

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Léa MOULY

Le 29 novembre 2022

Etat des lieux de la délivrance du vaccin anti-méningococcique B en région Occitanie.

Directeur de thèse : Dr Jordan BIREBENT

JURY :

Madame la Professeure Marie Eve ROUGE BUGAT

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

Madame la Docteure Motoko DELAHAYE

Monsieur le Docteur Lucas PERCHERON

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

I) INTRODUCTION

A. LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

- 1) Le méningocoque
- 2) Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France
- 3) Conséquences des infections invasives à méningocoque

B. LES VACCINS ANTI-MENINGOCOCCIQUE B

- 1) Présentation du BXSERO®
- 2) Mode d'administration BXSERO®
- 3) Délivrance

C. L'EXPERIENCE A L'ETRANGER

- 1) L'expérience anglophone
- 2) L'expérience italienne
- 3) L'expérience portugaise
- 4) Données apportées

D. POLITIQUE VACCINALE ANTI-MENINGOCOCCIQUE EN FRANCE

E. OBJECTIFS DE L'ETUDE

II) MATERIELS ET METHODES

A. TYPE ETUDE ET SOURCE

B. POPULATION ETUDIEE

C. MESURES

D. ANALYSES DES DONNEES

III) RESULTATS

A. DIAGRAMME DE FLUX

B. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

C. RESULTATS PRINCIPAUX

D. RESULTATS EN FONCTION DU DEPARTEMENT

E. RESULTATS EN FONCTION DU PRESCRIPTEUR

F. RESULTATS EN FONCTION DU NOMBRE DE DOSES PAR PATIENT

IV) DISCUSSION

V) CONCLUSION

VI) BIBLIOGRAPHIE

VII) ANNEXES

ABREVIATIONS

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CSS : Complémentaire santé solidaire

DUMG : Département universitaire de médecine générale

EMA : Agence européenne des médicaments

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut conseil de santé publique

IIM : Infections invasives à méningocoque

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

PACA : Provence, Alpes, Côte-d'Azur

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SMR : Service médical rendu

SNDS : Système national des données de santé

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

I) INTRODUCTION

A. LES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

1) Le méningocoque

Neisseria meningitidis (ou méningocoque) est une bactérie diplocoque gram négative exclusivement retrouvée chez l'homme et commensale du rhinopharynx. Elle se transmet par voie aérienne.

Il a été décrit 13 sérogroupes mais la plupart des infections invasives ne sont causées que par 6 d'entre eux : A, B, C, X, Y et W.

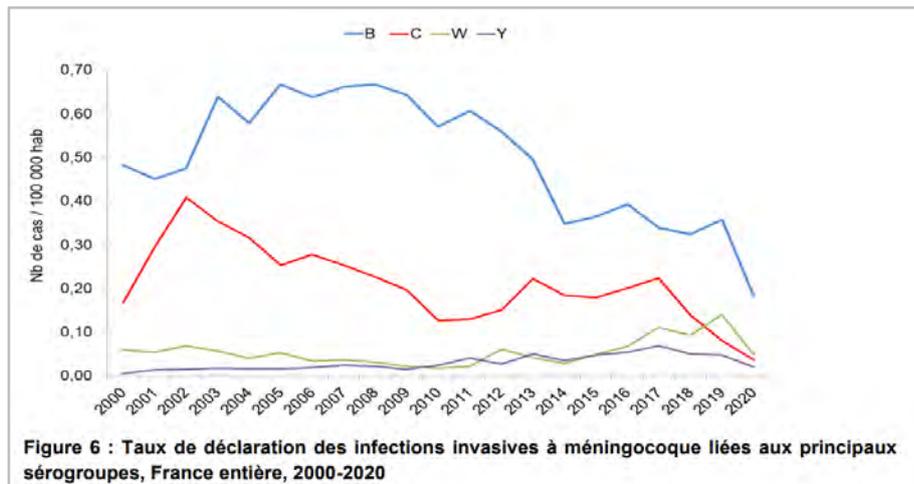
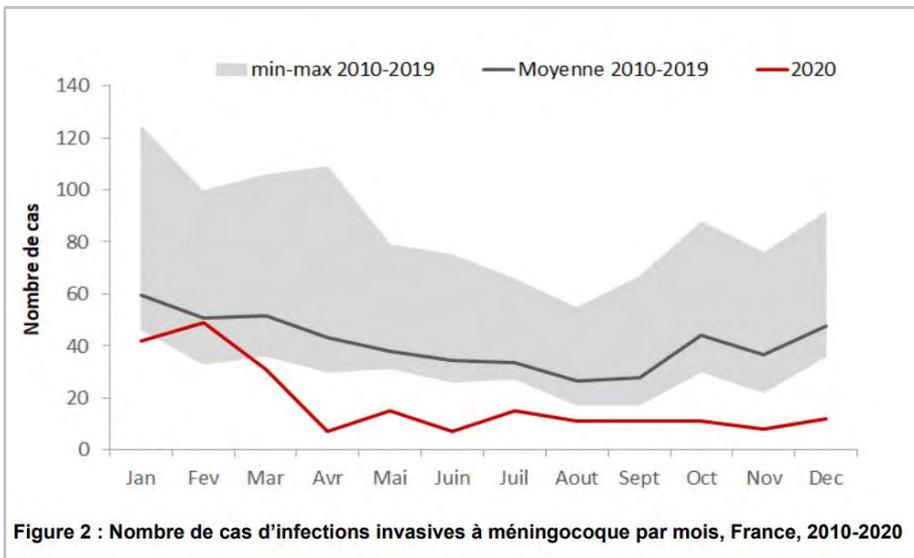
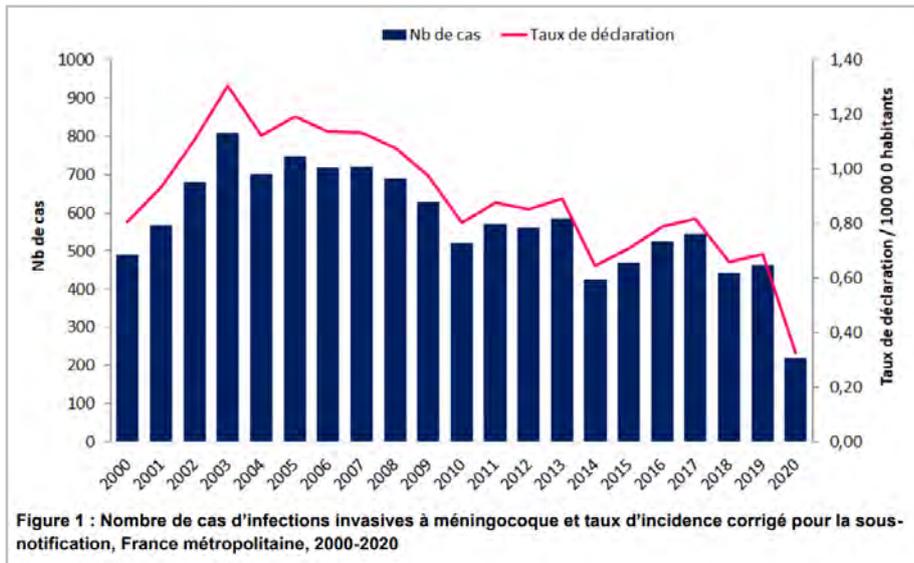
Les principales pathologies provenant de *Neisseria meningitidis* sont les méningites et les septicémies avec le purpura fulminans. (1)

2) Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont à déclaration obligatoire en France ce qui permet une veille épidémiologique. Cette surveillance repose sur les données cliniques, épidémiologiques et sur les données de caractérisation des souches par le Centre National de Référence. (2)

En France métropolitaine en 2019, le taux d'incidence (après correction pour la sous-déclaration) était estimé à 0,76 / 100 000 habitants, soit un taux stable par rapport aux dernières années. Il existe annuellement un pic saisonnier aux environs de janvier. (2)

En 2020, l'incidence globale des IIM a été réduite de plus de moitié atteignant 0,32 / 100 000 habitants pour la France entière. Le nombre de cas a chuté lors du confinement instauré en France, au début de la pandémie de COVID-19 à partir du mois de mars 2020, puis il s'est maintenu à des niveaux nettement inférieurs aux années précédentes jusqu'à la fin de l'année 2020. (3)



Source : santepubliquefrance.fr (3)

Le sérotype majoritaire en France était le sérotype B : il représentait 60% des infections invasives à méningocoque de sérotype connu en 2020 (3). Il faut noter que le sérotype C est en déclin depuis l'obligation vaccinale mise en place en France en 2018.

Les personnes les plus affectées étaient les jeunes enfants avec une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 12 mois puis les jeunes adultes et enfin les personnes âgées. Chez les jeunes enfants, le sérotype B était prédominant à plus de 75%.

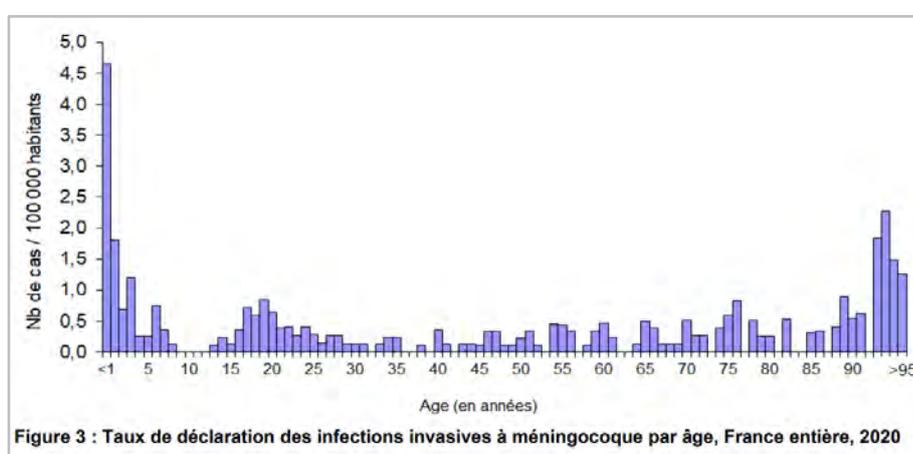


Figure 3 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2020

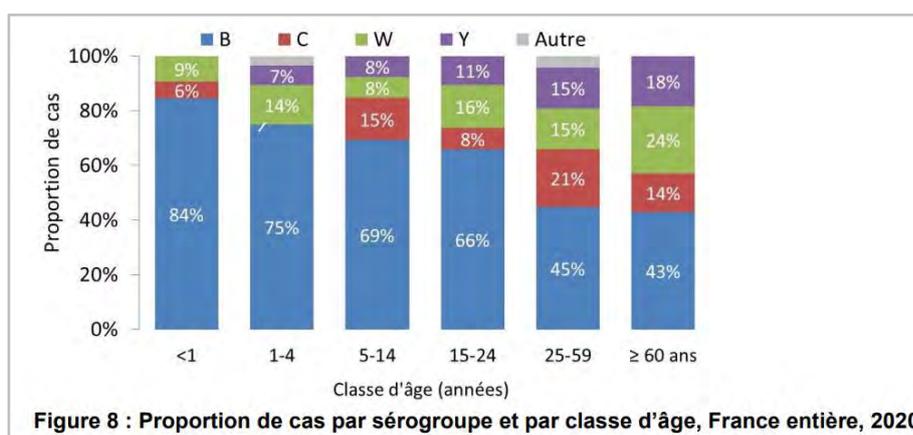


Figure 8 : Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2020

Source : santepubliquefrance.fr (2,3)

Il existe une répartition non équitable sur le territoire français des déclarations des IIM à sérotype B. Les régions de Bretagne, Auvergne Rhône Alpes et Nouvelle Aquitaine étaient les plus touchées en 2020. En Occitanie, l'Hérault était le département qui avait le plus grand nombre de cas.

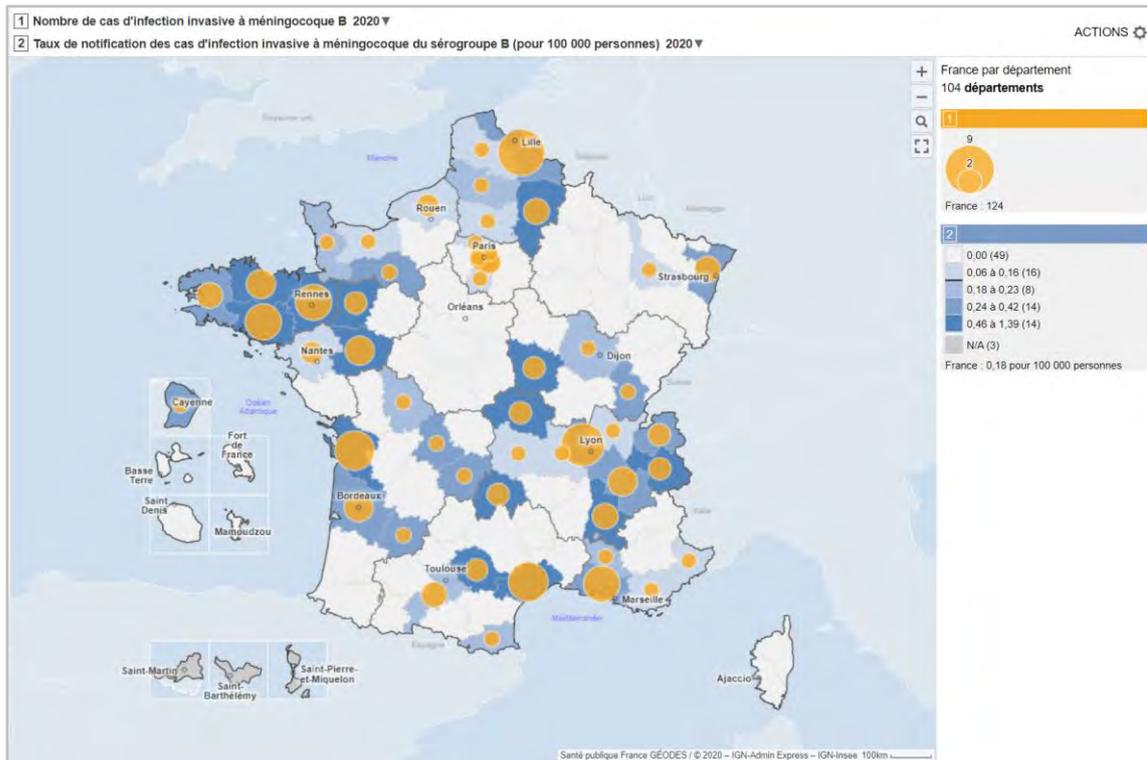


Figure : Taux de notification et nombre de cas d'IIM B par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2020

Source : Géodes-santé.publique.france (2–4)

3) Conséquences des infections invasives à méningocoque

Les infections invasives à méningocoque sont des maladies rares, imprévisibles et de diagnostic difficile. Durant les premières heures de l'infection, les symptômes sont très aspécifiques comme de la fièvre, fatigue, baisse d'appétit, nausée, vomissement et irritabilité. Il est donc difficile d'exclure ce diagnostic lors d'un examen clinique précoce en ville. Cependant, l'infection progresse rapidement vers le sepsis, le syndrome méningé et la mise en jeu du pronostic vital par choc septique. (5)

En 2019, la mortalité des infections invasives à méningocoque par séro groupe B représentait 7% des infections tout âge confondu et 2 à 5 % pour les moins de 4 ans (soit 3 décès en France).

En 2020, la mortalité des IIM B est restée à 8 % tout âge confondu. La proportion de purpura fulminans lors d'une IIM B était de 23%. (3)

Tableau 2 : Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque par groupe d'âge et par sérotype, France entière, 2019

	IIM (tous sérotypes)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-
5-14 ans	33	1 (3%)	24	-	0	-	3	1	1	-
15-24 ans	93	4 (4%)	54	-	10	1 (10%)	16	3 (19%)	13	-
25-59 ans	104	16 (15%)	48	5 (10%)	18	3 (17%)	22	8 (36%)	11	-
60 ans et +	102	24 (23%)	26	8 (31%)	23	3 (13%)	27	7 (26%)	23	6 (26%)
Total	459	55 (12%)	240	16 (7%)	54	7 (13%)	93	25 (27%)	54	7 (13%)

NB 1 : 50 cas avec évolution non renseignée considérés comme guéris dans les calculs de létalité

NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

Source : santepubliquefrance.fr (2)

La plupart des enfants ont survécu sans séquelles. Il existe un risque de surdité unie ou bilatérale (12,5%), d'épilepsie (6%), d'ataxie (3%), d'hémiplégie (2%), de retard mental, de trouble de la communication (4%), troubles de la mémoire, troubles de l'attention, trouble anxieux (37%), amputation de membres (1-2%)... (6)(7)

B. LES VACCINS ANTI-MENINGOCOCCIQUES B

Il existe en France, deux vaccins ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'immunisation active anti-méningococcique de sérotype B.

- Le vaccin BEXSERO[®] : AMM depuis 2013, indiqué à partir de l'âge de 2 mois.
- Le vaccin TRUMENBA[®] : AMM à partir de l'âge de 10 ans mais non recommandé en France à ce jour. (1)

Dans notre étude nous parlerons uniquement du vaccin BEXSERO[®].

1) Présentation du BEXSERO[®]

Le BEXSERO[®] est un vaccin anti-méningococcique recombinant de multiples souches pathogènes du sérotype B.

Il contient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche associés à des vésicules de membrane externe (4CMenB).

Il n'est pas attendu que ce vaccin assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation compte tenu de la variabilité des protéines sous-capsulaires. La couverture potentielle des souches évaluée en France en 2007-2008 était de 85 % (1). Une étude de 2021 suggère une diminution avec une couverture de 70.8% pour les souches évaluées entre 2013 et 2014. (8)

2) Mode d'administration BEXSERO®

Ce vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés. (9)

Les schémas vaccinaux en fonction de l'âge sont :

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.

Source : EMA (10)

Il est mentionné de ne pas co-administrer BEXSERO® avec d'autres vaccins en raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité sans que cela n'affecte le taux de réponse en anticorps. (10)

3) Délivrance

Le vaccin BEXSERO® est délivré sur ordonnance en pharmacie de ville. Son prix hors remboursement est de 84,08€ l'injection, soit 252,24€ le schéma complet. (11)

C. L'EXPERIENCE A L'ETRANGER

Depuis 2015 de nombreux pays ont choisi de recommander ou de rembourser la vaccination anti-méningococcique B pour leur population.

Le Royaume Uni, l'Andorre, l'Irlande ou l'Italie l'ont inclus entre 2015 et 2017 dans leur programme national de vaccination .

Dans d'autres pays, comme l'Espagne, l'Allemagne ou la Belgique, il n'est pas obligatoire et la vaccination est proposée aux enfants et aux personnes à risque. (12)

Les schémas vaccinaux varient entre les différents pays de 2 à 3 doses de vaccins. Certains pays proposent aussi une vaccination des adolescents.

1) L'expérience anglophone

Au Royaume Uni, les politiques de santé ont adopté un programme de vaccination anti-méningococcique par BEXSERO® en mars 2014, pris en charge à 100%, avec pour schéma 2, 4 et 12 mois.

Une étude sur bases de données nationales de 2015 à 2018 retrouvait une efficacité vaccinale de 59,1% pour un schéma complet avec une protection vaccinale d'une durée supérieure à 2 ans (13). La prévalence du méningocoque B dans ce pays était bien plus importante qu'en France. (1)

2) L'expérience italienne

En Italie, le vaccin est disponible depuis 2014 mais n'est rentré dans le programme national de vaccination qu'en 2017 avec un schéma à 4 doses à partir de 2 mois. Des régions italiennes avaient déjà adopté des programmes de vaccination infantile l'incluant, dès 2014 pour la Toscane (schéma en 4 injections 2, 4, 6, 12 mois) et en 2015 pour la Vénétie (schéma en 3 doses 7, 9 et 15 mois).

Une étude observationnelle menée de 2014 à 2017 et comparant l'incidence des infections invasives à méningocoque B avant et après vaccination dans ces deux régions retrouvait une efficacité vaccinale de 93,6% en Toscane et 91% en Vénétie avec une couverture vaccinale entre 80 et 85%. Cette étude soulignait aussi l'intérêt d'une vaccination dès 2 mois. (14)

3) L'expérience portugaise

Au Portugal, le vaccin est disponible depuis 2014 aux frais des familles (achat en pharmacie ou soins dans des cliniques privées), recommandé par la société portugaise de pédiatrie mais pas adopté dans le calendrier national (schéma à 2 doses avant 1 an + 1 rappel).

Une étude cas-témoins appariée de 2014 à 2019 sur 300 enfants avec une couverture vaccinale moyenne de 47% estimait une efficacité vaccinale de 79%. (15)

4) Données apportées

Les expériences de vaccination en Europe et dans le monde ont démontré l'efficacité en vie réelle du vaccin. (16)

La sécurité et la tolérance lors de ses campagnes et dans le suivi à moyen terme n'ont pas révélé d'élément de pharmacovigilance grave.

Il a été publié des données de durée de réponse immunitaire avec des études démontrant une protection jusqu'à l'âge de 40 mois. Il n'est pas démontré que les programmes de vaccination infantile peuvent procurer une protection qui se poursuit à l'adolescence (1). Certaines études préconisent ainsi un rappel à l'adolescence (12).

Un effet croisé avec les méningites d'autres sérogroupes, en particulier le W a été évoqué et étudié avec des résultats encourageants (17)(18). De même, une homologie génétique avec le gonocoque a été mise en évidence et reste à explorer. (16)

Plusieurs études ont confirmé l'absence d'impact de BEXSERO® sur le portage du méningocoque B chez les personnes vaccinées. Ce constat laisse prévoir une absence d'impact de ce vaccin sur la transmission et l'immunité de groupe. (19)

D. POLITIQUE VACCINALE ANTI-MENINGOCOCCIQUE EN FRANCE

En 2012, l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) avait jugé la vaccination BEXSERO® en accord avec les recommandations vaccinales de ses états membres. (20)

La France a choisi d'orienter cette vaccination uniquement pour des populations à risque. (21)

En 2014, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande la vaccination par BEXSERO®, uniquement dans les populations suivantes : les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoque (le personnel des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque, les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, porteuses d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques) ou les populations ciblées lors d'épidémies ou de grappes de cas. (9)

En 2018, l'AMM du BEXSERO® autorise un schéma vaccinal avec une primovaccination à 2 doses au lieu de 3 allégeant le calendrier et le coût vaccinal. (1)

En janvier 2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) se prononce pour conserver la stratégie vaccinale précédente au vu des données épidémiologiques relatives à l'IIM B et des résultats de l'analyse coût-efficacité. (1)

Le Conseil National Professionnel de Pédiatrie conteste cet avis. Il demande une vaccination pour tous les nourrissons selon un schéma 2+1, à 3, 5 mois et 13 mois.

Il argumente sa demande par l'efficacité démontrée du vaccin contre une pathologie imprévisible, dont le diagnostic est difficile et avec de nombreuses séquelles souvent sous-estimées. Il évoque le fait que cette pathologie touche les familles les moins aisées, accentuant les inégalités médico-sociales (17). Cette position est partagée par d'autres auteurs qui demandent une harmonisation des recommandations européennes concernant cette vaccination. (22)

Le 3 juin 2021, la HAS modifie son avis et propose une vaccination pour tous les nourrissons en utilisant BEXSERO® selon le schéma de l'AMM 2018. Cette recommandation de vaccination généralisée est justifiée dans le but de lever la barrière financière et les inégalités d'accès à la vaccination. (19)(23)

En juillet 2021, la Commission de la Transparence a autorisé le remboursement du BEXSERO® dans l'immunisation active contre les IIM de séro groupe B chez les sujets à partir de l'âge de 2 mois, comme recommandé par la HAS. Il est octroyé au BEXSERO® des SMR (Service Médical rendu) et ASMR (Amélioration du SMR) importants. (24)

En avril 2022, la vaccination anti-méningococcique B a été intégrée au calendrier des vaccinations 2022. La vaccination par BEXSERO® est recommandée chez l'ensemble des nourrissons dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans par le schéma : 3 mois, 5 mois et rappel à 12 mois. La vaccination contre le méningocoque est aussi recommandée pour l'entourage familial des personnes à risque d'IIM. De plus, un rappel de vaccination tous les 5 ans est recommandé chez les personnes présentant un risque continu d'exposition aux IIM. (25)

4.1 Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents – hors Covid-19 – 2022

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.8

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	15 ans
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP		DTCaP		DTCaP			DTCaP	
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib		Hib		Hib				
	Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B				
	Pneumocoque (PnC)		PnC		PnC		PnC				
	Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)					MnC		MnC			
	Méningocoque B			MnB		MnB		MnB			
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)						ROR 1	ROR 2			
	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)*										dTcaP
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles										2 doses (0,6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)

Source : solidarites-sante.gouv.fr (25)

E. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre travail était d'étudier la délivrance du vaccin anti-méningococcique B dans la population pédiatrique de moins de 2 ans au sein de la région Occitanie durant la période de janvier 2017 à décembre 2021.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser les caractéristiques de la population concernée et celles des prescripteurs durant cette période.

Notre question de recherche était : Quelle est la proportion d'enfants de moins de 2 ans ayant bénéficié d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B dans la région Occitanie entre les mois de janvier 2017 et décembre 2021 ?

II) MATERIELS ET METHODES

A. TYPE ETUDE ET SOURCE

Nous avons réalisé une étude épidémiologique transversale, descriptive, rétrospective et quantitative des délivrances du vaccin anti-méningococcique B.

Cette étude a été réalisée par le biais d'une base de données collectée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS).

Dirigé par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et créé en 2016, le SNDS permet de croiser des bases de données qui étaient jusqu'alors indépendantes : le SNIIRAM (les données de l'assurance maladie), le PMSI (les données des hôpitaux), CépiDC (causes médicales des décès, géré par l'INSERM), les données relatives au handicap par les maisons départementales des personnes handicapées et des données provenant des organismes de complémentaire de santé.

L'objectif du SNDS est de collecter des informations sur la santé dans le but d'aider la mise en œuvre des politiques de santé, le suivi des dépenses de santé, d'informer les acteurs de santé sur leur pratique et activité, et de permettre une veille sanitaire.

Le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) a pour objectif de collecter des informations anonymisées par le biais des remboursements des différents organismes d'assurance maladie présents en France pour le secteur libéral. Il collecte aussi des informations sur l'activité hospitalière. Le SNIIRAM renseigne des données sur :

- Les patients bénéficiaires : âge, sexe, lieu de résidence, bénéficiaire CSS (complémentaire santé solidaire), ALD (affection longue durée), maladie professionnelles, le cas échéant : date de décès.
- Les prescripteurs : âge, sexe, spécialité, mode exercice, lieu exercice.
- La consommation de soins : ambulatoire ou hospitalière, montants remboursés, reste à charge, codage des médicaments délivrés. (26)(27)

Il s'agit d'une base de données représentative de la population puisqu'elle couvre quasiment la totalité de la population.

Le SNDS ne contient aucune donnée directement identifiante concernant les bénéficiaires. Des jeux de données anonymes sont consultables de façon permanente par

des services publics autorisés (Direction générale de la santé, Agences régionales de santé, l'Agence nationale de santé publique, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Institut national du cancer, l'INSERM, les équipes de recherche des CHU). (28)

Nous avons signé une convention (ANNEXE 1) afin d'obtenir l'accès à cette base de données. Il n'est pas nécessaire d'avoir une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CLIN) pour avoir accès à ces informations. Le responsable délégué à la protection des données de la faculté de médecine de Toulouse pour le DUMG a eu accès à la méthodologie de cette étude. Les données ont été transférées sur la plateforme sécurisée PETRA de la CNAM.

B. POPULATION ETUDIEE

Notre étude a inclus les patients ayant bénéficiés d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B sur prescription en pharmacie entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2021. Le remboursement de la prescription devait se situer dans les départements d'Occitanie. Les patients inclus étaient des enfants de la naissance à 23 mois inclus. Seules les classes d'âges (calculées au moment de la délivrance) nous ont été renseignées. Ces classes d'âges ont été stratifiées dans des tranches d'âges.

Les enfants d'âge supérieur à 2 ans ont été exclus puisque nous avons choisi de travailler chez les jeunes enfants concernés par les schémas vaccinaux validés par la HAS.

Le vaccin TRUMENBA[®] ayant une AMM qu'à partir de l'âge de 10 ans n'a donc pas été étudié et seul le vaccin BEXSERO[®] était indiqué pour notre recherche.

La précarité a été définie à l'aide des indicateurs de complémentaire santé : CSS. Les personnes peuvent en bénéficier en cas de ressources modestes et en fonction du contexte familial.

C. MESURES :

Les informations recueillies ont été classées en plusieurs groupes :

- La quantité de vaccins délivrée et remboursée par mois et par département. Les données ont été différenciées en fonction des critères de précarité, patients avec ALD et patients sans médecin traitant. Le montant remboursé en fonction de ces critères était précisé.
- Les bénéficiaires : Les variables mesurées étaient les effectifs en fonction du département de résidence, de la classe d'âge, du critère de précarité, de l'absence de médecin traitant, de la coprescription avec le vaccin HVB 1er mois ou Rotarix[®] et de la présence d'une ALD (sans distinction en fonction du numéro d'ALD).
- Nombre de patients par doses délivrées : Les variables mesurées étaient les effectifs en fonction du département de résidence et de la classe d'âge.

Les médicaments ont été sélectionnés en fonction de leur code de classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), qui est utilisé pour classer les médicaments. Le BEXSERO correspond au groupe ATC : J07AH06.

D. ANALYSES DES DONNEES :

Une analyse descriptive a été menée. Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne. Les données qualitatives nominales ont été exprimées en nombre absolu et en pourcentage.

L'analyse a été effectuée sur le logiciel Excel 2010[®].

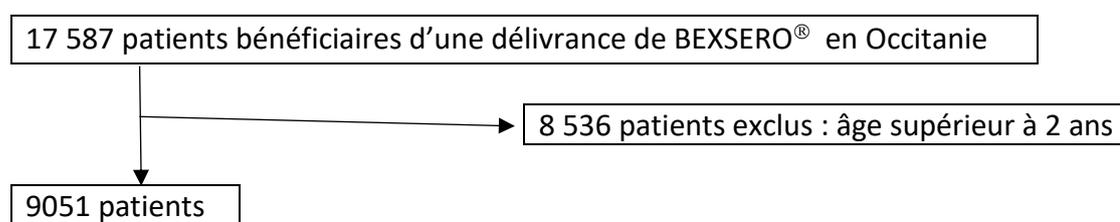
III) RESULTATS

A. DIAGRAMME DE FLUX

Les données nous ont été restituées par la Direction régionale du service médical d'Occitanie sous formes agrégées. Elles couvrent une période allant du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2021.

Au total, 17597 patients ont été inclus dans la base de données du SNDS durant la période concernée. Après application des critères d'exclusion, 9051 patients ont été inclus dans notre étude.

Figure 1 : Diagramme de flux



Nous pouvons noter que 48,53% des patients bénéficiaires d'une délivrance de BEXSERO® en Occitanie entre 2017 et 2021 ont reçu le vaccin après l'âge de 2 ans.

B. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Figure 2 : Caractéristiques de la population étudiée en fonction de l'âge.

Age	Effectif	Pourcentage sur la part totale
- < 2 mois	17	0,19%
- 2 à 5 mois	3466	38,29%
- 6 à 11 mois	3060	33,81%
- 12 à 23 mois	2508	27,71%
TOTAL	9051	

Les patients de moins de 2 mois étaient peu représentés dans cette étude, les structures en âge de 2 à 23 mois étaient homogènes.

Les patients bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire représentaient 7,45% de l'effectif total.

Les patients possédant une affection longue durée déclarée représentaient 2,94% de l'effectif total. (Cf ANNEXE 2)

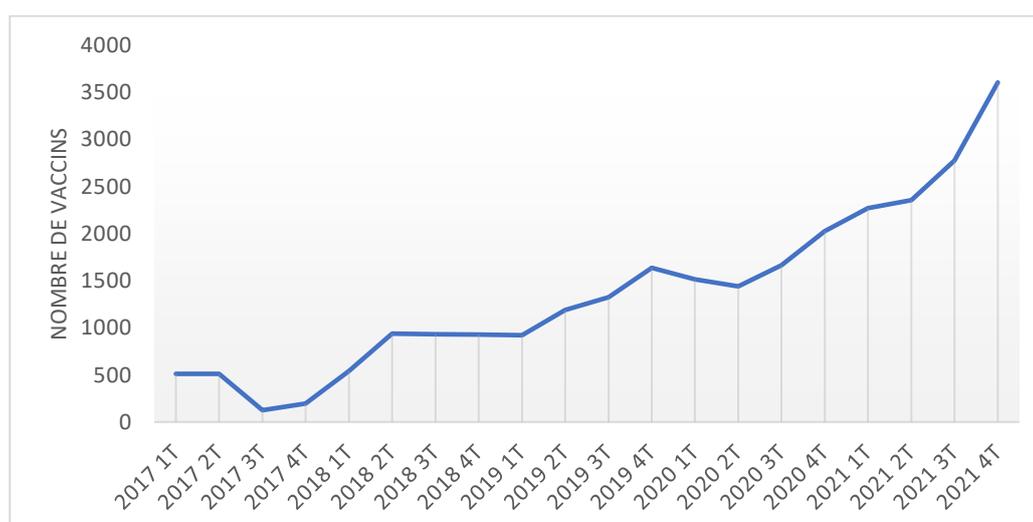
C. RESULTATS PRINCIPAUX

Figure 3 : Quantité et part de patients de moins de 2 ans ayant bénéficiés d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B en Occitanie en fonction de l'âge et de l'année de janvier 2017 à décembre 2021 inclus.

Age	Nombre de patients bénéficiaires du vaccin			Pourcentage de patients bénéficiaires sur la population totale		
	0-12 mois	12-23 mois	TOTAL	0-12 mois	12-23 mois	TOTAL
2017	63	273	336	0,11%	0,45%	0,29%
2018	267	289	556	0,48%	0,49%	0,48%
2019	1 021	378	1 399	1,85%	0,66%	1,24%
2020	1 762	626	2 388	3,23%	1,10%	2,14%
2021	3 430	942	4 372	6,34%	1,67%	3,96%

Source INSEE (29)

Figure 4 : Quantité de vaccins anti-méningococcique B remboursés tout âge confondu en Occitanie par trimestre de janvier 2017 à décembre 2021 inclus.



Le nombre de patients de moins de 2 ans ayant bénéficié d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B en Occitanie a augmenté entre 2017 et 2021. Le pourcentage de

patients de moins de 2 ans avec une délivrance de vaccin est passé de 0,29% à 3,96% en Occitanie. Pour les moins de 12 mois, ce pourcentage a augmenté de 0,11% à 6,34%. Cette augmentation de délivrance de vaccin anti-méningocoque B a subi une accélération sur les derniers trimestres 2021.

D. RESULTATS EN FONCTION DU DEPARTEMENT

Figure 5 : Nombre de patients de moins de 2 ans ayant bénéficié d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B entre janvier 2017 et décembre 2021 en fonction du département et comparaison à la population du même âge dans les départements.

Département	Nombre de bénéficiaires < 2 ans entre 2017 et 2021	Part de l'effectif total	Population < 2 ans par département estimée en fonction de la natalité 2015-2020	Rapport bénéficiaires /population
Ariège	26	0,29%	7586	0,34%
Aude	335	3,70%	19899	1,68%
Aveyron	191	2,11%	13667	1,40%
Gard	1 541	17,03%	46165	3,34%
Haute-Garonne	2 089	23,08%	96097	2,17%
Gers	103	1,14%	8687	1,19%
Hérault	3 037	33,55%	75663	4,01%
Lot	127	1,40%	7548	1,68%
Lozère	65	0,72%	3633	1,79%
Hautes-Pyrénées	425	4,70%	11335	3,75%
Pyrénées Orientales	575	6,35%	26576	2,16%
Tarn	381	4,21%	20528	1,86%
Tarn et Garonne	156	1,72%	15730	0,99%
TOTAL	9051		353114	2,56%

Source INSEE (30)

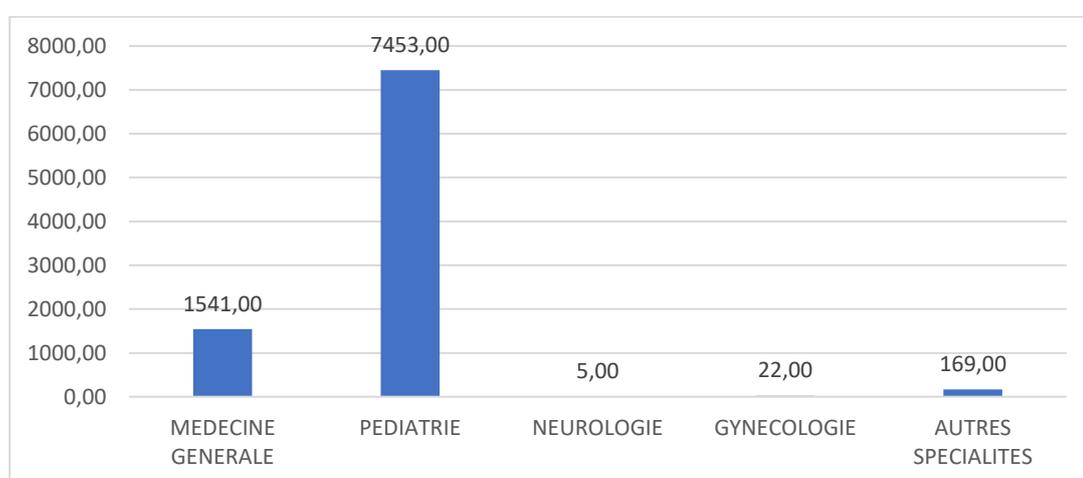
La population de moins de 2 ans de chaque département a été estimée à partir du nombre de naissances de 2015 à 2020.

Il existe une variabilité interdépartementale de délivrance de vaccination anti méningocoque B en Occitanie de 2017 à 2021. L'Ariège est le département avec le plus

faible pourcentage de délivrance dans sa population de moins de 2 ans avec 0.34% . L'Hérault a le plus haut taux avec 4,01%. Le département avec la plus grande population d'enfants de moins de 2 ans est la Haute Garonne et affiche un taux de 2.17%.

E. RESULTATS EN FONCTION DU PRESCRIPTEUR

Figure 6 : Quantité de patients de moins de 2 ans ayant bénéficié d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique par spécialité de prescripteurs en Occitanie de janvier 2017 à décembre 2021 inclus.



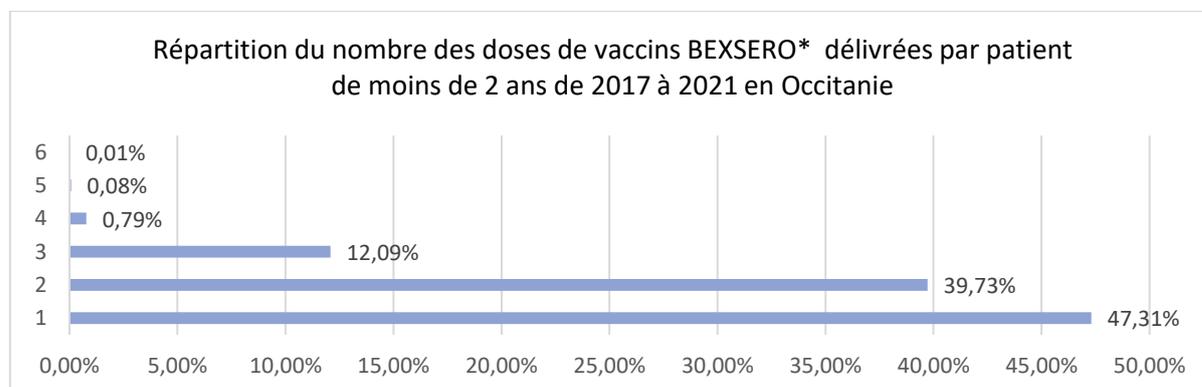
Les pédiatres représentaient 81.1% (N=7453/9190) des prescripteurs de vaccin anti-méningococcique B chez les enfants de moins de 2 ans en Occitanie de janvier 2017 à décembre 2021 alors que les médecins généralistes représentaient 16.77% (N=1541/9190). Les autres spécialités étaient minoritaires. (Cf ANNEXE 3)

Le nombre moyen de pédiatre en Occitanie étant de 675, pour 1 pédiatre exerçant en Occitanie, il y a eu 11 enfants de moins de 2 ans bénéficiant d'une délivrance de BEXSERO® entre 2017 et 2021.

Le même calcul avec les médecins généralistes retrouve moins de 1 enfant de moins de 2 ans pour 5 médecins généralistes avec une délivrance de BEXSERO® de 2017 à 2021. (Cf ANNEXE 4)

E. RESULTATS EN FONCTION DU NOMBRE DE DOSES PAR PATIENT

Figure 7 A et B : Quantité d'injection de vaccins anti-méningococcique B délivrés par patients de moins de 2 ans en Occitanie de janvier 2017 à décembre 2021 inclus.



	Nombre patients	Pourcentage
schéma complet (> ou = 3 doses)	1255	13%
schéma incomplet ou (1 ou 2 doses)	8426	87%
TOTAL	9681	

87% des patients dans notre étude ont bénéficié d'un schéma incomplet avant l'âge de 2 ans soit moins de 3 doses. 47,31% (N= 4580/9681) des patients de moins de 2 ans avaient bénéficié d'une seule dose. (Cf ANNEXE 5)

IV) DISCUSSION

Notre étude permet d'observer une augmentation de la délivrance du vaccin anti-méningococcique B chez les enfants de moins de 2 ans en Occitanie de 2017 à 2021.

Le taux de patients de moins de 2 ans avec une délivrance de ce vaccin a été multiplié par 13 entre 2017 et 2021. Pour les moins de 12 mois, patientèle qui correspond à la recommandation HAS, ce taux a été multiplié par 54, passant de 0,11% à 6,34%.

Cette augmentation de délivrance du vaccin a été progressive de 2017 à 2020 puis a subi une accélération sur les derniers trimestres 2021. Ce changement peut être mis en corrélation avec les évolutions des politiques nationales. La HAS a modifié son avis le 3 juin 2021 pour proposer une vaccination généralisée pour tous les nourrissons et en juillet 2021 la Commission de la Transparence a autorisé le remboursement à large échelle du vaccin. (23)(24)

Nous retrouvons une variabilité interdépartementale de délivrance de la vaccination anti méningocoque B. L'Hérault est le département avec le plus important pourcentage de délivrance du vaccin dans sa population de moins de 2 ans avec 4,01%. L'Hérault est aussi le département d'Occitanie avec le plus haut taux de notification et le plus important nombre de cas en 2020. 6 cas d'infections invasives à méningocoque B ont été déclarés et le taux de notification était de 0,51/100000 en Hérault en 2020 contre respectivement 3 et 0,21/100000 en Haute-Garonne (4). Cet important taux de délivrance vaccinale en Hérault ne s'applique pas pour les autres vaccinations pédiatriques (31). Nous pouvons suggérer que la récurrence des IIM B en Hérault a favorisé la prescription de la vaccination.

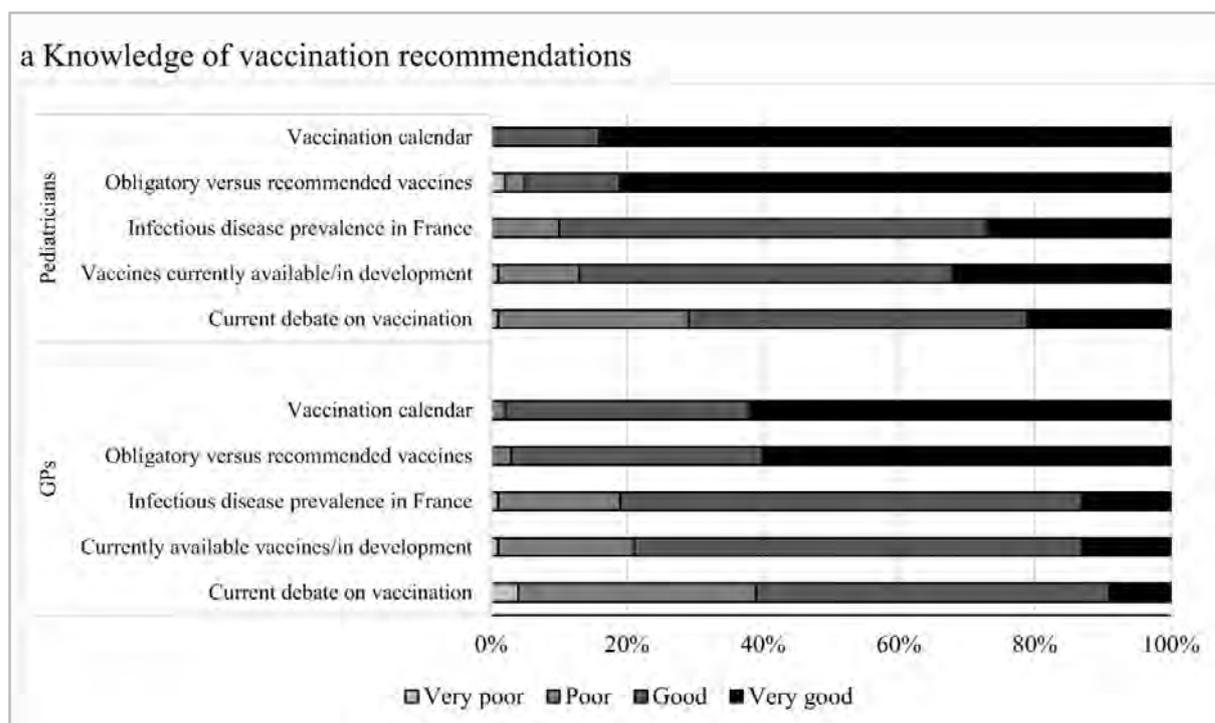
En deuxième position, le département des Hautes-Pyrénées affiche un pourcentage de 3,75% d'enfants de moins de 2 ans avec une délivrance du vaccin. Depuis 2018, aucun cas n'a été déclaré mais il a existé des pics d'incidence de 3 à 5 cas en 2007, 2012 et 2016.

L'Ariège est le département avec le plus faible pourcentage de délivrance du vaccin dans sa population de moins de 2 ans avec 0.34%. Aucun cas n'a été déclaré depuis 2018 mais en 2013 il y a eu 3 cas (4). On retrouve aussi en Ariège une couverture vaccinale pour le méningocoque C inférieure aux moyennes régionales et départementales mais cela ne se

généralise pas aux vaccins Hexavalent, Rubéole Oreillons Rougeole (ROR) et Pneumocoque (31). Il existe une importante réticence à la vaccination en Ariège de la part des médecins généralistes comme de la population. Dans une étude étudiant les hésitations vaccinales en Ariège en 2016, 45,8% des médecins généralistes et plus de 50% de leurs patients ont répondu qu'ils n'avaient pas confiance en l'intégrité des politiques vaccinales. (32)

81,1% des prescripteurs du vaccin étaient des pédiatres et 16,77% des médecins généralistes.

Il a été étudié en 2019 que les pédiatres étaient plus au courant des vaccins actuellement disponibles et en développement et qu'ils sont plus sensibilisés à la prévalence des maladies infectieuses en France par rapport aux médecins généralistes. (33)



Bakhache P, Eur J Pediatr, 2019

87% des patients dans notre étude ont bénéficié d'un schéma incomplet avant l'âge de 2 ans soit moins de 3 doses. Nous pouvons supposer qu'entre 2017 et 2021, les prescriptions ne proposaient pas le schéma de vaccination adopté par la HAS en 2022 qui correspond à une dose à 3 mois et 5 mois et un rappel à 12 mois. Les schémas devaient être soit plus tardifs soit incomplets.

Depuis 2015, il existe de multiples schémas vaccinaux pour l'administration de ce vaccin. La majorité recommande 3 à 4 doses avant l'âge de 12 mois (34). Cela semble cohérent avec l'incidence de la pathologie qui affecte surtout les plus jeunes (2,3). L'utilisation du vaccin en Toscane (Italie) a confirmé qu'un début de vaccination précoce avait une meilleure efficacité vaccinale (14). Le schéma vaccinal proposé par la HAS paraît donc cohérent avec les caractéristiques des IIM B.

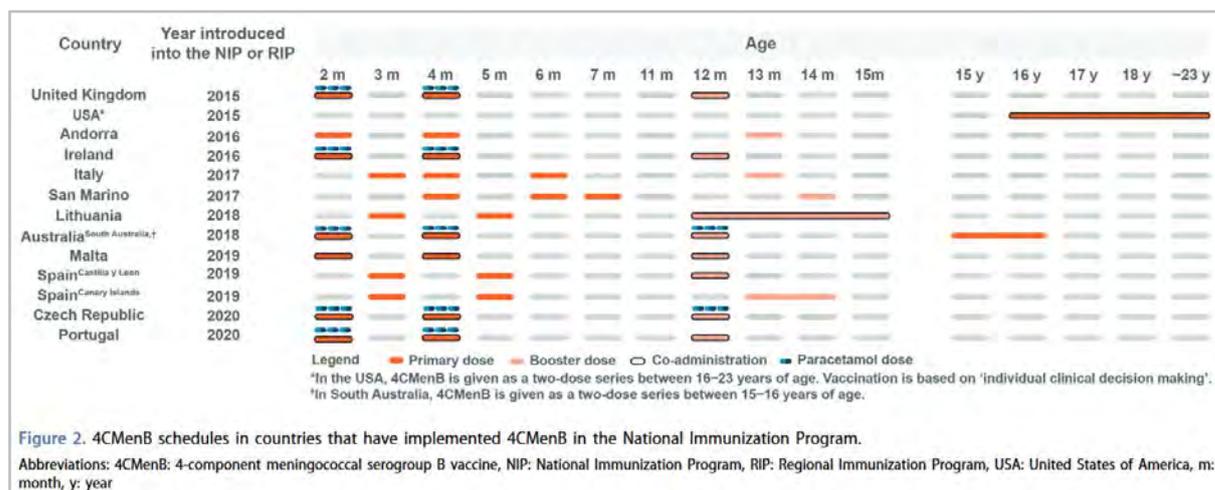


Figure 2. 4CMenB schedules in countries that have implemented 4CMenB in the National Immunization Program.

Abbreviations: 4CMenB: 4-component meningococcal serogroup B vaccine, NIP: National Immunization Program, RIP: Regional Immunization Program, USA: United States of America, m: month, y: year

Sohn WY, mars 2022 (34)

Ce taux important de schéma vaccinal incomplet avant 2 ans peut aussi s'expliquer par un arrêt de la vaccination en cours pour une mauvaise tolérance.

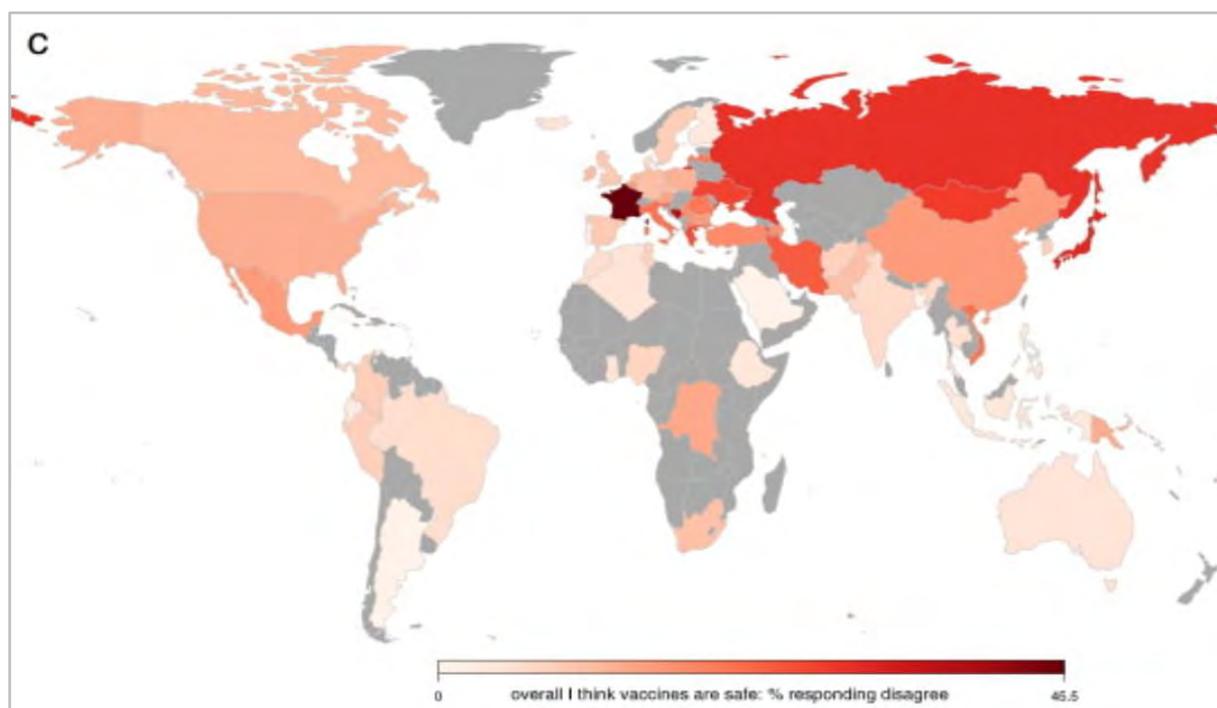
Lors de précédentes études en vie réelle, de la fièvre a été signalée chez 80 % des nourrissons, de l'irritabilité (71 %) et une alimentation réduite (63 %). La vaccination n'a pas été associée à un surrisque de convulsions fébriles et aucun évènement grave n'a été signalé. Il a été démontré une augmentation des recours en soins primaires post-vaccination (12). Il est conseillé une prise prophylactique de paracétamol au moment de l'injection pour une meilleure tolérance du vaccin (19).

L'utilisation du paracétamol diminue l'efficacité vaccinale des vaccins Hexavalent. Il existe donc un risque d'interaction et de diminution de l'efficacité vaccinale s'il y a une administration concomitante lors du rappel à 12 mois.

Il est difficile d'extrapoler nos résultats à la littérature française puisqu'il n'existe pas d'étude similaire sur le plan national ou régional. Concernant la littérature européenne,

le Portugal de 2014 à 2019 n'avait pas inclus le vaccin dans son programme national de vaccination. Il était recommandé par la société portugaise de Pédiatrie et disponible aux frais des familles ou en cliniques privées. Cet exemple se rapproche le plus de la situation en France de 2017 à 2021. La seule donnée de couverture vaccinale portugaise retrouve un taux de 47% des enfants vaccinés sur une cohorte de 300 sujets représentatifs de la population générale (15). Ce taux est largement supérieur aux 3.96% de dispensation vaccinale en Occitanie de 2017 à 2021.

Il est important de soulever qu'il existe en France une réticence à la vaccination, en lien avec de multiples courants de controverses. Une étude de 2016 évaluait la confiance en la vaccination des différentes régions du Monde. La France était le pays où la population avait le moins de conviction concernant la sécurité de la vaccination. (35)



Larson HJ, oct 2016, (35)

Une enquête quantitative par questionnaire auprès de médecins généralistes du Sud de la France (PACA et Occitanie) en 2020 a révélé que si 80% se déclaraient très favorables à la vaccination en général, près d'un quart étaient sceptiques quant à la valeur de certains vaccins officiellement recommandés (36). L'hésitation vaccinale est nourrie principalement par l'absence de confiance dans les politiques vaccinales (32). La plupart des médecins généralistes ont précisé que leur travail était d'informer les patients plutôt

que d'inciter à la vaccination (36). Ces arguments peuvent donc aussi expliquer le taux faible d'enfants avec dispensation vaccinale en Occitanie.

Depuis début 2021, le Congrès National Professionnel de Pédiatrie soutient cette vaccination qu'il juge sûr et efficace en soulignant que le poids individuel et collectif des IIM B est lourd. La maladie est grave, imprévisible, le diagnostic est difficile et les séquelles sont très sous-estimées.

En juillet 2022, la revue Prescrire mettait en titre cette vaccination avec « un intérêt incertain ». Elle expliquait que l'efficacité de la vaccination est difficile à quantifier dans un contexte de faible circulation du virus et qu'il existe des incertitudes autour d'éventuels effets indésirables. Elle jugeait des difficultés pratiques de réalisation pour intercaler cette vaccination dans le planning actuel et elle préconisait une vaccination ciblée tant que les données épidémiologiques n'évoluaient pas. (37)

Ce débat peut conduire à une incertitude au sein des prescripteurs.

Le vaccin méningocoque C est obligatoire depuis 2018. Actuellement la couverture vaccinale en Occitanie est supérieure à 91,2% pour deux doses (31). L'incidence des IIM C a toujours été plus faible que celles à méningocoque B. La vaccination a permis une intensification de sa décroissance (3).

Il peut exister chez les patients une assimilation entre la vaccination anti-méningocoque B et la vaccination anti-méningocoque C. Cette confusion pourrait être favorable à la vaccination méningocoque B.

Une incompréhension peut exister dans le fait que l'un soit obligatoire et pas le second. Les études démontrent que les vaccins recommandés sont considérés comme moins importants que ceux obligatoires par les médecins comme par les patients ce qui pourrait influencer, dans ce cas, défavorablement le vaccin anti-méningocoque B. (32)

L'arbitrage du statut « recommandé » et non « obligatoire » pour ce vaccin peut être justifié par la mise sur le marché récente, le coût élevé des produits et l'absence de données concernant l'immunité de groupe pour le BEXSERO® (19).

Il peut persister des interrogations du côté des praticiens entre l'avis d'expert de la Revue Prescrire qui juge qu'il existe une trop faible circulation du virus méningocoque B pour

étendre les recommandations en corrélation avec la vaccination obligatoire anti-méningococcique C alors que son incidence a toujours été beaucoup plus faible.

En avril 2021, la HAS publiait une discussion concernant la place des vaccins méningococciques tétravalents ACWY au vu de l'augmentation des IIM W observée en 2019. Suite aux mesures liées à l'infection COVID19 et à la diminution de toutes les IIM, la HAS a choisi ne pas modifier ses recommandations actuelles et envisagera de les réviser en fonction de l'évolution future des données épidémiologiques. (38). Il y aura donc peut-être d'autre changement à venir concernant les vaccinations anti-méningococciques.

Au vu du nouveau programme national de vaccination pédiatrique, il nous paraît important que les médecins généralistes connaissent la vaccination anti-méningococcique B dont le BEXSERO[®], la pathologie qu'elle prévient et son épidémiologie dans leur région d'exercice. Avec ses connaissances, ils pourront délivrer une information adaptée avec pour objectif de permettre aux parents de choisir de manière éclairée s'ils veulent faire vacciner leur enfant. Il nous paraît aussi important que les prescripteurs se maintiennent informés des nouvelles vaccinations et de l'actualité, en constante évolution concernant ce sujet, pour permettre une pratique en l'état actuel de la science.

Voici une proposition de présentation courte dans le but d'informer les patients sur la vaccination anti-méningococcique B:

Les méningites sont des maladies très rares mais graves qui surviennent surtout avant 2 ans et peuvent laisser des séquelles. Il existe plusieurs sérogroupes, le B est le plus fréquent, puis le C. Depuis le covid, les taux sont très bas et nous ne savons pas quand ni comment les incidences vont évoluer. Un vaccin sûr existe et est recommandé. Il se réalise en 3 doses à 3 mois, 5 mois et 12 mois. Il n'existe pas de risque à faire le vaccin mais il peut exister de la fièvre au décours. On recommande de donner du paracétamol autour de la vaccination.

Il me paraît important de répondre ensuite aux questions personnelles des familles. Il existe aussi des feuillets d'information à destination des médecins et des parents sur le site solidarites-sante.gouv.fr, rédigés sous forme de « Questions-Réponses ». (39)

Les limites de notre étude sont nombreuses.

Il existe principalement un biais de sélection avec une sous-déclaration des vaccins recensés par la base de données. Les vaccins achetés au frais des familles ne sont pas obligatoirement recensés dans cette base ce qui entraîne une sous-estimation.

Nous avons un biais d'attribution au sein de la base de données. Les données ont été rendues anonymes et agrégées par tranche d'âge. Il est possible que des patients ou des données agrégées aient été mal attribués.

Notre période de recueil a été marquée par les confinements liés à l'infection covid19 en 2020. Il existe une baisse des délivrances de la vaccination durant les premiers trimestres 2020 dans nos résultats. Ces confinements ont probablement compliqué l'accès à la vaccination et entraîné des décalages ou des ruptures dans les schémas vaccinaux, cet événement peut produire un biais de confusion.

Nous avons travaillé sur la délivrance du vaccin en pharmacie. Il peut donc exister une surestimation du nombre de patients réellement vaccinés.

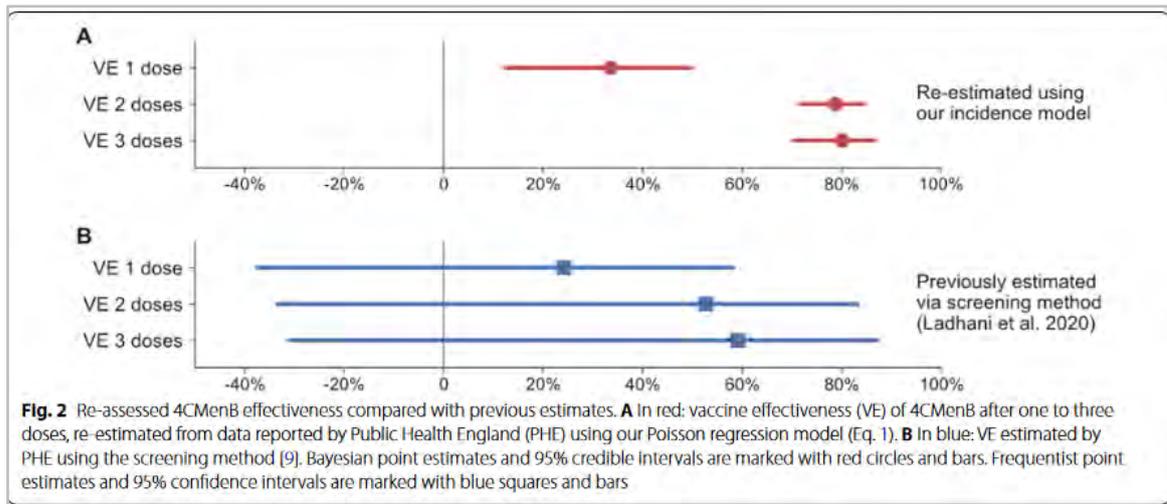
Enfin, ce travail est la première étude quantitative d'une jeune médecin. Ce manque d'expérience a pu être préjudiciable à la qualité du travail.

Les forces de cette étude sont la bonne représentativité de l'échantillon étudié grâce au travail sur base de données collectées à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre quasiment la totalité de la population générale.

Il n'existe pas d'étude similaire en France décrivant la délivrance du vaccin anti-méningococcique B.

Cette étude a été menée sans conflit d'intérêt dans un domaine où de nombreuses études étaient subventionnées. La base de données utilisée est publique. L'analyse a été indépendante. La bibliographie a été choisie pour être la plus neutre possible.

Une étude datant de fin 2021 retrouvait une efficacité vaccinale en population anglaise de plus de 80% pour le BEXSERO®. Dans cette étude, ils reprennent les données de l'article de 2020 de Ladhani, supporté par le Public Health England et y applique un modèle bayésien de Poisson multi-ajusté. Le résultat est une efficacité vaccinale bien au-dessus de celle calculée précédemment. Cet article a été financé en intégralité par GlaxoSmithKline Biologicals SA (GSK). Cet exemple nous rappelle le regard critique que nous devons porter à la littérature. (40)



Argante L. HJ, déc. 2021

Notre étude ouvre un questionnement concernant la vaccination anti-méningococcique B en Occitanie chez les enfants de moins de 2 ans à la suite du programme national de vaccination des nourrissons donc à partir de 2022. Une comparaison de l'épidémiologie avant et après les recommandations HAS mettrait en lumière leurs impacts et permettrait de les quantifier.

Il paraît aussi important de s'intéresser à l'épidémiologie du méningocoque B sur les années à venir. Depuis sa baisse importante suite aux mesures d'hygiène liées à l'épidémie COVID, des questions se posent sur l'évolution de l'ensemble des sérogroupes des méningites. La veille épidémiologique effectuée par Santé Publique France est rétrospective et nous permet d'avoir accès aux données avec une latence de 2 ans. Il nous est donc impossible de prédire l'épidémiologie des méningocoques sur les mois et années à venir.

V) CONCLUSION

Notre étude avait pour objectif de faire un état de lieux de la délivrance du vaccin anti-méningococcique B en Occitanie chez les enfants de moins de 2 ans avant sa recommandation en population générale qui a été publiée au programme national de vaccination des nourrissons en avril 2022. Nous avons mené une étude quantitative rétrospective sur base de données SNDS de 2017 à 2021. Nous observons une augmentation de la délivrance du vaccin anti-méningococcique B chez les enfants de moins de 2 ans en Occitanie. Cette augmentation est particulièrement importante sur les derniers trimestres 2021 à l'approche de la recommandation vaccinale nationale. Les pédiatres représentaient plus de 80% des prescripteurs. Une meilleure sensibilisation sur les nouveaux vaccins auprès des médecins généralistes pourrait permettre une meilleure information de la population et une augmentation de la couverture vaccinale générale.

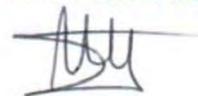
Lu et approuvé
Toulouse le 05/10/2022
Professeur Marie-Eve Rougé Bugat



Toulouse le 7/11/2022

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



VI) BIBLIOGRAPHIE :

1. HAS. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de BEXSERO®. 2021 janv p. 156. Report No.: ISBN 978-2-11-162617-1.
2. Santé Publique France. Les infections invasives à méningocoque en France en 2019 [Internet]. 2020 [cité 23 sept 2021]. 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>
3. Santé Publique France. Infections invasives à méningocoque en France : bilan annuel 2020 [Internet]. 2022 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-bilan-annuel-2020>
4. Géodes - Santé publique France -. Indicateurs : cartes, données et graphiques - Nombre de cas d'infection invasive à méningocoque B2020 - Taux de notification des cas d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B (pour 100 000 personnes)2020 [Internet]. 2022 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&i=iim.gpeb&i2=iim.iim_b&s=2020&s2=2020&t=a01&t2=a01&view=map2
5. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet Lond Engl.* 4 févr 2006;367(9508):397-403.
6. Des Portes E. Quel suivi à long terme pour quels patients ? Séquelles des méningites bactériennes chez l'enfant et chez l'adulte : incidence, types, modes d'évaluation [Internet]. EM-Consulte. 2009 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/223573>
7. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* sept 2012;11(9):774-83.
8. Hong E, Terrade A, Muzzi A, De Paola R, Boccadifuoco G, La Gaetana R, et al. Evolution of strain coverage by the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in France. *Hum Vaccines Immunother.* 2 déc 2021;17(12):5614-22.
9. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis BEXSERO 25 juin 2014 [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20_Ins_Avis2_CT13508.pdf

10. European Commission, RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT BEXSERO, 2021 [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210701152279/anx_152279_fr.pdf
11. Fiche info - BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64493883#>
12. Isitt C, Cosgrove CA, Ramsay ME, Ladhani SN. Success of 4CMenB in preventing meningococcal disease: evidence from real-world experience. *Arch Dis Child*. août 2020;105(8):784-90.
13. Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK, 21 March 2014 [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
14. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). *Vaccines*. sept 2020;8(3):469.
15. 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.
16. Martínón-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, De Wals P, Marlow R, Marshall H, et al. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination. *J Infect*. juill 2021;83(1):17-26.
17. Conseil National Professionnel de Pédiatrie, Reponse à consultation publique HAS vaccin méningococcique B, 19-02-2021.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://afpa.org/content/uploads/2021/02/Conseil-National-Professionnel-de-Pediatrie-Reponse-a-consultation-publique-HAS-vaccin-meningococcique-B-19-02-2021.pdf>
18. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis* [Internet]. 26 août 2020 [cité 24 sept 2021];(ciaa1244). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1244>
19. HAS, RECOMMANDATION VACCINALE Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de BEXSERO®, 3 juin 2021 [Internet]. [cité 7 déc 2021]. 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

20. EMA. European Medicines Agency recommends approval of first vaccine for meningitis B [Internet]. European Medicines Agency. 2012 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-approval-first-vaccine-meningitis-b>
21. HAS, Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Bexsero®, avril 2019 [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_invasives_a_meningocoque_b_feuille_de_route.pdf
22. Taha MK, Gaudelus J, Deghmane AE, Caron F. Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries. Hum Vaccines Immunother. 2 oct 2020;16(10):2518-23.
23. HAS: Décision n° 2021.0154/DC/SEESP du 3 juin 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de BEXSERO », 03 juin 2021 [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/decision_n_2021.0154-dc-seesp_du_3_juin_2021_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_adoption_de_la_recommandation_.pdf
24. Commission de la Transparence: Avis concernant le BEXSERO*, Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales, 7 juillet 2021 [Internet]. [cité 24 sept 2021]. 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
25. DGS, Calendrier de vaccination 2022, solidarite-sante.gouv.fr, , avril 2022 [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_calendrier_des_vaccinations_2022.pdf
26. SNDS. Composantes du SNDS | SNDS [Internet]. [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>
27. L'Assurance Maladie. Présentation du SNDS [Internet]. 2022 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>
28. CNIL. SNDS : Système National des Données de Santé [Internet]. 2017 [cité 5 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/snds-systeme-national-des-donnees-de-sante>

29. INSEE. PYRAMIDE DES ÂGES INTERACTIVE, Occitanie [Internet]. INSEE.fr. 2020 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [//extranet.dst.dk/websites/pyramide/pyramide.htm](http://extranet.dst.dk/websites/pyramide/pyramide.htm)
30. INSEE. Dossier complet – Département du Tarn (81) | Insee [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-81#consulter-sommaire>
31. SPF. Bulletin de santé publique vaccination en Occitanie. Avril 2022. [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/occitanie/documents/bulletin-regional/2022/bulletin-de-sante-publique-vaccination-en-occitanie.-avril-2022>
32. L. Percheron CC. Quelles sont les hésitations entourant la vaccination de l'enfant en Ariège, chez les parents et les médecins généralistes ? EM-Consulte [Internet]. 26 sept 2021 [cité 20 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1472248/quelles-sont-les-hesitations-entourant-la-vaccinat>
33. Bakhache P, Virey B, Bienenfeld C. Knowledge and practices regarding infant vaccination: results of a survey of French physicians. *Eur J Pediatr.* 1 avr 2019;178(4):533-40.
34. Sohn WY, Tahrat H, Novy P, Bekkat-Berkani R. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert Rev Vaccines.* mars 2022;21(3):325-35.
35. Larson HJ, Figueiredo A de, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *eBioMedicine.* 1 oct 2016;12:295-301.
36. Wilson RJI, Vergélys C, Ward J, Peretti-Watel P, Verger P. Vaccine hesitancy among general practitioners in Southern France and their reluctant trust in the health authorities. *Int J Qual Stud Health Well-Being.* 15(1):1757336.
37. Prescrire. La vaccination contre le meningocoque B. Tome 42 n°465. juill 2022;483.
38. HAS. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. 2021.
39. solidarites-sante.gouv.fr. Méningite - Infections invasives à méningocoques - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2022 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/meningite-infections-invasives-a-meningocoques>
40. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis.* 11 déc 2021;21(1):1244.

41. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>

VI) ANNEXES

ANNEXE 1 : Convention de cession de données et de partage des résultats entre le Département de Médecine Générale de la faculté de médecine de Toulouse (DUMGT) et la Direction Régionale du Service Médical d'Occitanie dans le cadre de la réalisation d'une étude sur les délivrances de vaccination contre le méningocoque B à partir du SNIIRAM.

ENTRE LES PARTIES :

Le Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse,

De la faculté de médecine de Toulouse – Rangueil
dont le siège est 133 route de Narbonne, 31400 Toulouse

Représenté par Dr Jordan Birebent, Maître de Conférence Associé
Désigné ci-après sous la dénomination « DUMGT »

Premièrement,

La Direction Régionale du Service Médical d'Occitanie,

Représentée par son Médecin Conseil Régional
Directrice régionale du service du contrôle médical, Dr Sophie Ruggieri
Désigné ci-après sous la dénomination « la DRSM-OC »

Deuxièmement,

Les parties s'étant rapprochées ont convenu de ce qui suit :

1 - Conformité informatique et libertés et protection des données personnelles

Les Parties à la présente convention s'engagent à respecter, en ce qui les concerne, les dispositions du Règlement (UE) 2016-679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et celles de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Pour le traitement de données personnelles visé par cet accord, les parties s'engagent à se conformer strictement au RGPD, qui s'appliquera en toute circonstance, nonobstant toute éventuelle stipulation contraire.

2 Responsabilité des parties dans l'échange de données.

La présente convention place la DRSM-OC et le DUMGT dans une situation de cotraitance, au sens de l'article 26 du RGPD. Cette cotraitance porte uniquement sur la partie relative au transfert de données via le canal sécurisé mentionné dans la présente convention.

Chacune des parties reste responsable individuellement des autres traitements de données exercés en amont et en aval du transfert de données.

Chacune des parties, s'engage à communiquer les coordonnées de contact de son *délégué à la protection des données* (DPO) si ces dernières sont tenues d'en désigner un selon les termes de l'article 37 du RGPD et à tenir à jour la documentation nécessaire à la preuve de la conformité du traitement (registre des traitements, documentation nécessaire à la preuve de la conformité)

3 – Finalité et moyen du transfert de données

Les responsables conjoints du traitement en définissent les caractéristiques comme suit :

Contexte :

En France, les infections invasives méningococciques (IIM) restent majoritairement liées aux méningocoques de sérogroupe B (60,9 % des cas). (1) Les IIM concernent principalement les enfants de moins de 5 ans, avec une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 12 mois ainsi que chez les adolescents et les jeunes adultes. En moyenne, le taux de mortalité est de 8 % environ et des séquelles graves affectent environ 15 % des patients survivants. (2).

Il existe deux vaccins contre le méningocoque B :

- **BEXSERO**® a reçu une AMM pour les nourrissons de 2 mois et plus,
- **TRUMENBA**® a reçu une AMM pour les individus âgés de 10 ans et plus. (1)

4 – Engagement de chacune des Parties

Chacune des parties s'engage à :

- Transférer et traitement des données uniquement prévue par la présente convention ;
- Respecter la finalité de traitement pour laquelle le transfert de données est nécessaire. Toute autre utilisation des données pour une autre finalité restera de la responsabilité propre de chacune des Parties (détournement de finalité) ;
- Utiliser le canal approprié afin de garantir un niveau de sécurité adéquat aux données transférées.

Fait à Toulouse, en deux exemplaires originaux, le **17** janvier 2022.

P/O le Département Universitaire
De médecine Générale de
la faculté de Toulouse

Dr Jordan Birebent

Le Médecin Conseil Régional
Directrice Régionale du service du
contrôle médical d'Occitanie

Dr Sophie Ruggieri

Annexe 01 : Données transmises à la DUMGT

Critères d'inclusion :

Patients Affiliés à une Caisse d'Assurance Maladie de la région Occitanie,
Avec remboursement d'un vaccin anti-méningococcique B,
Période analysée : janvier 2017 à décembre 2021.
Vaccin Bexsero® (cip: 3400926863036) et Trumenba® (cip: 3400930096376) = non remboursé

Critères d'exclusion : Aucun

Critères associés : Vaccin rotavirus J07BH01 Vaccin hépatite B : J07BC01

Tableau 1 – Quantité de vaccins remboursés

Année-mois	CPAM	Nb boîtes			Montant remboursé				
		Total	C2S	ALD	sansMTT	Total	C2S	ALD	sansMTT
2017_01	09								
2017_02	09								
...	...								
2017_01	11								

Tableau 2 – Nombre de patients avec 1 dose

Tableau 3 – Nombre de patients avec 2 doses

Tableau 4 – Nombre de patients avec 3 doses

Année	CPAM	Classe âge	Nb de patients					
			Total	C2S	ALD	Sans MTT	Rotarix ou HBV 1 ^{er} mois	Vaccin concomitant
2017	09	0 à 2 mois						
2017	09	2 à 5 mois						
2017	09	6 à 11 mois						
2017	09	12 à 23 mois						
2017	09	2 à 10 ans						
2017	09	11 ans et plus						
...						
2017	32	0 à 2 mois						

Tableau 5 – Nombre de patients avec au moins 1 dose par spécialité prescripteur



Spécialité	CPAM	Nb de patients			
		Total	C2S	ALD	Sans MTT
Pédiatrie	09				
Médecine générale	09				
Etablissement	09				
Médecine interne	09				
Autre spé.	09				
...	...				

ANNEXE 2 : Caractéristiques de la population étudiée en fonction des CSS et ALD.

	Effectif	Pourcentage sur la part totale
Patients avec ALD	266	2,94%
- < 2 mois	0	0,00%
- 2 à 5 mois	76	0,84%
- 6 à 11 mois	96	1,06%
- 12 à 23 mois	94	1,04%
Patients bénéficiaires CSS	674	7,45%
- < 2 mois	3	0,03%
- 2 à 5 mois	264	2,92%
- 6 à 11 mois	201	2,22%
- 12 à 23 mois	206	2,28%
TOTAL	9051	

ANNEXE 3 : Quantité de patients de moins de 2 ans ayant bénéficié d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique par spécialité de prescripteurs en Occitanie de janvier 2017 à décembre 2021 inclus.

	Effectif	Pourcentage
Médecine Générale	1541	16,77%
Pédiatrie	7453	81,1%
Neurologie	5	0,05%
Gynécologie	22	0,24%
Autres Spécialités	169	1,84%
TOTAL	9190	

ANNEXE 4 : Quantité de patients de moins de 2 ans, bénéficiaires d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique, comparée au nombre moyen de prescripteurs exerçant en Occitanie entre 2017 et 2021.

	Effectif de patients bénéficiaires	Nombre moyen de médecin exerçant en Occitanie	Ratio patients bénéficiaires / nombre moyen de médecin
Médecins généralistes	1541	9804,8	0,16
Médecins spécialistes autre que médecine générale	7649	11164,2	0,69
dont Pédiatres	7453	675	11,04
TOTAL	16643	20969	0,79

Source : ASIP-Santé RPPS, traitements Drees - données au 1er janvier 2021 (41)

ANNEXE 5 : Quantité d'injection de vaccin anti-méningococcique B délivrée par patients de moins de 2 ans en Occitanie de janvier 2017 à décembre 2021 inclus

Quantité de doses délivrée par patient	Effectif patients	Pourcentage
1	4580	47,31%
2	3846	39,73%
3	1170	12,09%
4	76	0,79%
5	8	0,08%
6	1	0,01%

ETAT DES LIEUX DE LA DELIVRANCE DU VACCIN ANTI-MENINGOCOCCIQUE B EN REGION OCCITANIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2022 à Toulouse (31).

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

RESUME

Introduction : Les infections à meningocoques B sont des infections rares mais graves qui affectent surtout les enfants de moins de 1 an. Un vaccin anti-méningococcique B, le BEXSERO[®], est recommandé pour les nourrissons depuis début 2022 par la Haute Autorité de Santé. L'objectif principal de notre travail était d'étudier la délivrance du vaccin anti-méningococcique B dans la population pédiatrique de moins de 2 ans en Occitanie durant la période de janvier 2017 à décembre 2021.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et quantitative des délivrances du vaccin anti-méningococcique B en région Occitanie du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2021 chez les enfants de moins de 23 mois inclus. Cette étude a été réalisée par le biais d'une base de données issue du Système National des Données de Santé.

Résultats : 9051 patients ont été inclus dans notre étude. Le nombre de patients ayant bénéficiés d'une délivrance de vaccin anti-méningococcique B entre 2017 et 2021 est passé de 0.29% à 3,96% de la population. Pour les moins de 12 mois, ce pourcentage a augmenté de 0.11% à 6,34%. Il existe une variabilité interdépartementale. Les pédiatres représentaient 81.1% des prescripteurs alors que les médecins généralistes représentaient 16.77%.

Conclusion : Nous observons une augmentation de la délivrance du vaccin anti-méningococcique B chez les enfants de moins de 2 ans en Occitanie, particulièrement importante sur les derniers trimestres 2021 à l'approche de la recommandation vaccinale nationale. Les médecins généralistes étaient minoritaires dans cette étude. Une meilleure sensibilisation des médecins généralistes sur les nouveaux vaccins, une meilleure connaissance de la pathologie prévenue et de son épidémiologie pourraient permettre une meilleure information et compréhension de la population générale concernant l'actualité vaccinale .

Mots clés : vaccin MenB, 4CMenB, Bexsero, Occitanie

STATUS REPORT ON THE DELIVERY OF MENINGOCOCCAL B VACCINE IN THE OCCITANIA REGION**ABSTRACT**

Introduction: Meningococcal B infections are rare but serious infections that mainly affect children under 1 year of age. A meningococcal B vaccine, BEXSERO[®], has been recommended for infants since early 2022 by the High Authority of Health in France. The main objective of our work was to study the delivery of the meningococcal B vaccine in the pediatric population under 2 years of age in Occitania during the period from January 2017 to December 2021.

Material and method: This was a descriptive, retrospective, and quantitative study of meningococcal B vaccine deliveries in the Occitania region from January 1, 2017, to December 31, 2021, in children less than 23 months of age included. This study was performed using a database from the National Health Data System.

Results: 9051 patients were included in our study. The number of patients who received a meningococcal B vaccine delivery between 2017 and 2021 increased from 0.29% to 3.96% of the population. For those under 12 months of age, this percentage increased from 0.11% to 6.34% . There is interdepartmental variability. Pediatricians represented 81.1% of prescribers while general practitioners represented 16.77%.

Conclusion: We observe an increase in the delivery of meningococcal B vaccine in children under 2 years of age in Occitania, particularly important in the last quarters of 2021 as the national vaccination recommendation approaches. General practitioners were in the minority in this study. A better awareness of general practitioners on the new vaccines, a better knowledge of the prevented pathology and its epidemiology could allow a better information and understanding of the general population concerning the current vaccination.

Keywords : MenC vaccine, 4CMenB, Bexsero, Occitania Region

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 Route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France