps protecteurs au travers des lymphocytes B et T spécifiques à l'antigène. La mémoire immunitaire de l'organisme lui permet de réagir rapidement en cas de contact avec l'antigène afin de prévenir la maladie.

Au-delà de l'effet protecteur individuel qu'elle procure, la vaccination a aussi un impact au niveau collectif nommé immunité de groupe qui correspond au pourcentage de personnes immunisées contre une maladie.

Cette immunité collective permet d'interrompre la chaîne de transmission de l'agent infectieux et ainsi de réduire l'incidence de la maladie.

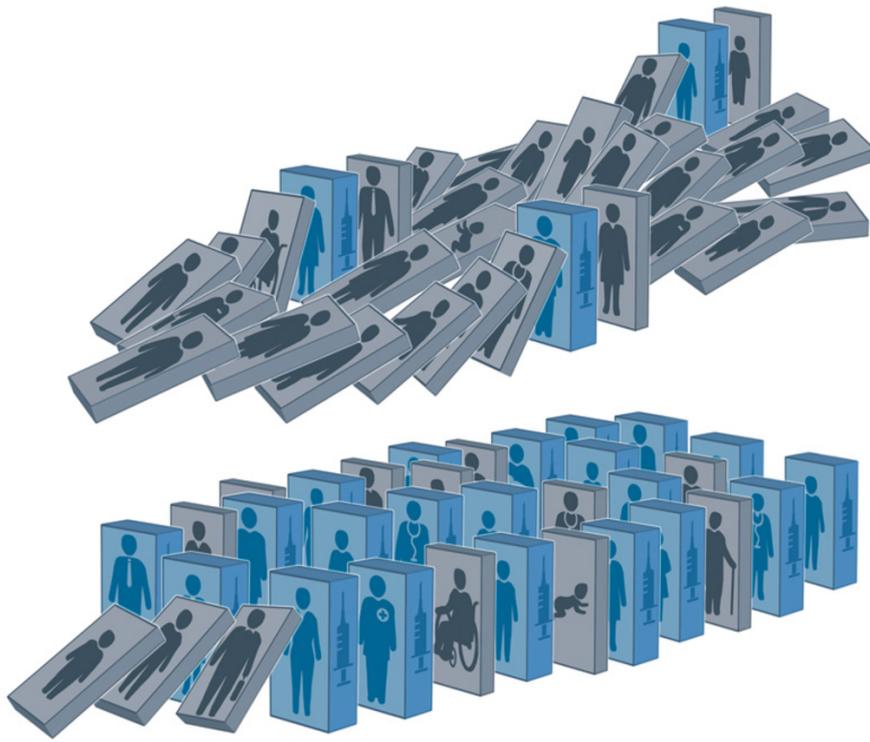


Figure 8 : schéma représentant le principe de l'immunité collective.

Source : infovac

3.2 Élaboration de la vaccination anti-méningococcique B

La prévention contre le méningocoque B était un défi scientifique du fait de l'absence de vaccin efficace contre la plupart des souches.

En effet, il existe une similitude importante entre l'acide sialique de la capsule bactérienne du sérotype B et une molécule d'adhésion aux cellules neuronales fœtales humaines (NCAM1). De ce fait, on ne peut utiliser les vaccins polysaccharidiques au risque d'induire une auto-immunité importante.

Les stratégies de développement se sont alors tournées vers les antigènes de surface non capsulaires notamment avec les vésicules de membrane externe (OMV) composées de constituants de la membrane extracellulaire bactérienne.

Deux vaccins ont été fabriqués à partir d'OMV : le MenBvac® mis au point en Norvège et le Men-ZB® utilisé en Nouvelle-Zélande avec un taux d'efficacité évalué à 87% en Norvège et 70% en Nouvelle-Zélande.(22) Il a été par ailleurs montré que le Men-ZB® permettait une protection contre la gonorrhée avec une efficacité de 31%.(23)

Cependant, ces vaccins produisaient une immunité contre la souche bactérienne utilisée lors de leur développement limitant ainsi le contrôle des épidémies dues aux autres souches.

Vers la fin des années 1990, une technique de découverte d'antigènes basée sur le séquençage du génome appelé « reverse vaccinology » ou vaccinologie inverse va permettre de mettre au point le vaccin Bexsero® ou 4CMenB.

À partir de génomes séquencés d'un grand nombre de souches de méningocoques, des gènes exploitables sont sélectionnés et introduits dans des microorganismes pour produire des protéines cibles qui seront utilisées pour produire des anticorps chez des modèles animaux.

Il y a quatre protéines immunogènes dans le Bexsero® (4 Components against MenB).(24)

Ces quatre composants sont les antigènes protéiques sous capsulaires recombinants (fHBP, NHBA, NadA) et le composant OMV (Outer Membrane Vesicle) du Men-ZB®).

Toutes ces protéines sont adsorbées sur hydroxyde d'aluminium, avec comme excipients le chlorure de sodium, l'histidine, le saccharose et de l'eau pour préparations injectables.

3.3 Évolution chronologique des décisions concernant le Bexsero® en France

Bexsero®, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en Janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoque causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B.(25)

En octobre 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois uniquement chez les personnes à risque élevé de contracter une IIM B (personnels de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque, les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A type Ecelizumab, les personnes porteuses d'un déficit en properdine, ou ayant une asplénie, et les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

Ont été concernées également, les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :

-Grappes de cas définies par la survenue d'au moins deux cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social, dans un délai < 4 semaines et rattachables à des souches identiques couvertes par le Bexsero® ;

-Situations endémiques correspondant à une installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique/épidémique.

La vaccination n'était pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie.

En juin 2014, la commission de transparence (CT) a considéré que le service médical rendu SMR était important dans l'immunisation active contre les IIM B uniquement dans les populations recommandées par le HCSP en Octobre 2013, ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR II).

La CT a donc donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables avec un taux de remboursement à 65% pour les populations cibles.

En juillet 2018, la HAS approuve la simplification du schéma vaccinal qui passe d'un schéma à 3 doses avec une dose de rappel à un schéma à 2 doses puis une dose de rappel chez les nourrissons (2+1).

En Juin 2021, face aux données d'efficacité en vie réelle notamment au Royaume-Uni qui montrent une réduction de l'incidence des IIM B suite à l'introduction du Bexsero® et devant l'absence de signal de sécurité depuis l'avis de 2013, la HAS recommande de vacciner tous les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable face aux IIM B en utilisant le Bexsero® selon le nouveau schéma vaccinal.(26)

Cette recommandation de généralisation vise à favoriser la protection individuelle de tous les nourrissons, et cela, jusqu'à l'âge de 4 ans, mais aussi de lever la barrière financière qui est l'une des sources d'inégalités à la vaccination.

La HAS maintient ces recommandations préexistantes et prend en compte désormais l'existence d'un nouveau traitement antiC5 (ravulizumab), introduit la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM B et le rappel tous les 5 ans des personnes âgées de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

En juillet 2021, la CT considère que le SMR rendu par le Bexsero® reste important et donne un avis favorable à son maintien sur la liste des spécialités remboursables pour les populations recommandées par la HAS dans son avis de Juin 2021.

En Avril 2022, la prise en charge du Bexsero® est étendue pour tous les nourrissons de 2 mois à 2 ans et pour ceux dont la primo vaccination a été initiée avant l'âge de 2 ans, le rappel effectué après la deuxième année étant également pris en charge.

Cette catégorie s'ajoute aux populations recommandées par la HAS en juin 2021.(27)

3.4 Schéma vaccinal et populations cibles

Bexsero® se présente sous la forme d'une suspension injectable en seringue préremplie et délivrée que sur ordonnance, le prix unitaire étant fixé à 83,70 euros et remboursé à hauteur de 65%.

Il s'administre par voie intramusculaire profonde dans la face antérolatérale de la cuisse pour les nourrissons et dans le deltoïde chez les sujets plus âgés. En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, il doit être administré sur un site d'injection différent.

La HAS recommande donc de vacciner de façon générale les nourrissons de 2 à 24 mois et dans certains cas notamment (28) :

3.4.1 Personnes à risque de contracter une IIM

- Les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- Les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®) ou ravulizumab (Ulmitoris®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
- Les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- Les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- Les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- L'entourage familial des personnes à risque élevé des IIM ;
- Les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

3.4.2 Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques

La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- Grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social dans un délai inférieur à 4 semaines, survenues et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées ;
- Situations épidémiques définies par les critères d'alerte épidémique et liées à une souche couverte par le vaccin Bexsero®.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- Grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social dans un intervalle de temps supérieur à 4 semaines et inférieur à 3 mois, survenues et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées.

- Situations d'hyper endémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alertes ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois^a	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{b, c}
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ^d
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*			

Tableau 2 : résumé du schéma vaccinal du Bexsero®

Chez les nourrissons et les enfants de moins de deux ans, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une sensibilité et un érythème au site d'injection, l'irritabilité et la fièvre. La prise de paracétamol avant l'injection puis six heures après, réduit le risque de fièvre sans diminuer l'efficacité du vaccin.

Chez les adolescents et les adultes, les effets indésirables, les plus observés sont une douleur au point d'injection, céphalées et malaise.

3.5 Bexsero® dans le monde

En 2015, le Royaume-Uni fait partie des premiers pays en Europe à avoir mis en place un programme de vaccination des nourrissons contre le méningocoque B avec le Bexsero®, financé par les pouvoirs publics compte tenu du prix relativement élevé du vaccin.

Le Royaume-Uni est l'un des pays d'Europe où l'incidence des IIM B était élevée avec 15 cas pour 100.000 en 2015-2016 (vs 5,6/100 000 en France) chez les nourrissons de moins d'un an. Après la mise en place de la stratégie vaccinale en Septembre 2015, l'incidence des IIM B a diminué pour atteindre en 2019 un seuil comparable à l'incidence des IIM B des nourrissons de moins de un an en France sans stratégie vaccinale.(25)

Le Royaume-Uni a obtenu 10 mois après l'instauration de la stratégie vaccinale, un haut niveau de couverture vaccinale (95,5% de couverture pour une dose chez les nourrissons éligibles, et 88,6% pour deux doses vaccinales).(29)

Les données de suivi sur les trois années après la campagne de vaccination ont même montré une réduction de 75 % de l'incidence des IIM dues au sérotype B dans le groupe d'âge cible.(30)

Le vaccin 4CMenB a été introduit dans le programme national de vaccination financé par l'État en Irlande en octobre 2016.

En Italie, le vaccin a été introduit dans le programme national de vaccination systématique financé par l'État en janvier 2017.(31)

Une réduction de l'incidence des infections invasives à méningocoque de type B de 93,6% (IC 95 % : 55,4 ; 99,1) en Toscane et 91 % (IC 95 % : 59,9 ; 97,9) en Vénétie a été constatée dans ces deux régions d'Italie au cours des trois ou quatre premières années du programme, en comparaison à la période précédant l'introduction du vaccin.

Au Canada, Bexsero® a été homologué en décembre 2013 pour les personnes de 2 mois à 17 ans permettant de contrôler une épidémie d'infections à méningocoque B survenue dans une région du Québec en mai 2014.(32)

Aux USA, le Bexsero® est autorisé depuis 2015, mais à partir de 10 ans jusqu'à 25 ans.

4 MATÉRIEL ET MÉTHODE

Plus de 400 médecins généralistes exerçant en Picardie ont été sondés via un questionnaire envoyé par voie postale.

Le calcul de l'échantillon minimal nécessaire s'est fait à l'aide d'un outil dédié en accès libre sur internet, la marge d'erreur étant fixée à 5% avec un intervalle de confiance à 95%.(33)

Le recrutement des destinataires par voie postale s'est fait par tirage aléatoire sur le site du conseil de l'ordre des médecins.

Le questionnaire a été dématérialisé également sur le site Lime Survey et posté dans un groupe de médecins nommé picagjr sur le réseau social Facebook afin de pallier les éventuels non-répondeurs.

Les questionnaires ont été envoyés par la poste et mis en ligne en Mars 2023, la réception des réponses a été clôturée en Juin 2023.

5 POPULATIONS D'ETUDE

5.1.1 Critères d'inclusion

Sont concernés par l'étude :

- Les médecins généralistes diplômés et inscrits à l'ordre, pratiquant leur exercice en libéral, mixte (libéral et hospitalier), ou PMI (protection maternelle et infantile) ;
- Les médecins généralistes pratiquant des suivis pédiatriques.

5.1.2 Critères d'exclusion

- Médecins du travail ;
- Médecins ne pratiquant pas de suivi pédiatrique ;
- Médecins généralistes à exercice particulier exclusif (allergologue, angiologue, etc.) ;
- Médecins remplaçants ;
- Médecins hospitaliers uniquement.

5.2 Variables et mesures

Le questionnaire a recensé dans une première partie les caractéristiques démographiques des praticiens, leur mode d'exercice et a interrogé leurs connaissances sur les données épidémiologiques de la méningite en France.

La deuxième partie du questionnaire a établi un état des lieux sur l'usage du Bexsero® avant et après remboursement. Enfin, une troisième catégorie de questions visait à établir l'analyse étiologique du non-usage du vaccin, et dégagait une série de solutions pouvant améliorer la couverture vaccinale.

Les questions Q1 à Q26 du questionnaire ont été considérées dans l'analyse, comme étant des variables qualitatives indépendantes, ainsi :

- **Les questions Q1 à Q5** : permettaient d'identifier la population de médecins et d'établir une vérification de l'homogénéité des prescripteurs sondés ;
- **La question Q6** : permettait de valider les critères d'inclusion/exclusion ;
- **Les questions Q7 à Q10** : évaluaient l'expérience médecin – maladie (incidence, tranche d'âge concernée au niveau des patients...);
- **Les questions Q11 à Q17** : état des lieux sur l'usage du Bexsero® avant/après remboursement ;
- **Les questions Q18 à Q26** : analyse étiologique et solutions envisageables pour l'amélioration de la couverture vaccinale.

5.3 Gestion des données

Les questionnaires collectés ont été retranscrits informatiquement afin d'analyser statistiquement les réponses. Dans un premier temps, la cohérence des données a été vérifiée, les données manquantes ont été imputées par le mode de chaque série lorsque cela n'affectait pas la valeur statistique de la variable concernée (données manquantes < 1%).

5.4 Analyse statistique des données

L'analyse statistique des données finales a été faite avec le logiciel R. Pour chaque variable, une première approche descriptive calculait la fréquence de chaque sous-groupe observé au sein d'une variable (question).

Ensuite, les proportions observées de chaque variable ont été comparées à l'aide de tests statistiques en formulant les hypothèses suivantes :

Hypothèse nulle (H0) : proportion 1 = proportion 2

Hypothèse alternative (H1) : proportion 1 \neq proportion 2

Le choix des tests a été établi selon la nature des données, l'effectif considéré et le nombre de sous-groupes comparés.

Dans le cas d'une comparaison unilatérale de 2 proportions (p) observées, c'est-à-dire où nous souhaitons démontrer que $p_1 > p_2$, nous procédions ainsi :

1^{ère} étape : calcul des proportions dans l'échantillon (n représentant l'effectif total et x l'effectif de la partie concernée) :

$$p_1 = \frac{x_1}{n} \quad \text{Et} \quad p_2 = \frac{x_2}{n}$$

2^{ème} étape : calcul de l'écart-type de la différence entre les proportions

$$S = (p_1 \times (1 - p_1) / n) + (p_2 \times (1 - p_2) / n)$$

3^{ème} étape : calcul de la statistique de test Z

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{n}$$

- Niveau de signification (alpha) = 0.05

Lorsque la p-value était inférieure au seuil de significativité de 0.05, l'hypothèse nulle était rejetée.

Dans le cas d'une comparaison de plus de 2 proportions, nous avons adopté la même démarche avec un test du chi-deux (test d'homogénéité).

5.4.1 Plan d'analyse

5.4.1.1 Hypothèse de recherche

- Impact significatif du remboursement sur l'usage du Bexsero®.

5.4.1.2 *Objectif primaire*

- Évaluer l'impact du remboursement du Bexsero® sur sa prescription dans le cadre de la prévention des infections invasives à méningocoque B par les MG installés en Picardie.

5.4.1.3 *Objectifs secondaires*

- Mettre en évidence les limites de l'usage du Bexsero®, en dépit du remboursement ;
- Proposer les solutions applicables à l'échelle du praticien et/ou du patient pouvant accroître la couverture vaccinale.

6 RÉSULTATS

6.1 Données recueillies

Sur les 400 médecins interrogés, nous avons obtenu 140 réponses, soit un taux de réponse de 35%. Les données manquantes ont représenté un taux < 1%, et ont été imputées par le mode de chaque variable concernée.

6.2 Homogénéité de la population sondée

Les questions Q1 à Q5 informaient sur une homogénéité de la population sondée, notamment si l'on considérait les classes prédominantes dans l'interprétation globale épidémiologique.

Variable	Valeur	Effectif	Proportion	p-value
Sexe	Homme	79	56.4%	0.984
	Femme	61	43.6%	
Âge	< 40 ans	14	10.0%	<u>< 0.001</u>
	40 - 49 ans	17	12.1%	
	50 - 60 ans	56	40%	
	> 60 ans	53	37.9%	
Département	Aisne	41	29.3%	0.1788
	Oise	42	30.0%	
	Somme	57	40.7%	
Lieu d'exercice	Rural	35	25.0%	0.0981
	Semi-rural	50	35.7%	
	Urbain	55	39.3%	
Mode d'exercice	Groupe/MSP	86	61,4%	<u><0.001</u>
	Libéral seul	49	35.0%	
	PMI	5	3.60%	

Tableau 3 : données démographiques de la population de médecins sondés

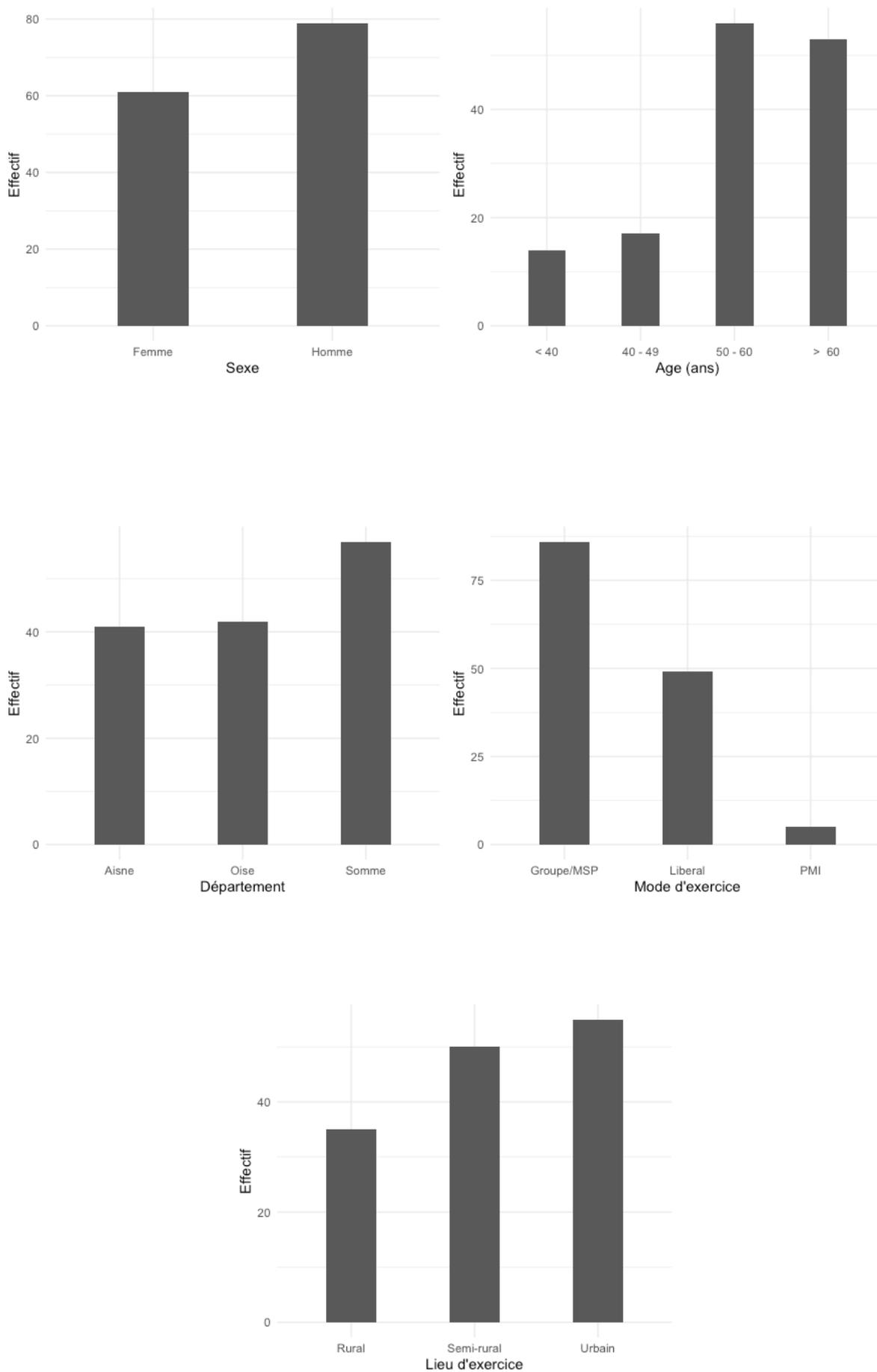


Figure 9 : diagrammes des données démographiques de la population de médecins sondés

6.3 Analyse de l'expérience médicale des médecins sondés

Une fois l'homogénéité de la population sondée vérifiée, nous avons entamé l'analyse des questions Q7 à Q10, permettant de décrire l'expérience globale des médecins avec les IIM B en Picardie.

Les questions Q7 à Q10 sont les suivantes :

- **Q7 : avez-vous déjà rencontré des cas de méningite dans votre parcours professionnel ?**
- **Q8 : il existe environ 500 cas d'infections graves à méningocoques par an en France (dont deux tiers de méningites et un tiers de septicémies) avec un taux de létalité autour de 10%. Selon vous, quel est le sérotype responsable de la plupart des infections en France ?**
- **Q9 : selon vous, quelles sont les tranches d'âge les plus concernées par ces infections invasives à méningocoque ? (plusieurs réponses possibles)**
- **Q10 : connaissez-vous les autres vaccins anti-méningocoque B actuellement disponibles sur le marché français ?**

La question Q7 nous a révélés que 62% des médecins ont rencontré au moins un cas d'IIM tout sérotype confondu dans leur carrière.

Il existe bien une différence significative (p -value = 0.004) entre les deux proportions, confirmant l'incidence non-négligeable des infections à méningocoque.

En contraste avec les données de la littérature, plus de 32% des médecins sondés estimaient, à tort, le sérotype C comme étant le plus prévalent, comme le rapportent les résultats de la question 8. La différence significative entre les deux proportions (p -value < 0.001), pourrait justifier un travail de sensibilisation à engager auprès des médecins.

Selon l'item 9 du questionnaire, les médecins sondés estimaient que les nourrissons, enfants de moins de 5 ans ainsi que les patients âgés entre 15 et 24 ans étaient les plus à risque d'IIM, ils sont donc plutôt bien informés sur les classes d'âge à risque d'IIM B.

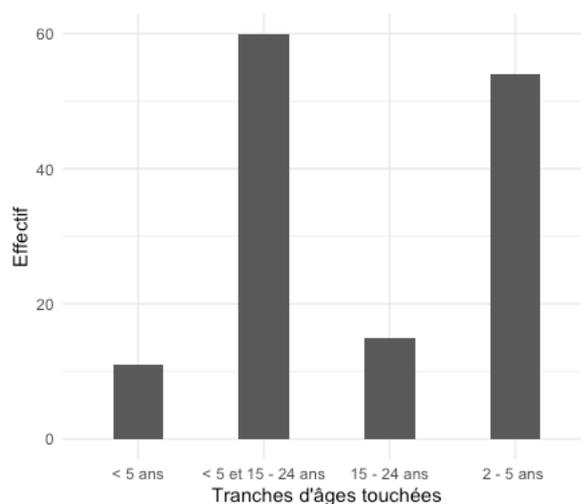


Figure 10 : tranche d'âge des patients estimés (selon les médecins) les plus à risque à l'IIM B

Selon la question 10 : 71,4% des médecins interrogés ne connaissent que le Bexsero® dans le cadre de la prévention vaccinale des IIM B.

6.4 État des lieux avant remboursement

Selon la question 11 : proposiez-vous déjà le Bexsero® à vos patients ?

Plus de 53% des médecins ne proposaient pas le Bexsero® avant son remboursement, cette proportion ne semble pas être statistiquement significative (p -value = 0.830), et selon la question 12, les patients se voyant proposer le Bexsero® étaient d'accord pour l'intégrer à leur schéma vaccinal (plus de 77%).

Sur les 73 médecins ne proposant pas le Bexsero® systématiquement avant remboursement, le coût semblait être la limite majeure.

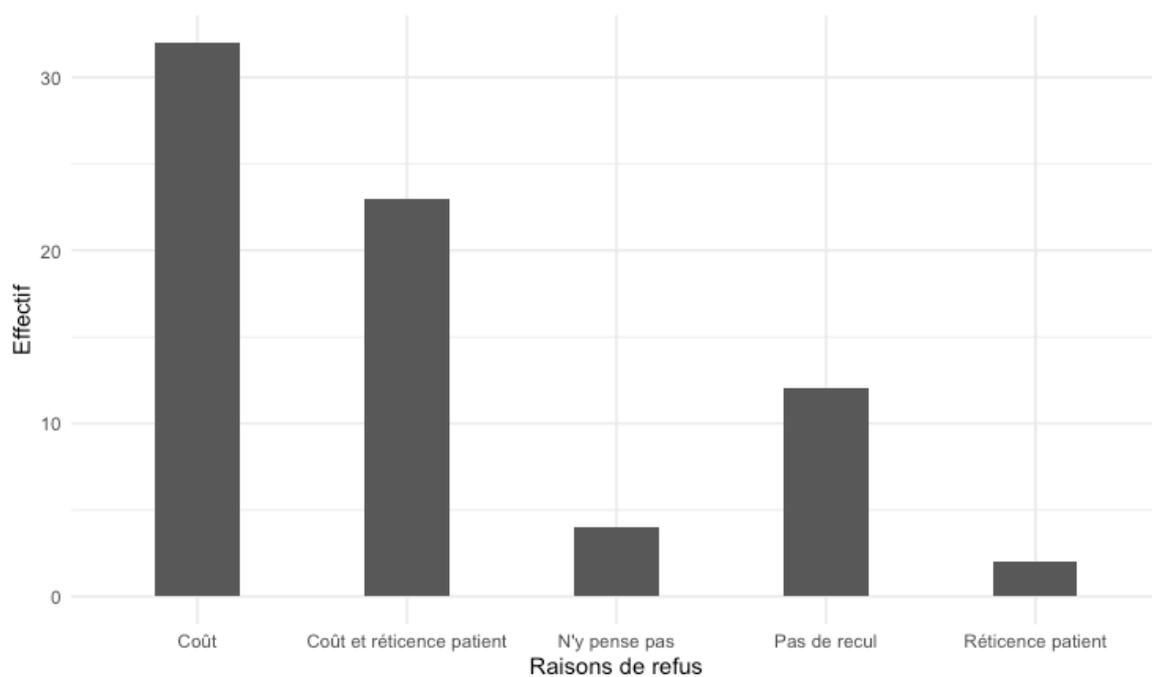


Figure 11 : limites des prescriptions avant remboursement

6.5 Analyse post-remboursement

Selon la question 14, plus de 67% des médecins étaient très favorables à la prescription du Bexsero® après son remboursement.

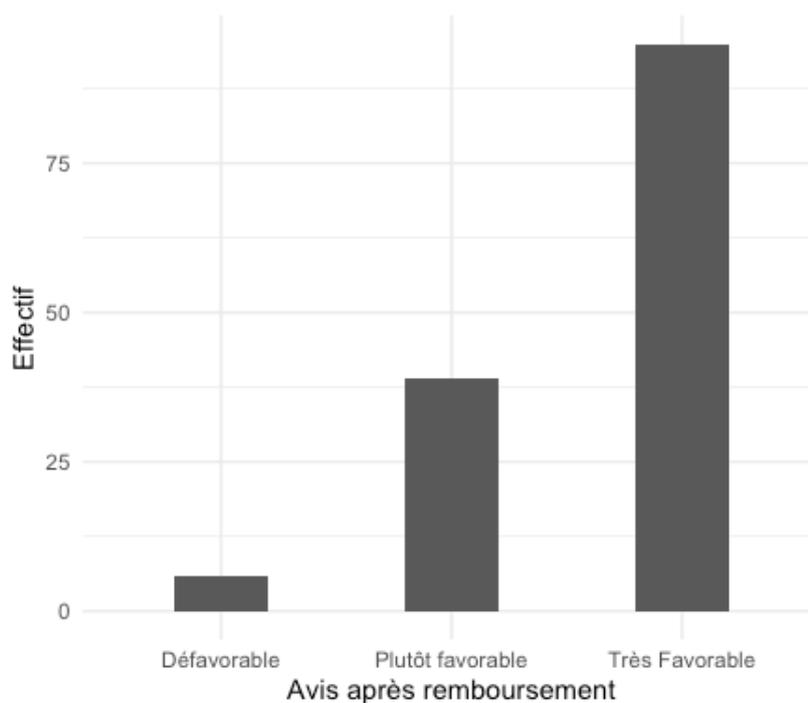


Figure 12 : avis sur la prescription post-remboursement

Selon la question 15, plus de 75% des médecins estimaient leur connaissance à jour.

Selon la question 16, il était plus aisé de prescrire le Bexsero® (95%), levant ainsi la première limite majeure du coût que l'on observait au niveau de la question 13, il était donc systématiquement proposé dans 63% des cas, avec un taux d'acceptation de 85% selon la question 19.

Les médecins ne proposant toujours pas le Bexsero®, malgré la levée des limites citées, avançaient l'argument du schéma vaccinal complexe.

Après remboursement, le nombre de vaccination par Bexsero® avait significativement augmenté (85% de médecins rapportent une hausse des vaccinations, p-value < 0.001), selon la question 20.

La question 21 montrait qu'un effort considérable est à mener afin d'optimiser la couverture vaccinale, qui semble être insatisfaisante dans plus de 38% des cas.

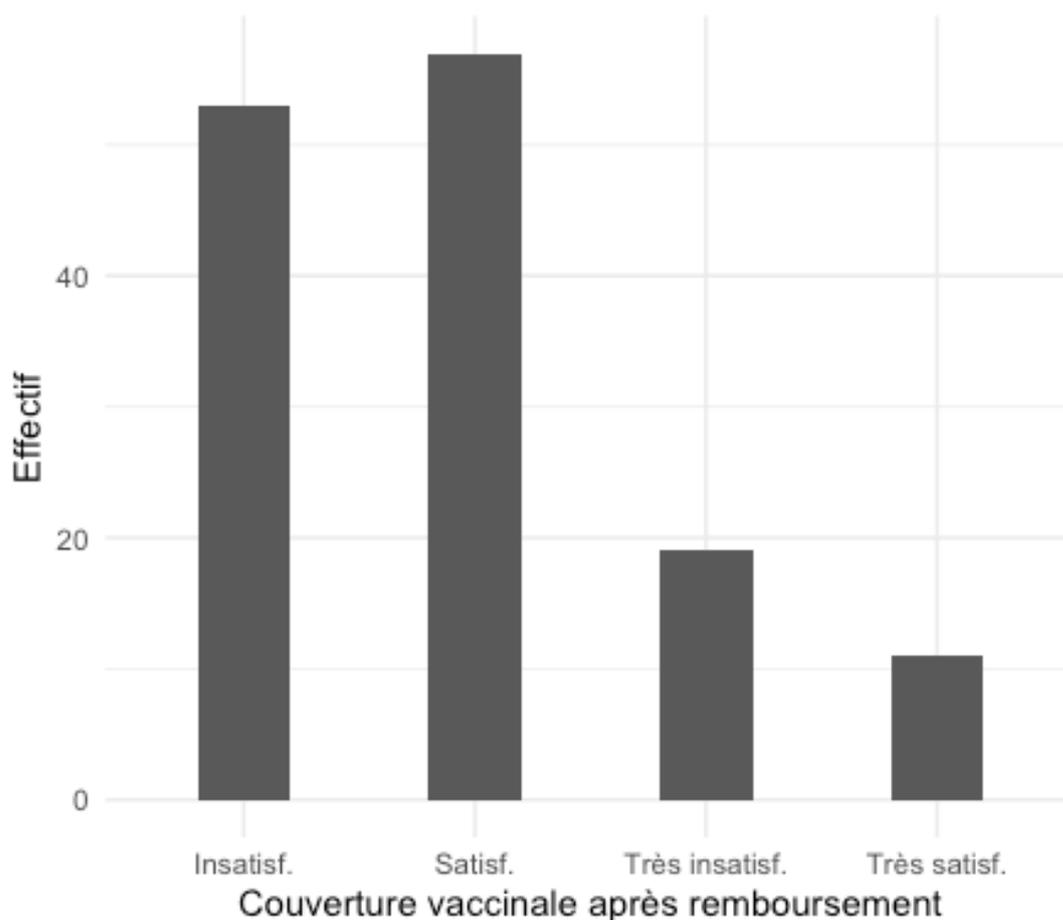


Figure 13 : couverture vaccinale post-remboursement

6.6 Analyse étiologique et perspectives pour l'élargissement de la couverture vaccinale

Selon la question 22, les patients encore réticents étaient susceptibles d'être convaincus essentiellement par le fait d'être informés quant à la gravité ainsi que les séquelles de la maladie, en rappelant la prévalence du sérotype B, prévalence nettement supérieure à celle du méningocoque C bien avant l'obligation vaccinale contre les IIM C.

Par ailleurs, plus de 85% des médecins sont en faveur de l'obligation vaccinale. Les médecins réfractaires à l'obligation étaient toutefois favorables aux vaccins dans la majorité des cas, mais préféraient l'éducation plutôt que l'obligation pour une meilleure adhésion thérapeutique du patient.

Selon la question 25, une amélioration de la couverture vaccinale par le corps médical pourrait passer d'abord par un relais actif de l'information auprès du grand public (campagnes de spot radio et télé, affichages dans les espaces de santé, etc.).

Au niveau de l'effort vaccinal, la question 26 explicitait le rôle des médecins dans la promotion des vaccins contre l'HPV (human papilloma virus) et la grippe principalement parmi les vaccins non-obligatoires.

7 DISCUSSION

Notre travail a permis d'évaluer l'usage du Bexsero® par les médecins généralistes installés en Picardie depuis son remboursement en mai 2022 à hauteur de 65% par la sécurité sociale chez les nourrissons de 2 à 24 mois.

Nous avons obtenu 140 réponses dont 56,4% provenaient d'hommes et 43,6% de femmes, ce qui est une sous-représentation des femmes par rapport à la féminisation de la profession de médecins généralistes en France ; celles-ci représentent 52,5% des MG en activité régulière au 1^{er} janvier 2022.

Concernant la tranche d'âge des répondants, 40% se situaient entre 50 et 60 ans et 37,9% avaient plus de 60 ans, pour un âge moyen des MG en France à 50 ans en 2022.(34)

Le pourcentage de réponses était plus élevé dans la Somme (40,7%), département qui a le plus grand nombre de médecins de l'ex région Picardie.

La plupart des médecins de notre population avaient un mode d'exercice libéral (dont 35% en libéral seul et plus de 60% en cabinet de groupe/MSP), ce qui était plutôt représentatif de la population générale en France. En 2023, l'exercice libéral exclusif est de 58,4% chez les médecins généralistes selon l'atlas de la démographie médicale en France.(35)

À l'inverse, le pourcentage de médecins dans notre étude ayant une activité en PMI (protection maternelle et infantile) n'est que de 3,6% alors qu'ils assurent très souvent le suivi des nourrissons concernés par la vaccination. Il aurait été intéressant d'envoyer notre questionnaire dans les différents centres de PMI de Picardie afin d'évaluer leur prescription du Bexsero®.

Ce pourcentage faible de médecins en PMI peut être compensé par le fait que 97% de notre population assurent des suivis pédiatriques.

Plus de la moitié des MG interrogés (62,1%) avaient déjà rencontré des cas de méningite dans leur exercice professionnel, ce qui peut laisser transparaître la fréquence des IIM. Il aurait été pertinent d'avoir la tranche d'âge dans laquelle les MG interrogés avaient été le plus confrontés à une IIM afin de savoir si la maladie était plus fréquemment rencontrée par les anciennes générations de médecins, et à quel stade de la maladie ils ont été amenés à prendre en charge le patient.

Le fait d'avoir été confronté à la maladie et à ses complications modifie notre perception de la maladie et nous rend plus prompt à appliquer au mieux les stratégies de prévention.

Il aurait été intéressant de savoir si les MG suivent des patients ayant des séquelles d'IIM, et si cela les sensibiliserait plus à proposer la vaccination.

32% des professionnels pensaient à tort que le sérotype C est le plus rencontré dans les IIM en France. En 2022, l'incidence des IIM de sérotype C était très minoritaire (4%) (vs 53% pour le sérotype B et 19% pour le sérotype W).

Il est probable que ces MG aient fait un lien entre le fait que ce soit le vaccin anti-méningococcique C qui soit obligatoire, ce qui sous-entendrait une incidence plus élevée des IIM C. Pour rappel, l'incidence des IIM B était déjà bien plus élevée avant l'obligation vaccinale du vaccin anti-méningococcique C.

Un travail de sensibilisation et d'information sur les données épidémiologiques des IIM auprès des professionnels peut faire partie d'un des leviers d'augmentation de la couverture vaccinale et ce d'autant que le Bexsero® est connu à 71,4% dans la population interrogée.

Avant le remboursement du Bexsero®, 52,9% des MG interrogés ne le proposaient pas et dans 22,9% des cas, cela est dû au coût élevé du vaccin. Cela peut aussi s'expliquer par le faible taux ou l'absence de la population cible dans la patientèle dont la proportion n'a pas été évaluée dans notre étude.

Un travail de thèse réalisé en 2021 par Mme Kheli Laura étudiait les pratiques de vaccination des MG et pédiatres en région Provence-Alpes-Côte d'Azur ; il mettait en évidence que 62% des MG interrogés avaient des patients pour qui le vaccin était recommandé, mais l'absence d'obligation vaccinale était à 42% un des freins à la vaccination.(36)

Une autre thèse réalisée en 2020 en Lorraine par Mme Imard Gabrielle évaluait les pratiques des MG à propos du Bexsero®(du Rotarix® et Rotateq®) montrait que 40% des MG interrogés vaccinaient contre le méningocoque B avec le Bexsero®, mais que l'absence d'inscription au calendrier vaccinal était un frein à la vaccination dans 85,7% des cas.(37)

Depuis le remboursement du Bexsero®, la majeure partie des professionnels interrogés dans notre étude y étaient très favorables et ils étaient 95% à se sentir plus à l'aise pour le proposer aux populations cibles.

Même si les parents y étaient plutôt favorables pour 60,7% et que 85,7% des MG interrogés estimaient que le nombre de vaccinations avec le Bexsero® a augmenté, il aurait été pertinent d'évaluer la couverture vaccinale réelle qui est la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné, plutôt qu'une estimation subjective de la couverture vaccinale de sa patientèle (40,7% des MG interrogés l'estimant plutôt satisfaisante).

En comparaison, une étude avait été menée par Infovac en septembre 2019 et interrogeait les MG et pédiatres (1198 participants au total) sur leur pratique vaccinale contre les IIM ; elle mettait en évidence le fait que 70% des MG et 30% des pédiatres ne proposaient pas le Bexsero® parce qu'il n'était pas remboursé ni recommandé en population générale, et lorsqu'il était proposé, ils n'étaient que 15% à estimer qu'il serait effectivement réalisé. (38)

Sur le bulletin de santé publique France publié en Avril 2023, les données issues d'une cohorte de nourrissons en 2022 dans le cadre de la vaccination anti-méningocoque B, montraient une couverture vaccinale d'au moins une dose à 8 mois de vie à 48,8% au niveau national contre 49,1% dans les Hauts-De-France dont fait partie l'ex-région Picardie (39), ce qui est encore très insuffisant, mais il faut corrélérer ce résultat au fait que le remboursement n'est effectif que depuis mai 2022.

Les 5% de professionnels qui n'étaient pas à l'aise avec l'idée de proposer la vaccination évoquaient un schéma vaccinal complexe en plus des autres vaccinations obligatoires.

Pour rappel, le calendrier vaccinal français est moins complet que celui d'autres pays développés (40). Cette impression de complexité du calendrier vaccinal n'est pas opposable aux conséquences sur le long terme que peuvent engendrer les séquelles d'IIM (amputations, troubles neurologiques ou décès etc.).

Parmi les arguments qui pourraient convaincre les parents encore réticents, on relevait en majeure partie la gravité des séquelles et de la maladie ce qui peut montrer que la population en est consciente et donc potentiellement réceptive aux différentes stratégies de prévention qui peuvent être mises en place.

85% des professionnels interrogés dans notre étude étaient favorables à rendre le vaccin obligatoire afin d'améliorer la couverture vaccinale. Recommander un vaccin plutôt que le rendre obligatoire peut en effet être perçu dans l'opinion publique comme un vaccin moins important, et finalement la décision de se faire vacciner ou non, revient au patient qui n'a peut-être pas tout le raisonnement scientifique pertinent pour trancher. Il peut donc en découler des inégalités au sein des populations ; en 2022, une étude concernant l'adhésion à la vaccination en France métropolitaine avait été menée et montrait que l'adhésion augmentait avec l'âge, le revenu, ainsi qu'avec le niveau d'étude (39) ce qui peut défavoriser les populations précaires le plus souvent concernées par les pathologies infectieuses.

Les professionnels n'étant pas favorables à l'obligation (15%) préféraient plutôt l'éducation de la patientèle ce qui peut être pertinent dans une certaine mesure en fonction de caractéristiques diverses de la patientèle cible (éducations, valeurs, croyances etc.). Globalement l'adhésion à la vaccination en France métropolitaine s'améliore, 84,6% des personnes interrogées se déclarant favorables contre 74,2% en 2019 (39), en lien certainement avec les répercussions médico-sociales causées par la pandémie de Covid 19.

De manière générale, la plupart des MG interrogés suggéraient la sensibilisation active du grand public (affichages dans les espaces de santé, campagnes de spot radio et télé etc.) pour améliorer la couverture vaccinale. Certains proposaient d'étendre les recommandations de la vaccination

et du remboursement à la population générale notamment aux 15- 24 ans souvent concernés par les foyers épidémiques.

Les IIM de sérogroupe W sont également en augmentation depuis quelques années en France dans les différentes classes d'âge (nourrissons, 15-24 ans, adultes plus âgés). Quelques études, notamment celle menée par SN Ladhani et al (41), suggéraient une efficacité de la vaccination anti-méningocoque B sur le sérogroupe W qui pourrait donc réduire l'incidence globale des IIM en agissant sur les deux principaux sérotypes rencontrés.

Il persiste cependant plusieurs freins principaux à l'obligation vaccinale et l'extension à la population générale que sont l'incidence relativement faible des IIM en dépit des séquelles qu'elles peuvent engendrer et l'absence d'impact démontré sur le portage donc un bénéfice collectif attendu plutôt minime.

7.1 Forces de notre travail

Notre travail avait pour but de faire un état des lieux sur la prescription du Bexsero® depuis qu'il est remboursé par la sécurité sociale dans les populations cibles.

Devant la fréquence la plus élevée des IMM pour le sérogroupe B, plusieurs travaux de recherche avaient été réalisés afin d'examiner les raisons pour lesquelles le Bexsero® qui a obtenu l'AMM depuis 2013 n'est toujours pas recommandé pour les populations cibles notamment les nourrissons chez qui la gravité des séquelles est importante.

Nous avons donc estimé pertinent de mener une enquête afin de connaître l'usage de ce vaccin en condition réelle et si le remboursement a vraiment impacté les habitudes vaccinales.

Notre questionnaire a été envoyé par la voie postale (avec enveloppe retour préaffranchie) mais aussi diffusé via un questionnaire en ligne afin de laisser le choix aux participants d'utiliser le moyen de réponse qui leur sied et d'avoir ainsi un plus grand nombre de réponses.

Il était anonyme afin qu'ils expriment réellement l'usage qu'ils en font et leurs ressentis afin d'éviter un biais de désirabilité par exemple.

Nous pensons que ce travail a un intérêt pratique pour les MG, car il dresse un aperçu de leurs prescriptions du Bexsero®, des arguments qui pourraient améliorer la couverture vaccinale et des différents freins auxquels ils sont soumis.

À notre connaissance, c'est la première étude réalisée en Picardie qui évalue l'état des pratiques vaccinales après que ce vaccin ait été remboursé chez les populations concernées.

7.2 Faiblesses de notre travail

Notre étude est un travail observationnel descriptif qui a un faible niveau de preuve scientifique.

Nous n'avons obtenu que 140 réponses malgré l'envoi des courriers par voie postale et en version dématérialisée ce qui représente à peine 35% de taux de réponse.

La courte durée du temps de recueil des réponses (mars à juin) peut expliquer ce taux de réponse. Nous aurions pu également solliciter le conseil national de l'ordre des médecins pour augmenter la puissance de l'étude mais pour des raisons de confidentialité, les mails des différents praticiens ne sont pas diffusés.

Il existe également plusieurs biais de sélection.

Le questionnaire en ligne n'a été publié que dans un groupe de médecins sur un réseau social, ce qui peut exclure les participants n'étant pas membres et qui auraient préféré répondre par version dématérialisée que postale, induisant donc un biais de recrutement.

Les médecins généralistes remplaçants et les pédiatres n'ont pas été inclus dans l'étude alors qu'ils sont également en première ligne dans la stratégie de prévention vaccinale ce qui traduit un biais de sélection et ne permet pas d'extrapoler les résultats de notre travail à la population générale.

Nous pouvons également penser que ceux qui ont pris le temps de répondre au questionnaire sont les praticiens qui sont les plus sensibles au sujet et à l'évolution des recommandations vaccinales.

Notre questionnaire n'a pas été soumis à un échantillon test avant sa diffusion, ce qui peut entraîner une part d'erreurs dans la compréhension des questions. Par ailleurs, le remboursement étant relativement récent par rapport au moment où notre étude a été menée, nous pouvons espérer que les résultats soient meilleurs dans les années à venir.

8 CONCLUSION

L'incidence des infections invasives à méningocoque est dominée par le sérotype B en France. La mise en place d'un vaccin était un défi scientifique, car il existe une similitude entre le méningocoque B et certaines cellules neuronales humaines pouvant entraîner une auto-immunité post vaccinale.

Après plusieurs années de recherche, Bexsero® a été élaboré et a obtenu l'AMM sur le marché européen en 2013.

La stratégie vaccinale a subi plusieurs évolutions concernant son schéma vaccinal et sa population cible. L'un des principaux freins relevés par plusieurs travaux de recherche était l'absence de remboursement par la sécurité sociale avec un prix élevé.

Les recommandations vaccinales émises doivent prendre en compte plusieurs paramètres notamment l'impact médico-social (gravité de l'infection, réduction du taux de mortalité évitable, conséquences sur le système de santé en plein remaniement, etc.).

L'obligation vaccinale contre les IIM c à partir de l'âge de 5 mois depuis 2018 a permis une réduction très significative de son incidence.

Il apparaissait donc logique et nécessaire de réviser les modalités de prévention anti-méningocoque B.

Bexsero® est le seul vaccin disponible contre les IIM B et pouvant être utilisé chez les nourrissons ; il est désormais remboursé depuis mai 2022 chez les nourrissons de 2 à 24 mois chez qui l'évolution peut être fatale, et dans certaines populations cibles levant ainsi certains freins.

Notre étude avait donc pour but de faire un état des lieux des pratiques vaccinales chez les MG installés dans l'ex région Picardie, afin de savoir si le remboursement a eu un réel impact.

Il en ressort que la majorité des médecins interrogés sont plus sereins pour proposer la vaccination à la population cible qui est également plus réceptive à l'accepter.

Il persiste encore certains freins notamment le manque d'informations pratiques sur le terrain et le fait que le vaccin soit plutôt recommandé mais non obligatoire ce qui pourrait laisser penser à une utilité moins importante.

L'absence d'impact démontré sur le portage, la faible incidence de la maladie et le coût élevé du prix du vaccin pour la collectivité semblent être des limites à l'obligation vaccinale.

Cependant, un vaccin existe et il paraît donc légitime de réfléchir à des stratégies vaccinales qui vont réellement impacter la couverture vaccinale sur le terrain afin de réduire significativement l'incidence de ces IIM B encore majoritaire en France et de s'inscrire dans la feuille de route mondiale établie par l'OMS qui est de « vaincre la méningite à l'horizon 2030 ».

Il serait intéressant de mener une étude avec une évaluation quantitative réelle de l'impact du remboursement sur les incidences des IIM B à l'échelle de la nouvelle région Hauts-De-France voire nationale et d'en comparer l'évolution sur les années à venir.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Santé - Bulletin Officiel N°2006-12: Annonce N°38 [Internet]. [cité le 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-12/a0120038.htm>
2. Meningococcal meningitis [Internet]. [cité le 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
3. Jean-Charles L. Haute Autorité de santé. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu_meningites_bact_vd.pdf
4. pilly-2023-item-151.pdf [Internet]. [cité le 22 mai 2023] Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-151.pdf>
5. Montpellier CHU de. CHU de Montpellier : Site Internet. [cité le 18 juin 2023]. Le Méningocoque. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-meningocoque>
6. Classification des principales espèces de « Neisseriaceae » retrouvées chez l'homme [Internet]. [cité le 18 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionnel/Neisseriades/neisseria.html>
7. Infection invasive à méningocoque. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. [cité le 18 juin 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Infection%20invasive%20%C3%A0%20m%C3%A9ningocoque
8. AFR-RC71-8-fre.pdf [Internet]. [cité le 1^{er} juillet 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/346629/AFR-RC71-8-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y#>
9. download.pdf [Internet]. [cité le 1^{er} juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/53808/download>
10. SPF. Infections invasives à méningocoque en France : bilan annuel 2020 [Internet]. [cité le 1^{er} juillet 2023]. Disponible sur: <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>
11. SPF. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque en France. Point au 31 décembre 2022. [Internet]. [cité le 22 mai 2023].

Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-point-au-31-decembre-2022>

12. Barret AS. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/journees-du-groupe-vp/journee-gvp-2023/as-barret-epidemiologie-des-infections-invasives-a-meningocoques-en-france.pdf>

13. SPF. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque en France. Point au 31 mars 2023. [Internet]. [cité le 22 mai 2023].

Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/situation-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoque-en-france.-point-au-31-mars-2023>

14. Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 1 janv 2012;799:1-20.

15. Infections invasives à méningocoque [Internet]. [cité le 2 juillet 2023].

Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>

16. Mullie P. Une innovation vaccinale face au méningocoque de type B : Le Bexsro®. Thèse d'exercice : Université de Rouen, 2014

Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074300/document>

17. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse–Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol*. févr 2004;57(2):208-9.

18. Hygiène GM&. Le méningocoque est parvenu à se transmettre lors de relations sexuelles - Planete sante. [cité le 2 juillet 2023]. Le méningocoque est parvenu à se transmettre lors de relations sexuelles.

Disponible sur: <https://www.planetesante.ch/Magazine/Autour-de-la-maladie/Meningite/Le-meningocoque-est-parvenu-a-se-transmettre-lors-de-relations-sexuelles>

19. [pilly-2023-item-151.pdf](#) [Internet]. [cité le 2 juillet 2023].

Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-151.pdf>

20. Vidal [Internet]. [cité le 2 juillet 2023]. Recommandations Méningite de l'enfant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-de-l-enfant-1495.html>

21. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [Internet]. [cité le 3 juillet 2023].

Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=43909>

22. Micoli F, MacLennan CA. Outer membrane vesicle vaccines. *Semin Immunol.* août 2020;50:101433.

23. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet.* 30 sept 2017;390(10102):1603-10.

24. <https://www.facebook.com/vih.org>. vih.org. [cité le 17 septembre 2023]. Vaccins contre les IST : Les scientifiques avancent, les industriels freinent.

Disponible sur: <https://vih.org/20190725/vaccins-contre-les-ist-les-scientifiques-avancent-les-industriels-freinent/>

25. [Strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoque_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf](#) [Internet]. [cité le 17 septembre 2023].

Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf)

[06/strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf](#)

26. Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de BEXSERO® [Internet]. [cité le 17 Septembre 2023].

Disponible sur: 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

27. Arrêté du 25 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité le 7 octobre 2023]. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de Bexsero®.

Disponible sur: 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

29. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, 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. *Lancet.* 3 déc 2016;388(10061):2775-82.

30. comple--ment-a---la-recommandation-de-vaccination-contre-les-me--ningocoques.pdf [Internet]. [cité le 7 octobre 2023]
Disponible sur:
<https://www.infovac.ch/docs/public/neisseria/comple--ment-a---la-recommandation-de-vaccination-contre-les-me--ningocoques.pdf>
31. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA - Publications Office of the EU [Internet]. [cité le 7 octobre 2023].
Disponible sur: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4c663b6e-fcf7-11e8-a96d-01aa75ed71a1/language-en>
32. pédiatrie S canadienne de. Mise à jour sur la vaccination contre la méningococcie invasive chez les enfants et les adolescents canadiens | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité le 7 octobre 2023].
Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/vaccination-contre-la-meningococcie-invasive>
33. Calculateur de taille d'échantillon [Internet]. CheckMarket. [cité 13 octobre 2023].
Disponible sur: <https://fr.checkmarket.com/calculateur-taille-echantillon/>
34. Arnault DF. Atlas de la démographie médicale en France
https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/b6i7b6/cnom_atlas_demographie_2023.pdf
35. cnom_atlas_demographie_2023_approche_territoriale_des_specialites.pdf [Internet]. [cité le 9 octobre 2023].
Disponiblesur:https://www.conseilnational.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/egnnt2/cnom_atlas_demographie_2023_approche_territoriale_des_specialites.pdf
36. Kehli L. La vaccination anti-méningococcique B en médecine de ville: étude des pratiques de médecins généralistes et pédiatres en région PACA Thèse d'exercice: Université d' Aix Marseille, 2021
Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03364344/document>
37. Imard G. Pratiques et avis des médecins généralistes de Lorraine à propos du vaccin Bexsero® et des vaccins Rotarix® et Rotateq®. Thèse d'exercice: Université de Lorraine,2020
Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298073/document>
38. file.pdf [Internet]. [cité le 9 octobre 2023].
Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1611-rap-enquete-meningo-031119/file>
- 39.SPF. Bulletin de santé publique vaccination. Avril 2023. [Internet]. [cité le 13 octobre 2023].

Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2023>

40. Cohen R, Hau I, Romain O, Vie Le Sage F. Calendrier vaccinal InfoVac. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. févr 2020;33:31-6.

41. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, 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. 5 oct 2021;73(7):e1661-8.

10 ANNEXES

10.1 Tables des illustrations

Figures

Figure 1: aspect du méningocoque au microscope

Figure 2: évolution de la distribution des cas d'IIM par groupe en France pour la période 2017-2021

Figure 3: nombre de cas d'IIM en France métropolitaine sur la période 2000 à 2020

Figure 4: nombre de cas et taux de déclaration des IIM B selon l'âge en 2022

Figure 5: schéma représentant la paroi du méningocoque

Figure 6: photographie d'un enfant présentant un purpura fulminans

Figure 7: signe de Brudzinski et de Kernig

Figure 8: schéma représentant le principe de l'immunité collective

Figure 9: diagrammes des données démographiques de la population de médecins sondés

Figure 10: tranche d'âge des patients estimés (selon médecin) les plus à risque au IIM

Figure 11: limites des prescriptions avant remboursement

Figure 12: avis sur la prescription post-remboursement

Figure 13: couverture vaccinale post-remboursement

Tableaux

Tableau 1: létalité selon le sérotype et la présence de purpura fulminans

Tableau 2: résumé du schéma vaccinal du Bexsero®

Tableau 3: données démographiques de la population de médecins sondés

10.2 Questionnaire de travail

Lettre d'introduction

Docteur(e),

Je suis Mylène BALIMA, interne en médecine générale en fin de cycle, à la faculté d'Amiens.
Je réalise mon travail de thèse sous la direction du Dr DUCHENE.

Ce travail porte sur l'état des lieux des pratiques concernant la vaccination anti-méningocoque B par BEXSERO®, depuis son remboursement en mai 2022.

Je sollicite les médecins généralistes installés en Picardie pour répondre à mon questionnaire afin de mener à bien mon étude.

Il comporte 26 questions nécessitant environ 7 minutes au total. Les réponses seront anonymes.
L'enveloppe pré timbrée ci-jointe vous permettra de me renvoyer le questionnaire.

Je vous remercie pour le temps précieux que vous y consacrerez.

(Merci de ne pas répondre au questionnaire papier si vous l'avez déjà fait en version dématérialisée sur le groupe Facebook PICAGJIR)

QUESTIONNAIRE

1) Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

2) Quel âge avez-vous ?

- <40 ans
- Entre 40 et 49 ans
- Entre 50 et 60 ans
- > 60 ans

3) Quel est votre département d'exercice

- Aisne -02

- Oise -60
- Somme-80

4) *Quel est votre lieu d'exercice*

- Milieu rural
- Milieu semi rural
- Milieu urbain

5) *Quel est votre mode d'exercice :*
(plusieurs choix possibles)

- Libéral, en cabinet seul
- Libéral, en cabinet de groupe/ MSP
- Mixte : libéral et hospitalier
- Activité en PMI (protection maternelle et infantile)

6) *Faites-vous des suivis pédiatriques ?*

- Oui
- Non

7) *Avez-vous déjà rencontré des cas de méningite dans votre parcours professionnel ?*

- Oui
- Non

8) *Il existe environ 500 cas d'infections graves à méningocoques par an en France (dont deux tiers de méningites et un tiers de septicémies) avec un taux de létalité autour de 10%.*

Selon vous, quel est le sérotype responsable de la plupart des infections en France ?

- A
- B
- C
- W
- Y

9) Selon vous, quelles sont les tranches d'âge les plus concernées par ces infections invasives à méningocoque ? (Plusieurs réponses possibles)

- Nouveaux nés (<28 jours)
- Nourrissons et jeunes enfants (<5ans)
- 15-24ans
- > 25 ans

10) Connaissez-vous les autres vaccins anti méningocoque B actuellement disponibles sur le marché français ?

- Oui
- Non
- Je ne connais que BEXSERO®

AVANT REMBOURSEMENT

11) Proposiez-vous déjà le BEXSERO® à vos patients ?

- Oui, pour ceux dont la vaccination était recommandée
(Nourrissons de moins de 2ans, personnels de laboratoire travaillant sur le méningocoque, personnes aspléniques, immunodéprimées, risque accru d'infections invasives à méningocoque, etc.)

- Non

12) Si oui, la population faisant l'objet de la recommandation était-elle favorable à la vaccination ?

- Oui
- Non

**13) Si Non, pourquoi ne la proposez-vous pas ?
(plusieurs réponses possibles)**

- Pas assez de connaissance sur ce vaccin
- Coût élevé du vaccin (> 80 euros), non remboursé
- Réticence des patients
- Cas sporadiques de la maladie autour de vous
- Inefficacité du vaccin
- Je n'y pensais pas

APRÈS REMBOURSEMENT

Le BEXSERO® est maintenant remboursé depuis mai 2022 pour les nourrissons à partir de 2 mois jusque 24 mois, et après 24 mois pour les primo vaccinations initiées avant, et pour les populations cibles.

Dans certains départements (de la région Auvergne-Rhône-Alpes par exemple) avec d'importants cas d'infections recensées, il est pris en charge à 100% pour les 15-24 ans

14) Qu'en pensez-vous ?

- Très favorable
- Plutôt favorable
- Plutôt défavorable
- Très défavorable

15) Vos connaissances concernant la stratégie vaccinale des infections à méningocoque B sont-elles à jour ?

- Oui
- Non

16) Est-il plus aisé de proposer la vaccination anti-méningocoque lors des consultations depuis son remboursement ?

- Oui
- Non

17) Si oui, à quelle fréquence la proposez-vous aux personnes concernées ?

- Systématiquement
- Très souvent
- Parfois
- Rarement

18) Si non, pourquoi vous ne la proposez pas ?

(Plusieurs choix possibles)

- J'oublie (inscription encore récente dans le calendrier vaccinal)
- Manque de temps
- Doute sur l'efficacité du vaccin
- Schéma vaccinal complexe en plus des autres vaccins à réaliser
- Autres :

19) En général, quelle est la réaction des parents vis à vis de ce vaccin quand vous leur en parlez ?

- Très favorables
- Plutôt favorables
- Plutôt réticents
- Très réticents

20) Le nombre de vos vaccinations par le BEXSERO®, a-t-il augmenté depuis son remboursement ?

- Oui
- Non

21) Estimez-vous que la couverture vaccinale de votre patientèle cible pour le BEXSERO® est satisfaisante ?

- Très satisfaisante

- Plutôt satisfaisante
- Insatisfaisante
- Très insatisfaisante

22) *Quels arguments pourraient convaincre les parents encore réticents ?*

(Plusieurs choix possibles)

- Taux d'incidence élevé chez les nourrissons
- Gravité de la maladie/séquelles
- Cas récents de foyers d'hyper endémie dans certaines régions
- Portage asymptomatique
- Obligation vaccinale
- Autres

23) *Seriez-vous favorable à rendre obligatoire la vaccination anti-méningocoque B afin d'améliorer la couverture vaccinale ?*

- Oui
- Non

24) *Si non, pourquoi ?*

.....

25) *De manière générale, comment pourrait-on améliorer la couverture vaccinale anti méningocoque B ?*

(Plusieurs choix possibles)

- Améliorer la formation des médecins sur le sujet
- Relais actif de l'information auprès du grand public (campagnes de spot radio et télé, affichages dans les espaces de santé, etc.)
- Extension de la vaccination à la population générale
- Autres

26) De façon générale, proposez-vous les autres vaccins non obligatoires chez les populations cibles contre :

(Plusieurs choix possibles)

- HPV
- Rotavirus
- Varicelle
- Zona
- Grippe

RÉSUMÉS

Introduction : Le non-remboursement du Bexsero® était un des facteurs limitant l'usage du Bexsero® dans la prévention des infections invasives à méningocoque B. Ce vaccin est désormais remboursé par la sécurité sociale à 65% dans les populations cibles. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact de ce remboursement sur sa prescription.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude épidémiologique via envoi de questionnaires par voie postale et en ligne à 400 médecins généralistes installés en Picardie entre mars et juin 2023.

Résultats : Le taux de réponse était de 35%. Ils étaient 67,9% à être favorables au remboursement de ce vaccin. 95% se sentaient plus sereins de proposer la vaccination à la patientèle cible et 62,9% le leur proposaient systématiquement.

Ils étaient 85,7% à estimer que le nombre de leurs vaccinations a augmenté, et 40,7% jugeaient la couverture vaccinale suffisante. La patientèle était plutôt favorable à 60,7%. 85% des médecins interrogés étaient favorables à le rendre obligatoire.

Discussion : La plupart des médecins étaient satisfaits du remboursement du Bexsero®. Les arguments favorables étaient la gravité de la maladie et les séquelles. Les freins à la prescription étaient la complexité du calendrier vaccinal, et une non obligation du vaccin qui peut laisser sous-estimer son efficacité.

Conclusion : Notre étude a montré que le remboursement du Bexsero® a impacté positivement sa prescription chez ces médecins mais la couverture vaccinale n'est pas encore optimale, sans doute en lien avec le caractère récent du remboursement.

Mots clés : *Neisseria meningitidis*, vaccination, médecine préventive, purpura fulminans, médecin généraliste

ANTI MENINGOCOCCAL B VACCINATION PRACTICES BY BEXSERO®:

PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY OF LIBERAL GENERAL PHYSICIANS INSTALLED IN PICARDIE

Introduction: The non-reimbursement of Bexsero® was one of the factors limiting the use of Bexsero® in the prevention of invasive meningococcal B infections. This vaccine is now reimbursed by social security at 65% in the target populations. The objective of our work was to evaluate the impact of this reimbursement on its prescription.

Study design: This was an epidemiological study by sending questionnaires by post and online to 400 general practitioners established in Picardie between March and June 2023.

Results: The response rate was 35%. 67.9% were in favor of reimbursement for this vaccine. 95% felt more comfortable offering vaccination to the target patient population and 62.9% offered it to them systematically. 85.7% estimated that the number of their vaccinations had increased, and 40.7% considered vaccination coverage sufficient. The patient population was rather favorable at 60.7%. 85% of doctors questioned were in favor of making it compulsory.

Discussion: Most physicians were satisfied with the reimbursement of Bexsero®. The favorable arguments were the severity of the illness and the after-effects. The obstacles to prescribing were the complexity of the vaccination schedule, and a non-obligatory nature of the vaccine which may lead to its effectiveness being underestimated.

Conclusion: Our study showed that the reimbursement of Bexsero® had a positive impact on its prescription among these doctors but vaccination coverage is not yet optimal, undoubtedly linked to the recent nature of the reimbursement.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, vaccination, preventive medicine, purpura fulminans, general practitioner