

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESES 2022/TOU3/2010

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

ROPITEAU Marie

LA VACCINATION ANTI MENINGOCOQUE B : UNE FUTURE OBLIGATION
VACCINALE ?

Date de soutenance :
Vendredi 18 mars 2022

Directeur de thèse : Mme COUDERC Bettina

JURY

Président : Mme COSTE, Agnès
1^{er} assesseur : Mme CHAPUY-REGAUD, Sabine
2^{ème} assesseur : Mme NEDELEC, Catherine
3^{ème} assesseur : Mme COUDERC, Bettina

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAÈVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

Aux membres du jury :

Madame Bettina COUDERC, je tiens à vous remercier pour avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de ma thèse et de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité ainsi que pour votre aide précieuse.

Madame Agnès COSTE, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et surtout pour votre réactivité.

Madame Sabine CHAPUY-REGAUD, je vous remercie d'avoir répondu présente pour faire partie de ce jury de thèse.

Madame Catherine NEDELEC, je tiens à vous remercier pour votre implication au cours de mon stage de 6^{ème} année, et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces dernières années à la Pharmacie Arc-en-ciel. Merci pour votre bienveillance, vos conseils et votre disponibilité.

A ma famille :

Tout d'abord à mes parents,

Je vous remercie pour votre présence et votre soutien sans faille tout au long de mes études et de ma vie. Merci pour tout, je ne serais pas là aujourd'hui sans vous ; je vous aime.

A mon frère Victor et ma sœur Louise,

Merci pour tous les bons moments, les fous rires et les chamailleries partagées.

A toute ma famille,

Mes grands-parents, mon oncle, ma tante et mes cousines.

A toute l'équipe de la pharmacie Arc-en-ciel : Cathy, Sabine, Hélène, Sandra, Valérie, Sandrine et Cassandra,

Merci de m'avoir intégrée dans votre équipe ; ça a été un plaisir de travailler auprès de vous ces dernières années.

A mes amis :

Aux filles du lycée : Typhaine, Alexandra, Maurane et Solène,

Merci pour tous ces beaux moments partagés autour d'un bon repas, d'un verre, d'une session masque pour cheveux ou d'une session potins.

A mes amies de pharma : Agathe, Chloé et Julie,

Merci pour tous les merveilleux moments que l'on a passés à la fac, grâce à vous ces années sont passées à une vitesse folle. Mais surtout merci pour tous les moments partagés en dehors de la fac : week-ends de folie, vacances, soirées, randonnées, restaurants, longues discussions, la liste est longue et j'espère qu'elle va encore s'allonger ! Je vous aime les girls.

Et pour finir,

Merci à tous ceux qui sont présents aujourd'hui, je vous remercie d'être là pour moi en ce jour tant attendu.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
1. LE MENINGOCOQUE	13
1.1. NEISSERIA MENINGITIDIS	13
1.1.1. <i>Caractéristiques biologiques et microbiologiques</i>	13
1.1.2. <i>Facteurs de virulence</i>	13
1.1.3. <i>Typage et classification</i>	17
1.1.4. <i>Le portage</i>	18
1.2. INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE (IIM)	21
1.2.1. <i>Transmission</i>	21
1.2.2. <i>Facteurs favorisants</i>	22
1.2.3. <i>Symptômes</i>	24
1.2.4. <i>Séquelles et complications</i>	27
1.2.5. <i>Diagnostic</i>	28
1.2.6. <i>Traitements</i>	31
1.2.7. <i>Prophylaxie</i>	32
1.3. ÉPIDEMIOLOGIE DU MENINGOCOQUE	34
1.3.1. <i>France</i>	34
1.3.2. <i>Europe</i>	38
1.3.3. <i>Monde</i>	40
2. LA VACCINATION	42
2.1. PRINCIPE DE LA VACCINATION	42
2.2. ENJEUX DE LA VACCINATION	43
2.3. LES DIFFERENTS VACCINS	44
2.4. LES VACCINS CONTRE LE MENINGOCOQUE	45
2.4.1. <i>Les vaccins non conjugués</i>	45
2.4.2. <i>Les vaccins conjugués</i>	45
2.5. LA VACCINATION ANTI MENINGOCOQUE B	48
2.5.1. <i>Les problèmes rencontrés</i>	48

2.5.2.	<i>Vésicules de Membrane Extracellulaire « Outer Membrane Vesicles » (OMV)</i>	48
2.5.3.	<i>La vaccinologie inverse « reverse vaccinology »</i>	50
2.6.	BEXSERO® (4CMENB)	56
2.6.1.	<i>Développement clinique</i>	56
2.6.2.	<i>AMM</i>	64
2.7.	TRUMENBA®	66
3.	LA VACCINATION ANTI MENINGOCOQUE B POURRAIT-ELLE DEVENIR OBLIGATOIRE ?	67
3.1.	POLITIQUE VACCINALE EN FRANCE	67
3.2.	LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOQUE B DANS LES AUTRES PAYS	69
3.3.	CAS DU MENINGOCOQUE C : IMPACT DE LA VACCINATION EN FRANCE	70
3.4.	AVIS DES PROFESSIONNELS SUR LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOQUE B EN FRANCE	71
3.5.	ÉVALUATION DU RAPPORT COUT-EFFICACITE	72
3.6.	HISTORIQUE DES DECISIONS CONCERNANT BEXSERO EN FRANCE	73
3.6.1.	<i>Avis HCSP du 25 octobre 2013</i>	73
3.6.2.	<i>Avis de la CT du 25 juin 2014</i>	75
3.6.3.	<i>Modification d'AMM en juillet 2018</i>	75
3.6.4.	<i>Avis HAS du 3 juin 2021</i>	75
3.6.5.	<i>Avis de la CT du 7 juillet 2021</i>	77
	CONCLUSION	78
	SERMENT DE GALIEN	79
	BIBLIOGRAPHIE	80

Liste des figures

Figure 1 : Vue en coupe du méningocoque.

Figure 2 : Colonisation de *Neisseria meningitidis* dans le nasopharynx et entrée dans la circulation sanguine et le liquide cérébro-spinal.

Figure 3 : Pétéchies ne s'effaçant pas à la vitropression.

Figure 4 : Lésions hémorragiques purpuriques.

Figure 5 : Purpura fulminans.

Figure 6 : Hémorragie intra oculaire au cours d'une septicémie fulminante à méningocoque.

Figure 7 : Schéma d'une ponction lombaire.

Figure 8 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé de la sous-notification en France métropolitaine entre 1985 et 2019.

Figure 9 : Taux de déclaration des IIM par âge en France métropolitaine en 2019.

Figure 10 : Taux de déclaration des IIM liées aux principaux sérogroupes entre 2000 et 2019, sur la France entière.

Figure 11 : Répartition des différents sérogroupes en France en 2016, 2017, 2018 et 2019.

Figure 12 : Proportion de cas par séro groupe et par classe d'âge en 2019, France entière.

Figure 13 : Répartition des sérogroupes parmi les cas d'IMM en Europe en 2017.

Figure 14 : La ceinture de la méningite en Afrique.

Figure 15 : Mécanisme de l'immunité de groupe.

Figure 16 : Processus de vaccinologie inverse appliqué au méningocoque B.

Figure 17 : Vaccinologie inverse appliquée au méningocoque B

Figure 18 : Composants du vaccin 4CMenB

Figure 19 : Pourcentage d'isolats couverts et nombre d'antigènes par pays prédits par MATS.

Figure 20 : Nombre d'isolats prédits couverts par antigène individuel et par pays.

Figure 21 : Calendrier vaccinal 2021 en France

Figure 22 : Proportion de cas par séro groupe et par classe d'âge en 2018.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison du LCS.

Tableau 2 : Antibiotiques utilisés dans le traitement d'une IIM.

Tableau 3 : Antibiotiques recommandés en prophylaxie d'une IIM.

Tableau 4 : Schémas vaccinaux et posologie de Bexsero.

Tableau 5 : Proportion de personnes vaccinées contre le méningocoque C en fonction de l'âge et des années.

Liste des abréviations

4CMenB = Bexsero

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ADN = Acide désoxyribonucléique

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN = Acide ribonucléique

ARS = Agence Régionale de Santé

ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu

CC = Complexes clonaux

CDC = Center for Disease Control and Prevention

CEACAM = Carcinoembryonic Antigen cell adhesion molecule

CNR = Centre National de Référence

CNRMHi = Centre National de Référence des Méningocoques et Haemophilus influenzae

COVID-19 = Coronavirus 2019

CT = Commission de la transparence

ECDC = European Centre for disease prevention and control

ELISA = Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

FDA = Food and Drug Administration

FH = Facteur H

fHbp = protéine de liaison au facteur H

GNA = Genome derived Neisseria antigen

GST = Glutathion S transferase

HAS = Haute Autorité de Santé

HCSP = Haut Comité de Santé Publique

IgA = Immunoglobuline de type A

IIM = Infection Invasive à Méningocoque

InVS = Institut National de Veille Sanitaire

LCS = Liquide Cérébro-Spinal

LOS ou LPS = LipoOligosaccharide/LipoPolysaccharide

LCR = Liquide Céphalo-Rachidien

MATS = système de typage des antigènes méningococciques

MLST = Multi Locus Sequence Typing

MVP = Projet Vaccins Méningite

NA = Neuraminidase

NadA = adhésine de neisseria

NCAM1 = molécule d'adhésion des cellules neuronales fœtales humaines

Neu5ac = acide N-acétylneuraminique

NHBA = Antigène de liaison à l'héparine de Neisseria

NO = Monoxyde d'azote

Opa et Opc = Protéines d'opacité

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

OMV = Outer Membrane Vesicle

PACA = Provence-Alpes-Côte d'Azur

PBT = positive bactericidal threshold

PCR = Polymerase Chain Reaction

PL = Ponction Lombar

Por = Porine

R0 = Taux de reproduction

ROS = reactive Oxygen Species

RP = Relative potency

SBA = test d'activité bactéricide sérique

SMR = Service Médical Rendu

TLR = Toll-Like Recepteur

Introduction

Les premières découvertes de la vaccination remontent à 1796, lorsqu'un médecin anglais, Edward Jenner, a inoculé à un jeune garçon du pus prélevé sur une personne atteinte de la vaccine (variole des vaches), ce qui a permis d'obtenir une protection contre la variole : une maladie dévastatrice à cette époque.

A la suite de ces découvertes, un siècle plus tard, Louis Pasteur a mis en évidence le fait que les maladies infectieuses étaient causées par des microorganismes. A l'aide de procédés physico-chimiques, il a réussi à atténuer ces microorganismes. En 1881, le premier vaccin a été utilisé pour immuniser des moutons contre le charbon. Le premier vaccin humain a été utilisé en 1885 pour immuniser contre la rage un jeune garçon mordu par un chien.

Depuis ce premier vaccin, de nombreuses technologies et innovations ont été développées. Aujourd'hui, la vaccination fait partie des interventions médicales les plus efficaces ; elle permet chaque année la prévention de 6 millions de morts (1).

Les infections à méningocoque font parties des maladies qui présentent un taux de mortalité élevé malgré l'existence de vaccins préventifs.

Dans une première partie, nous verrons les détails des infections invasives à méningocoque causées par une bactérie : *Neisseria meningitidis* ainsi que l'épidémiologie de cette maladie, notamment celle du sérotype B responsable de 50% des cas d'infections méningococciques au niveau mondial.

Ensuite, nous traiterons de la vaccination contre le méningocoque et notamment des problèmes rencontrés lors du développement d'un vaccin contre le sérotype B du méningocoque et les étapes de développement du vaccin Bexsero.

Pour finir, nous aborderons la politique vaccinale en France et dans les autres pays ainsi que les décisions et les différents avis concernant le vaccin contre le sérotype B Bexsero.

1. Le méningocoque

1.1. *Neisseria meningitidis*

1.1.1. Caractéristiques biologiques et microbiologiques

Le méningocoque est une bactérie appartenant au genre *Neisseria*. Parmi ces bactéries, seules deux espèces sont pathogènes pour l'homme, il s'agit de *Neisseria meningitidis* aussi appelé méningocoque et de *Neisseria gonorrhoeae* responsable de la gonococcie, la blennorragie et la gonorrhée. Les bactéries du genre *Neisseria* présentent des caractéristiques communes, ce sont des diplocoques à Gram négatif immobiles. *Neisseria meningitidis* a été isolée pour la première fois en 1887 par Weichselbaum et les premières descriptions de méningites avaient été décrites par Vieusseux en 1805.

Neisseria meningitidis est un pathogène obligatoire de l'homme, il n'y a pas de réservoir animal, l'homme est son unique réservoir.

Le méningocoque est un diplocoque à face aplatie, gram négatif, aérobie stricte, oxydase et catalase positives. Sa manipulation en laboratoire est précise. Entre autres, les conditions d'incubation sont strictes : 35-37°C, humidité et incubées en CO₂ car ce sont des bactéries fragiles et sensibles aux variations de température, elles sont inactivées par la chaleur humide et la chaleur sèche. Elles sont sensibles aux rayons ultra-violet et à de nombreux désinfectants. Elles sont donc cultivées sur des milieux de culture riches comme la gélose au sang cuit ou au chocolat (2).

1.1.2. Facteurs de virulence

La virulence du méningocoque va dépendre de l'expression capsulaire, de l'expression de différentes structures de surface et du génotype.

1.1.2.1. La capsule

La capsule du méningocoque va permettre de déterminer son sérotype. Il existe au moins 13 sérotypes identifiés dans le monde parmi lesquels 6 sont majoritaires et connus pour provoquer des épidémies. Il s'agit des sérotypes A, B, C, W135, X et Y. La proportion des différents sérotypes varie d'une région à l'autre du monde mais les 6 sérotypes majoritaires représentent plus de 99% des souches isolées. La capsule des bactéries joue un rôle essentiel dans la virulence de la bactérie en lui permettant notamment de résister à la phagocytose et d'échapper à la réaction médiée par le complément (3). Elle permet également d'inhiber l'adhésion cellulaire et la formation du biofilm (4). La capsule est polysaccharidique. La détermination du sérotype se fait par agglutination sur lame d'une culture sur Mueller-Hinton.

La composition de la capsule diffère entre les différents sérotypes : seuls les sérotypes B, C, Y et W135 sont composés d'acide sialique. La capsule des sérotypes B et C est composée d'homopolymères d'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac) liés en α 2-8 pour le sérotype B et α 2-9 pour le C. Celle des sérotypes Y et W135 est composée de répétitions disaccharidiques d'acide sialique, de D-glucose et de D-mannose. La capsule du sérotype A est composée de N-acétylmannosamine-6-phosphate et celle du sérotype de N-acétyl-D-glucosamine-6-phosphate (5).

L'acide N-acétylneuraminique est la forme la plus commune d'acide sialique chez l'homme, ainsi elle permet au méningocoque d'être moins visible par le système immunitaire de l'hôte par un phénomène de mimétisme moléculaire. De plus, pour le sérotype B l'homopolymère d'acide sialique lié (α 2-8) est identique à la molécule d'adhésion des cellules neuronales fœtales humaines (NCAM) ce qui est responsable de l'immunogénicité faible du sérotype B (3).

1.1.2.2. Le lipo-oligosaccharide

Le lipo-oligosaccharide (LOS) est l'endotoxine bactérienne. Il est différent de celui des entérobactéries ; il ne possède pas de chaînes latérales et se compose de lipides A et d'un core oligosaccharidique qui peut être sialylé (5).

Le LOS permet de définir différents immunotypes.

Il va jouer un rôle dans la signalisation inflammatoire via TLR4 avec une libération de chimiokines, de ROS et de NO. Il va également participer à l'adhérence et la colonisation. De plus, il joue un rôle majeur dans le choc septique et dans la septicémie fulminante en activant le système de coagulation et en diminuant le système fibrinolytique. En effet, il existe une corrélation directe entre la sévérité de l'IIM et le taux de LOS (3).

1.1.2.3. Le système de captation du fer

Le système de captation du fer va permettre au méningocoque d'acquérir du fer qui est un facteur de croissance indispensable à la colonisation et à l'adhésion (5). Il est composé de plusieurs protéines de liaison au fer : l'hémoglobine (HmbR), la transferrine (TbpA et TbpB), la lactoferrine (HbpA et HbpB) et le complexe hémoglobine-haptoglobine (HpnA et HpnB) (6).

1.1.2.4. Les molécules d'adhésion

Elles sont classées en deux catégories :

- Les adhésines majeures qui comprennent les pilis et les protéines d'opacité qui jouent un rôle important dans l'adhésion. Elles font parties des protéines de la membrane externe du méningocoque.
- Les adhésines mineures qui font partie des autotransporteurs, une classe de protéine sécrétées par les bactéries à gram négatif : l'adhésine de Neisseria (NadA), l'homologue A de Neisseria hia (NhhA ou Msf), la protéine d'adhésion et de pénétration (App), la protéase à sérine du méningocoque A (MspA) et l'IgA1 protéase (7).

Les pilis de type IV sont de longues fibres flexibles composées de sous-unités de piline qui s'étendent sur plusieurs milliers de nanomètres au-delà de la capsule. Ils jouent un rôle majeur dans l'adhésion car ils permettent d'initier la liaison aux cellules épithéliales, préférentiellement non ciliées du rhinopharynx. Ils participent également à la mobilité sur les cellules épithéliales,

à la formation de micro colonies et au passage à travers le mucus grâce au phénomène « *twitching motility* » ou « mobilité convulsive/saccadée » qui consiste en une extension et une rétractation des pili ce qui génère une force importante (3). Leur rôle a aussi été établi dans la liaison aux cellules endothéliales lors du passage de la barrière hémato-encéphalique au niveau des plexus choroïdes et des capillaires méningés (5).

Les protéines d'opacité, Opa et Opc vont jouer un rôle dans l'adhésion et l'invasion en se liant au domaine N-terminal du CEACAM (Molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcinoembryonnaire) (7). Opa est exprimée par les méningocoques et les gonocoques alors que Opc est exprimée uniquement par *Neisseria meningitidis* (3).

Parmi les protéines de la membrane externe, on retrouve les porines qui permettent le passage de nutriments hydrophiles : PorA qui est un composant majeur des vaccins à base de vésicules de membrane externe et PorB qui induit un influx de calcium, active TLR2 et induit l'apoptose (6).

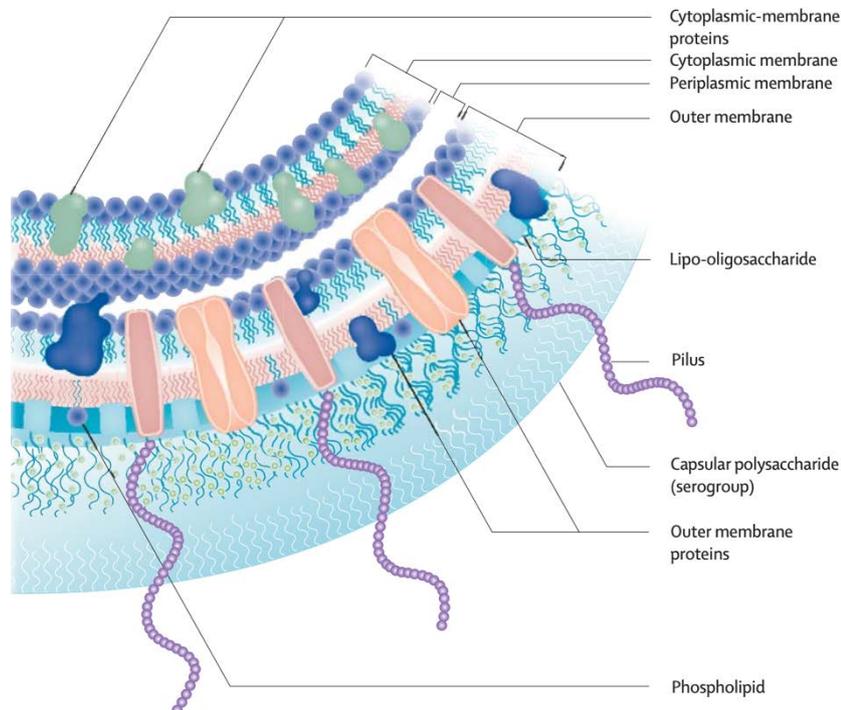


Figure 1 : Vue en coupe du méningocoque, d'après « Epidemic meningitis, meningococcaemia and N meningitis » par Stephens et al. (6)

1.1.3. Typage et classification

La détermination phénotypique est basée sur la reconnaissance immunologique par des anticorps de certaines structures de la surface bactérienne (5) :

- La capsule permet de déterminer le sérogroupe.
- Le LOS permet de déterminer l'immunotype.
- Les protéines de la membrane externe permettent la détermination d'un sérotype (PorB) et d'un sous-sérotype (PorA).

L'ensemble Séroroupe, Immunotype, Sérotype et Sous-sérotype détermine la formule antigénique de la souche.

Il existe également des techniques génétiques de typage moléculaire qui sont basées sur l'analyse du polymorphisme de plusieurs loci chromosomiques ; la technique de référence est le MLST (Multi Locus Sequence Typing), elle va permettre de déterminer des complexes clonaux (CC), qui sont des sous-groupes de souches différentes mais assez proches les unes des autres pour qu'on leur reconnaisse une origine commune. Ces techniques vont permettre une caractérisation épidémiologique beaucoup plus précise et plus discriminante des souches de méningocoque que la formule antigénique (5).

Les techniques sont basées sur la comparaison des séquences de 7 gènes domestiques codant pour des protéines impliquées dans des voies métaboliques majeures toujours présentes et qui ne sont donc pas soumises à la pression de sélection de l'environnement. Les différences de séquence dans ces gènes ne peuvent donc résulter que des altérations génétiques accumulées au cours des générations de bactéries.

Neisseria meningitidis présente une capacité de transformation avec la possibilité de réaliser des transferts horizontaux d'ADN par transformation et recombinaison avec des *Neisseria* commensales ou d'autres bactéries. Cette variabilité antigénique avec notamment des échanges capsulaires va permettre l'évolution du génome et favoriser l'adaptation avec l'émergence de nouveaux variants qui possèdent des modifications de leur virulence ou de leur transmissibilité.

Parmi les souches de portage, celles-ci appartiennent à des centaines de CC différents alors que les souches de patients atteints d'une IIM font partie d'un nombre très limité de CC, ce sont les souches invasives (5).

1.1.4. Le portage

Neisseria meningitidis est une bactérie strictement humaine, il n'existe pas de réservoir animal et elle ne survit pas dans l'environnement.

Cependant, elle est présente dans le nasopharynx de l'homme : entre 10% et 35% (8) de la population générale est porteuse asymptomatique de cet agent.

Les taux de porteurs sains peuvent être augmentés dans certains groupes d'âge ; notamment chez les adolescents et les jeunes adultes.

Selon Christensen et al. (9), en Europe la prévalence du portage chez les enfants serait de 4,5%. Elle atteindrait un pic de 23,7% chez les jeunes adultes de 19 ans et diminuerait à 7,8% chez les adultes de plus de 50 ans.

Cependant, la prévalence du portage nasopharyngé n'est pas corrélée avec le risque d'épidémie. Le portage dure habituellement de quelques jours à quelques mois.

Le taux de portage est aussi très largement impacté par tous les comportements sociaux qui impliquent une forte proximité, par exemple les dortoirs universitaires ou les casernes militaires.

Dans une étude de He et al. (10) réalisée en Chine portant sur des étudiants, il a été montré que le temps passé dans les salles de classe était un facteur de risque de portage ; moins les étudiants passaient de temps dans les classes, plus le taux de portage était bas. De plus, le taux de portage chez les élèves était plus haut chez les hommes que chez les femmes.

Lors du portage, il va y avoir une colonisation du nasopharynx. Cette colonisation est asymptomatique ou peut entraîner une pharyngite non spécifique. Cependant, le sujet va développer des anticorps spécifiques à la souche portée dans les 10 jours qui suivent l'installation au niveau du rhinopharynx. L'organisme va donc acquérir une protection durable et croisée envers les différentes souches de méningocoque rencontrées au cours des différents portages successifs (11).

Les nourrissons de moins de 6 mois sont encore protégés par les anticorps maternels et la majorité des adultes sont protégés contre les souches les plus fréquentes qu'ils ont rencontré et contre qui ils ont développé des anticorps. C'est un des facteurs qui peut expliquer le pic d'incidence des IIM observé chez les jeunes enfants et les jeunes adultes (12).

Les souches isolées des malades sont différentes de celles isolées des porteurs asymptomatiques.

Ainsi, le risque de développer une IIM existe surtout dans les 7 à 10 premiers jours après le début du portage d'une souche virulente quand les anticorps ne sont pas encore présents. Dans la majorité des cas, le sujet s'immunise en produisant des anticorps et devient porteur sain. Mais dans certaines conditions, après une période de portage nasopharyngé asymptomatique, la bactérie va disséminer à partir du nasopharynx et envahir le sang circulant (13), ce qui peut rapidement entraîner le développement de la maladie ainsi que des décès ou des atteintes irréversibles.

Cette invasion se déroule en plusieurs étapes (*cf figure 2*). Tout d'abord, le méningocoque va se lier aux cellules épithéliales non ciliées afin de coloniser l'épithélium notamment grâce aux pili de type IV. Il va ensuite se produire une internalisation et une translocation grâce à des vacuoles phagocytaires et donc un passage à travers les cellules. Une fois dans la circulation sanguine, il va y avoir une libération des endotoxines sous forme de vésicules formées de la membrane externe du méningocoque. Cette libération d'endotoxines, de composants cellulaires et capsulaires va entraîner la production de cytokines. De plus, *Neisseria meningitidis* peut franchir la barrière hémato-encéphalique au niveau des plexus choroïdes grâce aux pilis de types IV qui permettent l'adhésion aux cellules endothéliales et à l'IgA protéase qui permet la transcytose (13) (5). Afin de survivre dans le sang et de se propager cette bactérie va utiliser différentes stratégies pour échapper au contrôle du système immunitaire et s'adapter à l'environnement.

Ainsi, le facteur de risque de développement d'une IIM n'est pas lié au statut de porteur mais plutôt à l'acquisition récente du portage (12).

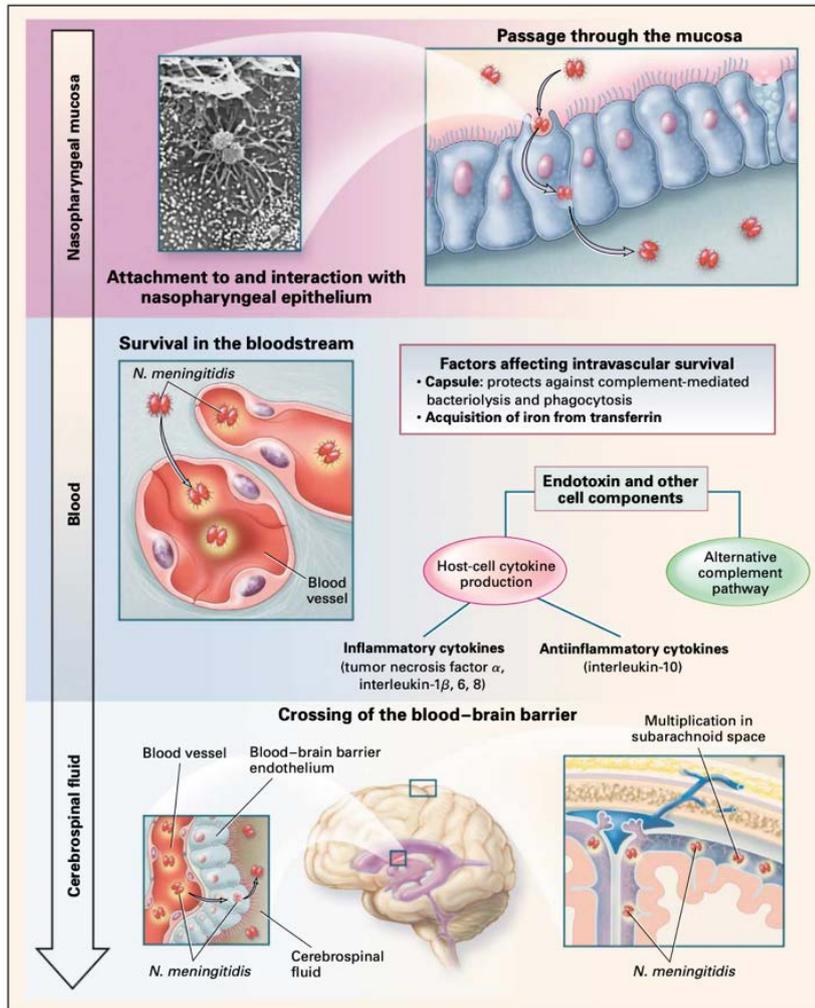


Figure 2 : Colonisation de *Neisseria meningitidis* dans le nasopharynx et entrée dans la circulation sanguine et le liquide cérébro-spinal, d'après « Meningococcal Disease » par Rosenstein et al. (2).

1.2. Infection Invasive à Méningocoque (IIM)

Une infection invasive à méningocoque est caractérisée par la présence du méningocoque *Neisseria meningitidis* dans un compartiment habituellement stérile, par exemple le sang ou le LCS.

C'est une maladie à déclaration obligatoire comme 36 autres maladies en France, 2021. (14) Il faut remplir le formulaire de notification disponible sur le site de Santé Publique France et l'adresser à l'agence régionale de santé (ARS) qui la transmettra ensuite à l'institut national de veille sanitaire (InVs). Il faudra ensuite envoyer un échantillon de la souche au Centre National de Référence (CNR) des méningocoques pour qu'ils effectuent un typage complet.

1.2.1. Transmission

Le méningocoque se transmet par voie aérienne, sous forme de gouttelettes ou par contact direct avec les sécrétions respiratoires.

Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : la transmission nécessite un contact de moins d'un mètre (c'est la distance que peuvent parcourir les gouttelettes de 10µm avant de s'évaporer), en face à face (15). Le risque est augmenté en cas de contacts proches et répétés, notamment dans un contexte familial.

La période d'incubation varie entre 1 et 14 jours mais dure le plus souvent moins de deux jours (16).

La période de contagiosité débute 7 jours avant le début de la maladie. Cependant, comme il est difficile d'estimer le début de l'IIM, surtout du fait de l'association fréquente à une infection virale dans les jours précédents, on considère donc que la période de contagiosité s'étale de 10 jours avant l'hospitalisation jusqu'à la première dose d'antibiothérapie parentérale efficace (15).

1.2.2. Facteurs favorisants

Il y a différents types de facteurs qui peuvent influencer la contamination par le méningocoque : Des facteurs liés à l'hôte, à la bactérie, des facteurs environnementaux, démographiques, et socio-économiques.

1.2.2.1. Les facteurs liés à l'hôte

L'âge est un facteur favorisant car le risque d'atteinte est augmenté aux âges extrêmes de la vie. En effet, chez les enfants de moins de 5 ans, le système immunitaire n'est pas encore mature ce qui les expose à des risques plus importants d'infection. Chez les nourrissons et les très jeunes enfants, la disparition des anticorps acquis par leur mère augmente encore plus le risque (6).

De même chez les personnes âgées, avec un phénomène appelé immunosénescence qui se traduit par un vieillissement du système immunitaire, il est observé une susceptibilité accrue aux infections, une diminution de l'efficacité vaccinale et un risque augmenté de développer des pathologies comme les cancers ou les maladies auto-immunes.

Chez les jeunes entre 15 et 25 ans, du fait d'une promiscuité importante, ils sont également plus à risque de développer une infection invasive à méningocoque.

Les facteurs dus à une immunodépression du système immunitaire : une asplénie, un traitement immunosuppresseur, des déficits immunitaires congénitaux ou acquis peuvent être également impliqués (17).

Les facteurs liés à une fragilité des muqueuses respiratoires par le tabac, les polluants atmosphériques ou par une infection préalable notamment par le virus de la grippe ont été mis en cause (18). En effet, de nombreuses études ont évoqué une association entre la survenue d'épidémies d'infections respiratoires virales et la survenue de méningococcies. Le pic d'incidence de la grippe et du méningocoque est hivernal ; le pic d'IMM suit celui du virus grippal influenza A après un délai d'une à deux semaines. Ce sont les enfants de moins de 5 ans qui sont la population majoritairement atteinte par les deux infections : le nombre d'IMM augmente à la suite d'un épisode grippal mais le taux de porteurs asymptomatiques n'augmente pas.

A la suite d'une infection par le virus de la grippe, différentes altérations de l'épithélium respiratoire ont été observées, notamment une paralysie ciliaire, une hyperplasie de l'épithélium sécrétoire, l'expression de néo récepteurs sur les cellules épithéliales facilitant l'adhésion des bactéries ainsi que l'induction d'une apoptose des macrophages qui est un effet cytopathogène connu du virus de la grippe.

De plus, il a été démontré que l'adhésion de *N. meningitidis* aux cellules épithéliales était augmentée par une infection grippale grâce à la neuraminidase (NA) qui facilite l'adhésion du méningocoque aux cellules épithéliales infectées par le virus de la grippe (19). En effet, le processus d'adhésion entre la bactérie et les cellules épithéliales est suivi d'une diminution de l'expression de la capsule bactérienne. Dans l'étude de Rameix-Welti et al., il a été démontré que l'interaction directe entre la Neuraminidase du virus de la grippe influenzae A et la capsule bactérienne de *Neisseria meningitidis* améliorait l'adhésion aux cellules épithéliales par un clivage des polysaccharides capsulaires contenant de l'acide sialique.

1.2.2.2. Les autres facteurs

Les facteurs liés à la bactérie sont fonction de la virulence de la souche, notamment la capsule et les structures exprimées à la surface comme les pilis et le LOS. *Cf 1.1.2*

Au niveau environnemental, les facteurs climatiques peuvent jouer un rôle dans la recrudescence saisonnière de la méningite à méningocoque. Dans le Sahara, la sécheresse et les vents de sable renforcent l'infection et les épidémies diminuent avec le début des pluies. (5) En effet, le faible taux d'humidité, l'assèchement des muqueuses nasales et le traumatisme induit par les poussières sont des facteurs favorisant l'infection (6). De plus, certaines conditions climatiques défavorables peuvent inciter les gens à s'entasser dans des habitations mal ventilées et favorisent la propagation des méningocoques.

Au niveau démographique, les voyages et les migrations vont faciliter la circulation de souches virulentes d'un pays à un autre.

Au niveau socio-économique : la pauvreté, les conditions de vie et la surpopulation des habitations sont associées à une incidence plus élevée de méningococcies (20), tout comme la promiscuité.

1.2.3. Symptômes

Les infections invasives à méningocoque peuvent se manifester de plusieurs façons : elles peuvent entraîner des méningites, des septicémies, ou parfois les deux simultanément.

Les méningites sont des infections des enveloppes qui entourent l'encéphale et la moelle épinière. Les méningococcémies ou bactériémies aiguës à méningocoque sont caractérisées par le passage du germe au niveau systémique ce qui va entraîner une infection généralisée. Dans 40% des cas, la méningococcémie se complique d'un purpura fulminans.

La méningite est caractérisée par un début brutal. Les symptômes les plus communs sont de la fièvre, des nausées, des vomissements, des maux de tête intenses, une photophobie, une diminution du niveau de conscience et une raideur de la nuque.

Néanmoins, dans la majorité des cas, elle commence avec des signes non spécifiques comme de la fièvre avec des frissons, des courbatures, des nausées et des vomissements. C'est seulement un peu plus tard qu'apparaissent les signes plus spécifiques d'une infection à méningocoque comme les maux de tête, une raideur de la nuque, une photophobie et une altération de l'état de conscience. Pourtant, la triade de symptômes (raideur de la nuque, fièvre, altération de la conscience) n'est présente que chez seulement 27% des patients. (21)

D'après une étude de Van De Beek et al. (22), la prévalence de la triade classique (fièvre, raideur de la nuque et altération de l'état de conscience) est faible parmi les adultes lors d'une méningite, mais presque tous les patients présentent au moins deux des quatre symptômes suivants : maux de tête, fièvre, raideur de la nuque, altération de la conscience. Un tiers des patients est atteint d'un déficit neurologique focal à l'admission.

Une augmentation de la pression intracrânienne est la conséquence de l'inflammation des méninges ce qui peut entraîner un œdème cérébral. Les signes d'une pression intracrânienne élevée sont une diminution du niveau de conscience, des signes neurologiques focaux (pupilles asymétriques, dilatées et non réactives) et un œdème papillaire (23).

De même, dans 40 à 70% des cas, les patients atteints d'une IIM vont présenter des signes non spécifiques puis ils vont progresser vers un état septique avec des signes d'insuffisance circulatoire, de choc, et des rash purpuriques ou des pétéchies. (23)

Dans le cas d'une septicémie à méningocoque, qui est une forme plus rare mais plus grave, il y a une dissémination de la bactérie dans l'ensemble de l'organisme : ce qui entraîne une infection généralisée au niveau du sang et des organes. Dans cette forme, l'état de santé peut se dégrader rapidement avec un état de choc et l'apparition de taches hémorragiques rouges/violacées ou purpura.

Le choc est une caractéristique d'une septicémie à méningocoque. Son origine est multifactorielle. Le choc se produit car la perfusion des organes vitaux comme le cœur et le cerveau est maintenue au dépend d'autres organes moins vitaux comme la peau, les reins, l'intestin. Il se produit alors une vasoconstriction qui réduit le flux sanguin en périphérie et au niveau de certains organes. Les patients peuvent alors avoir les extrémités froides, une oligurie mais le plus souvent la perfusion cérébrale est maintenue jusqu'à ce que le choc soit trop avancé.

Le choc septique peut également induire une altération de la fonction myocardique : l'hypovolémie causée par le choc entraîne un défaut de remplissage et des modifications métaboliques (hypoxie, acidose, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hypoglycémie) ce qui modifie la contraction du myocarde.

La présence d'un rash hémorragique ne disparaissant pas à la vitro pression est un signe pathognomonique d'une IIM et reflète une coagulopathie. Les pétéchies et le purpura peuvent apparaître sur n'importe quelle zone du corps, y compris les muqueuses et la sclérotique mais les membres sont la localisation la plus courante. Les lésions hémorragiques sont plus difficiles à voir sur les peaux foncées (6). *Cf figure 3, 4, 6*

D'après E. Pilly (24), le purpura fulminans est un purpura vasculaire dont les éléments s'étendent rapidement (quelques minutes voire quelques heures) en taille et en nombre, avec par définition au moins un élément nécrotique ou échyмотique supérieur à 3 mm de diamètre, souvent associé à un sepsis ou un choc septique. *Cf figure 5*

L'association d'un état de choc (diminution de la tension artérielle) et d'un purpura évoque une méningococcémie fulminante qui est la forme la plus sévère et la plus létale. (20)

Néanmoins, ce rash hémorragique bien que pathognomonique de l'IIM, peut ne pas être présent tant que la maladie n'est pas à un stade avancé ou être totalement absent dans certains cas d'IIM. (23)



Figure 3 : Pétéchies ne s’effaçant pas à la vitropression, D’après « Epidemic meningitidis » par Stephens en al. (1)



Figure 4 : Lésions hémorragiques purpuriques, D’après « Epidemic meningitidis » par Stephens en al. (1)



Figure 5 : Purpura fulminans, D’après « Epidemic meningitidis » par Stephens en al. (1)



Figure 6 : Hémorragie intra oculaire au cours d’une septicémie fulminante à méningocoque, D’après « Epidemic meningitidis » par Stephens en al. (1)

La présentation clinique des infections invasives à méningocoque peut varier en fonction de l’âge. Chez les enfants, les signes cliniques sont souvent non spécifiques ce qui peut conduire à un retard de diagnostic.

En particulier chez les nourrissons de moins d’un an, les signes cliniques peuvent être encore plus difficiles à reconnaître : irritabilité, cris, refus de nourriture, vomissement, hypotonie. De plus, la raideur de la nuque est très rare chez les enfants de moins de deux ans (16). Cependant, un bombement de la fontanelle peut être observé chez les enfants de moins de 18 mois (25). Ainsi, du fait de signes non spécifiques, les enfants sont souvent mal diagnostiqués initialement, or les enfants présentent une progression plus rapide de la maladie par rapport aux adultes.

Selon une étude de Thompson et al. (26), la majorité des enfants atteints par le méningocoque présentaient des symptômes non spécifiques comme des nausées, des vomissements, de la somnolence, une perte d’appétit, de l’irritabilité dès les 4-6 premières heures de la maladie mais étaient proches de la mort au bout de 24h.

De plus, 72% des enfants présentaient des signes d'un début de sepsis : des douleurs au niveau des jambes, des mains et des pieds froids ainsi qu'une couleur anormale de la peau au bout de 8h alors qu'ils étaient hospitalisés au bout de 19h en moyenne.

Chez les enfants, la présence d'extrémités froides ou des douleurs au niveau des membres peuvent être une conséquence d'une vasoconstriction périphérique ; ce sont des éléments prédictifs d'un mauvais pronostic car ce sont des signes précoces de troubles cardiovasculaires ou de choc. En effet, chez les enfants en situation d'hypovolémie, la fréquence cardiaque et la pression artérielle peuvent être maintenues longtemps à des valeurs normales malgré une importante déplétion volémique (27).

C'est pourquoi il est important de mieux reconnaître les premiers signes du sepsis afin d'accélérer la prise en charge. En effet, le choc septique est plus commun chez les enfants et progresse plus rapidement ce qui peut entraîner une défaillance multi-viscérale et un décès dans les 24h (16).

D'autres formes avec des localisations extra-méningées peuvent être observées comme des arthrites, péricardites, myocardites, pneumonies mais celles-ci sont extrêmement rares (28).

1.2.4. Séquelles et complications

Les infections invasives à méningocoque sont des affections qui entraînent un taux de complications important, avec un taux d'environ 20% de séquelles irréversibles, notamment chez les enfants.

Selon une étude de cohorte, réalisée en Angleterre entre 1999 et 2002 par Borg et al., 58% des adolescents avaient des séquelles physiques majeures. De plus, les survivants de cette pathologie avaient des syndromes dépressifs, une fatigue profonde, une diminution de leur qualité de vie et de leur niveau d'éducation en comparaison avec les sujets contrôles. Les résultats de cette étude sont basés sur les réponses de 101 adolescents entre 15 et 19 ans, 18 à 36 mois après une infection invasive à méningocoque (29)

Une seconde étude de cohorte a été réalisée entre 2002 et 2011 au Canada par Sadarangani et al. (30) portant sur 868 personnes (52% adultes et 48% enfants) ayant contracté une IIM sur la période de l'étude. Il y a eu 73 décès (8,4%) avec un taux plus bas chez les enfants (4,1%) que

chez les adultes (12%). La majorité des décès se sont produits au début de l'hospitalisation (dans les 3 jours). Cependant, 21% des enfants présentaient au moins une complication et seulement 15% des adultes. Les taux de décès les plus élevés étaient chez les adultes de plus de 60 ans et les taux de complications les plus hauts ont été retrouvés chez les enfants de moins de 5 ans. Chez les enfants, les complications neurologiques (perte d'audition, déficit moteur, convulsions, trouble visuel, déficit cognitif) étaient légèrement plus élevées que les complications non neurologiques (cicatrices cutanées, amputation, dysfonction rénale, problèmes articulaires) ; chez les adultes les deux étaient similaires. Parmi les cas observés dans cette étude, la majorité était due au méningocoque B mais les plus mauvais pronostics étaient associés au méningocoque C. Le facteur de risque principal de décès identifié dans cette étude est le choc, caractérisé par une hypo perfusion, une hypotension et une tachycardie.

Selon Wang et al. (31) tous les enfants de moins d'un an, avec un antécédent de prématurité qui ont développé une IIM ont ensuite conservé des séquelles.

1.2.5. Diagnostic

La ponction lombaire, avec un examen du LCS, est nécessaire afin de confirmer le diagnostic de méningite, de mettre en évidence le méningocoque et d'exclure les autres agents étiologiques comme le pneumocoque ou *H. influenzae*.

La ponction lombaire consiste à prélever du liquide céphalo-rachidien entre deux vertèbres lombaires après une anesthésie locale. *Cf figure 7*

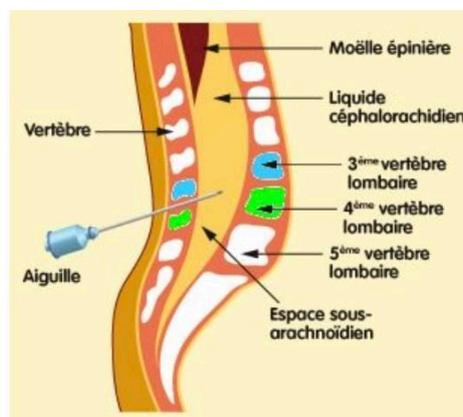


Figure 7 : Schéma d'une ponction lombaire, d'après le site microbiologie médicale (32)

Cette ponction lombaire doit être réalisée le plus rapidement possible dès qu'une méningite est suspectée et avant la mise en place des antibiotiques, sauf en cas de purpura fulminans.

Les contre-indications à la PL sont : une anomalie de l'hémostase connue, une instabilité hémodynamique, un signe d'engagement cérébral ou une crise convulsive (24).

Analyse du Liquide Cérébro Spinal (LCS) anciennement appelé Liquide Cérébro Rachidien (LCR) : Cf Tableau 1

- *Aspect macroscopique* : LCS trouble ou purulent (aspect normal « eau de roche »).
- *Analyse cytologique* :
 - Hyperleucocytose : $> 20/mm^3$ et en général $> 1000/mm^3$ avec une prévalence de polynucléaires neutrophiles (PNN) à plus de 50%.
- *Analyse biochimique* :
 - Hyper-Protéïnorachie $> 1g/L$.
 - Hypo-Glycorachie $< 40\%$ de la glycémie.
 - Lactates augmentés.
- *Analyse microbiologique ou bactériologique* :
 - Examen direct avec coloration de gram : Diplocoques gram négatifs.
 - Mise en culture : sur un milieu approprié comme Mueller- Hinton ou la gélose chocolat, puis on réalise l'identification du sérotype de *N. meningitidis* (20).
 - Antibiogramme pour analyser la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.
- *Analyses complémentaires* : PCR (polymerase chain reaction), qui permet une meilleure identification, notamment en cas d'administration d'antibiotiques avant la PL ce qui réduit la sensibilité des examens (16).

LCS Normal	LCS en cas de méningite bactérienne
Aspect clair (eau de roche)	Aspect trouble à l'œil nu, purulent
Leucocytes < 5/mm ³ <ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytes 60-70% - Monocytes 30-50% - Pas de PNN 	Leucocytes > 20/mm ³ Et en général > 1000/mm ³ <ul style="list-style-type: none"> - PNN > 50%
Glycorachie > 50-60% de la glycémie	Glycorachie < 40% de la glycémie
Protéïnorachie < 0,4 g/L	Protéïnorachie > 1g/L
Lactatorachie < 3,2 mmol/L	Lactatorachie > 3,2 mmol/L

Tableau 1 : Comparaison du LCS, d'après E. Pilly 2018 Maladies infectieuses et tropicales
(24)

Les critères de notification d'une infection invasive à méningocoque selon la fiche de notification de maladie obligatoire disponible sur Santé Publique France sont : (14)

- Isolement bactériologique ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique ou liquide de la chambre antérieure de l'œil) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCR.
- LCS évocateur de méningite bactérienne purulente et présence d'éléments cutanés purpuriques.
- Présence d'un *purpura fulminans*, c'est-à-dire d'un purpura extensif qui s'étend rapidement, associé à un syndrome infectieux sévère.

1.2.6. Traitements

Les méningococcies, qu'il s'agisse de méningite ou de septicémie, sont potentiellement fatales, et doivent toujours être considérées comme des urgences médicales.

Le traitement antibiotique est essentiel, il doit être administré le plus rapidement possible, sans attendre les résultats de la ponction lombaire.

De nombreux antibiotiques sont actifs *in vitro* sur le méningocoque, mais le choix des antibiotiques utilisés va se baser sur leur capacité à pénétrer dans le LCS. Les antibiotiques de choix sont donc la pénicilline ou l'ampicilline parentérale, le chloramphénicol ainsi que les céphalosporines de 3^{ème} génération comme la Ceftriaxone et la Céfotaxime mais qui sont plus onéreuses. La voie intraveineuse est recommandée et la durée du traitement est habituellement de 7 jours (20). *Cf Tableau 2*

Dans la plupart des cas, une céphalosporine de 3^{ème} génération par voie parentérale est utilisée en première intention, à une dose de 100mg/kg/j ; si ces antibiotiques ne sont pas disponibles, on utilisera alors une pénicille par voie intraveineuse (16).

Le traitement antibiotique doit être combiné à un traitement symptomatique qui consiste en des antipyrétiques, des antalgiques, une correction des troubles hydro-électrolytiques, une réhydratation en cas de choc, et un traitement antiépileptique si besoin (33).

Dans le cas des méningococcies avec un sepsis fulminant, une grande partie des patients nécessite une dialyse (6).

Les corticostéroïdes, par exemple la dexaméthasone peuvent être indiqués en début de traitement d'une méningite bactérienne ; en effet dans une étude ils ont été associés à une diminution des séquelles neurologiques, notamment la perte d'audition (34).

En cas de résultats microbiologiques non disponibles, le traitement probabiliste est une céphalosporine de 3^{ème} génération pendant 7 jours car une résistance aux pénicillines est possible (23).

Antibiotic	Total daily dose	
	Children >1 month	Adults
Penicillin G	4 × 10 ⁶ units, q 4 hours	4 × 10 ⁶ units, q 4 hours
Ceftriaxone	50 mg/kg, q 12 hours	2 g, q 12 hours
Cefotaxime	50 mg/kg, q 6 hours	2 g, q 4–6 hours
Ceftazidime	50 mg/kg, q 8 hours	2 g, q 8 hours
Cefepime	2 g, q 12 hours	2 g, q 8–12 hours
Ampicillin	75 mg/kg, q 6 hours	2–3 g, q 4 hours
Nafcillin and oxacillin	50 mg/kg, q 6 hours	2 g, q 4 hours
Vancomycin	15 mg/kg, q 6 hours	10–15 mg/kg, q 8 hours
Gentamicin and tobramycin	2.5 mg/kg, q 8 hours	2 mg/kg, q 8 hours
Amikacin	10 mg/kg, q 8 hours	7.5 mg/kg, q 8 hours
Rifampin	6.7 mg/kg, q 8 hours	600 mg, q 24 hours
Meropenem ^{a,b}	40 mg/kg, q 8 hours	2 g, q 8 hours
Chloramphenicol ^b	50 mg/kg, qid 4 hours	50 mg/kg, qid 4 hours

q = every; qid = every day.

^a Use restricted to >3 months of age.

^b Use in the case of penicillin allergy.

Tableau 2 : Antibiotiques utilisés dans le traitement d'une IIM, d'après « Treatment of meningococcal disease'' par Simon Nadel (23)

1.2.7. Prophylaxie

Toutes les personnes ayant été en contact proche ; exposées directement aux sécrétions rhinopharyngées de la personne ayant développé une IIM au cours des 10 jours précédant l'hospitalisation du malade, doivent recevoir un traitement de prophylaxie. Le but est de prévenir les cas secondaires.

La fréquence de la méningococcie est 100 fois plus élevée chez les contacts familiaux que dans la population générale (6).

L'antibioprofylaxie doit être réalisée le plus rapidement possible, idéalement dans les 24-48h suivant le diagnostic. Celle-ci n'a plus aucun intérêt au-delà de 10 jours après le dernier contact avec la personne atteinte.

Parmi les antibiotiques utilisables en chimio prophylaxie, le plus recommandé est la Rifampicine administrée à une dose de 600mg, deux fois par jour pendant 2 jours, la Ciprofloxacine en dose orale unique de 500mg et la Ceftriaxone en injection intra musculaire unique de 250mg. Attention cependant à l'utilisation de la Rifampicine qui doit être évitée chez

les femmes enceintes, les femmes qui prennent une contraception orale et les patients sous traitement anticoagulant du fait du risque d'interaction médicamenteuse causé par l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine (23). Cf Tableau 3

La vaccination peut être recommandée en complément de l'antibiothérapie pour les personnes qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du malade. Elle est recommandée actuellement dans un délai de 10 jours après le dernier contact et uniquement avec un vaccin conjugué C ou un vaccin conjugué tétravalent ACYW en fonction de la souche responsable du cas. Actuellement le vaccin Bexsero qui couvre le séro groupe B n'est pas recommandé en prophylaxie (15).

La contagiosité disparaît rapidement chez les malades traités par antibiotiques, de plus comme le méningocoque est sensible aux changements de température et à la dessiccation, il n'est pas transmis par l'intermédiaire d'équipements, donc l'isolement du malade et la désinfection ne sont pas nécessaires (20).

Cependant les patients atteints d'IIM peuvent encore transmettre le méningocoque pendant les 24 premières heures de traitement antibiotique ; il faut donc des précautions notamment pour les soignants pour minimiser l'exposition aux gouttelettes (Isolement air/gouttelettes).

Drug	Dose	Duration	Efficacy (%)	Cautions
Rifampin				
<1 month	5 mg/kg, orally, every 12 hours	2 days		
≥1 month	10 mg/kg (maximum 600 mg), orally, every 12 hours	2 days	90–95	Can interfere with efficacy of oral contraceptives and some seizure prevention and anticoagulant medications; may stain soft contact lenses. Not recommended for pregnant women.
Ceftriaxone				
<15 years	125 mg, intramuscularly	Single dose	90–95	To decrease pain at injection site, dilute with 1% lidocaine.
≥15 years	250 mg, intramuscularly	Single dose	90–95	To decrease pain at injection site, dilute with 1% lidocaine.
Ciprofloxacin				
≥1 month	20 mg/kg (maximum 500 mg), orally	Single dose	90–95	
Azithromycin ^a	10 mg/kg (maximum 500 mg)	Single dose	90	Not recommended routinely. Equivalent to rifampin for eradication of <i>Neisseria meningitidis</i> from nasopharynx in one study

^a Use only if fluoroquinolone-resistant strains of *N. meningitidis* have not been identified in the community.

From American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Kimberlin D., Brady M.T., Jackson M.A., et al., eds. Red Book 2015. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:547-558. Copyright © 2015 American Academy of Pediatrics. Reproduced with permission.

Tableau 3 : Antibiotiques recommandés en prophylaxie d'une IIM, d'après « Treatment of meningococcal disease » par Simon Nadel (23)

1.3. Épidémiologie du méningocoque

Les taux d'infection par le méningocoque varient avec l'âge. Les taux les plus élevés sont observés chez les enfants entre 6 mois et deux ans puis il y a un deuxième pic d'incidence un peu moins important chez les jeunes adultes. Les adultes représentent environ 50% des cas. (30)

1.3.1. France

En France, les infections invasives à méningocoque font partie des maladies à déclaration obligatoire, ainsi leur surveillance repose sur les signalements réalisés auprès de l'ARS (ce qui déclenche ensuite les mesures de prévention et d'investigation autour du cas), de l'institut national de veille sanitaire ainsi que de l'analyse et la caractérisation des souches par le CNRMHi (Centre National de Référence des Méningocoques et Haemophilus influenzae) qui est situé à l'Institut Pasteur.

Depuis plusieurs années, le taux d'incidence en France se situe entre 0,74 et 0,90 pour 100 000 habitants, soit en moyenne 500 cas par an. Ce taux était de 0,76 pour 100 000 en 2019 ce qui correspond à 459 cas (35).

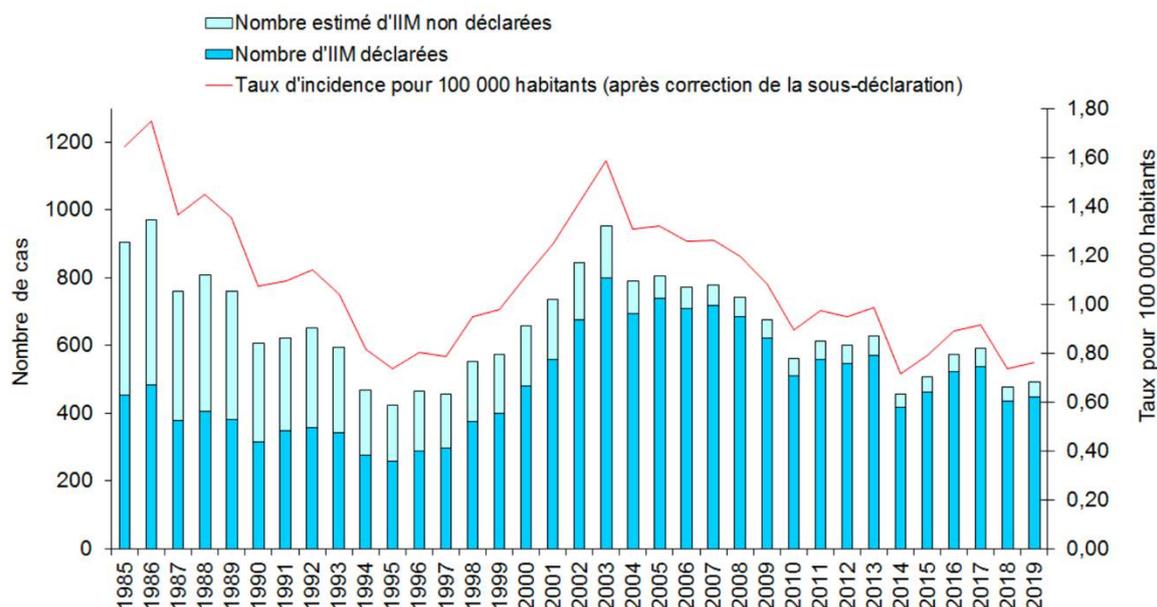


Figure 8 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification en France métropolitaine entre 1985 et 2019, D'après Santé Publique France (35).

Le taux d'incidence le plus élevé se situe chez les enfants de moins d'un an et on observe un second pic chez les jeunes adultes.

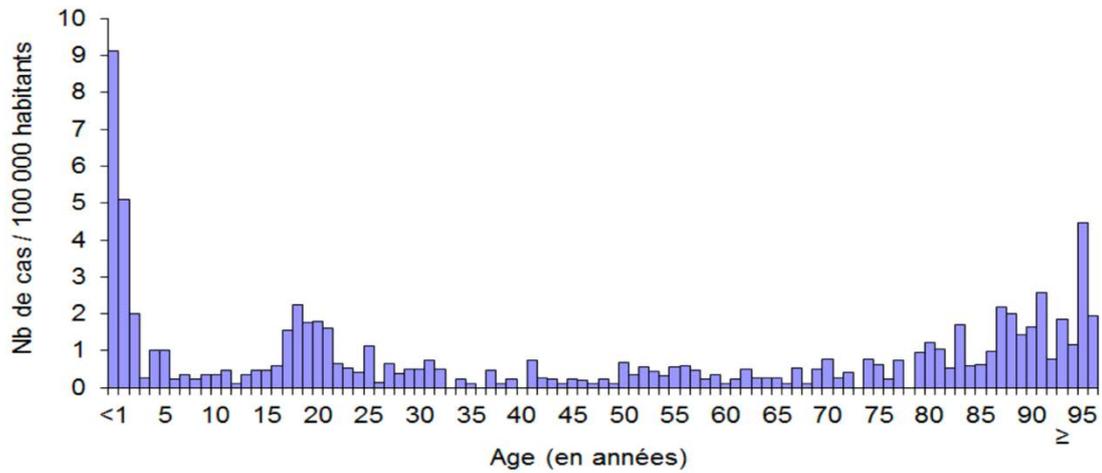


Figure 9 : Taux de déclaration des IIM par âge en France métropolitaine en 2019, D'après Santé Publique France (35).

Chaque année, le pic épidémiologique est saisonnier et se produit en janvier.

Parmi les cas d'IIM, il y a une distribution selon les différents sérogroupes. Depuis plusieurs années c'est le sérotype B qui est largement majoritaire en France.

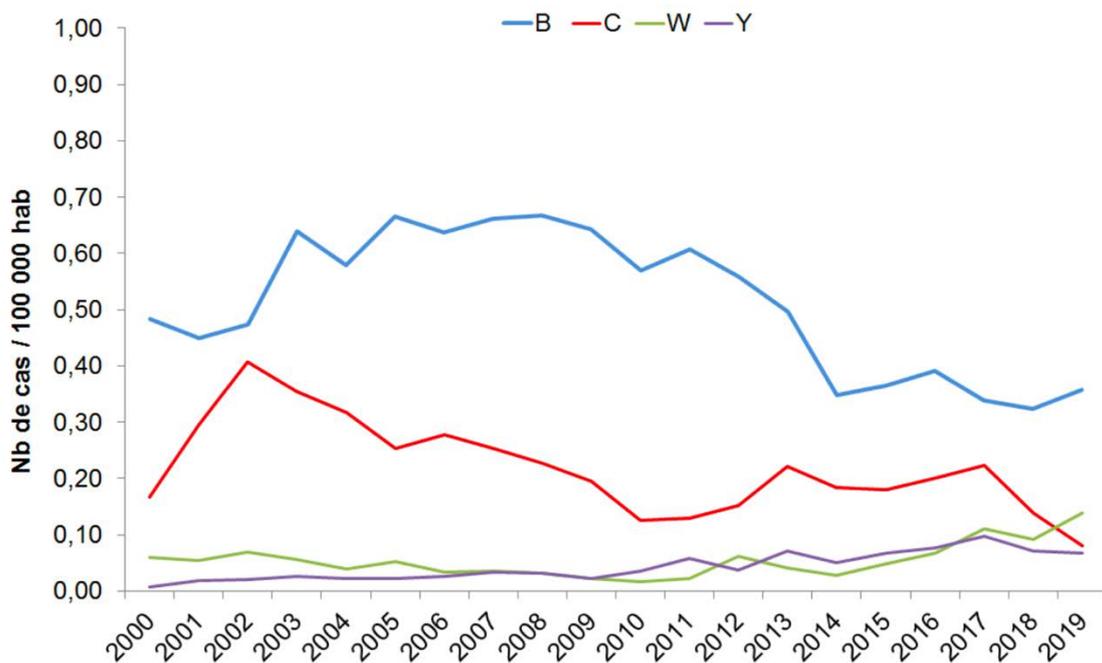


Figure 10 : Taux de déclaration des IIM liées aux principaux sérogroupes entre 2000 et 2019 sur la France entière, D'après Santé Publique France (35).

Entre 2016 et 2019, le sérotype B est resté majoritaire, il représente environ la moitié des cas. Sur cette même période, la proportion du sérotype C a diminué, il est passé de 27,9% en 2017 à 12% en 2019 et celle du sérotype W a augmenté, de 8,9% en 2016 jusqu'à atteindre 21% en 2019.

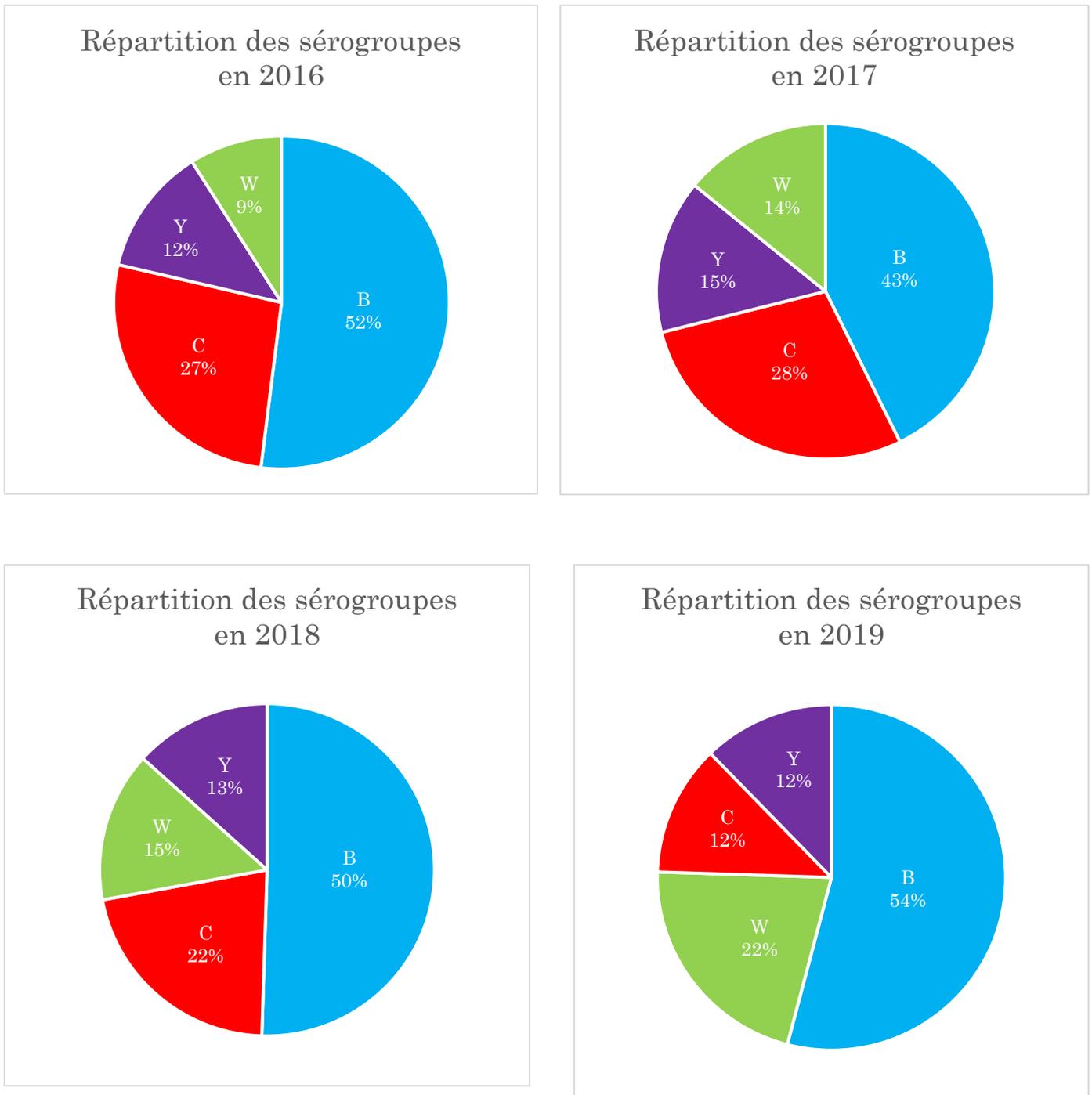


Figure 11 : Répartition des différents sérotypes en France en 2016, 2017, 2018 et 2019, Réalisé d'après les données de Santé Publique France (35).

On peut également observer une répartition des sérogroupes au sein des différentes tranches d'âge.

Chez les nourrissons et les enfants, le sérotype B représente 70% des contaminations. Il est majoritaire également chez les jeunes adultes et les adultes. Le sérotype W est ensuite le deuxième sérotype majoritaire toutes classes d'âge confondues. Compte tenu de cette évolution épidémiologique, une recommandation vaccinale a été publiée en 2019. Cette recommandation établit les critères de décision pour une vaccination avec un vaccin tétravalent en cas de foyers de cas ou de situation d'hyperendémie liée au sérotype W (11).

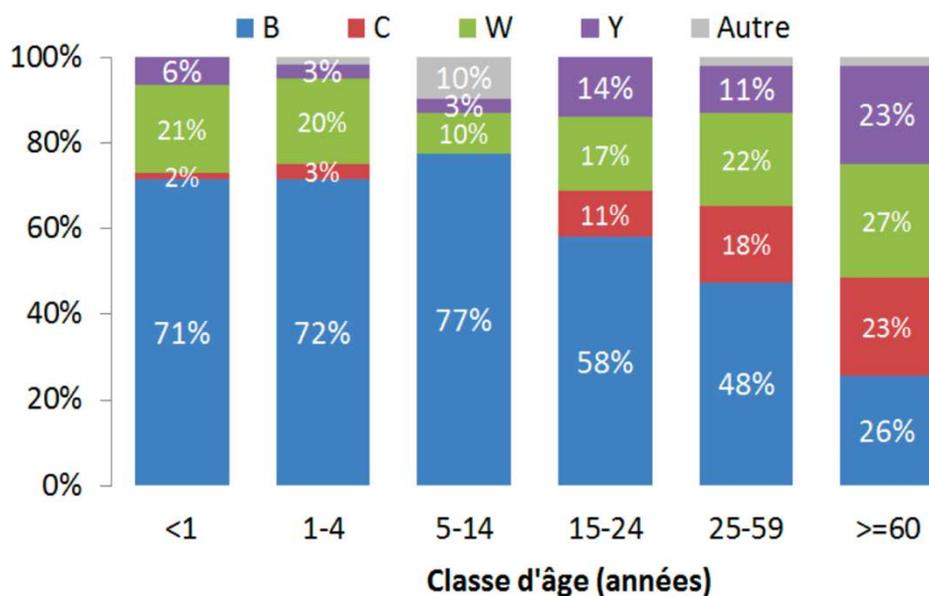


Figure 12 : Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge en 2019, France entière, D'après Santé publique France (35).

Le taux de mortalité des IIM en France était de 12% en 2019, soit 55 cas. Cependant, ce taux varie selon la présence ou non de purpura fulminans, un signe de gravité de la maladie associé à une augmentation de la mortalité. En 2019, la létalité des IIM avec purpura fulminans s'élevait à 23% contre 9% sans cette complication. En 2019, 20% des cas d'IIM présentaient un purpura fulminans.

Au niveau des données de 2020, il y a eu une chute importante du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque. Cette diminution est très probablement liée au confinement qui a été instauré en France ainsi qu'au respect des mesures mises en place pour lutter contre l'épidémie de Covid-19. Les gestes barrières, la distanciation sociale, le port du masque ont ainsi eu un effet sur la transmission de tous les pathogènes respiratoires, y compris le méningocoque.

On peut observer des variations d'incidence selon les départements avec la survenue possible de foyers d'endémie.

On définit une grappe de cas comme une accumulation de 2 cas ou plus rattachables à la même souche, proche dans le temps ou survenant au sein d'une même collectivité ou d'un même groupe social.

1.3.2. Europe

L'épidémiologie en Europe suit la même tendance qu'en France :

Selon le rapport du réseau ECDC (European Centre for disease prevention and control) de 2017 (36), il y a eu 3 221 cas d'IIM parmi les 30 états de l'Union Européenne. Le taux d'incidence était de 0,6 pour 100 000 c'est-à-dire identique à celui des deux années précédentes. Les taux les plus élevés ont été retrouvés chez les enfants de moins de 4 ans avec un second pic chez les 15-24 ans. Ces cas d'IIM ont engendré 282 décès.

La France, l'Allemagne, l'Espagne et le Royaume unis ont été responsables de 58% de tous les cas observés en 2017.

En Europe, c'est également le séro groupe B qui prédomine (51% des cas) parmi toutes les classes d'âge. Et on observe également une augmentation de la proportion de cas causés par le séro groupe W au cours des dernières années, c'est maintenant le deuxième séro groupe le plus fréquent derrière le séro groupe B.

Cette augmentation au niveau du séro groupe W est notamment liée à un nouveau variant « UK-2013 » rattaché à un groupe de souches hyper-invasives. Même si le nombre de cas reste faible, sa létalité est importante tout comme son potentiel de transmission. Il y a eu des augmentations

importantes d'incidence pour W au Royaume Uni et aux Pays Bas avec la mise en place de programmes de vaccinations qui incluent le vaccin tétravalent ACWY.

Au Royaume Uni, les infections à méningocoque sont la première cause infectieuse de décès chez les enfants (37).

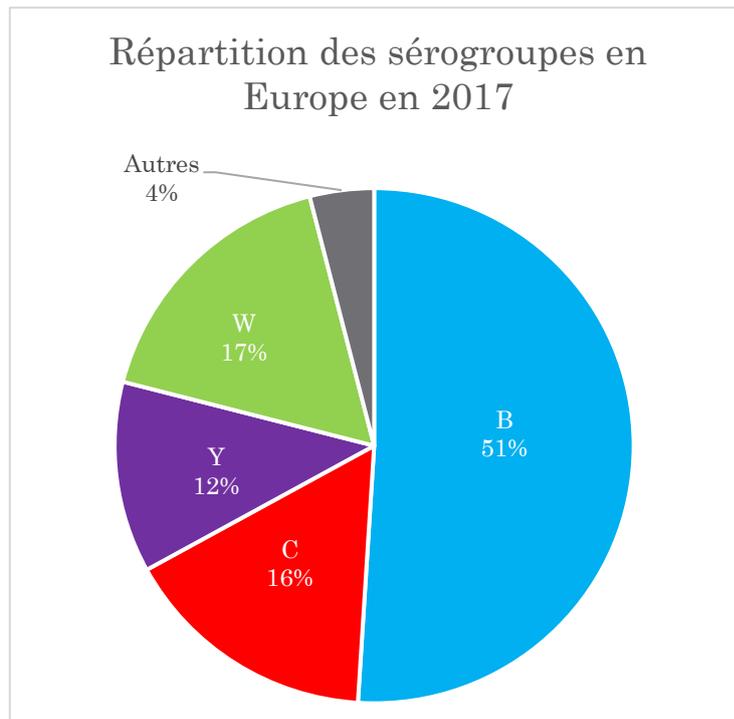


Figure 13 : Répartition des sérogroupes parmi les cas d'IMM en Europe en 2017, réalisé d'après les données de l'ECDC (36).

1.3.3. Monde

Au niveau Mondial, les infections invasives à méningocoque peuvent survenir de façon sporadique ou alors causer des épidémies. Il existe d'importantes disparités géographiques au niveau des taux d'incidence de même que pour les complexes clonaux et les sérogroupes retrouvés. Selon l'OMS les infections méningococciques touchent 500 000 personnes chaque année.

En Europe, on retrouve majoritairement les sérogroupes B et C avec une prédominance pour le séro groupe B depuis l'instauration de la vaccination contre le méningocoque C. La répartition est similaire à celle de l'Europe pour l'Australie, la Nouvelle-Zélande et les États Unis. En Asie et en Afrique ce sont les sérogroupes A et C qui sont majoritaires.

Dans la méningite à méningocoque, le taux de létalité se situe généralement autour de 10% lorsqu'un traitement approprié est administré depuis environ 1950 selon l'OMS (37). Dans la septicémie méningococcique le taux de létalité peut dépasser 50% (20).

Malgré des traitements antibiotiques, le taux de létalité des méningococcie reste élevé, en 2016 il variait de 2,7% en Nouvelle Zélande à 13,9% aux États Unis (8).

En Afrique, le terme ceinture de la méningite « *meningitis belt* » a été défini par Lapeyssonnie en 1963. C'est une zone endémique située au Sud du Sahara qui s'étend du Sénégal à l'Ouest jusqu'en Éthiopie à l'Est. Cette région représente une population à haut risque d'infection invasive à méningocoque de plus de 400 millions d'habitants. *Cf Figure 14*

Dans cette région, ce sont les sérogroupes A, C, W, X et Y qui prédominent.

Pendant près de 100 ans, le séro groupe A a été un problème majeur de santé publique dans cette zone d'Afrique avec des taux d'incidence extrêmement élevés et l'apparition d'épidémies majeures tous les 8-12 ans durant la saison sèche (humidité faible et arrivée de poussières). La plus grosse épidémie observée au niveau mondial a eu lieu entre 1996 et 1997 en Afrique avec 250 000 cas dont 25 000 décès. Une autre épidémie importante a eu lieu en 2009 avec 80 000 cas (38) (28).

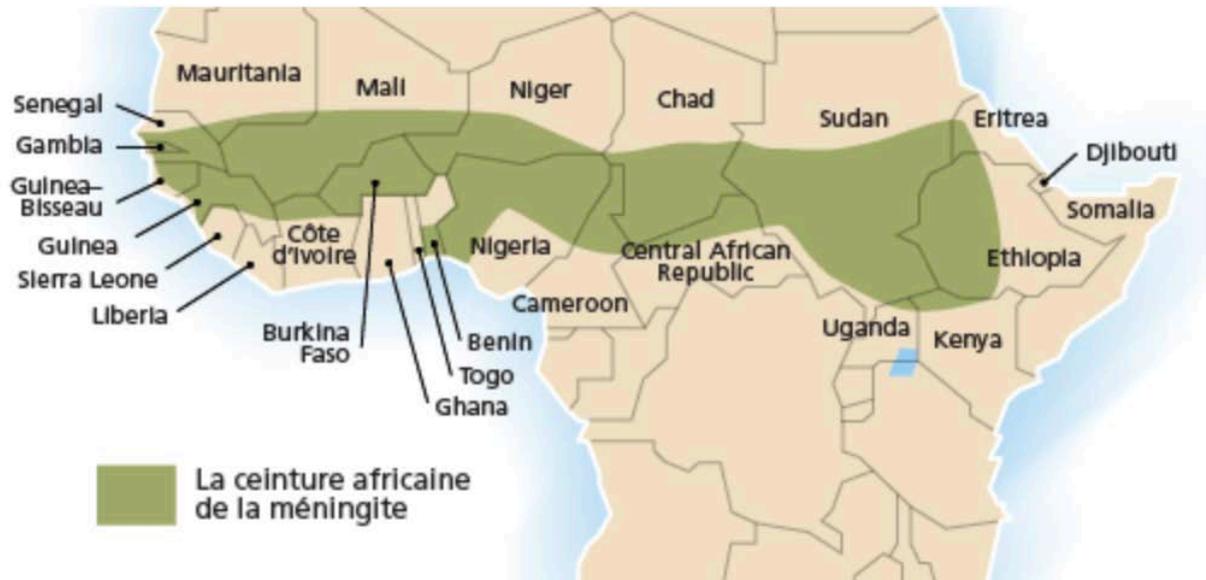


Figure 14 : La ceinture de la méningite en Afrique, D'après « Les épidémies en Afrique » mengvax (38).

Grâce au Projet Vaccins Méningite (MVP) élaboré en collaboration avec l’OMS, un nouveau vaccin plus accessible a été développé en 2010 pour lutter contre les épidémies dévastatrices de méningite A en Afrique.

Le vaccin contre le sérotype A conjugué à la toxine tétanique « MenAfriVac » a été introduit avec une campagne de vaccination massive ce qui a eu un impact majeur sur l’épidémie. Entre 2010 et 2017, 270 millions de doses ont été injectées auprès de la population de la ceinture méningitique (7).

Avant la mise en place de la vaccination par MenAfriVac, le sérotype A était responsable de 90% des cas de méningite. En 2017, dans les régions ayant bénéficié d’une vaccination massive, 0,8% seulement des cas étaient causés par le sérotype A. Depuis, de nouveaux sérotypes ont émergé : on retrouve majoritairement les sérotypes C, W et X (7).

Selon Daugla et al. (39) le vaccin contre le sérotype A instauré serait efficace sur la prévention du portage et les IIM due au sérotype A. En effet, selon une étude réalisée au Chad entre 2009 et 2012, l’incidence du méningocoque chez les personnes vaccinées était de 2,48/100 000 alors qu’elle était de 43,8/100 000 chez les non vaccinés. De plus, aucun cas dû au sérotype A n’a été reporté chez les personnes vaccinées par MenAfriVac (40).

2. La Vaccination

2.1. Principe de la vaccination

L'objectif de la vaccination préventive est de développer une protection spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux avant toute exposition à ce pathogène.

Le système immunitaire permet de protéger l'organisme des infections grâce à sa capacité de reconnaissance du « soi » et du « non soi », il va reconnaître les antigènes des agents infectieux.

La vaccination va consister en l'administration à un individu en bonne santé d'un agent infectieux sous une forme atténuée ou inactivée qui conserve les caractéristiques immunogènes mais qui ne permettra pas l'infection. On va donc induire la même réponse immunitaire protectrice que l'infection naturelle du pathogène sans le risque d'infection. C'est une technique d'immunisation active qui va faire appel à l'immunité adaptative en produisant des anticorps protecteurs et en activant les lymphocytes B et T spécifiques à l'antigène (41).

Un vaccin est spécifique d'une maladie.

Le système immunitaire bénéficie d'une mémoire immunitaire. En cas d'exposition ultérieure avec l'agent infectieux, l'organisme va pouvoir réagir de façon plus importante et plus rapide ce qui va permettre de prévenir la pathologie.

Le schéma vaccinal va définir le nombre d'injections nécessaires à l'obtention d'une immunité suffisante ainsi que l'intervalle entre celles-ci. La primo-vaccination va permettre d'induire la protection contre le pathogène ; les rappels de vaccinations vont quant à eux entretenir cette immunité.

La vaccination a un effet protecteur au niveau individuel mais également au niveau collectif, c'est ce qu'on appelle l'immunité de groupe qui va permettre une protection d'une population en ralentissant la propagation de l'agent infectieux. *Cf Figure 15*

Cette immunité collective correspond au pourcentage de personnes immunisées contre une maladie (par l'infection naturelle ou la vaccination). Elle permet d'interrompre la chaîne de transmission car un sujet infecté va transmettre le pathogène à un nombre réduit de personnes. Le niveau d'immunité collective nécessaire dépend du nombre de reproduction de la maladie (R_0). Le R_0 correspond au nombre d'individus immunologiquement naïfs que le sujet va infecter après un contact. Plus le R_0 est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé pour induire une immunité de groupe (42).

Les mécanismes de la vaccination au niveau collectif

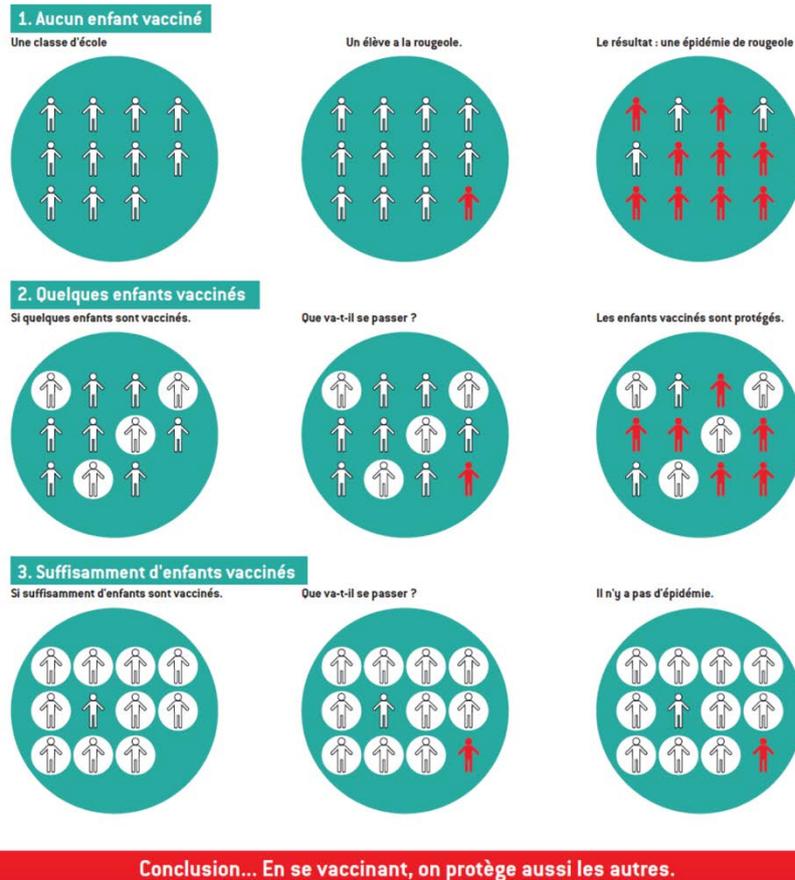


Figure 15 : Mécanisme de l'immunité de groupe. D'après Vaccination Info Service (43).

2.2. Enjeux de la vaccination

Selon l'OMS, la vaccination permet chaque année de sauver la vie de 2 millions de personnes. La vaccination a permis l'éradication de la variole, puis la diminution importante de certaines maladies graves comme la poliomyélite, le tétanos, la tuberculose, la rougeole, la coqueluche. La vaccination est donc un outil majeur de santé publique, l'un des plus efficaces et des plus économiques selon l'OMS.

2.3. Les différents vaccins

Il existe différents types de vaccins :

Les vaccins atténués (44) qui sont constitués d'agents infectieux atténués. Ils vont induire une immunité rapide et durable qui est proche de celle offerte par l'infection naturelle. Cependant ils sont contre indiqués chez les personnes immunodéprimées du fait du risque faible d'induire une maladie infectieuse.

Dengue – Fièvre jaune – Rougeole – Oreillons – Rubéole – Rotavirus – Varicelle – Zona – BCG

Les vaccins inactivés ou inertes (45) qui ont perdu leur pouvoir infectant par des procédés physico-chimiques. Ils vont nécessiter plusieurs injections pour obtenir une immunité suffisante et celle-ci sera moins durable, elle nécessitera donc des doses de rappel. Parmi ces vaccins, certains sont constitués de germes entiers et d'autres sont composés uniquement d'antigènes de surface, de toxines inactivées ou d'antigènes capsulaires polysidiques.

Encéphalite japonaise – Encéphalite à tiques – Grippe – Hépatite A – Poliomyélite – Rage – Hépatite B – HPV – Choléra – Leptospirose – Diphtérie – Tétanos – Méningocoque – Pneumocoque – Typhoïde – Haemophilus influenzae b – Coqueluche.

Les vaccins contre le méningocoque appartiennent aux vaccins inactivés, ils sont constitués d'antigènes capsulaires polysidiques seuls ou conjugués à une protéine porteuse.

Des vaccins sont disponibles pour se protéger contre 5 des 6 sérogroupes dominants du méningocoque (A, B, C, Y, W).

Il existe d'autres types de vaccins, par exemple à ADN, à ARN ou recombinés mais ils ne concernent pas le méningocoque.

2.4. Les vaccins contre le méningocoque

2.4.1. Les vaccins non conjugués

Ce sont des vaccins polyosidiques simples purifiés à partir de la capsule bactérienne.

Ils sont peu immunogènes chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans.

Leur immunogénicité à long terme est modérée et ils n'ont pas d'action sur le portage ce qui ne permet pas de conférer une immunité de groupe.

En France il n'y a plus aucun vaccin non conjugué commercialisé.

Avant leur retrait il y avait deux types de vaccins non conjugués contre le méningocoque. Un vaccin bivalent AC « Vaccin méningococcique A+C polyosidique » et un vaccin tétravalent ACWY « Mencevax » (46).

2.4.2. Les vaccins conjugués

Ce sont des vaccins dont les polysaccharides de la capsule bactérienne sont liés à une protéine porteuse, ce qui va permettre d'obtenir les mêmes propriétés qu'un vaccin protéique. Ainsi ces vaccins vont conférer aux jeunes enfants de moins de 2 ans une protection dès 2 mois, une durée de protection plus longue, une efficacité contre le portage ainsi qu'une immunogénicité renforcée.

En France il existe 4 vaccins conjugués disponibles : 2 vaccins monovalents conjugués contre le séro groupe C (Menjugate et Neisvac) et 2 vaccins quadrivalents conjugués contre les séro groupes A, C, W, Y (Menveo et Nimenrix).

MENJUGATE® (47) est un vaccin conjugué contre le méningocoque C. Il est conjugué à la protéine CRM197 dérivée de la diphtérie. Il a obtenu une AMM en 2001 pour l'immunisation des nourrissons à partir de 2 mois, des adolescents et des adultes.

Le schéma vaccinal pour les nourrissons de 2 mois à 12 mois est composé de deux doses de 0,5ml administrées à 2 mois d'intervalle minimum et une dose de rappel avant 1 an.

Pour les enfants de plus de 12 mois et les adultes, la vaccination consiste en une dose unique de 0,5 ml sans nécessité de rappel.

NEISVAC® (48) est un vaccin contre le méningocoque C conjugué à l'anatoxine tétanique. Il a obtenu son AMM en 2003 avec une extension en 2015. Il est indiqué dès 2 mois chez les nourrissons.

Le schéma de vaccination chez les nourrissons entre 2 et 4 mois consiste en deux doses de 0,5 ml avec un intervalle de 2 mois minimum et une dose de rappel avant l'âge de 13 mois, au moins 6 mois après la dernière dose.

Pour les nourrissons âgés de plus de 4 mois, les adolescents et les adultes la vaccination nécessite une dose de 0,5 ml et une dose de rappel avant 13 mois.

Neisvac a montré une meilleure immunogénicité que les autres vaccins monovalents conjugués contre le sérotype C après l'injection d'une dose.

En France, la vaccination contre les infections invasives à méningocoque avec un vaccin conjugué est obligatoire pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois avec une dose de rappel à 12 mois. Cette vaccination est exigée pour les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018.

Cette vaccination est également recommandée pour toutes les personnes âgées de 1 an à 24 ans révolu avec une dose unique (11).

MENVEO® (49) est un vaccin tétravalent ACWY conjugué à la protéine diphtérique CRM197 qui a obtenu son AMM en 2010 pour l'immunisation des enfants à partir de deux ans, des adolescents et des adultes. Menveo est administré en dose unique de 0,5 ml à partir de deux ans. Afin d'assurer une protection avec un taux d'anticorps optimal, la primovaccination doit être terminée 1 mois avant tout risque d'exposition. Les anticorps persistent 5 ans post vaccination.

NIMENRIX® (50) est un vaccin tétravalent ACWY conjugué à l'anatoxine tétanique, il a obtenu son AMM en 2012 avec une extension en 2013 puis 202. Aujourd'hui il permet l'immunisation des nourrissons dès 6 semaines.

Pour les nourrissons de 6 semaines à 6 mois le schéma vaccinal se compose de 2 doses de 0,5 ml avec un intervalle minimum de 2 mois.

Pour les nourrissons de plus de 6 mois, les enfants et les adultes il nécessite l'administration d'une dose unique de 0,5 ml.

Pour les nourrissons de moins de 12 mois, une dose de rappel est nécessaire dans un délai de 2 mois minimum après la dernière injection et ce avant l'âge de 12 mois.

MENQUADFI® est un vaccin tétravalent ACWY qui n'est pas encore disponible en France mais qui a obtenu une AMM en novembre 2020 ainsi qu'un avis favorable de la HAS en octobre 2021 pour son remboursement chez les sujets à partir de l'âge de 12 mois et ce auprès des populations recommandées par la HAS (51).

En France, les vaccins méningococciques tétravalents sont recommandés dans des populations spécifiques : pour les personnes à risque d'IIM (déficit en fraction terminale du complément, traitement anti C5, déficit en properdine, asplénie anatomique ou fonctionnelle, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels de laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoques, les sujets contacts d'IIM ACWY et en situation d'hyperendémie d'IIM W. (11).

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande un rappel tous les 5 ans des vaccins tétravalents chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM (52).

Il y a également des recommandations pour les voyageurs : la vaccination au moins dix jours avant le départ est recommandée pour les personnes qui vont se rendre dans une zone d'endémie, notamment « la ceinture de la méningite » en Afrique ou toute zone où sévit une épidémie. Pour les personnes se rendant en pèlerinage à la Mecque, la vaccination contre les infections à méningocoques ACWY est obligatoire plus de 10 jours et moins de 3 mois avant le voyage (53).

Les vaccins contre le méningocoque sont très bien tolérés avec des effets indésirables de type réactions locales (rougeur, sensibilité, œdème du point d'injection), irritabilité, fièvre.

L'ANSM a publié un rapport qui confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de deux ans dont fait partie le vaccin contre le méningocoque C (54).

Ces vaccins sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou la protéine utilisée. Comme pour tout vaccin, l'administration doit être différée en cas d'état fébrile ou de maladie aiguë.

2.5. La vaccination anti méningocoque B

2.5.1. Les problèmes rencontrés

Depuis le début du 20^{ème} siècle, le développement des vaccins contre le méningocoque a fait face à de nombreux challenges. Tout d'abord les vaccins polysaccharidiques contre les sérogroupes A, C, Y et W qui ont montré une faible durée de protection ainsi qu'une faible immunogénicité chez les jeunes enfants. Ce problème a été résolu grâce à la conjugaison du polysaccharide à une protéine porteuse afin d'obtenir des vaccins plus efficaces chez les enfants et qui offrent une meilleure protection à long terme.

Cependant, le plus challengeant des vaccins contre le méningocoque a été celui contre le séro groupe B alors que ce séro groupe devenait majoritaire dans de nombreux pays.

En effet, il existe une similitude importante entre l'acide sialique de la capsule bactérienne du séro groupe B et une molécule d'adhésion aux cellules neuronales fœtales humaines (NCAM1) (40). Du fait de cette homologie de structure, les vaccins polysaccharidiques ne peuvent pas être utilisés. Même en conjuguant le vaccin à une toxine tétanique, on obtient une immunogénicité très faible et un risque important d'induire une auto-immunité (55). Les stratégies de développement d'un vaccin contre le séro groupe B se sont alors tournées vers les antigènes de surface non capsulaires.

2.5.2. Vésicules de Membrane Extracellulaire « Outer Membrane Vesicles » (OMV)

Une approche intéressante a été le développement des vésicules de membrane externe (OMV). Les OMV sont naturellement libérées par les bactéries gram négatives (56). Elles sont composées de constituants de la membrane extracellulaire bactérienne : des phospholipides, des LPS et des protéines membranaires qui peuvent être des composants antigéniques. Ainsi, les OMV vont mimer l'extérieur de la bactérie, elles ressemblent à un agent pathogène mais comme elles ne sont pas vivantes, elles ne possèdent pas la capacité de provoquer une infection (57).

Les OMV ont de nombreux rôles, elles participent : (56) (57)

- A la survie des bactéries dans un environnement hostile.
- A la formation du biofilm afin de favoriser la survie chez les hôtes.
- A la défense bactérienne contre les antibiotiques (Par exemple avec la Gentamycine).
- Aux transferts de gènes et de facteurs de virulence.
- A un système de livraison longue distance de composants spécifiques qui permet une protection contre la dilution et la dégradation.
- A l'acquisition des nutriments.
- Elles sont aussi libérées suite à un déséquilibre entre la croissance cellulaire et la synthèse de membrane externe, ce qui entraîne un excès de matériaux membranaires sous forme d'OMV.

La libération spontanée de vésicules par les bactéries va entraîner la formation d'OMV natives (nOMV). Mais pour de nombreuses espèces, les quantités produites sont trop faibles pour être utilisées lors du développement vaccinal.

Afin d'obtenir de meilleurs rendements, on procède à une extraction des bactéries avec un détergent (désoxycholate) ; on obtient alors des OMV extraites par un détergent (dOMV). Cette procédure va permettre d'améliorer la production mais également d'éliminer la plupart des LPS ce qui réduit l'endotoxicité des OMV (57).

Entre 1987 et 1989, un vaccin à base de dOMV (VA-MENGOC-BC®) a été homologué pour la première fois à Cuba. Ce vaccin a été le premier vaccin contre le séro groupe B du méningocoque, son efficacité a été évaluée à 83% (57).

Un peu plus tard, un autre vaccin à base de dOMV (MenBvac®) a été utilisé en Norvège et un autre vaccin (MeNZB®) a été utilisé avec succès en Nouvelle Zélande. Ce vaccin néo-zélandais est spécifique de la souche NZ98/254. En effet, entre 1990 et 2003, le sous type P1.7b,4 (NZ98/254) représentait 86% de tous les méningocoques B isolés de cas de maladie. L'efficacité de ce vaccin a été évaluée à 87% en Norvège et 70% en Nouvelle Zélande (57).

Dans une étude rétrospective, il a été montré que le vaccin MeNZB permettait également une protection contre la gonorrhée avec une efficacité de 31% (58).

Cependant l'utilisation de ces vaccins était limitée. En effet, ils produisent une immunité protectrice spécifique de la souche bactérienne utilisée lors de leur développement. Ainsi leur utilisation se limite au contrôle des épidémies où la maladie est provoquée par des souches exprimant un sous-type PorA correspondant à celui du vaccin OMV. Mais la protéine PorA qui est la protéine majeure de la membrane externe possède une grande variabilité. En effet, le CDC (Center for Disease Control and Prevention) aux Etats Unis a montré qu'il était nécessaire d'avoir au moins 20 OMV différents pour couvrir 80% des souches de méningocoque B (59).

Les chercheurs ont essayé de formuler un vaccin multivalent OMV avec plusieurs souches exprimant des PorA différentes mais ils n'ont pas été en mesure de surmonter certains problèmes d'immunogénicité.

2.5.3. La vaccinologie inverse « reverse vaccinology »

En 1995, la publication du premier séquençage du génome entier d'un organisme vivant (*Haemophilus influenzae*) a été une révolution en biologie. Cette technologie a permis d'acquérir de nombreuses informations sur les pathogènes y compris pour ceux difficiles à cultiver en laboratoire (59).

Puis en 1997, l'idée d'utiliser le séquençage comme un outil pour découvrir de nouveaux antigènes candidats vaccinaux a émergé. Ces antigènes n'auraient jamais pu être découverts en utilisant les technologies conventionnelles. Ce processus de découverte d'antigènes basé sur le génome est décrit comme vaccinologie inverse « Reverse vaccinology » (59).

La vaccinologie inverse est une nouvelle méthodologie qui va utiliser les séquences génomiques afin d'identifier les protéines membranaires conservées qui pourraient être utilisées comme cible vaccinale. C'est un processus de découverte d'antigènes à partir d'informations sur le génome. Cette technique permet de fournir une courte liste d'antigènes candidats à tester dans des modèles animaux ce qui permet de réduire les coûts et les temps d'analyse. *Cf figure 16 et 17*

Ainsi, l'ADN d'une souche de méningocoque B isolée lors d'une épidémie en Angleterre (MC58) a été entièrement séquencé. Suite à ce séquençage complet, le génome a été criblé afin de pouvoir identifier les protéines supposées être sécrétées ou exportées vers la membrane externe mais aussi les protéines contenant des signatures d'acides aminés prédictives d'un rôle dans l'adhésion. En effet, les protéines du cytosol sont rarement de bonnes cibles immunologiques alors que les structures associées à la surface sont plus accessibles pour le système immunitaire et donc plus susceptibles d'induire une réponse immunitaire. (60) Aujourd'hui, il existe des logiciels performants pour faire ce type d'analyse. Or, il y a une vingtaine d'années ce n'était pas le cas.

Enfin, 18 mois après le séquençage du méningocoque B, 600 antigènes candidats ont été identifiés *in silico*.

Les gènes codant pour ces 600 antigènes candidats ont été amplifiés et clonés dans des vecteurs d'expression pour générer des protéines marquées à l'histidine ou à la GST (Glutathion S transferase) puis purifiées à partir d'*E. coli* afin d'immuniser des souris.

C'est ainsi que 350 des 600 protéines exposées à la surface ont été exprimées avec succès dans *E. coli* et purifiées en tant que protéines recombinantes (59).

Des sérums contre 350 antigènes recombinants ont été obtenus et analysés : western blot pour confirmer que l'antigène était exprimé dans le méningocoque, cytométrie en flux pour évaluer l'accessibilité de l'antigène pour la liaison des anticorps à la surface du méningocoque, SBA (test d'activité bactéricide sérique) pour évaluer la capacité des anticorps à se lier à l'antigène et à favoriser la destruction bactérienne médiée par le complément (60).

Sur les 350 candidats, 91 étaient exposés en surface mais seulement 28 d'entre eux ont réussi à provoquer une réponse bactéricide (1).

Les tests des antigènes candidats sur une collection de différentes souches représentatives de l'espèce *Neisseria* issues de cas d'IIM et de portage à l'échelle mondiale a été rassemblée par des scientifiques d'Oxford. Ces analyses ont montré qu'aucun composant unique ne serait suffisant pour induire une couverture suffisante et que le vaccin devrait contenir plusieurs antigènes (60).

Le choix final des antigènes s’est basé sur la capacité de protection croisée, le titre bactéricide, la conservation de la séquence entre les différentes souches, le niveau d’expression dans différents isolats bactériens et l’absence d’homologie avec des protéines humaines (59).

Au final, 3 des antigènes candidats ont été sélectionnés et combinés pour la formulation du vaccin contre le sérotype B. Lorsque les candidats antigènes ont été découverts on les a identifiés comme des GNA « Genome derived Neisseria antigen », des antigènes dérivés du génome de Neisseria ; suivis d’un nombre représentant leur position au sein du génome. Les 3 antigènes candidats finaux étaient GNA2132, GNA1870 et GN11994 qui ont été renommés en fonction de leur activité : NHBA, fHbp et NadA.

Cf figure 18

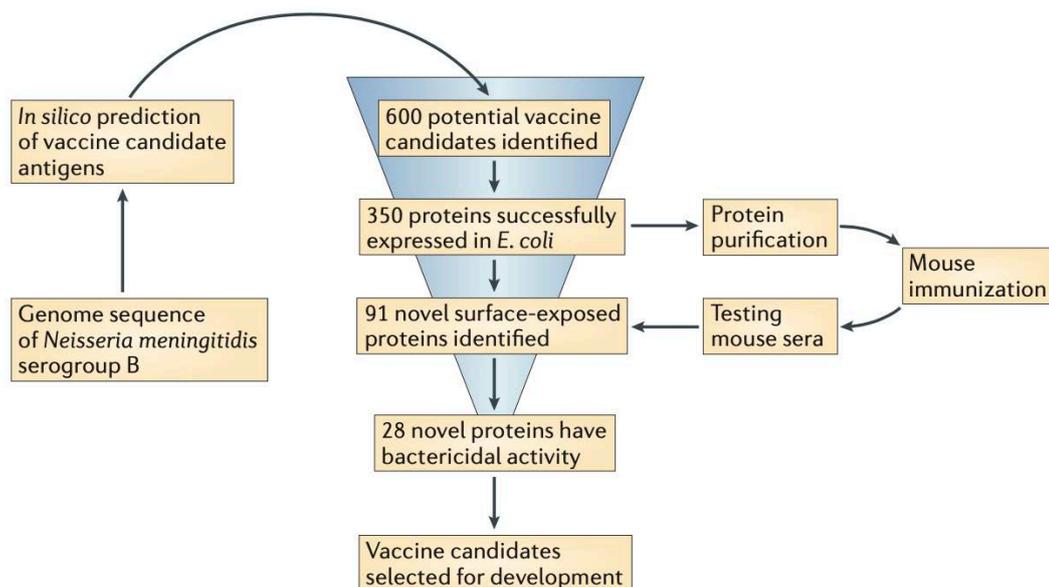


Figure 16 : Processus de vaccinologie inverse appliqué au méningocoque B, D’après « The development of a vaccine against meningococcus B using reverse vaccinology » par V. Maignani (60)

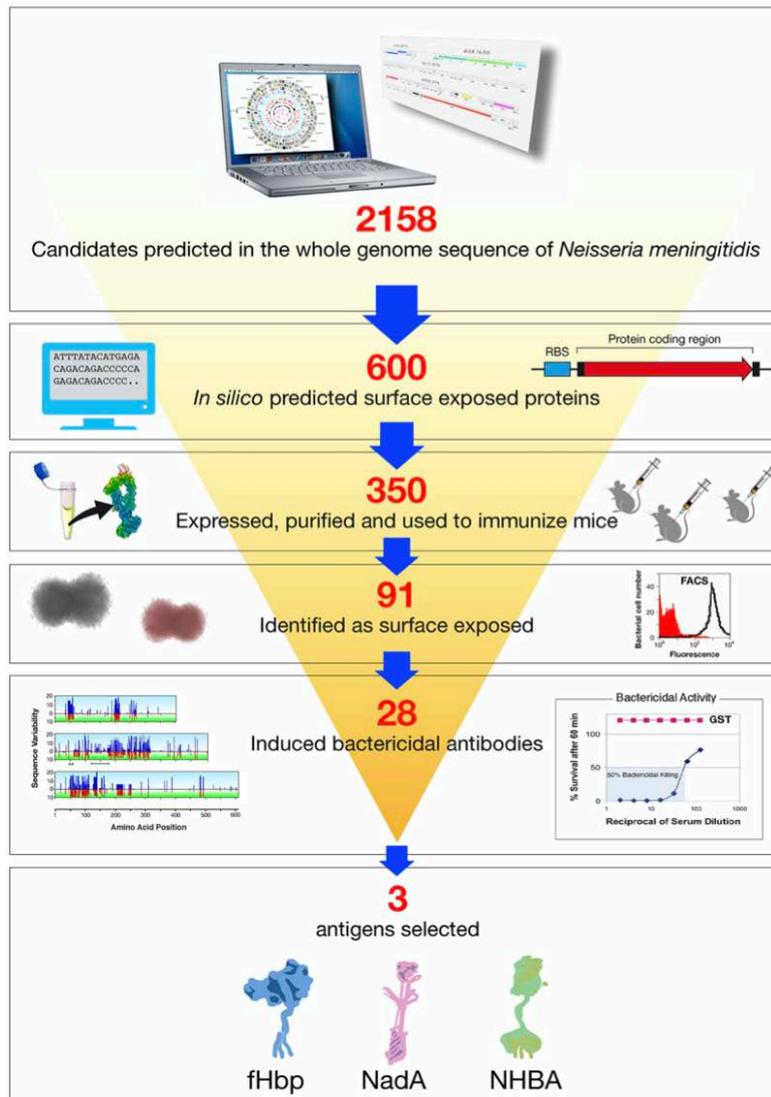


Figure 17 : Vaccinologie inverse appliquée au méningocoque B, D'après « The development of a vaccine against meningococcus B using reverse vaccinology » par V. Maignani (60)

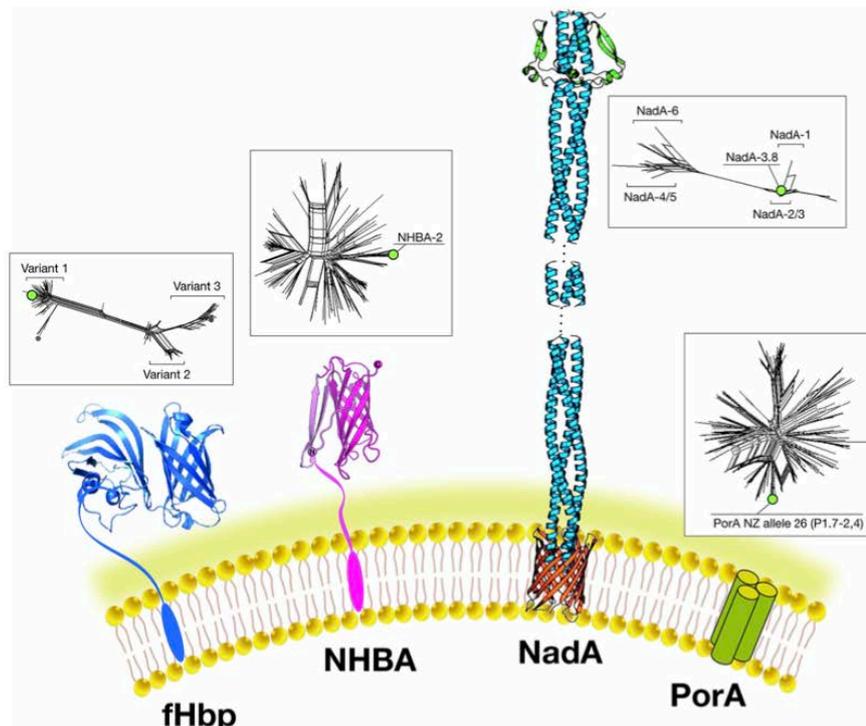


Figure 18 : Composants du vaccin 4CMenB, D'après « The development of a vaccine against meningococcus B using reverse vaccinology » par V. Maignani (60)

GNA2132 : c'est une lipoprotéine qui se lie à l'héparine et à l'héparine sulfate via une région riche en arginine ; elle a donc été nommée Antigène de liaison à l'héparine de Neisseria (NHBA). Cette liaison à l'héparine affecte la survie de Neisseria. NHBA est présente dans différentes espèces de Neisseria et dans presque toutes les souches de méningocoque.

GNA1870 : c'est une lipoprotéine qui est capable de se lier au facteur H humain (FH) qui est un régulateur négatif ou inhibiteur de la voie du complément ; elle a donc été nommée protéine de liaison au facteur H (fHbp). Cette liaison au FH améliore la résistance et permet à la bactérie de se répliquer dans le sang humain.

GNA1994 : c'est un auto transporteur trimérique, une protéine d'adhésion qui est impliquée la colonisation, l'invasion des cellules épithéliales ainsi que l'induction des cytokines pro-inflammatoires ; elle a donc été nommée Adhésine A de Neisseria (NadA). NadA n'est pas présente dans toutes les souches de méningocoque, sa présence est associée à certains complexes clonaux.

Afin de maximiser la couverture des souches, les 3 antigènes candidats finaux NHBA, fHbp et NadA ont été fusionnés à des antigènes candidats supplémentaires ; plus de 30 fusions protéines-protéines ont été analysées.

Les fusions qui se sont révélées les plus stables et les plus immunogènes sont GNA2132-GNA1030 ainsi que GNA1870-GNA2192.

Pour NHBA et fHbp lorsqu'ils étaient fusionnés à d'autres antigènes leur activité bactéricide était augmentée. Mais pour NadA, il était moins immunogène lors de sa fusion avec un autre antigène, probablement en raison de la perte de sa structure trimérique.

Suite à ça, deux formulations de vaccins ont été élaborées :

- Un vaccin composé de 3 protéines recombinantes, 2 fusions protéines-protéines et un antigène a été formulé avec de l'hydroxyde d'aluminium : sous le nom de vaccin MenB recombinant (rMenB).
- Un autre vaccin a été formulé avec les 3 protéines recombinantes ainsi qu'un composant OMV (issu de la souche épidémiologique néo-zélandaise NZ98/254) dont le principal composé antigénique est PorA. Cette formulation à 4 composants a été nommée 4CMenB.

Après des recherches pré cliniques sur la toxicité, la stabilité et l'immunogénicité de chaque composant, les deux formules ont été approuvées pour des essais cliniques qui ont débuté en 2004 chez l'adulte et en 2006 chez le nourrisson.

A la suite de ces essais, l'administration de 4CMenB a induit des anticorps bactéricides contre une plus grande proportion de souches méningococciques qu'avec l'administration de rMenB. Ainsi c'est 4CMenB (4 Components against MenB) qui a été sélectionné et qui a continué à être développé (60).

2.6. Bexsero® (4CMenB)

2.6.1. Développement clinique

Comme pour les vaccins conjugués méningococciques, les études d'efficacité n'ont pas été réalisées du fait d'une incidence faible des IIM. Les AMM ont donc été octroyées sur les bases de corrélats de protection basée sur des données d'immunogénicité, de tolérance et de couverture des souches prédit par MATS.

2.6.1.1. Données d'efficacité

Pour obtenir son autorisation, en raison de la faible incidence des infections à méningocoque les études habituelles d'efficacité n'étaient pas réalisables pour le vaccin 4CMenB (Bexsero). Le titre d'anticorps bactéricide sérique (SBA) est la référence pour prédire l'efficacité d'un vaccin contre le méningocoque. Le SBA mesure le titre d'anticorps présents dans le sérum qui est capable de lyser des souches de méningocoque en présence du complément.

Des études ont révélé qu'un titre de SBA de 1 : 4 ou plus en utilisant le complément humain valide une protection à court et long terme contre le méningocoque. En cas d'utilisation du complément de lapin, le titre a été défini à 1 : 8.

Le SBA est considéré comme une estimation sûre de l'efficacité des vaccins (40).

Cependant comme les souches du méningocoque B qui causent des IIM sont très diverses, l'estimation de l'efficacité du vaccin a nécessité d'effectuer un SBA contre un grand nombre d'isolats représentatif des souches B.

Pour cela, une méthode innovante a été développée pour évaluer la couverture et l'efficacité du vaccin : le système de typage des antigènes méningococcique (MATS)

Le MATS est basé sur l'hypothèse selon laquelle une souche de méningocoque B est susceptible d'être tuée par des anticorps induits par le vaccin si cette souche exprime une ou plusieurs protéines de surface en quantité suffisante pour produire une réaction croisée avec un composant du vaccin (60).

Le MATS utilise des anticorps contre 3 des composants du vaccin (NHBA, fHbp et NadA) pour détecter des antigènes dans un ELISA afin de prédire les réponses post-vaccinales des anticorps présents dans le sérum. (61)

Le MATS va permettre de mesurer la quantité relative de chacun des composants du vaccins dans les souches du méningocoque. Pour tuer les bactéries grâce aux anticorps induits par le vaccin, les antigènes doivent être exprimés à un degré suffisant et être suffisamment similaires aux antigènes du vaccin.

Le niveau d'expression pour chacun des trois antigènes vaccinaux est défini comme un ratio RP « Relative Potency » par rapport au niveau d'expression d'une souche référence (62).

La couverture d'une souche par le vaccin est admise lorsque le RP est supérieur à un seuil requis d'expression (PBT) « positive bactericidal threshold » pour au moins un des trois antigènes du vaccin ou bien que le sous-type P1.4 de PorA est détecté.

Chaque antigène possède un seuil requis d'expression spécifique : 0,021 pour fHbp, 0,294 pour NHBA et 0,009 pour NadA (61).

Ainsi, les souches qui atteignent un seuil de positivité avec NHBA, fHbp ou NadA ou bien qui possèdent la variante PorA P1.4 devraient être couvertes par le vaccin. Les souches qui ne répondent pas à ces critères sont considérées comme non couvertes. L'expression d'au moins un antigène de Bexsero est suffisante pour qu'une souche soit tuée.

Le test MATS a été validé et standardisé dans le monde entier pour estimer la couverture prédictive de Bexsero.

Selon le test MATS, la couverture prévue par 4CMenB est estimée à 66% au Canada, 68% au Portugal, 69% en Espagne, 73% en Angleterre, 74% en République tchèque, 76% en Australie, 81% au Brésil, 84% en Pologne, 89% en Grèce et 91% aux États-Unis (60).

Dans une étude réalisée dans des pays européens (Angleterre, Pays de Galles, France, Allemagne, Italie et Norvège) portant sur 1 052 souches collectées entre 2007 et 2008 représentant les principaux complexes clonaux des souches endémiques en Europe ; les résultats ont suggéré que 78% des souches seraient couvertes par le vaccin et 50% des souches seraient couvertes par plus d'un antigène (61) *Cf figure 19 et 20*

Les différences de pourcentage entre les différents pays peuvent être expliquées par des différences de répartition des complexes clonaux, notamment en Espagne par rapport aux autres pays européens (69% vs 78%).

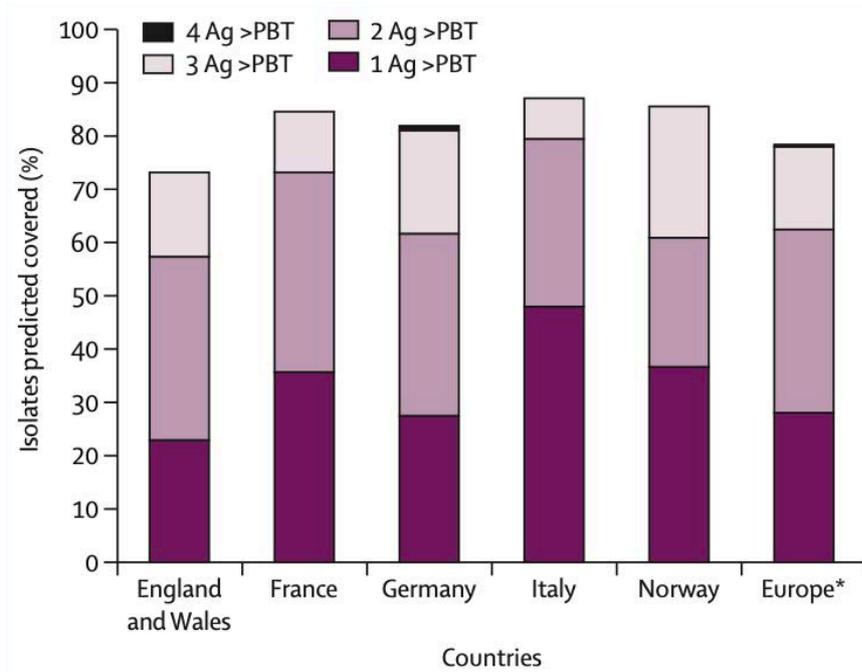


Figure : 19 Pourcentage d'isolats couverts et nombre d'antigènes par pays prédits par MATS, D'après « Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment » par Vogel et al. (61).

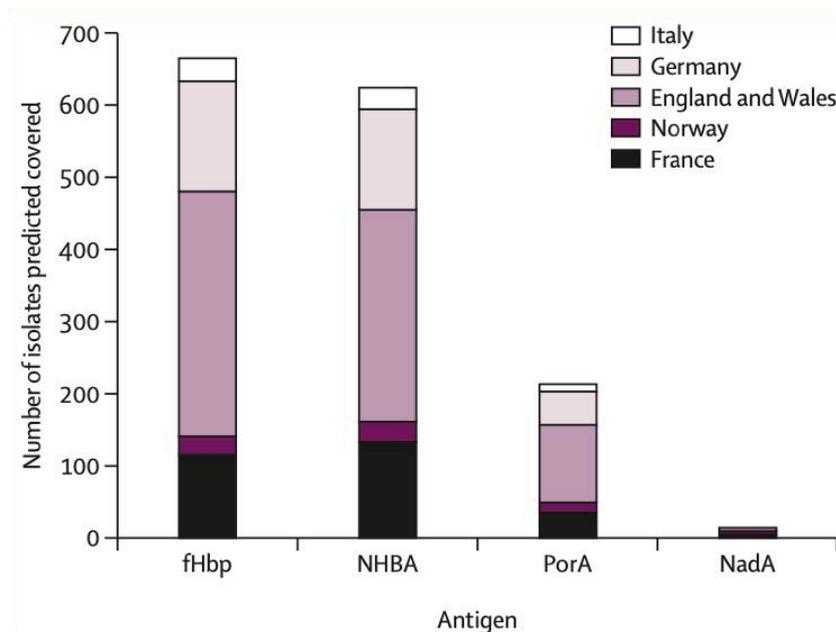


Figure 20 : Nombre d'isolats prédits couverts par antigène individuel et par pays, D'après « Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment » par Vogel et al. (61).

Plusieurs études suggèrent une sous-estimation des couvertures prédites par MATS.

Tout d'abord, le test MATS fournit une estimation de la contribution de chaque antigène indépendamment, mais il ne prend pas en compte l'effet synergique des différents anticorps. De plus, dans les conditions *in vitro* dans lesquelles le MATS est réalisé, l'expression de NadA est diminuée par rapport à son expression *in vivo*.

Dans une étude réalisée au Royaume-Uni par Vernikos et al. (1) sur des souches circulantes isolées entre 2007 et 2008, 66% des souches prédites non couvertes avec le MATS ont été tuées dans le test SBA.

Dans une autre étude réalisée également au Royaume-Uni par Massignani et al. (60) sur des souches avec une couverture prédite de 73% par MATS, la SBA a montré une couverture de 88%.

Des données similaires ont aussi été recueillies en Espagne.

De plus, l'efficacité dans le monde réel avec la vaccination des nourrissons au Royaume-Uni a prouvé une efficacité de 82,9%, ce qui confirme la sous-estimation des résultats obtenus par MATS. Ainsi, le MATS est un bon prédicteur de la couverture des souches de Bexsero (63).

2.6.1.2. Données de sécurité et de tolérance

La sécurité du vaccin Bexsero a été évaluée dans 14 études dont 9 essais cliniques randomisés avec 8 776 sujets à partir de 2 mois ayant reçu au moins une dose de vaccin. Parmi ces sujets, 5 849 étaient des nourrissons et enfants de moins de deux ans, 250 des enfants entre 2 et 10 ans, 2 667 étaient des adolescents et des adultes.

Les données cliniques ont montré que Bexsero pouvait être administré seul ou co-administré avec d'autres vaccins monovalents ou combinés. Le profil de tolérance et d'innocuité était similaire à celui d'autres vaccins infantiles.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : sensibilité et érythème au site d'injection, irritabilité et fièvre pour les enfants et douleur au site d'injection, malaise et céphalées pour les adultes (64).

2.6.1.3. Données d'immunogénicité et de persistance des anticorps

D'après une étude de phase 3 réalisée par Vesikari et al. (65) entre 2008 et 2010 sur 70 sites en Europe et portant sur 1184 nourrissons ; 1 mois après une vaccination par 3 doses de 4CMenB, 100% des nourrissons avaient des titres hSBA supérieurs à 5 pour les 3 antigènes vaccinaux et 84% d'entre eux pour l'OMV-NZ. A l'âge de 12 mois, après une dose de rappel, 95 à 100% des enfants avaient des titres hSBA supérieurs à 5 pour tous les antigènes.

La vaccination concomitante, de Bexsero avec des vaccins de routine, a été associée à une augmentation de la réactogénicité : 84% des nourrissons avaient une fièvre après l'injection de Bexsero contre 45% avec les vaccins de routine seuls.

Ainsi, le vaccin 4CMenB est immunogène chez les nourrissons et les enfants âgés de 12 mois, mais il augmente la réactogénicité lorsqu'il est administré en même temps que les vaccins de routine.

Les résultats d'une méta-analyse réalisée par Flacco et al. (66) regroupant 18 essais sur l'immunogénicité, la persistance de l'immunité ainsi que l'innocuité du vaccin 4CMenB chez les enfants et les adolescents ont montré une très bonne immunogénicité à court terme ainsi qu'à plus long terme pour le vaccin Bexsero.

En effet, d'après cette étude ; 30 jours après la primovaccination, la vaccination par 4CMenB des enfants et des adolescents induisait une séroconversion contre les quatre souches de référence (44-76/SL, 5/99, NZ98/254 et M10713). La proportion de séroconversion obtenue était de 92% pour la souche 44/76-SL, 91 % pour la souche 5/99, 84 % pour la souche NZ98-254 et 87 % pour la souche M10713.

6 mois après la primo-vaccination, l'immunogénicité est restée élevée contre les trois souches testées (5/99, 44/76-SL et NZ98/254) chez les adolescents (≥ 77 %), et contre deux des quatre souches (5 /99 et 44/76-SL) chez les enfants (≥ 67 %). Mais la proportion de patients ayant atteint une séroconversion a considérablement diminué pour M10713 (< 50 %) et NZ98/254 (< 35 %).

L'ajout d'une dose de rappel, recommandée pour les enfants dans plusieurs pays, a permis d'augmenter le pourcentage d'individus ayant obtenu une séroconversion (≥ 93 % pour toutes les souches). Cependant, l'immunogénicité est restée élevée 6 mois après la dose de rappel pour les souches 5/99 et M10713 uniquement, alors que la proportion de patients ayant obtenu une séroconversion contre les souches 44/76-SL et NZ98/254 est revenue à des valeurs similaires à celles observées 6 mois après la primovaccination.

Dans une étude randomisée réalisée en simple aveugle au Chili entre 2008 et 2010 par Santolaya et al. (67), 1631 adolescents entre 11 et 17 ans ont reçu une, deux ou trois doses de vaccin ou un placebo. L'immunogénicité a été évaluée grâce à l'activité bactéricide sérique en utilisant le complément humain (hSBA) contre 3 souches de référence. Les réactions locales ont été enregistrées 7 jours après chaque vaccination.

Après deux ou trois doses de 4CMenB, 99 à 100% des adolescents avaient des titres hSBA de 4 ou plus contre les souches testées, contre 92 à 97% après une dose et 29 à 50% après le placebo.

6 mois après, 91 à 100% des adolescents ayant reçu deux ou trois doses avaient encore des titres supérieurs à 4, 73 à 76% après une dose.

Les taux de réactions locales et systémiques étaient similaires après chaque dose mais sont restés supérieurs à ceux du placebo.

Les participants de cette étude ont fourni un échantillon de sang supplémentaire 18 à 24 mois après la dernière dose de vaccin, afin d'évaluer la persistance de l'activité bactéricide sérique avec le complément humain (hSBA) et de comparer avec des témoins naïfs de 4CMenB appariés selon l'âge dans une étude d'extension (68).

Après 18 à 24 mois, 62 à 73 % des sujets ayant reçu une dose avaient des titres supérieurs à 4 contre les trois antigènes, des taux significativement plus faibles qu'après deux (77 à 94 %) ou trois (86 à 97 %) doses.

Ces résultats confirment que deux doses de 4CMenB, administrées à 1 à 6 mois d'intervalle, fournissent de bons niveaux d'activité bactéricide contre les méningocoques du sérotype B, qui ont été maintenus au moins 18 à 24 mois chez plus de 64 % des adolescents pour les trois antigènes du vaccin 4CMenB.

Sadarangani et al. ont réalisé un essai randomisé portant sur 322 enfants. Parmi eux, 123 enfants vaccinés entre 12 et 24 mois avec deux doses de 4CMenB ont reçu une dose de rappel à 4 ans et 209 enfants non vaccinés du même âge ont reçu un schéma vaccinal en deux doses de 4CMenB. Les titres (hSBA) ont été évalués contre 4 souches de référence (H44/76, 5/99, NZ98/254 et M10713) avant et après la vaccination chez des enfants de 4 ans.

Avant le rappel, les proportions d'enfants avec des titres hSBA de 1 : 5 étaient :

- 9 à 11% chez les vaccinés contre 1% chez les non vaccinés pour la souche H44/76
- 84 à 100% contre 4% pour la souche 5/99
- 0 à 18% contre 0% pour la souche NZ98/254

- 59 à 60% contre 59% pour la souche M10713

Après une dose de rappel :

- 100% pour les souches H44/76 et 5/99
- 70 à 100% pour NZ98/254
- 90 à 100% pour M10713

Ainsi, les taux d'anticorps sériques contre les différents antigènes vaccinaux diminuent mais l'administration d'une dose de rappel permet d'augmenter la protection (69).

Une étude multicentrique réalisée par Nolan et al. (70) a recruté des participants entre 15 et 24 ans vaccinés au Canada, en Australie et au Chili 4 et 7,5 ans après leur primo-vaccination.

Les niveaux d'anticorps ont diminué 4 et 7,5 ans après la primovaccination mais ils sont restés plus élevés que chez les individus témoins non vaccinés (sauf pour NHBA)

- fHbp : 44% chez les vaccinés, 13% chez les non vaccinés
- NadA : 84% chez les vaccinés, 24% chez les non vaccinés
- PorA : 29% chez les vaccinés, 14% chez les non vaccinés
- NHBA : 81% chez les vaccinés, 79% chez les non vaccinés

1 mois après le rappel, 93 à 100% des participants avaient des titres hSBA supérieurs à 4 pour tous les antigènes.

Dans une étude de phase 3b multicentrique avec 851 participants évaluant la persistance à long terme des anticorps et les réponses de rappel chez les participants ayant reçu un schéma vaccinal réduit 2 doses + 1 dose de rappel ou homologué 3 doses + 1 dose de rappel avec 4CMenB. Les taux d'anticorps ont été déterminés à l'aide d'un dosage bactéricide dans le sérum humain (hSBA) contre des souches de référence du méningocoque B pour les 4 composants du vaccin, fHbp, NadA, PorA et NHBA.

Entre 24 et 36 mois après la dernière vaccination, les pourcentages d'enfants avec des titres hSBA supérieurs à 4 ont diminué dans tous les groupes d'âge de suivi par rapport à 1 mois après la dernière vaccination.

Après une dose supplémentaire de 4CMenB, les réponses contre les différentes souches étaient comparables pour les deux schémas vaccinaux

Ainsi, ces résultats publiés par Martín-Torres et al. (71) suggèrent que le calendrier (2 + 1 ou 3 + 1) n'a pas d'impact sur la persistance des anticorps 24 à 36 mois après la vaccination chez les jeunes nourrissons.

2.6.1.4. Données sur le portage

Certaines études ont constaté une réduction du taux de portage nasopharyngé de toutes les souches de méningocoque 3 mois après la deuxième dose de 4CMenB par rapport à une vaccination témoin (40).

Cependant, dans d'autres études notamment des essais randomisés aucune réduction significative du portage n'a été observée suite à la vaccination ; ainsi la vaccination par 4CMenB n'aurait pas d'impact sur l'immunité de groupe (72).

2.6.1.5. Autres données

Les antigènes contenus dans 4CMenB sont présents dans la majorité des souches circulantes du sérotype B mais ils sont également conservés évolutivement dans la population des méningocoques sur de longues périodes. De plus, les différents antigènes sont codés par des gènes localisés à des positions différentes au sein du génome de *N meningitidis*. Selon une étude réalisée au Pays Bas sur une période de 50 ans et analysant 165 souches sur cette période, certains variants antigéniques du vaccin ont persisté 30 ans et 50 ans. Au cours de cette période de 50 ans, la conservation des différents antigènes a varié dans le temps mais cette variation a eu lieu de manière asynchrone, ainsi il y avait toujours un ou deux des trois antigènes conservés (1). Ainsi, ces données suggèrent que le vaccin Bexsero (4CMenB) permet d'obtenir une protection à long terme des populations de méningocoque malgré les différentes mutations et variations.

Par ailleurs, les antigènes présents dans le vaccin Bexsero peuvent être présents dans n'importe quelle espèce de *Neisseria*, ainsi le vaccin pourrait être susceptible de protéger contre d'autres sérotypes ainsi que contre le gonocoque comme signalé avec le vaccin OMV-NZ. En effet, il y a 80 à 90% d'homologie entre *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis* (73).

2.6.2. AMM

Suite à ces études, le vaccin BEXSERO® (4CMenB) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 14 janvier 2013.

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* du groupe B (74).

La vaccination par Bexsero va stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les 4 antigènes vaccinaux (NHBA, NadA, fHBP et PorA P1.4) ce qui va permettre une protection contre les IIM.

C'est un vaccin qui doit être administré par une injection intramusculaire profonde. Il peut être administré de façon concomitante avec les vaccins suivants : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumocoque, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningocoque conjugué des sérogroupes A, C, W, Y.

Bexsero est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à une des substances actives ou à un excipient utilisé.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment sont une sensibilité et un érythème au niveau du point d'injection ainsi que de la fièvre et de l'irritabilité.

Selon des études menées chez des nourrissons, une fièvre avec une température supérieure à 38°C a été observée chez 69 à 79% des nourrissons vaccinés avec Bexsero co-administré avec un vaccin de routine alors que celle-ci était présente chez 44 à 59% des nourrissons ayant reçu les vaccins de routine seuls (75). L'utilisation prophylactique de paracétamol permet de réduire l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de Bexsero ou des vaccins de routine.

Les schémas vaccinaux reconnus sont les suivants : *Cf Tableau 4*

En juillet 2018, il y a eu une modification d'AMM qui a autorisé le nouveau schéma vaccinal en 2 doses chez les nourrissons avec une dose de rappel.

En effet, il a été montré que le schéma 2+1 permettait d'obtenir une protection similaire au schéma 3+1.

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*			

^a La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

^b En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois.

^c Voir rubrique 5.1. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

^d Voir rubrique 5.1.

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

Tableau 4 : Schémas vaccinaux et posologie de Bexsero, D'après le RCP (75).

2.7. TRUMENBA®

Le vaccin Trumemeba a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en 2017 pour l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque du sérotype B des sujets à partir de l'âge de 10 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS. Il avait été autorisé par la FDA aux États Unis en 2014.

Ce vaccin est composé de 2 lipoprotéines recombinantes de l'antigène fHbp appartenant à la sous famille A et B (76).

Trumenba n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport au vaccin Bexsero dans la prévention des IIM B. Ainsi il n'a pas d'Amélioration du Service Rendu (ASMR de niveau V) et il bénéficie d'un service médical rendu (SMR) important d'après l'avis de la commission de la transparence du 7 juillet 2021 (77).

3. La vaccination anti méningocoque B pourrait-elle devenir obligatoire ?

3.1. Politique vaccinale en France

En France, la politique de vaccination est élaborée par le ministère chargé de la santé, elle permet de définir la meilleure utilisation possible des vaccins afin de protéger la population. Cette politique s'intègre dans la lutte contre les maladies infectieuses et doit s'adapter à l'évolution épidémiologique. Elle énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis de la Haute autorité de santé.

Le calendrier vaccinal fixe l'ensemble des vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, et des particularités de chacun (femme enceinte, personnes atteintes de maladies chroniques avec des risques élevés de complications, professions à risque d'exposition, certains territoires). Il émet les recommandations vaccinales générales et des recommandations vaccinales spécifiques à des populations particulières (78). Le calendrier vaccinal précise également le nombre d'injections, de délai entre les différentes injections et les dates de rappel.

Suite à une couverture vaccinale insuffisante pour certaines vaccinations et à la réapparition d'épidémies, par exemple de rougeole ; le calendrier vaccinal en France a évolué en 2018.

Pour tous les enfants nés après le 1^{er} janvier 2018, un certain nombre de vaccins qui étaient seulement recommandés sont devenus obligatoires.

Aujourd'hui il y a 11 vaccins obligatoires. La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite qui étaient déjà obligatoires depuis de nombreuses années. Mais également 8 ajouts plus récents : Coqueluche, *Haemophilus influenzae b*, Hépatite B, Méningocoque C, Pneumocoque, Rougeole, Oreillons et Rubéole. *Cf Figure 21*

Ces 11 vaccinations obligatoires sont exigibles pour l'entrée en collectivité.

Suite à l'obligation vaccinale de 2018, les couvertures vaccinales ont fortement augmenté en comparaison avec 2017 (79).

Beaucoup de français considèrent que les enfants reçoivent beaucoup de vaccins, notamment depuis l'obligation vaccinale. Cependant, le calendrier vaccinal français est moins complet que celui d'autres pays ; et tous les vaccins obligatoires en France font partie du calendrier vaccinal de tous les pays développés (80).

Infovac est favorable à l'introduction des vaccins contre le rotavirus, le méningocoque B et la varicelle pour les nourrissons et les jeunes enfants. Cependant, pour les médias et l'opinion publique, lorsqu'un nouveau vaccin est recommandé mais non rendu obligatoire il est considéré comme de moindre importance. Ainsi, il faudrait que tout nouveau vaccin dans la tranche d'âge des jeunes enfants soit rendu obligatoire et donc passer par un vote du parlement (80).

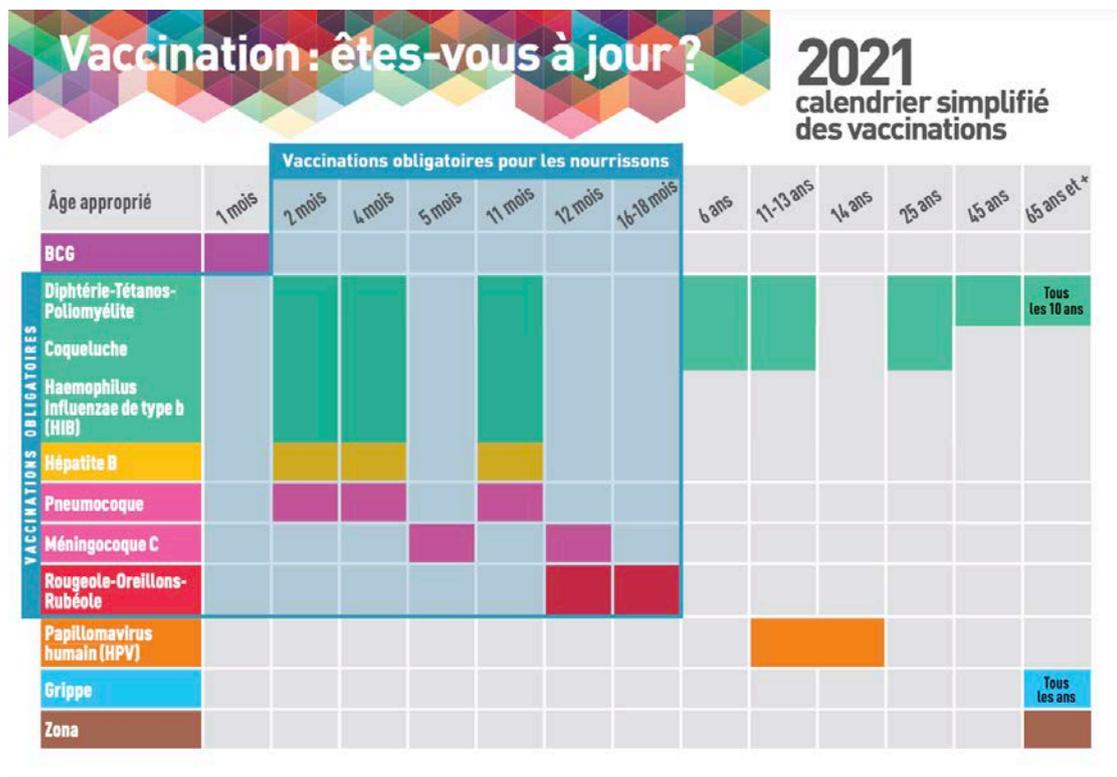


Figure 21 : Calendrier vaccinal 2021 en France, D'après Vaccination Info Service (81).

3.2. La vaccination anti-méningocoque B dans les autres pays

En septembre 2015, le Royaume-Uni a été le premier pays à introduire le vaccin contre le méningocoque B (Bexsero) dans son programme national de vaccination des enfants.

Ce vaccin était indiqué pour les enfants nés à partir du 1^{er} juillet 2015 avec un schéma à 2 doses plus une dose de rappel (2 mois, 4 mois et 12 mois). Un rattrapage vaccinal était possible à 3 et 4 mois.

Le Royaume-Uni a obtenu assez rapidement (10 mois) un haut niveau de couverture vaccinale (63). La couverture pour une dose était de 95,5% chez les nourrissons éligibles et 88,6% pour deux doses.

L'efficacité vaccinale s'est élevée à 82,9% contre tous les cas de méningocoque. Cette efficacité est équivalente à une efficacité de 94% contre les souches du méningocoque B évitable par la vaccination ; la couverture prédictive contre ces souches avait été évaluée entre 73 et 88% (73). Par ailleurs, suite à l'inclusion de Bexsero dans le programme de vaccination, une réduction de 50% des cas de méningocoque B a été observée dans la tranche d'âge éligible à la vaccination.

Dans une région du Québec (Saguenay-Lac-Saint-Jean), tous les enfants entre 2 mois et 20 ans ont été vaccinés par Bexsero en mai 2014 lors d'une campagne luttant contre une épidémie de méningocoque B. Cette vaccination a permis une réduction de 78% de l'incidence (73).

Le vaccin Bexsero a également été ajouté au programme national de vaccination des nourrissons en Irlande en octobre 2016 avec un schéma 2+1.

Au Portugal, d'après les résultats d'une étude cas-témoin réalisée entre 2014 et 2019, parmi les cas d'IIM B, 9,8% étaient vaccinés contre 30% dans le groupe témoin. La couverture vaccinale nationale sur la période de l'étude était de 47% (32,8% en 2015, 56,7% en 2018) (82).

Au Portugal également, une autre étude a prouvé une efficacité du vaccin de 80% chez le nourrisson (83).

En janvier 2017, Bexsero a été introduit dans le programme de vaccination en Italie avec un schéma 3+1 (84) (85).

Dans certains pays d'Europe (République tchèque, Allemagne, Autriche) le vaccin Bexsero est recommandé pour les nourrissons mais ne bénéficie pas de programme de financement.

Pour d'autres (Belgique, France, Grèce, Luxembourg, Norvège) le vaccin n'est pas recommandé pour tous les nourrissons mais seulement pour des populations spécifiques à risque élevée de contracter une IIM (84).

3.3. Cas du méningocoque C : impact de la vaccination en France

En France, la vaccination contre le méningocoque C est obligatoire depuis 2018 pour les enfants nés après le 1^{er} janvier 2018. Le schéma vaccinal consiste en 2 doses administrées à 5 mois et à 12 mois (86).

Suite à l'obligation vaccinale, il y a eu une nette progression de la couverture vaccinale qui a atteint 88% chez les nourrissons en 2020 (87). Cf Tableau 5

De plus, il y a eu une diminution importante du nombre de cas de méningocoque C chez les nourrissons suite à l'instauration du vaccin. (88) Cf Figure 11, 12 et 22

Parmi les cas de méningocoque C observé en 2019, aucun des patients n'avait été vacciné contre le méningocoque C.

Cependant, la couverture vaccinale a augmenté dans toutes les classes d'âge. Cf tableau 5

Dans la tranche d'âge des adultes entre 25 et 64 ans, la diminution de l'incidence des IIM C depuis 2018 est très probablement liée à l'immunité de groupe obtenue grâce à l'amélioration de la couverture vaccinale chez les enfants et les adolescents. En effet la vaccination contre le méningocoque C permet une réduction du portage.

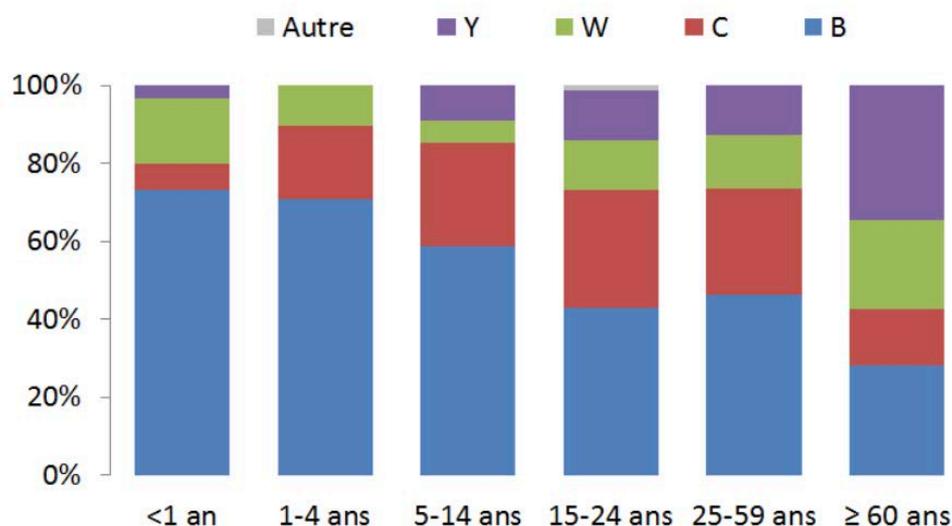


Figure 22 : Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge en 2018, France entière, D'après Santé publique France (35)

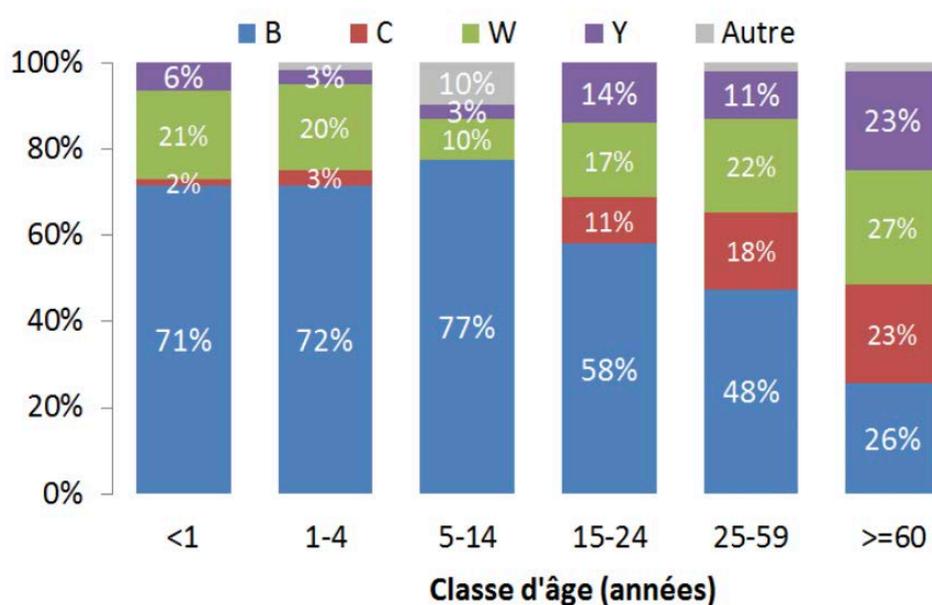


Figure 12 : Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge en 2019, France entière, D'après Santé publique France (35).

	5 mois*	24 mois	2-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-24 ans
-	68,2%	66,1%	52,3%	31,4%	22,5%	9,4%	
Au 31/12/2016	-	70,0%	68,1%	58,3%	34,8%	25,1%	12,2%
Au 31/12/2017	35,5%	72,6%	72,3%	65,4%	39,6%	28,4%	15,3%
Au 31/12/2018	75,8%	78,6%	75,7%	70,3%	45,8%	31,9%	18,6%
Au 31/12/2019	84,9%	84,5%	78,2%	72,9%	52,9%	34,8%	20,7%
Au 31/12/2020	88,0%	89,9%	80,8%	75,3%	59,2%	37,8%	23,6%

Tableau 5 : Proportion de personnes vaccinées contre le méningocoque C en fonction de l'âge et des années, D'après Santé publique France (87)

3.4. Avis des professionnels sur la vaccination anti-méningocoque B en France

En 2019, Infovac a réalisé une enquête sur les infections invasives à méningocoque auprès de médecins généralistes ou pédiatres. Il y a eu 1198 réponses, 54% venant de pédiatres et 41% de médecins généralistes. Selon cette enquête, plus de 90% des médecins interrogés pensent que le vaccin Bexsero devrait être inscrit au calendrier vaccinal. Cependant, 70% des généralistes et 30% des pédiatres ne le proposent pas. Les raisons principales sont l'absence de remboursement, l'absence de recommandation en population générale ainsi qu'un coût trop important (89).

Dans le cadre d'une thèse d'exercice en médecine réalisée par Laura Kehli, une étude a été réalisée entre juillet et octobre 2020 auprès des médecins de la région PACA pour évaluer leur perception sur la vaccination anti méningocoque B (90). Selon cette étude, sur les 115 réponses obtenues ; 69% des médecins généralistes et 85% des pédiatres étaient favorables à l'introduction du vaccin Bexsero dans le calendrier vaccinal. Parmi eux, 79% des pédiatres et 25% des généralistes proposaient cette vaccination. Les freins à cette vaccination rencontrés par ces professionnels étaient en majorité l'absence d'obligation vaccinale (40%) ainsi que l'absence de remboursement (30%).

Ainsi avec ces deux études on voit que les professionnels sont favorables au vaccin Bexsero. Le problème principal étant l'absence de recommandation et de remboursement de ce vaccin contre le méningocoque B. En effet le coût d'une dose de Bexsero est de 83,06€ en 2021.

3.5. Évaluation du rapport coût-efficacité

Une évaluation médico-économique visant à évaluer le rapport coût-efficacité de la vaccination avec Bexsero selon différents schémas, a été réalisée par le HCSP en octobre 2013 (91). En considérant uniquement la protection directe du vaccin, c'est-à-dire en l'absence d'immunité de groupe et avec une couverture vaccinale de 80% ; la proportion de cas évités est de 27,5%. L'impact assez faible de cette vaccination est essentiellement lié à la durée limitée de la protection.

Sur la base de ces données, en raison de la durée de protection limitée du vaccin et en l'absence de données sur le portage et donc d'un impact sur l'immunité de groupe ; les différentes stratégies de vaccination présentent un ratio coût-efficacité extrêmement élevé.

D'après l'étude réalisée par Lecocq et al. en 2016 (92), la vaccination systématique avec Bexsero ne serait pas rentable. En effet, la vaccination des nourrissons préviendrait 18% des cas et la vaccination des nourrissons avec un rappel tardif à 15 ans préviendrait 23% des cas chaque année. Dans l'hypothèse de l'induction d'une immunité collective, la vaccination des nourrissons avec un rappel tardif à 15 ans préviendrait 51% des cas.

Sur la base de ces données, les stratégies de vaccinations systématiques auraient un faible impact épidémiologique et un coût élevé. Cependant, en cas d'impact du vaccin sur l'immunité collective, l'impact épidémiologique deviendrait plus important.

La revue systémique incluant 13 études publiées entre 2013 et 2019 réalisée par Nwogu et al. en 2020 (93), a montré que même si la vaccination systématique contre le méningocoque B permet de réduire de façon significative les cas d'IIM B, elle n'est pas considérée comme rentable. Les raisons de ce rapport efficacité-coût défavorable sont notamment le prix élevé des vaccins car récemment introduits sur le marché et la faible incidence de la maladie. Selon cette étude, les résultats ne diffèrent pas significativement selon la zone géographique, la stratégie de vaccination ou le groupe d'âge ciblé.

En supposant que la vaccination n'entraîne pas d'immunité de groupe, la vaccination des nourrissons était considérée comme la stratégie à court terme la plus efficace avec le meilleur rapport qualité prix alors que la vaccination combinée des nourrissons et des adolescents permettait une meilleure protection à long terme.

Même si l'effet sur le portage et donc un impact sur l'immunité de groupe n'a pas été démontré, il existe de plus en plus de preuves qui montrent un effet de protection indirecte en diminuant l'acquisition et la transmission du portage méningococcique. En effet, l'inclusion de l'effet sur le portage améliore le rapport efficacité-prix des vaccins anti méningocoque B.

3.6. Historique des décisions concernant Bexsero en France

3.6.1. Avis HCSP du 25 octobre 2013

Le vaccin Bexsero a obtenu une AMM Européenne le 14 janvier 2013, suite à cette autorisation, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a évalué la place de ce nouveau vaccin dans la prévention des infections invasives à méningocoque en France le 25 octobre 2013.

A l'aide des données de tolérance, d'immunogénicité et de couverture prédictive le HCSP a émis les recommandations suivantes : (94)

« Tout d'abord pour la population générale : malgré la sévérité en termes de mortalité et de séquelles des IIM, le caractère innovant du vaccin, l'absence de données d'efficacité disponibles, la présence d'un rapport coût-efficacité défavorable dans le contexte épidémiologique actuel et l'absence de données sur la réduction du portage font que la HCSP ne recommande pas l'utilisation de Bexsero dans le cadre de la prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte ».

Ensuite pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM. Le HCSP a recommandé la vaccination par Bexsero pour :

- Les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque
- Les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A comme par exemple Ecelizumab (Soliris)
- 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

Enfin, en ce qui concerne les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, la vaccination pouvait être proposée :

- Dans le cadre de grappes de cas qui sont définies par :
 - La survenue d'au moins deux cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social
 - Dans un délai inférieur à 4 semaines
 - Rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero.
- Dans le cadre de situations endémiques correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique.

La vaccination par Bexsero n'était pas recommandée pour les sujets contacts autour de cas sporadiques d'IIM B en plus de la prophylaxie antibiotique.

3.6.2. Avis de la CT du 25 juin 2014

La commission de la transparence (CT) a évalué le vaccin Bexsero le 25 juin 2014 (95).

« Compte tenu que les IIM sont des infections transmissibles graves, que le vaccin est un traitement préventif, qu'il n'existe pas d'alternative vaccinale et du rapport bénéfice (efficacité, immunogénicité) par rapport au risque (Effets indésirables) favorables, la CT considère que le service médical rendu (SMR) par le vaccin Bexsero est important dans l'immunisation active contre les IIM à méningocoque du sérogroupe B, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans son avis du 25 octobre 2013 (Cf 3.6.1) ».

La commission a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables. La CT a également considéré que le vaccin Bexsero apportait une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante (AMSR II) dans la prévention des IIM B dans les populations recommandées.

3.6.3. Modification d'AMM en juillet 2018

En juillet 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) a approuvé la simplification du schéma vaccinal. Le schéma vaccinal est donc passé 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.

3.6.4. Avis HAS du 3 juin 2021

Dans le contexte de modification du schéma de vaccination et de l'évolution épidémiologique, la HAS a redéfini la place du vaccin Bexsero dans la stratégie de vaccination contre les IIM et a rendu son avis le 3 juin 2021 (72).

En 2013, lors du dernier avis de la HAS, une des raisons pour laquelle Bexsero n'a pas été recommandé pour une utilisation en population générale était l'incidence faible des IIM B par rapport à d'autres pays comme le Royaume-Uni. Cependant, au niveau international plusieurs pays recommandent l'utilisation de Bexsero dans leur programme de vaccination ; c'est le cas du Royaume-Uni, de l'Irlande et de l'Italie.

Les données d'efficacité en vie réelle, notamment au Royaume-Uni, démontrent une efficacité avec une réduction de l'incidence des IIM B suite à l'introduction de Bexsero.

De plus, des données d'observation provenant du Royaume-Uni suggèrent que Bexsero pourrait induire une protection contre le séro groupe W.

La couverture des souches par le vaccin Bexsero évaluée en France entre 2007 et 2008 était de 85%. Il n'y a pas eu d'études plus récentes réalisées en France sur la couverture des souches par le vaccin mais la modification du schéma vaccinal ne semble pas affecter la couverture.

Depuis le rapport de 2013, les études portant sur l'immunogénicité du vaccin ont montré que le schéma 2+1 était comparable au schéma 3+1. Chez les enfants plus âgés, deux doses réalisées avec un intervalle de 2 mois permettent une séroconversion satisfaisante.

De plus, les études ont démontré que Bexsero pouvait être administré en même temps que les vaccins du calendrier vaccinal sans compromettre les réponses immunitaires.

D'après les essais randomisés et les études épidémiologique réalisées, Bexsero n'a pas démontré d'efficacité significative sur la réduction du portage du séro groupe B contrairement au vaccin contre le méningocoque C. Ainsi ce vaccin ne permettrait pas d'avoir un impact sur l'immunité de groupe.

Depuis l'avis de 2013, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence, le profil de tolérance et d'effets indésirables de Bexsero est similaire à celui observé lors des essais cliniques.

En prenant en considération tous ces éléments, la HAS a recommandé dans son avis du 3 juin :

- De prendre en compte les modifications relatives aux schémas de vaccination de l'AMM de Bexsero
- De vacciner tous les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable face aux IIM B en utilisant Bexsero selon le nouveau schéma vaccinal

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

La HAS maintient également les recommandations préexistantes, soit une proposition de vaccination

- Pour les personnes à risque de contracter une IIM (Cf 3.6.4) avec des ajouts :
 - Les personnes traitées par Ravulizumab (Ultomiris)
 - L'entourage familial des personnes à risque élevé de développer une IIM
 - Les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique qui devront recevoir une injection de rappel tous les 5 ans.
- Pour les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (Cf 3.6.4)

3.6.5. Avis de la CT du 7 juillet 2021

Selon l'avis de la CT du 7 juillet 2021 (96), les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne modifient pas le SMR du vaccin Bexsero qui reste important dans l'immunisation active contre les IIM B des sujets à partir de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS dans son avis du 3 juin 2021 (Cf 3.6.4)

De plus, Bexsero est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique (ISP).

La commission a donc considéré que *« Bexsero doit être utilisé selon son AMM et les recommandations vaccinales en vigueur chez l'ensemble des nourrissons et des sujets à haut risque. En effet, la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les IIM et les complications qui leur sont associées comme par exemple le purpura fulminans »*.

La CT a donné un avis favorable au remboursement de Bexsero pour les populations recommandées par la HAS. Avec ces nouvelles recommandations, la population cible est d'environ 1,3 millions de personnes dont 700 000 nourrissons.

A ce jour, il n'y a pas encore de données disponibles sur l'évolution de la couverture vaccinale contre le méningocoque du sérotype B. Il faudra encore attendre afin de voir si ces nouvelles recommandations vont faire évoluer la couverture vaccinale comme ce fut le cas pour le méningocoque C.

Conclusion

Les méningites sont responsables de 250 000 morts par an dans le monde ; ainsi l'OMS a pour objectif d'éradiquer les méningites bactériennes d'ici 2030 avec une feuille de route mondiale « Vaincre la méningite à l'horizon 2030 ».

Les objectifs sont de réduire le nombre de cas imputables aux méningites bactériennes de 50%, réduire le nombre de décès de 70% et enfin d'améliorer la qualité de vie en diminuant le handicap suite à une méningite.

Grâce au développement de nouvelles technologies, comme la vaccinologie inverse, un vaccin anti-méningocoque B : Bexsero a été mis au point. Ce vaccin a connu un développement lent avec un accueil mitigé par les professionnels de santé et les parents. Il a été dans un premier temps indiqué seulement pour la vaccination de populations spécifiques.

Toutefois, son efficacité et son innocuité a fait que depuis 2021, le HCSP recommande l'utilisation de Bexsero chez tous les nourrissons à partir de 2 mois et la CT a donné un avis favorable à l'inscription de Bexsero sur la liste des spécialités remboursables.

Ainsi, les principaux freins à la vaccination selon les professionnels de santé (absence de recommandations vaccinales et de remboursement du vaccin) sont en train d'être levés.

Ces avancées vont peut-être permettre au vaccin Bexsero de rejoindre le calendrier vaccinal des nourrissons généré par le ministère de la santé chaque année.

La lutte contre les infections à méningocoques se poursuit avec le développement actuel d'un vaccin conjugué contre à la fois les sérogroupes A, C, Y, W et B.

Enfin, la technique de la vaccinologie inverse mise au point et utilisée lors du développement de Bexsero est une telle innovation dans le domaine du développement vaccinal qu'elle commence à être utilisée pour le développement de traitements ou de vaccins pour d'autres pathologies que le méningocoque.

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Bibliographie

1. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health*. oct 2014;108(7):305-16.
2. CLASSIFICATION DES PRINCIPALES ESPECES DE « NEISSERIACEAE » RETROUVEES CHEZ L'HOMME [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionnel/Neisseriades/neisseria.html>
3. Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology*. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20.
4. Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis: pathogenesis and immunity*. *Current Opinion in Microbiology*. 1 févr 2015;23:68-72.
5. Bactériologie de *Neisseria meningitidis*. *Archives de Pédiatrie*. 1 sept 2012;19:S55-60.
6. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *The Lancet*. juin 2007;369(9580):2196-210.
7. Hollingshead S, Tang CM. An Overview of *Neisseria meningitidis*. In: Seib KL, Peak IR, éditeurs. *Neisseria meningitidis: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2019 [cité 11 nov 2021]. p. 1-16. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7_1
8. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 29 oct 2018;15(2):459-69.
9. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 déc 2010;10(12):853-61.
10. He F, Yang H mei, Li G ming, Zhu B qing, Zhang Y, Jiang H lin, et al. *Neisseria meningitidis* carriage and risk factors among teenagers in Suizhou city in China. *Epidemiol Infect*. 148:e227.
11. Clément P. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. 2021;132.
12. BEH 7/90 PROPHYLAXIE DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/1990/9007/old/index.html>
13. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105033441807>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200105033441807>
14. Liste des maladies à déclaration obligatoire [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
15. instruction_dgs_sp_2018_163.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf

16. BOSIS S, MAYER A, ESPOSITO S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* août 2015;56(3):E121-4.
17. Adriani KS, Brouwer MC, van de Beek D. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2015;73(2):8.
18. Alonso J-M, Taha M-K. Viroses respiratoires et surinfections bactériennes invasives: Le cas de la grippe et des méningococcies. *Archives de Pédiatrie.* 1 nov 2003;10(11):1013-5.
19. Rameix-Welti M-A, Zarantonelli ML, Giorgini D, Ruckly C, Marasescu M, van der Werf S, et al. Influenza A Virus Neuraminidase Enhances Meningococcal Adhesion to Epithelial Cells through Interaction with Sialic Acid-Containing Meningococcal Capsules. *Infect Immun.* sept 2009;77(9):3588-95.
20. whoemcbac983f.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983f.pdf>
21. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuro-Psiquiatr.* sept 2013;71:653-8.
22. van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *The New England Journal of Medicine.* 2004;11.
23. Treatment of Meningococcal Disease | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1054139X16300416?token=169330C58F2C051F177FCDE691C827F60A3A4BC1E50CB4B0969E16FAFDD6111AAEB8A3BF26FA5C749659E76CEBE8B64E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211115092450>
24. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, éditeur. *Maladies infectieuses et tropicales: préparation ECN tous les items d'infectiologie.* 5e éd. 2018. Paris: Alinéa plus; 2017.
25. BOSIS S, MAYER A, ESPOSITO S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* août 2015;56(3):E121-4.
26. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet.* 4 févr 2006;367(9508):397-403.
27. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review. *Jornal de Pediatria.* 1 mars 2020;96(2):159-67.
28. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clin Microbiol Rev.* janv 2000;13(1):144-66.
29. Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of Meningococcal Disease in Adolescence: Prospective, Matched-Cohort Study. *PEDIATRICS.* 1 mars 2009;123(3):e502-9.
30. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, et al. Outcomes of Invasive Meningococcal Disease in Adults and Children in Canada Between 2002 and 2011: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 15 avr 2015;60(8):e27-35.

31. Wang B, Clarke M, Thomas N, Howell S, Afzali HHA, Marshall H. The Clinical Burden And Predictors of Sequelae Following Invasive Meningococcal Disease In Australian Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. mars 2014;33(3):316-8.
32. Diagnostic des méningites au laboratoire - [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-meningites-analyse-cephalo-rachidien-lcr/>
33. Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/meningites-meningo-encephalites-ladulte-lenfant>
34. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuro-Psiquiatr*. sept 2013;71(9B):653-8.
35. Infections invasives à méningocoque [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>
36. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>
37. Sadarangani M, Pollard AJ, Gray-Owen SD. Opa proteins and CEACAMs: pathways of immune engagement for pathogenic *Neisseria*. *FEMS Microbiol Rev*. mai 2011;35(3):498-514.
38. Projet Vaccins Méningite: Les épidémies en Afrique [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.meningvax.org/fr/epidemicsafrica.html>
39. Daugla D, Gami J, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *The Lancet*. janv 2014;383(9911):40-7.
40. Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 9 mai 2018;14(5):1146-60.
41. Principes immunologiques de la vaccination [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
42. Qu'est-ce que l'immunité collective ? [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>
43. Se protéger et protéger les autres grâce à la vaccination [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Les-objectifs-de-la-vaccination/Se-protoger-et-protoger-les-autres-grace-a-la-vaccination>
44. Vaccins vivants atténués [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur:

<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>

45. Vaccins inactivés ou inertes [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactivés>

46. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/39-meningocoques-acwy>

47. Résumé des caractéristiques du produit - MENJUGATE 10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin conjugué méningococcique groupe C - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63301248&typedoc=R>

48. Résumé des caractéristiques du produit - NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69261547%20&typedoc=R>

49. Fiche info - MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68046787%20>

50. Fiche info - NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69241562#AutresInfos>

51. MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3295762/fr/menquadfi-vaccin-meningococcique-conjugué-des-groupes-a-c-w-et-y

52. HCSP. Vaccins méningococciques tétravalents A, C, Y, W135 : recommandations d'utilisation [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 juill [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>

53. Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>

54. Actualité - L'ANSM publie un rapport qui confirme la sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans - ANSM [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans>

55. Tzeng Y-L, Thomas J, Stephens DS. Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. *Crit Rev Microbiol.* sept 2016;42(5):759-72.
56. van der Pol L, Stork M, van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology. *Biotechnol J.* sept 2015;10(11):1689-706.
57. Micoli F, MacLennan CA. Outer membrane vesicle vaccines. *Seminars in Immunology.* août 2020;50:101433.
58. 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. *The Lancet.* 30 sept 2017;390(10102):1603-10.
59. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol.* juill 2014;14(7):505-14.
60. Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against *Meningococcus B* Using Reverse Vaccinology. *Front Immunol.* 16 avr 2019;10:751.
61. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases.* 1 mai 2013;13(5):416-25.
62. download.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/3273/download?token=8UaruHXt>
63. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun 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. *The Lancet.* déc 2016;388(10061):2775-82.
64. BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3279808/fr/bexsero-vaccin-meningococcique-groupe-b-adnr-composant-adsorbe
65. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet.* 9 mars 2013;381(9869):825-35.
66. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* avr 2018;18(4):461-72.
67. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet.* 18 févr 2012;379(9816):617-24.
68. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB

- meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 1 nov 2013;9(11):2304-10.
69. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ.* 16 oct 2017;189(41):E1276-85.
70. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19300283?via%3Dihub>
71. Martínón-Torres F, Martínez AC, Simkó R, Marquez PI, Arimany J-L, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *Journal of Infection.* 1 mars 2018;76(3):258-69.
72. strategie_de_vaccination_pour_la_prevention_des_infections_invasives_a_meningocoques_le_serogroupe_b_et_la_place_de_bexsero.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: 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
73. Growing evidence supports 4CMenB effectiveness - The Lancet Infectious Diseases [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30051-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30051-3/fulltext)
74. Fiche info - BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64493883#>
75. bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf
76. trumenba-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_en.pdf
77. TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280981/fr/trumenba-vaccin-meningococcique-groupe-b-recombinant-adsorbe
78. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
79. Politique vaccinale en France [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccination->

info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Politique-vaccinale-en-France

80. Cohen R, Hau I, Romain O, Vie Le Sage F. Calendrier vaccinal InfoVac. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. févr 2020;33(1):31-6.
81. DT07-016-21PC Carte postale vaccination 2021_bd_v2.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-21PC%20Carte%20postale%20vaccination%202021_bd_v2.pdf
82. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 1 déc 2020;324(21):2187-94.
83. Béchet S. Bulletin n°11 Novembre 2020 [Internet]. Infovac France. 2020 [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-11-novembre-2020>
84. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. [Internet]. LU: Publications Office; 2017 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/18933>
85. Vaccine Scheduler | ECDC [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
86. SPF. Les infections invasives à méningocoque en France en 2019 [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/donnees/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>
87. Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>
88. SPF. Les infections invasives à méningocoque en France en 2018 [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2018>
89. file.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1611-rap-enquete-meningo-031119/file>
90. Kehli L. La vaccination anti-méningococcique B en médecine de ville: étude des pratiques de médecins généralistes et pédiatres en région PACA. 2021;102.
91. HCSP. Analyse coût/efficacité bexsero IIM B - Oct 2013 [Internet]. Disponible sur: file:///Users/marieropiteau/Downloads/hcspr20131025_vaccmeningocoqueBBexseroann1.pdf
92. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. avr 2016;34(19):2240-50.
93. Nwogu IB, Jones M, Langley T. Economic evaluation of meningococcal serogroup B (MenB)

vaccines: A systematic review. *Vaccine*. avr 2021;39(16):2201-13.

94. HCSP. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero - 25 octobre 2013 [Internet]. Disponible sur: file:///Users/marieropiteau/Downloads/hcspa20131025_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf

95. CT-13508_BEXSERO _Ins_Avis2_CT13508.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20_Ins_Avis2_CT13508.pdf

96. bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/bexsero_pic_rcp_avisdef_ct_17951ct19381_2021-07-30_16-04-19_936.pdf

MENINGOCOCCAL B VACCINATION, A FUTURE VACCINATION OBLIGATION

KEYWORDS :

VACCINATION – VACCINES – MENINGOCOCCUS – B SEROGROUP - BEXSERO

ABSTRACT :

Invasive meningococcal infections, characterized by the presence of *Neisseria meningitidis*, are serious diseases. They manifest as meningitis with a sudden onset or meningococemia with systemic passage of the bacteria and accompanied by signs of severity such as the appearance of purpura. These conditions have a case fatality rate of 12% and an irreversible sequelae rate of 20%. In order to fight against these infections, and in particular those of the serogroup B responsible for the majority of infections, many pharmaceutical companies have worked on the development of vaccines. At first, and due to a structural homology between the B bacterial capsule and a fetal adhesion molecule, the development of polysaccharide vaccines was not possible for serogroup B. However, new technologies, such as reverse vaccinology, have allowed the development of a meningococcal B vaccine: Bexsero.

This vaccine was recently recommended for all infants in France, whereas it was previously only indicated for specific populations.

LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOQUE B, UNE FUTURE OBLIGATION VACCINALE ?

RESUME EN FRANÇAIS

Les infections invasives à méningocoques, caractérisées par la présence de *Neisseria meningitidis* sont des affections graves. Elles se manifestent par une méningite avec un début brutal ou une méningococcémie avec un passage systémique de la bactérie et s'accompagnant de signes de gravité comme l'apparition d'un purpura. Ces affections ont un taux de létalité de 12% et un taux de séquelles irréversibles de 20%. Afin de lutter contre ces infections, et notamment celles du sérotype B responsable de la majorité des infections, de nombreuses firmes pharmaceutiques ont travaillé sur le développement de vaccins. Dans un premier temps, et en raison d'une homologie structurale entre la capsule bactérienne B et une molécule d'adhésion fœtale, le développement de vaccins polysaccharidiques n'a pas été possible pour le sérotype B. Mais de nouvelles technologies, comme la vaccinologie inverse, ont permis tout de même la mise au point d'un vaccin anti-méningocoque B : Bexsero.

Ce vaccin a été recommandé récemment pour tous les nourrissons en France, alors qu'il n'était indiqué auparavant qu'après de populations spécifiques.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE

MOTS-CLES :

VACCINATION - VACCINS - MENINGOCOQUE - SEROGRUPE B - BEXSERO

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des maraichers
31062, Toulouse cedex 9

DIRECTEUR DE THESE : COUDERC Bettina