

UNIVERSITE PARIS DIDEROT

Faculté de Médecine de Paris 7

Année : 2013

N°

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU

DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Julien VARENNE né le 7 mars 1982 à Niort

Soutenue publiquement le 8 mars 2013 à la faculté de médecine de Poitiers.

Evaluation à 2 ans de l'introduction de la vaccination de masse anti-méningococcique C sur l'incidence des infections invasives à méningocoques en France.

JURY :

Président : M. le Professeur Olivier Mimoz
Membres du jury : M^{me} le Professeur France Roblot
M. le Professeur Denis Oriot
M. le Professeur Pierre Ingrand
M. le Docteur Daniel Aiham Ghazali

Directeur de thèse : M. le Docteur Robert Cohen
Co-Directeur de thèse : M. le Docteur Daniel Aiham Ghazali

A mes grands-pères

"Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours"

Pasteur

REMERCIEMENTS

À M. le Docteur Robert Cohen qui me fait l'honneur de diriger cette thèse.

À mon collègue et ami, M. le Docteur Daniel Aiham Ghazali, qui a participé à diriger cette thèse. Encore merci de ton aide précieuse !

À MM. les professeurs Enrique Casalino et Pierre Ingrand qui m'ont aidé à la réalisation de cette thèse.

À M^{me} le Docteur Isabelle Parent du Chatelet, pour son aide et sa collaboration via l'InVS.

À M. Jean Leclercq, pour sa gentillesse et son talent linguistique.

À M. le Professeur Olivier Mimos, qui a immédiatement accepté de présider mon jury, et qui m'offre la possibilité de compléter ma formation en réanimation.

À M^{me} le Professeur France Roblot et à M. le Professeur Denis Oriot, qui ont accepté de lire et juger mon travail.

À mes maîtres de stages ambulatoires, les Dr Delphine Menard et Marie-José Da Cunha, qui m'ont fait découvrir et apprécier la médecine libérale.

À mes collègues de l'hôpital de Poitiers qui m'ont accueilli à bras ouverts.
À *mes internes*, qui sont formidables et qui feront tous d'excellents médecins.

À mes amis du Primaire, du Collège, du Lycée, de Prépa, de Médecine.

À Elodie pour notre amitié depuis notre plus tendre enfance et qui m'est si chère.

À Baptou, pour m'avoir invité à Tahiti et fait découvrir cette île paradisiaque.

À Adeline et Fabien pour leur amitié et l'honneur que j'ai eu d'être leur témoin.

À tout le groupe de la *Bande à Varenne*. Même si nous nous éloignons, nous resterons éternellement proches.

À *J.*, pour tous ces moments partagés, pour ces années passées ensemble...

À mes parents qui ont toujours été présents et qui m'ont soutenu. Je sais qu'ils sont fiers de moi. Merci Isabelle de ton aide pour colliger l'ensemble de ces données.

À mon frère, avec qui j'ai tant pu me chamailler mais qui compte énormément pour moi.

À ma belle-sœur, qui a comme moi un véritable caractère de *poisson*...

À l'ensemble de ma famille, et tout particulièrement mes grands-mères.

TABLE DES MATIERES

Sommaire.....	4
Liste des sigles.....	6
1 Résumé.....	7
2 Abstract.....	8
3 Introduction.....	9
3.1 Les méningocoques.....	9
3.1.1 Epidémiologie concernant les méningocoques.....	9
3.1.2 Pouvoir pathogène de Nm.....	9
3.1.3 Les infections invasives à méningocoques.....	10
3.1.3.1 Définition d'une IIM.....	10
3.1.3.2 Traitement d'une IIM.....	11
3.1.3.3 Prophylaxie autour d'un cas d'IIM.....	11
3.2 Contexte historique concernant la vaccination anti-méningococcique :.....	14
3.3 La vaccination anti-méningococcique C.....	15
3.3.1 Objectifs fixés par le HCSP et efficacité de la vaccination attendue :.....	15
3.3.2 Les vaccins anti-méningococciques conjugués de séro groupe C.....	16
3.3.3 La vaccination anti-méningococcique en Europe.....	17
3.3.4 Immunité de groupe.....	17
3.3.5 Durée de protection vaccinale.....	18
3.3.6 Risques liés à la vaccination anti-méningococcique.....	19
3.3.6.1 Commutation de la capsule de Nm.....	19
3.3.6.2 Phénotypes capsulaires particuliers de Nm.....	19
3.3.6.3 Effets indésirables du vaccin.....	19
3.3.7 Données économiques concernant la morbidité des IIM.....	20
4 Etude.....	22
4.1 Objectif principal de l'étude.....	22
4.2 Objectifs secondaires.....	22
4.3 Calcul de létalité globale et de létalité corrigée.....	23
4.4 Matériels & Méthode.....	24
4.4.1 Recueil de données.....	24
4.4.2 Echantillon.....	25
4.4.3 Traitement des données.....	25
4.4.3.1 Critères de jugements :.....	25
4.4.3.2 Analyses statistiques.....	25
5 Résultats.....	26
5.1 Recueil des données :.....	26
5.1.1 Nombres de cas d'IIM.....	26
5.1.2 Nombres de décès liés aux IIM.....	26
5.2 Caractérisation de la population atteinte d'IIM-C.....	27
5.2.1 Sexe.....	27
5.2.2 Age.....	28
5.3 Evolution de l'incidence des IIM.....	29
5.3.1 Nourrissons de moins de 12 mois.....	29
5.3.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans.....	30
5.3.3 Individus âgés de plus de 24 ans.....	30
5.3.4 Comparaison de l'incidence des différents sérogroupes d'IIM en fonction de l'âge.....	31
5.3.5 Lien de dépendance entre l'incidence des IIM en fonction du séro groupe.....	32
5.4 Proportion des IIM-C.....	33
5.4.1 Nourrissons de moins de 12 mois.....	33
5.4.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans.....	34
5.4.3 Individus âgés de plus de 24 ans.....	35

5.5 Létalité liée aux IIM	36
5.5.1 Nourrissons de moins de 12 mois.....	37
5.5.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans	38
5.5.3 Individus âgés de plus de 24 ans	39
5.5.4 Population générale	41
6 Discussion.....	44
6.1 Résultat principal et interprétation	44
6.2. Résultats secondaires et interprétation	44
6.2.1 Profil des malades atteints d'IIM.....	44
6.2.2 Létalité due aux IIM	45
6.3 Limite et biais de l'étude.....	45
6.3.1 Limite	45
6.3.2 Biais de sélection.....	45
6.3.3 Biais de classement.....	46
6.3.4 Biais de confusion :	46
6.4 Conflits d'intérêts.....	46
6.5 Hypothèses.....	46
6.6 Nouvelles questions	47
7 Conclusion	48
8 Serment d'Hippocrate.....	49
9 Bibliographie	50

LISTE DES SIGLES

ADN	Acide Désoxyribo-Nucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
C3G	Céphalosporine de troisième génération
CGN	Cocci Gram Négatif
CNR	Centre national de référence des méningocoques
CSHP	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGS	Direction Générale de la Santé
DO	Déclaration Obligatoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
IIM	Infection Invasive à Méningocoque
IIM-B	Infection Invasive à Méningocoque de sérogroupe B
IIM-C	Infection Invasive à Méningocoque de sérogroupe C
IM	Intra-Musculaire
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IV	Intra-Veineuse
Nm	Neisseria meningitidis

1 Résumé :

Introduction : Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des maladies rares mais graves. La vaccination anti-méningococcique C (anti-IIM-C) a été introduite en France dans le calendrier vaccinal en 2009 pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois, avec un rattrapage jusqu'à 24 ans révolu. L'objectif est de diminuer la morbi-mortalité attribuable aux IIM.

Matériels & Méthodes : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la vaccination anti-IIM-C sur l'incidence des IIM en France métropolitaine sur la période 2010-2011 et par tranches d'âge : avant 12 mois, entre 1 et 24 ans et après 24 ans. Le recensement des cas d'IIM, via la déclaration obligatoire, a été fait grâce à l'institut de veille sanitaire de 1996 à 2011. L'étude de l'impact de la vaccination a comparé le nombre de cas d'IIM-C survenu en 2007-2008 et en 2010-2011.

Une analyse secondaire du profil des cas et de la létalité a été réalisée grâce aux données de 1996 à 2011.

Résultats : 2 503 cas d'IIM ont été recensés entre 2007-2008 et 2010-2011 dont respectivement 306 et 166 cas d'IIM-C. L'incidence des IIM-C depuis la mise en place de la vaccination anti-IIM-C a été réduite de 21,7% à 15,2%. Cette diminution de l'incidence est significative pour les cas survenus après 12 mois et est respectivement de 8,4% et 4,6% pour les 1 à 24 ans et les plus de 24 ans.

Le profil des malades est principalement les nourrissons et les jeunes adultes avec une légère prédominance d'homme (57% versus 43%).

La létalité des IIM-C a été significativement réduite de 13% depuis la mise en place de la vaccination pour les cas survenus après l'âge de 1 an.

Discussion : La vaccination anti-IIM-C a permis de réduire significativement le nombre de cas d'IIM-C, ainsi que la létalité qui en découle. Cette réduction de l'incidence s'inscrit dans une décroissance déjà présente depuis 10 ans ce qui pourrait majorer l'effet estimé de la vaccination. Cette réduction du nombre de cas ne s'est pas faite au dépend des autres sérogroupes d'IIM.

Mots-clés : vaccination, IIM, méningocoque, séro groupe, incidence, nourrisson, France métropolitaine, létalité

2 Abstract :

Introduction : Invasive infections with meningococcus (IIM) are rare illnesses but serious ones. Anti-meningococcal vaccination C (anti-IIM-C) was introduced in France in the vaccine calendar in 2009 for infants aged between 12 and 24 months with a possibility for young people to catch up until over 24 years of age.

Equipment and Methods : The main purpose of the study has been to assess the impact of the anti-IIM-C vaccination on the number of cases of IIM in metropolitan France over the years 2010-2011 and according to age brackets: before 12 months old, between 1 and 24 years old and after 24. The registration of IIM cases through the compulsory declaration was made thanks to the Sanitary Surveillance Institute from 1996 to 2011. The study of the impact of the vaccination compared the number of cases which occurred in 2007-2008 and in 2010-2011.

A secondary analysis of the forms of cases and mortality was made thanks to the data from 1996 to 2011.

Results : 2503 IIM cases were registered between 2007-2008 and 2010-2011 among which 306 and 106 IIM-C cases respectively. The occurrence of IIM-C since the implementation of the anti-IIM-C vaccination was reduced from 21.7% to 15.2%. This reduction of the number of cases is significant for the cases which occurred after 12 months of age and is of 8.4% and 4.6% respectively for the people aged from 1 to 24 years and those over.

The typically ill people are mainly infants and young adults with a slight majority of men (57% versus 43%).

Deaths due to IIM-C have been significantly reduced by 13% for the post one-year-old cases since the implementation of the vaccination.

Discussion : IIM-C vaccination led to a significant decrease in the number of IIM-C cases as well as the number of deaths which ensued. This reduction of occurrences is part of a decrease which has taken place for the last 10 years, something which could overestimate the supposed effect of the vaccination. This reduction of the number of cases did not come up at the expense of other serogroups of IIM.

Key-words : vaccination, IIM, meningococcus, serogroup, occurrence, infant, metropolitan France, mortality.

3 Introduction :

3.1 Les méningocoques

Neisseria meningitidis (Nm) est une bactérie appartenant au groupe des cocci gram négatif. Elle possède une capsule polysaccharidique qui détermine son sérotype. On recense à ce jour 12 sérotypes dans le monde. Les principaux en France en 2009 étaient : B (70 %), C (22 %), et plus rarement W135 (4 %) et Y (4 %).

3.1.1 Epidémiologie concernant les méningocoques

Le réservoir de cette bactérie est strictement humain. La source principale provient des sécrétions des voies aériennes supérieures. Le portage au niveau du rhinopharynx est fréquent (estimé à 5 % à 10 % de la population générale), mais il est variable avec l'âge (faible avant 10 ans, avec un maximum atteint entre 20-25 ans [30%]) (1). En cas d'infection invasive, le germe peut être retrouvé dans tous les liquides physiologiques (sang, salive, LCR, liquides articulaires, pleural et péricardique). Sa survie est très courte à l'extérieur de l'hôte et Nm est inactivée par la chaleur humide (121 °C > 15 minutes) et sèche (160 °C > 1 heure). Nm présente également une sensibilité aux rayons U.V., ainsi qu'à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium à 1 %, éthanol à 70 %, iode, glutaraldéhyde, formaldéhyde. Nm est une bactérie hautement variable du fait de sa compétence naturelle à transformer son ADN (1). En 2009, en France, 99% des IIM étaient dues aux souches des sérotypes A, B, C, Y et W135. Cette même année, en France, le méningocoque a été responsable de 23 % des méningites bactériennes. Sa survenue est endémo-sporadique, à recrudescence automno-hivernale (1).

3.1.2 Pouvoir pathogène de Nm

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont rares. Leur incidence varie de 0.5-10/100 000 personnes dans les pays industrialisés et jusqu'à 1 % de la population résidente en régions endémiques (la "ceinture africaine de la méningite" allant de l'Ethiopie jusqu'au

Sénégal). Depuis les années 90 en France, les cas secondaires représentent 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés, soit trois à dix cas par an. Plus de 80 % des cas secondaires surviennent chez les moins de 25 ans. La pathogénèse et la virulence d'une souche de méningocoque semblent être liées à son génotype. En France, les souches du sérogroupe C présentent une diversité phénotypique. En effet, les souches invasives du sérogroupe C expriment quatre sérotypes et dix sous-types ; cependant 40% des souches C sont non sérotypables et/ou non sous-typables. Le sérotype 2a est le sérotype le plus fréquent (50% des souches de sérogroupe C) depuis une vingtaine d'années, mais un nouveau phénotype au sein des souches C:2a (C:2a:P1.7,1) semble augmenter depuis 2005 (atteignant actuellement 25% des souches de sérogroupe C). Cette souche émergente, qui appartient au complexe clonal ST-11, semble avoir un pouvoir plus pathogène et plus virulent (1)

3.1.3 Les infections invasives à méningocoques

Les IIM atteignent préférentiellement les enfants (15 % des cas ont moins de 1 an), les adolescents et les jeunes adultes. Son mode de transmission se fait via un contact proche (< 1 m) et prolongé (> 1 h d'affilé) et par l'intermédiaire des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures générées par la parole d'un sujet infecté. La période de contagiosité est d'environ 10 jours avant les premiers signes cliniques et l'incubation de 2 à 10 jours, avec une moyenne de 7 jours. Les IIM nécessitent un diagnostic immédiat pour un traitement et une prophylaxie adaptés afin de contrôler le risque épidémiogène. Les méningocoques peuvent être isolés à partir de cultures de prélèvements liquides (LCR, articulaire, péricardique...) (1). La bactériémie précède et accompagne la méningite. Devant un *purpura fulminans*, les lésions purpuriques peuvent être prélevées par biopsie ou par aspiration à l'aiguille du centre de la lésion.

3.1.3.1 Définition d'une IIM

Le CSHP, a défini les IIM en 2006 comme toutes bactériémies, méningites, arthrites, péricardites, etc. remplissant au moins l'une des conditions suivantes (3) :

1. Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, L.C.R., liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique,

liquide péritonéal) OU à partir d'une lésion cutanée purpurique.

2. Présence de diplocoques gram négatif à l'examen direct du L.C.R.
3. L.C.R. évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie)

ET :

- Soit, présence d'éléments purpuriques cutanés quel que soit leur type.
 - Soit, présence d'antigène soluble méningococcique dans le L.C.R., le sang ou les urines.
4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie. L'état de choc témoigne de l'extrême gravité de ce syndrome).

3.1.3.2 Traitement d'une IIM

Le traitement de première intention devant une IIM (examen direct avec présence de CGN) est une céphalosporine de 3^e génération (4) :

- Céfotaxime : 200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h
- Ceftriaxone : 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions

Le traitement des IIM-C communautaires, après documentation bactériologique, et sensibilité de l'antibiogramme est :

- CMI amoxicilline < 0,1 mg/L : amoxicilline ou maintien C3G pendant 4 à 7 jours
- CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/L : Céfotaxime, 200 mg/kg/jour IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue ou ceftriaxone, 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions

La durée de traitement peut être allongée à 10 jours en cas d'évolution non favorable dès les 48 premières heures. Chez le nouveau-né, l'antibiothérapie pourra également être plus prolongée (infection materno-fœtale).

3.1.3.3 Prophylaxie autour d'un cas d'IIM

La prophylaxie autour d'un cas contact d'IIM repose principalement sur l'isolement

respiratoire et la chimioprophylaxie. La vaccination doit également être proposée lorsqu'un vaccin existe pour le sérotype en cause.

La chimioprophylaxie doit être débutée le plus tôt possible soit dans les 24 à 48 premières heures suivant le diagnostic. Au delà de 10 jours après le dernier contact, il n'existe plus d'intérêt à une antibioprophyllaxie (durée d'incubation variant de 2 à 10 jours). L'antibiotique de référence est la Rifampicine. Elle réduit le portage avec un succès de 75 à 98% une semaine après le traitement. Les cas secondaires, survenant après contact avec un cas index, sont faibles et inférieurs à 2%. En cas de contre-indication et/ou de résistance documentée à la rifampicine, un traitement par ciprofloxacine orale ou ceftriaxone par voie injectable, en dose unique, peut être envisagé. L'efficacité de ces molécules est comparable ou supérieure à la rifampicine (5).

Rifampicine :

- Adulte : 600 mg 2 fois par jour pendant 2 jours
- Nourrisson de 1 mois à 15 ans : 10 mg/kg 2 fois par jour pendant 2 jours
- Nouveau-né de moins d'un mois : 5 mg/kg, 2 fois par jour pendant 2 jours

La Rifampicine est utilisable chez la femme enceinte compte-tenu du contexte particulier de cette prophylaxie. Une supplémentation par vitamine K1 dans les 15 jours précédents l'accouchement pourrait réduire les troubles de la coagulation du nouveau-né.

Une contraception type mécanique doit être envisagée pour les femmes en âge de procréer sous contraceptifs oraux (diminution de l'efficacité œstroprogestative).

Ceftriaxone :

- Adulte : injection unique de 250 mg
- Nouveau-né, nourrisson, enfant : injection unique de 125 mg

Ciprofloxacine :

- Adulte : dose unique de 500 mg par voie orale.

Vaccination anti-méningococcique A/C/Y/W135 :

Il existe, malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de la souche pathogène dans la communauté de vie du cas index (en particulier la famille et les

personnes vivant sous le même toit) sur une période d'environ 20 jours après la survenue du cas index. Ce risque majoré d'infection invasive à méningocoque parmi les sujets contacts n'est pas lié à un échec de la chimioprophylaxie. Il existe même si le malade est décédé.

Tableau n 1: arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie est recommandée	Situations nécessitant une évaluation des conditions du contact*	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie n'est pas recommandée
Entourage proche			
Milieu familial	Personnes vivant avec le cas	Réunion familiale impliquant des jeunes enfants *	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Sport de combat Sport collectif impliquant des contacts physiques durables ou répétés	Sports ou activités collectives sans contacts physiques Soirée et repas entre amis
Collectivité d'enfants			
Crèche	Tous les enfants et personnel de la section		Personnels et enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas
Halte-garderie	Tous les enfants ayant partagé les mêmes activités et le personnel		
Centre aéré	Amis intimes Enfants ayant partagé les mêmes activités		Voisins de réfectoire
Centres ou camps de vacances	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes du centre ou du camp
Milieu scolaire			
Ecole préélémentaire	Tous les enfants et personnel de la classe du cas Les classes ayant eu des activités partagées		
Ecole élémentaire	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Enfants ayant partagé la cour de récréation Elèves de la classe de la fratrie Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Collège Lycée	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Université			Les étudiants et professeurs
Internes	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes de l'institution
Situations impliquant des adultes			
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche ou une intubation ou une aspiration endo-trachéale sans masque de protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à 24 heures après sa mise en œuvre		Toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière Le personnel de laboratoire de biologie* Les pompiers et ambulanciers Les voisins de chambre du cas
Soirée dansante, boîte de nuit		Personnes ayant eu un contact proche et prolongé*	Personnes ayant fréquenté le lieu
Lieux publics (café, restaurant, magasin)			Les clients et le personnel présents en même temps que le cas
Voyage en avion, bus, train	Personnes occupant les 2 sièges directement voisins avec le cas pendant plus de 8 heures		Personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède 8 heures.
Personnes vivant en institution	Personnes partageant la même chambre		Toutes autres personnes de l'institution
Locaux professionnels			Les personnes travaillant dans les mêmes locaux

Circulaire n° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

3.2 Contexte historique concernant la vaccination anti-méningococcique :

Les autorités de santé s'interrogent régulièrement depuis de nombreuses années quant à l'introduction de la vaccination anti-méningococcique C dans le calendrier vaccinal.

A partir de 1996, l'InVS recense une augmentation constante des déclarations d'IIM en France, via la DO (5).

En 2002, le CSHP n'avait pas retenu l'indication de vacciner en masse l'ensemble des enfants, bien qu'il fût démontré que cela aurait permis d'éviter 187 cas de méningites, 30 décès et 15 séquelles en 5 ans (7). En effet, la durée de protection était alors mal connue et les modalités vaccinales mal définies (1 injection avec discussion sur un éventuel rappel pour les enfants de moins de 24 mois). Dans l'avis de novembre 2002, le CSHP fait part de l'incertitude concernant la possibilité de déplacement des sérogroupes à l'origine des IIM (du séro groupe C vers d'autres sérogroupes) (7).

En 2006, la question d'étendre la vaccination anti-méningococcique est réévaluée.

Dans l'avis du CSHP de 2006 (8), il est fait mention d'une trentaine de décès dénombrés chaque année due aux IIM. En juin 2009, le HCSP (1) estime dans son rapport du groupe de travail que le risque théorique de l'apparition de variants antigéniques de méningocoques par commutation de la capsule – sous l'effet de la pression de sélection immunologique – impose une surveillance attentive. Cependant, il est décidé d'introduire en France une vaccination de masse (1 seule injection de vaccin conjugué) concernant les IIM-C chez les enfants âgés de 12 à 24 mois. Une stratégie avec un rattrapage initial jusqu'à l'âge de 24 ans révolu est mise en place, dans l'espoir de permettre une protection indirecte au-delà des populations cibles grâce à un effet d'immunité de groupe.

La commission de transparence a émis une synthèse d'avis le 21 octobre 2009 dans laquelle les 3 vaccins (Neisvac® (9), Meningitec® (10), Menjugate® (11)) sont indiqués dans l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. L'intérêt du médicament est classé ASMR-1 (12), soit le plus au niveau en terme d'amélioration du service médical rendu. Cependant, la commission de transparence de l'HAS de 2009 montrait que l'intérêt attendu en santé publique de Neisvac®, Meningitec® et Menjugate® était faible, fortement dépendant de la couverture vaccinale en France. En effet, le "fardeau des IIM-C est faible" puisque seulement 30% des méningites ne sont attribuables au méningocoque, dont seulement 25 à 30% seraient de séro groupe C.

3.3 La vaccination anti-méningococcique C

En introduisant la vaccination de masse anti-IIM-C en 2009, l'objectif des autorités de santé était de diminuer l'incidence et par conséquent la morbi-mortalité liée aux IIM. Elle a également pour vocation d'empêcher l'apparition de la maladie chez les sujets contacts, rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente et rationaliser la prophylaxie (notamment en maîtrisant la chimioprophylaxie) afin d'éviter l'apparition de résistance aux antibiotiques utilisés (5). Le sérotype prédominant actuellement en France est la souche B, suivie de la souche C. En diminuant le portage et le risque de transmission des IIM-C via une vaccination ciblée et une couverture vaccinale suffisante, les autorités sanitaires s'attendent à l'instar des pays ayant déjà introduit cette vaccination à un effet d'immunité de groupe (1).

Après avoir analysé l'ensemble des données de l'analyse coût/efficacité de la vaccination contre les IIM C, le groupe de travail HCSP / CTV recommande la vaccination systématique des nourrissons entre 12 et 18 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué.

Pour la création d'une immunité de groupe, le CTV recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 19 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

3.3.1 Objectifs fixés par le HCSP et efficacité de la vaccination attendue :

La campagne de vaccination vise à limiter rapidement la diffusion d'un méningocoque de sérotype vaccinal et à protéger les populations cibles identifiées par les autorités de santé comme étant à risque, généralement en tenant compte des lieux de résidence, de scolarisation ou de garde et de l'âge.

Selon la circulaire de la DGS N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 (5), les objectifs de la vaccination anti-méningococcique C de masse sont :

- réduire la létalité des infections invasives à méningocoque,
- empêcher l'apparition de la maladie chez les sujets contacts
- rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente,
- rationaliser la prophylaxie notamment en maîtrisant la chimioprophylaxie afin d'éviter l'émergence de résistance aux antibiotiques utilisés.

3.3.2 Les vaccins anti-méningococciques conjugués de séro groupe C

Les vaccins anti-méningococciques C conjugués disposant en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et disponibles sur le marché sont à ce jour :

- MENINGITEC® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) séro groupe C conjugué à la protéine CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae*
- MENJUGATE® / MENJUGATE KIT® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) séro groupe C conjugué à la protéine CRM 197 de *Corynebacterium*
- NEISVAC® : contenant 10 µg de polyside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) séro groupe C conjugué à l'anatoxine

Le schéma vaccinal, identique pour ces trois vaccins, diffère selon l'âge du sujet :

- chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrées avec un intervalle d'au moins deux mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel
- chez les individus âgés de plus d'un an : une dose unique de 0,5 ml.

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance recueillies depuis plus de dix années d'utilisation des vaccins Méningitec®, Meninvact®/Menjugate® et du Neisvac® (disponible depuis décembre 2003) confirme leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de notifications estimé de l'ordre de 6,2/100.000 doses vaccinales et de 2,1 cas graves/100.000 doses (2).

Une incertitude persiste à l'heure actuelle sur la durée de protection à plus long terme induite par la vaccination par les vaccins méningococciques conjugués du séro groupe C et la nécessité de rappels tardifs (5).

3.3.3 La vaccination anti-méningococcique en Europe (1)

	Incidence 1999 (/ 10 ⁵)	Incidence 2006 ¹³ (/ 10 ⁵)	Introduction vaccination	Age	Rattrapage
Royaume-Uni	1,840	0,053	1999	NRS	<19 ans
Espagne	0,879	0,107	2000	NRS	<6 ans
Irlande	3,248	0,097	2000	NRS	<22 ans
Belgique	0,740	0,105	2002	12 mois	1-5 ans
Pays-Bas	0,523	0,025	2002	14 mois	1-18 ans
Suisse	0,752	0,228	2006	12 mois et rappel 11-15 ans	-
Allemagne	0,107	0,164	2006	11-23 mois	-
Portugal*	0,272	0,142	2006	NRS	<10 puis <18 ans
Danemark	0,383	0,351	-	-	-
Autriche	0,183	0,305	-	-	-
France	0,164	0,278	-	-	-
Pologne	0,021	0,199	-	-	-
Suède	0,122	0,166	-	-	-
Finlande	0,400	0,096	-	-	-
Italie	0,045	0,067	-	-	-
Grèce	0,261	0,054	-	-	-
Norvège	0,237	0,022	-	-	-

Les différents pays ayant introduit une vaccination anti-méningococcique C universelle ont des résultats comparables malgré l'existence de différences au niveau des schémas vaccinaux, des cibles considérées et des modalités de mise en œuvre de campagne de rattrapage (1) :

- Espagne : 3 doses avant 18 mois et rappel 1 an après
- Royaume-Uni : 2 doses avant 6 mois et rappel 1 an après
- Pays Bas : 1 dose à 14 mois et rattrapage ou rappel à l'adolescence

L'étude des échecs vaccinaux de ces pays montre que la vaccination entraîne une mémoire immunitaire mais suggère qu'elle est insuffisante et que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive par cette bactérie capsulée à multiplication extracellulaire. Toutefois, le nombre de cas est globalement faible, en grande partie du fait de la persistance d'une immunité de groupe.

3.3.4 Immunité de groupe

L'immunité de groupe correspond à la réduction de l'incidence des IIM C pour les non vaccinés liée à la diffusion de la vaccination dans les différentes cohortes d'âge. L'existence

d'une immunité de groupe a été démontrée dans différents pays ayant introduit la vaccination contre les IIM C : au Royaume-Uni (13)(14), en Ontario [Canada] (15), en Espagne (16). Dans ce modèle, l'estimation de l'immunité de groupe repose sur deux hypothèses :

- la vaccination agit sur le portage,
- la transmission des IIM C est liée au portage.

Le gain de protection indirecte procurée par l'extension du rattrapage reste à être évalué (le bénéfice direct de la vaccination est faible compte tenu du niveau d'incidence des IIM C dans la classe d'âge 20-25 ans) (1).

3.3.5 Durée de protection vaccinale

La durée de protection est mal connue. Il s'agit pourtant d'un paramètre important dans la mesure où il conditionne :

- la nécessité d'un rappel au début de l'adolescence lorsque l'incidence des IIM C augmente à nouveau
- l'importance de l'immunité de groupe, puisque celle-ci dépend du nombre d'individus protégés par la vaccination dans la population (2).

Les données de suivi post-vaccinal au Royaume-Uni montrent que l'efficacité moyenne pour les enfants vaccinés entre 1 et 2 ans avec une seule dose passe de 88,0% [IC95% : 65,0%-96,0%] moins de un an après la vaccination à 61,0% [IC95% : -327,0%-94,0%] au-delà, jusqu'à quatre ans (17).

On retient donc un taux de perte d'immunité de 15% par an pour les individus vaccinés au cours de la deuxième année de vie, correspondant à une durée moyenne de protection de 6,67 ans. Dans l'analyse de sensibilité, ce taux varie entre 10% et 35%.

Compte tenu de l'importance de l'immunité de groupe, en adoptant une attitude conservatrice par rapport à la vaccination, on retient un taux de perte d'immunité de 10% par an pour les individus vaccinés au-delà 24 mois. Dans l'analyse de sensibilité, ce taux varie entre 5% et 15%.

3.3.6 Risques liés à la vaccination anti-méningococcique

3.3.6.1 Commutation de la capsule de Nm

Le méningocoque est une bactérie compétente naturellement pour la transformation avec des fréquences d'échanges horizontaux d'ADN entre les souches. L'apparition de variants antigéniques par un changement de sérotype capsulaire C vers un sérotype B par commutation de capsule représente un risque majeur d'échappement à la vaccination (1).

3.3.6.2 Phénotypes capsulaires particuliers de Nm

Un nouveau mécanisme de résistance à l'activité bactéricide des anticorps vaccinaux a été décrit parmi les souches du méningocoque du sérotype C. Ce mécanisme met en jeu l'insertion d'une séquence dans la région promotrice du gène *siaD* (ce gène est impliqué dans la biosynthèse de la capsule). Cette insertion a pour conséquence l'augmentation de l'expression du gène *siaD* et donc l'augmentation de l'épaisseur de la capsule. L'activation de la voie alterne du complément est diminuée à la surface de telle souche (18). L'implantation de ce nouveau phénotype représenterait également un risque majeur d'échappement à la vaccination. Il est difficile pour l'instant d'estimer l'impact de ces mécanismes à cause du faible nombre de ces souches. Une surveillance constante et des investigations exhaustives de tout cas doivent donc être menées, notamment par des études d'épidémiologie moléculaire pour détecter et prévenir toute expansion clonale. (1).

3.3.6.3 Effets indésirables du vaccin

Le profil de sécurité des 3 vaccins est similaire et rassurant. Les principaux effets indésirables sont communs à l'ensemble des vaccins (19)(20)(21) :

- réaction du niveau du point d'injection (rougeur, douleur, œdème, rash, prurit) [50%]
- céphalée [$< 10\%$]
- pleurs / irritabilité chez les enfants [80%]
- hyperthermie [9%]
- trouble digestif (nausées, vomissements, anorexie, diarrhées)

Cependant, quelques cas exceptionnels ont été rapportés :

- réaction anaphylactique [$< 1/100\ 000$]
- un syndrome de Stevens-Johnsons
- un érythème polymorphe

Ces cas graves et rares ne sont pas plus fréquents avec ce type de vaccins qu'on ne les recense avec les autres vaccins commercialisés.

3.3.7 Données économiques concernant la morbidité des IIM

Une analyse coût-efficacité (8) de la vaccination contre les IIM-C est rendue publique dans le rapport de juin 2006 du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) : en cas de recommandation vaccinale, le prix unitaire de la dose vaccinale est estimé à 15€. Les séquelles de long terme sont estimés à 22 500€ et 8 000€/individu/an respectivement pour les moins et plus de 20 ans.

En 2007, le prix du vaccin Meningitec[®] s'établissait à 38€ unitaire. Il n'existait pas de prix conseillé pour les deux autres spécialités. Dans le rapport du CHSP de 2009, il est mentionné que lors de la survenue d'épisodes épidémiques locaux, le Ministère de la Santé obtient les vaccins à un prix moyen de 10€. Ainsi, le prix minimum auquel le vaccin pourrait être proposé et remboursé, en cas de recommandation vaccinale, peut être estimé à 15€ en prenant en compte les marges des grossistes-répartiteurs et des pharmaciens d'officine (1).

Actuellement les 3 spécialités sont vendues au tarif de 23,59€ l'unité, remboursées à hauteur de 65% pour les individus cibles. Le coût social de la vaccination est donc de 15,33€ par dose vaccinale.

Tableau 5 : Coût de l'administration du vaccin

Age	Consultation	Médecin généraliste	Pédiatre	PMI	Coût moyen
Moins d'un an	50% de cons. additionnelle	42,5%	42,5%	15,0%	12,33€
1-2 ans	50% de cons. additionnelle	67,0%	23,0%	10,0%	12,61€
2-5 ans	100% de cons. additionnelle	71,0%	24,0%	5,0%	24,47€
6-10 ans	100% de cons. additionnelle	90,0%	10,0%	0,0%	22,60€
Plus de 10 ans	100% de cons. additionnelle	100,0%	0,0%	0,0%	22,00€

Tableau 6 : Coût des épisodes de méningite et septicémie

Age	Diagnostic	Fréquence	Coût moyen (2004-2006)	
Moins d'un an	Méningite	73,0%	10263€	9862€
	Septicémie	25,7%	9242€	
1-4 ans	Méningite	80,1%	5321€	6084€
	Septicémie	19,2%	9491€	
5-14 ans	Méningite	68,5%	5383€	6216€
	Septicémie	30,1%	8394€	
15-19 ans	Méningite	76,7%	8796€	9122€
	Septicémie	22,7%	10493€	
20-49 ans	Méningite	74,0%	5022€	4915€
	Septicémie	24,9%	4831€	
50 ans et plus	Méningite	64,2%	5022€	5022€
	Septicémie	35,8%	5022€	

4 Etude :

4.1 Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact en santé publique à 2 ans de l'introduction de la vaccination anti-méningococcique C en France sur l'incidence des infections invasives méningococciques (IIM).

L'analyse a porté sur les années 2007-2008 et 2010-2011. En effet, la vaccination ayant été introduite dans le courant de l'année 2009, nous avons décidé de ne pas prendre en compte cette année charnière. Les cas d'IIM-C ont été recensés et comparés. Devant la possibilité de commutation de souche décrite dans l'introduction, une comparaison avec les cas d'IIM-B et des autres IIM a été réalisée dans le but de montrer que l'impact de la vaccination sur les IIM-C n'avait pas d'effet adverse sur l'incidence des autres IIM.

Devant le faible recul en terme de temps depuis la mise en place en France de la vaccination de masse en 2009, prendre en compte l'ensemble des années 1996 à 2009 aurait pu minimiser l'impact de la vaccination par effet de dilution des données anté-vaccinales.

Une analyse comparée des IIM-C versus IIM-non-C a été réalisée pour chacune des populations étudiées, c'est-à-dire :

- les nourrissons âgés de moins de 12 mois
- les individus âgés de 1 à 24 ans révolus
- les individus âgés de plus de 24 ans

L'étude de ces groupes découle du mode de vaccination actuel (1 à 24 ans).

4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- évolution de la mortalité
- détermination des caractéristiques de la population principalement touchée par les IIM.

Une analyse plus fine a été réalisée en ce qui concerne les critères secondaires. Les tranches d'âge ont été analysés par sous groupes :

- moins de 12 mois
- 1 an à 4 ans révolus
- 5 ans à 14 ans révolus
- 15 ans à 19 ans révolus
- 20 ans à 24 ans révolus
- 25 ans à 49 ans révolus
- plus de 50 ans

Ces sous groupes ont été formés afin d'essayer de mettre en évidence une différence au sein même des groupes définis dans le critère principal. En effet, la taille des cohortes est extrêmement différente entre les moins de 12 mois et les plus de 24 ans.

Le choix de cette durée de 10 ans (1996 à 2011) a pour but d'optimiser la puissance statistique et de tenir compte de l'existence de 2 pics épidémiologiques d'IIM en 1992 et 2002. Le fait de recenser les cas à partir de 1996 a permis de limiter le biais lié à une situation épidémique temporaire, en "lissant" les données.

4.3 Calcul de létalité globale et de létalité corrigée

La létalité est proportion de cas fatals liés à une maladie rapporté au nombre total de cas atteints par la maladie. Dans l'analyse que nous avons faite, il était important de distinguer la létalité globale et la létalité corrigée.

La létalité globale correspond au nombre de décès lié à un séro groupe rapporté aux nombres de total d'IIM. La létalité globale est donc le pourcentage d'individu décédé atteint d'un type bien défini d'IIM comparé à l'ensemble des décès liés aux IIM.

La létalité corrigée correspond au nombre de décès lié à un séro groupe rapporté aux nombres de cas dudit séro groupe. La létalité corrigée est donc le pourcentage d'individu décédé atteinte d'un type bien défini d'IIM comparé au nombre de cas déclarés en lien avec le séro groupe étudié.

4.4 Matériels & Méthode

4.4.1 Recueil de données

La surveillance des IIM repose sur la DO aux ARS (anciennement DDASS) qui organisent la prophylaxie des sujets contacts. Les signalements sont transmis quotidiennement à l'InVS qui en réalise une synthèse hebdomadaire (www.invs.sante.fr). Le CNR reçoit les souches de méningocoques pour confirmation du sérotype, antibiogramme et typage (1).

Pour réaliser cette étude rétrospective de cas, les IIM ont été recensés à partir de la base de données de l'InVS.

Chaque cas d'IIM a été répertorié selon la tranche d'âge au moment de l'infection. En ce qui concerne la mortalité, les cas recensés le sont lors de leurs déclarations. La mortalité n'est donc pas forcément synchrone avec l'année de déclaration de ladite IIM.

Les tranches d'âge étudiées pour le critère principal ont été les moins de nourrissons de moins de 1 an, les individus de 1 à 24 ans, et les individus de plus de 24 ans. Ce choix de répartition par tranches d'âge découle du mode de vaccination : la population cible de la campagne vaccinale sont les nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec un rattrapage pour les individus âgés de 2 ans à 24 ans révolus. Afin de travailler sur des groupes de tailles homogènes, l'étude de l'incidence a porté sur les 2 années précédant la mise en place de la vaccination anti-IIM ainsi que les 2 années suivantes. L'année 2009 étant une année "charnière", elle n'a pas été prise en considération (rapport en avril 2009 concernant la mise en place et en octobre 2009 ses modalités). L'incidence des IIM sur les périodes 2007-2008 et 2010-2011 a été comparée. En ce qui concerne les critères secondaires, l'étude a été réalisée en fonction des données disponibles. En ce qui concerne la létalité, les données de 2011 n'étant pas encore validées, l'étude s'est intéressée à la période 1996-2010.

Pour l'étude de la parité homme-femme, l'ensemble de la période 1996-2011 a été pris en compte. Seules les données concernant l'ensemble des IIM n'étant disponibles, une analyse en fonction de chacun des sérotypes n'a pas pu être réalisée.

4.4.2 Echantillon

La population cible de l'étude est l'ensemble de la population française métropolitaine. Les DOM-TOM n'ont pas été pris en compte. Tous les cas déclarés d'IIM à l'InVS depuis 1996 à 2011 ont été inclus. Du fait de la déclaration obligatoire, ce recueil est sensé être exhaustif. La population totale a été considérée comme stable durant les 15 années d'étude, et définie par le recensement de l'Insee de 2011 (22). Cette approximation semble être acceptable devant la faible prévalence de la maladie en question.

4.4.3 Traitement des données

4.4.3.1 Critères de jugements :

Le critère de jugement principal est l'obtention d'une diminution de l'incidence du méningocoque C.

Les critères de jugements secondaires sont la mortalité et l'incidence sur les autres sérogroupes.

Nous attendons une diminution de la mortalité des IIM-C. Par contre, nous ne savons pas s'il existe un impact sur l'incidence des autres souches d'IIM. Dans l'éventualité où un lien entre les incidences des différents sérogroupes existerait, il est primordial de déterminer si la variation de l'incidence des IIM-C se fait au dépend de l'incidence des autres sérogroupes (pression de sélection positive avec déplacement de la balance immunologique).

4.4.3.2 Analyses statistiques

Toutes les données recueillies ont été analysées. Nous avons réalisé une analyse descriptive des variables en dénombrant les effectifs et en calculant les incidences, les taux de létalités et morbidités ainsi que les proportions d'IIM selon les sérotypes et par tranches d'âge. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du Chi².

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel Excel version 14.2.4 et par le site internet www.quantpsy.org via l'application Chi-square tests (23).

5 Résultats :

5.1 Recueil des données :

5.1.1 Nombres de cas d'IIM

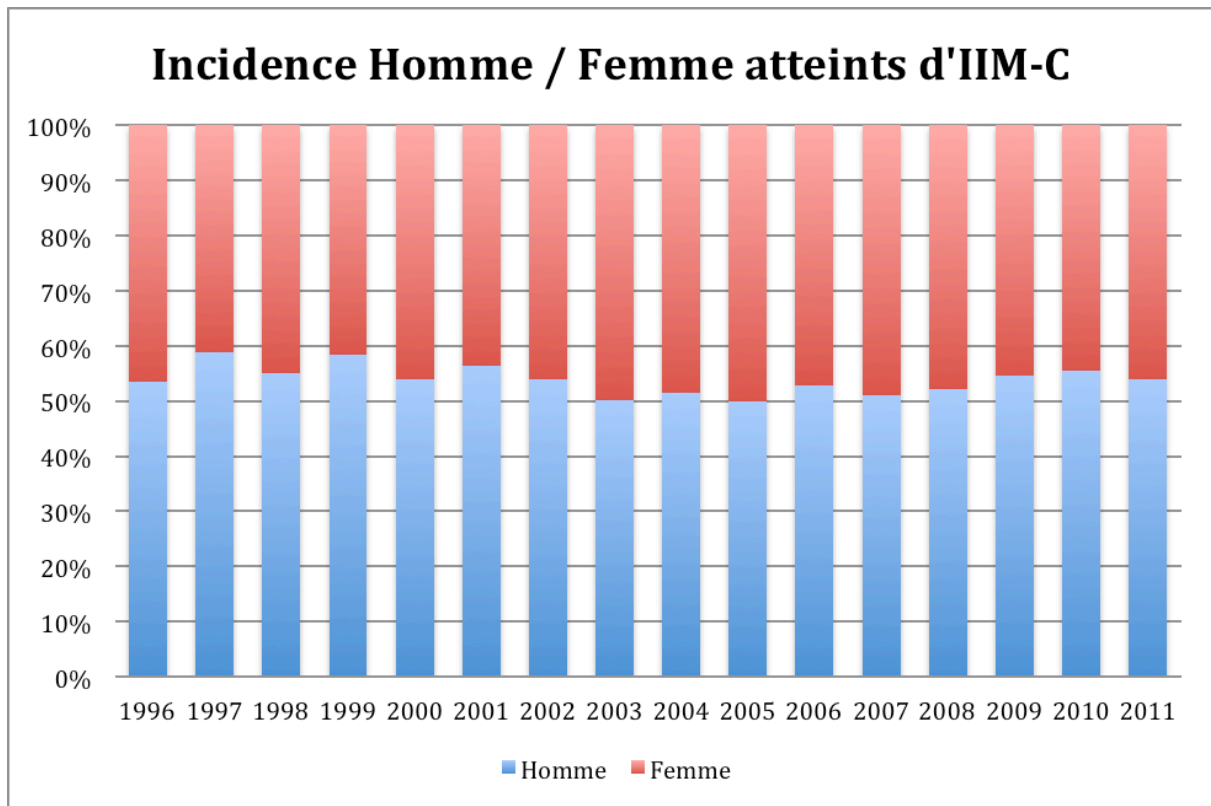
	< 12 mois		1 - 24 ans		> 24 ans		Total	
	C	Non-C	C	Non-C	C	Non-C	C	Non-C
1996	9	65	30	141	11	36	50	242
1997	5	60	49	150	5	43	59	253
1998	10	61	43	192	11	66	64	319
1999	12	62	74	202	6	55	92	319
2000	23	92	59	208	23	84	105	384
2001	25	80	113	222	41	87	179	389
2002	40	71	96	309	48	116	250	430
2003	21	98	151	372	47	118	219	588
2004	23	77	129	311	45	114	197	502
2005	20	101	101	343	38	145	159	589
2006	11	111	123	315	41	116	175	542
2007	14	89	113	310	34	161	161	560
2008	13	96	93	320	39	128	145	544
2009	8	85	71	307	47	110	126	502
2010	7	61	56	256	19	120	82	437
2011	9	82	48	279	27	129	84	490

5.1.2 Nombres de décès liés aux IIM

	Décès avant 12 mois			Décès entre 1 et 24 ans			Décès après 24 ans			Total des décès			
	C	B	Autres	C	B	Autres	C	B	Autres	C	B	Autres	Global
1996	1	3	2	3	7	4	1	4	3	5	14	9	28
1997	1	6	0	5	8	1	1	1	2	7	15	3	25
1998	4	4	1	5	11	0	6	5	2	15	20	3	38
1999	1	6	1	11	8	1	3	2	2	15	16	4	35
2000	5	14	3	8	6	8	4	7	4	17	27	15	59
2001	4	8	2	14	15	6	10	6	11	28	29	19	76
2002	10	6	3	19	16	8	15	13	7	44	35	18	97
2003	3	4	8	19	24	8	13	6	6	35	34	22	91
2004	3	9	3	24	9	7	13	4	10	40	22	20	82
2005	4	6	2	8	23	13	6	14	8	18	43	23	84
2006	2	11	3	15	18	6	3	9	5	20	38	14	72
2007	4	9	2	18	24	5	5	9	10	27	42	17	86
2008	2	10	1	17	19	4	7	9	7	26	38	12	76
2009	0	6	0	4	26	1	8	7	6	12	39	7	58
2010	2	2	0	3	19	3	1	18	5	6	39	8	53

5.2 Caractérisation de la population atteinte d'IIM-C

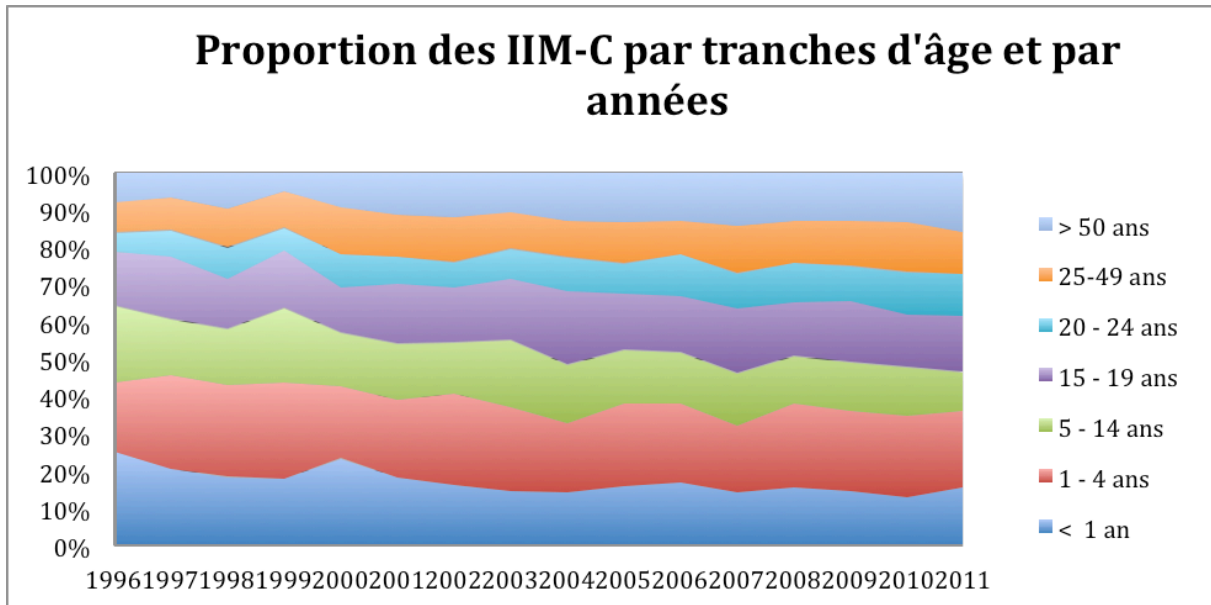
5.2.1 Sexe



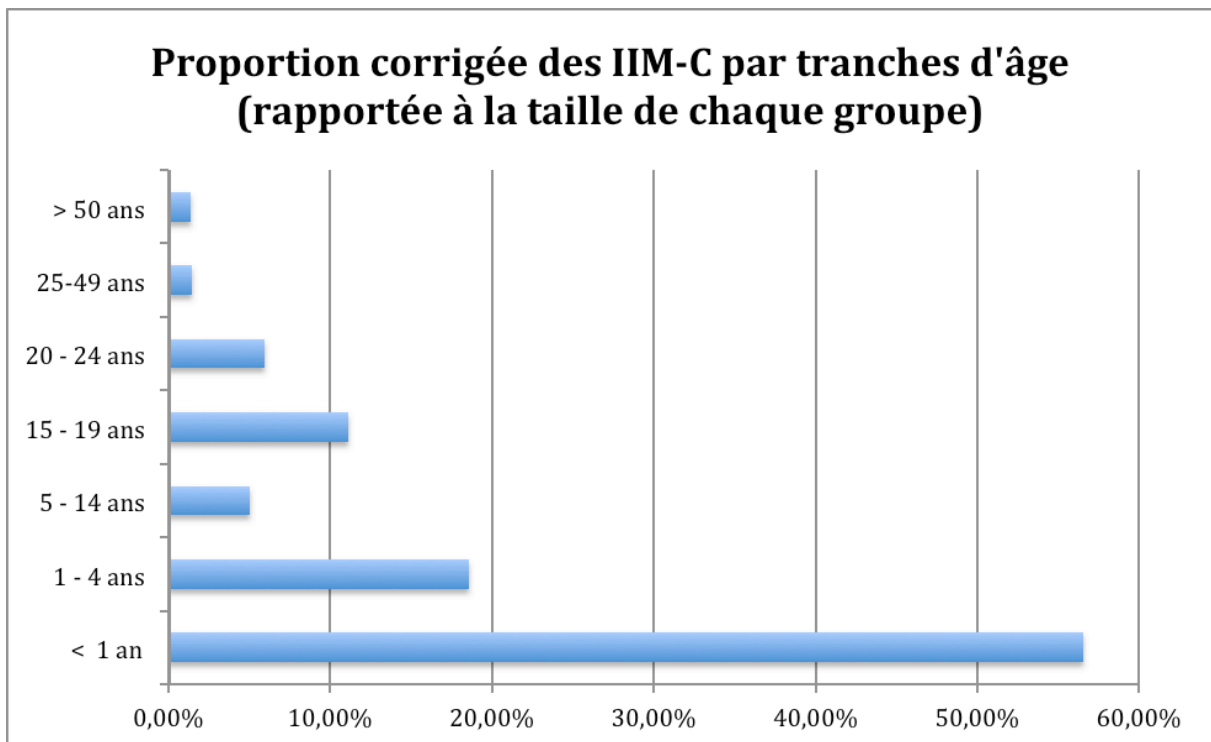
De façon globale, sur la moyenne des 15 années étudiées, les hommes sont plus fréquemment atteints d'IIM que les femmes (53,3% versus 46,7% respectivement). Cette remarque est valable quelque soit le groupe étudié :

- avant 12 mois : $\text{Chi}^2 : 27,3$ ($p\text{-value} < 2. 10^{-7}$)
- entre 1 an et 24 ans : $\text{Chi}^2 : 64,6$ ($p\text{-value} < 1. 10^{-7}$)
- après 24 ans : $\text{Chi}^2 : 23,9$ ($p\text{-value} < 1. 10^{-6}$)

5.2.2 Age



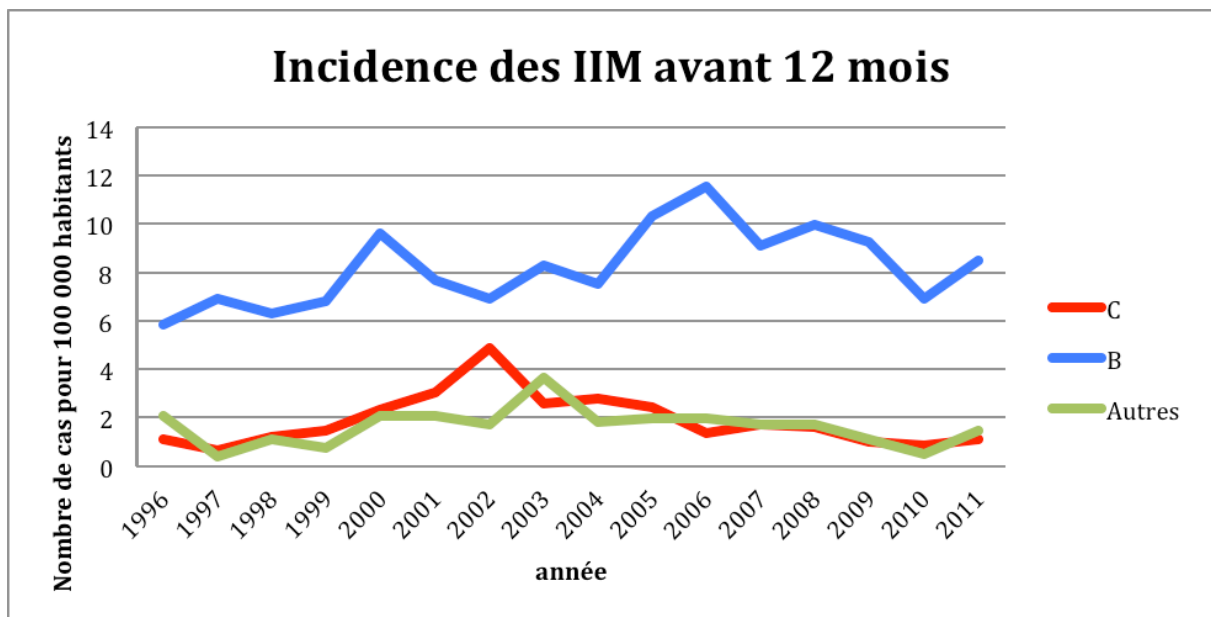
Lorsque l'on analyse la proportion des IIM-C par tranches d'âge étudiées, on remarque que celle-ci reste stable au cours du temps. Cependant, cette analyse ne permet pas de mettre en évidence la disproportion de la taille de chacune des populations étudiées. En effet, les nourrissons de moins de 12 mois représente moins de 2% de la population métropolitaine, alors qu'ils sont à l'origine de 16% des IIM-C.



En rapportant l'analyse précédente à la taille de la population respective, on remarque que les nourrissons de moins de 12 mois sont de loin la population la plus exposée aux IIM-C. S'en suit les enfants âgés de 1 à 4 ans les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans.

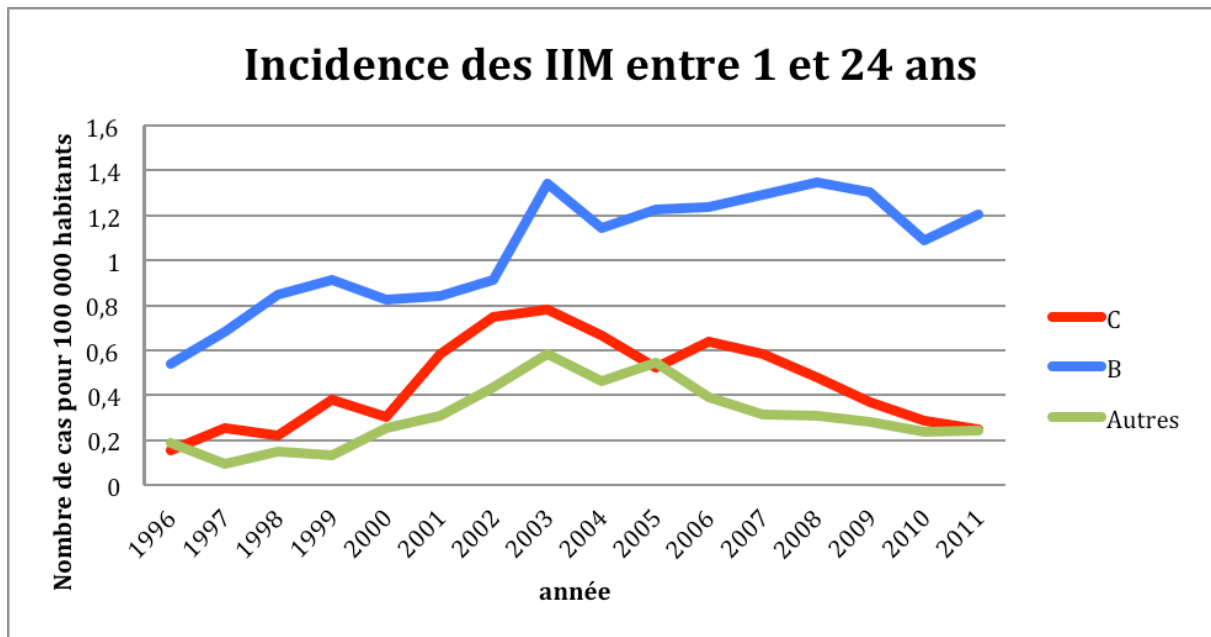
5.3 Evolution de l'incidence des IIM

5.3.1 Nourrissons de moins de 12 mois



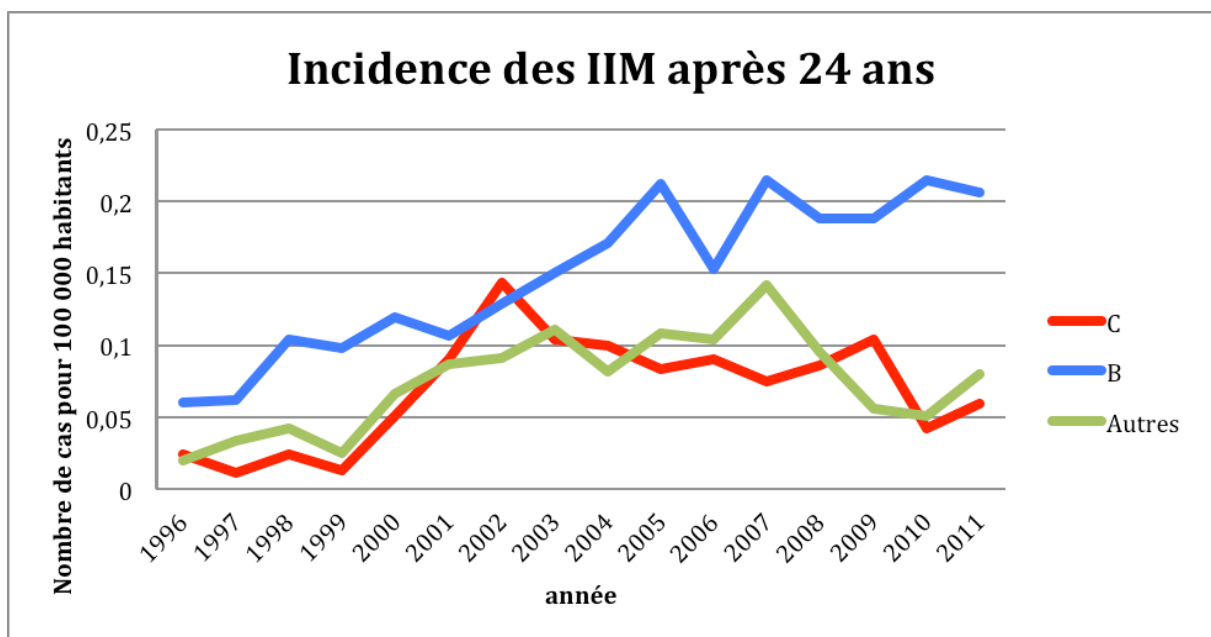
L'évolution du taux d'incidence des IIM-C est en diminution depuis 2002 chez les nourrissons de moins de 12 mois. Depuis la mise en place de la vaccination de masse, il existe une stabilité de l'incidence des IIM-C de l'ordre de 1 pour 100 000 habitants. On retrouve par ailleurs sur ce graphique la nette prédominance ces IIM-B avec un taux d'incidence 8 à 10 fois supérieur à celui des IIM-C. Il semblerait que ce taux lui même soit en décroissance, et que la diminution de l'incidence des IIM-C ne se soit pas faite au dépend des autres IIM.

5.3.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans



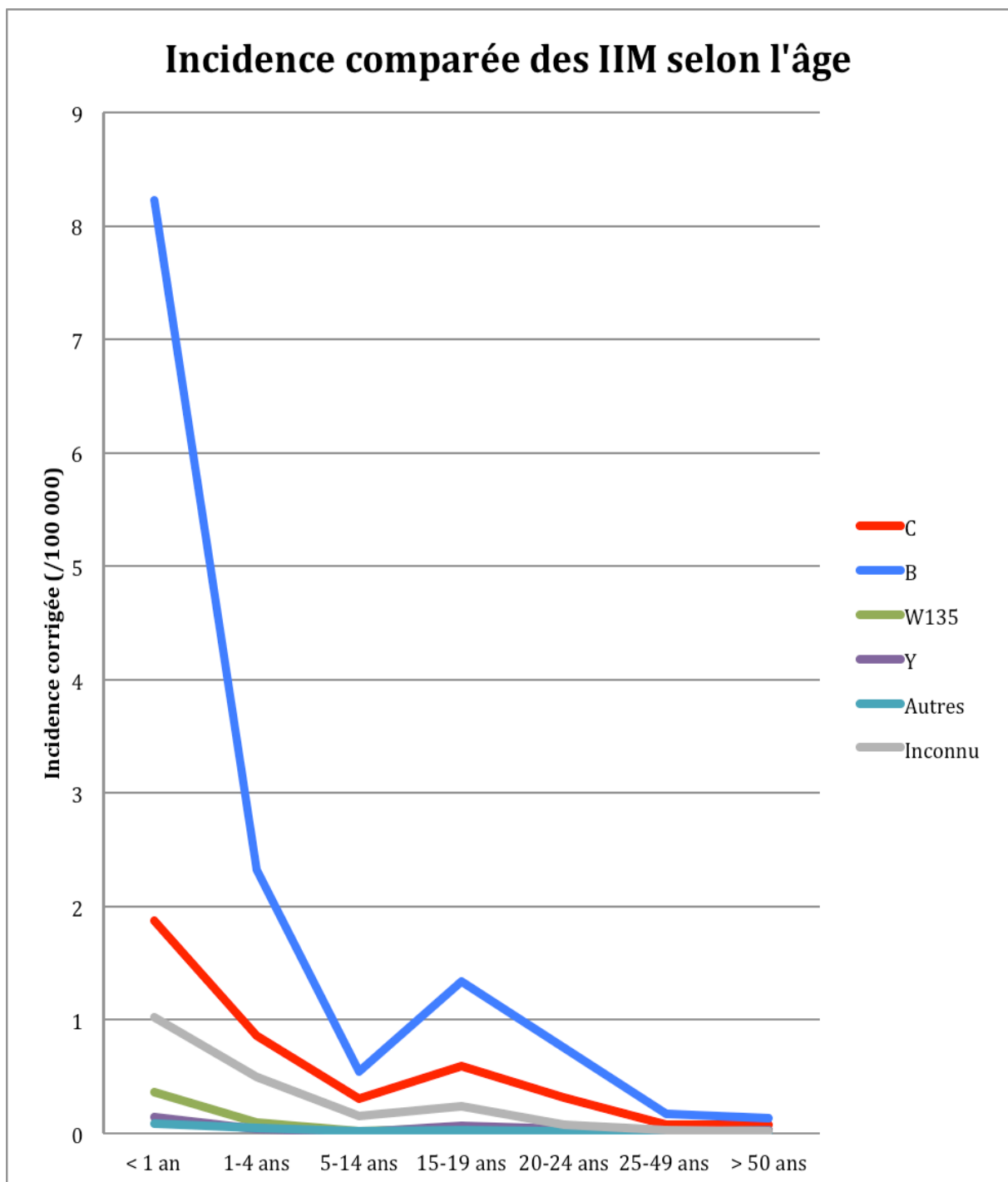
L'évolution du taux d'incidence des IIM-C est en diminution depuis 2006 chez les individus âgés de 1 à 24 ans. Dès lors, la décroissance de l'incidence est quasi linéaire et est de l'ordre de 0,25 cas pour 100 000 habitants en 2011. En revanche, le taux d'incidence des IIM-B a été en augmentation quasi linéaire de 2000 à 2008, avec une stabilisation puis une tendance à la diminution depuis 2009. La réduction des IIM-C ne semble pas avoir été au dépend des autres IIM.

5.3.3 Individus âgés de plus de 24 ans



L'évolution du taux d'incidence des IIM-C est en nette diminution depuis 2009, année de la mise en place de la vaccination de masse anti-méningococcique C. Cette incidence reste relativement faible de l'ordre de 0,06 cas pour 100 000.

5.3.4 Comparaison de l'incidence des différents sérogroupes d'IIM en fonction de l'âge



On constate que la population à risque de faire des IIM-C est la même que celle à risque de faire une IIM-B. Il existe 2 pics de fréquence : les enfants avant 5 ans et les jeunes adultes entre 14 et 20 ans. Les courbes montrent qu'à partir de 25 ans, la survenue d'une IIM-C (et IIM-B) est extrêmement rare.

5.3.5 Lien de dépendance entre l'incidence des IIM en fonction du séro groupe

Age	Période	IIM-C	IIM-B	IIM-Autres	<i>p</i> -value global	<i>p</i> -value C vs B	<i>p</i> -value C vs Autres	<i>p</i> -value B vs Autres
< 12 mois	2007-08	27 (12,7%)	157 (74,1%)	28 (13,2%)	0,42			
	2010-11	16 (10,1%)	127 (79,9%)	16 (10,1%)				
1 - 24 ans	2007-08	206 (24,6%)	509 (60,9%)	121 (14,5%)	3,50E-04	6E-05	0,02	0,42
	2010-11	104 (16,3%)	442 (69,2%)	93 (14,6%)				
> 24 ans	2007-08	73 (20,2%)	182 (50,3%)	107 (29,6%)	1,18E-03	0,02	0,59	8E-04
	2010-11	46 (15,6%)	190 (64,4%)	59 (20,0%)				

L'étude de l'incidence des IIM entre les périodes 2007-2008 et 2010-2011 ne permet pas de mettre en évidence une différence significative pour les nourrissons de moins de 12 mois. En ce qui concerne les individus de plus d'un an, il existe une différence significative de l'incidence depuis la mise en place de la vaccination anti-méningococcique C en 2009. Pour les nourrissons de moins de 12 mois, l'analyse en sous groupe met en évidence une évolution de l'incidence des IIM-C significativement plus faible que celle des IIM-B. De même, l'incidence des IIM-C est plus faible que celle des sérogroupes non-B/non-C pour les individus âgés de 1 à 24 ans.

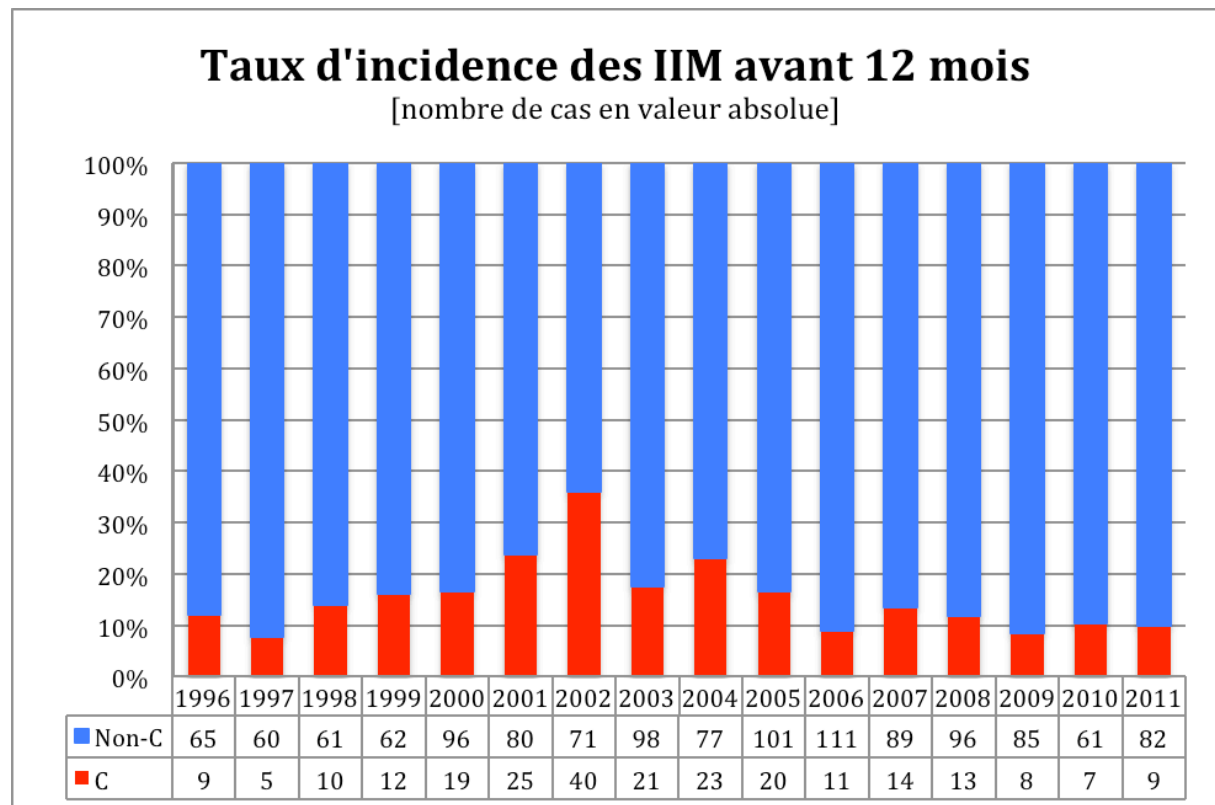
On peut cependant noter que, dans le groupe des plus de 24 ans, l'incidence des IIM non-B/non-C est statistiquement plus faible que celle des IIM-B depuis la mise en place de la vaccination anti-IIM-C. Il n'existe pourtant pas de différence significative concernant l'incidence des IIM non-B/non-C et celle des IIM-C pour cette tranche d'âge.

La mise en place de la vaccination anti-méningococcique a permis de diminuer de façon significative l'incidence des IIM-C pour les individus âgés de plus d'un an. La réduction de l'incidence des IIM-C s'est fait au-delà de la population cible, avec une réduction significative de l'incidence des IIM-C même dans le groupe des plus de 24 ans. On peut également

constater que la diminution de l'incidence des IIM-C ne s'est pas faite au dépend des autres sérogroupes.

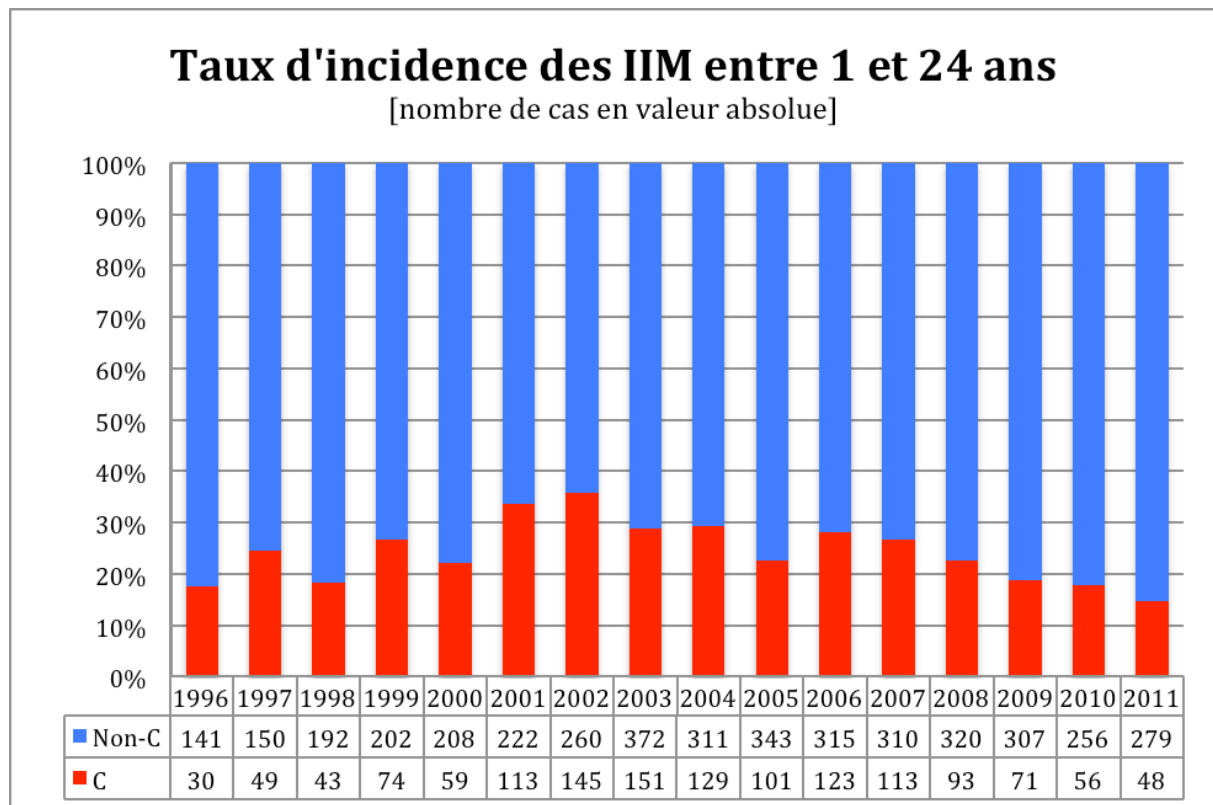
5.4 Proportion des IIM-C

5.4.1 Nourrissons de moins de 12 mois



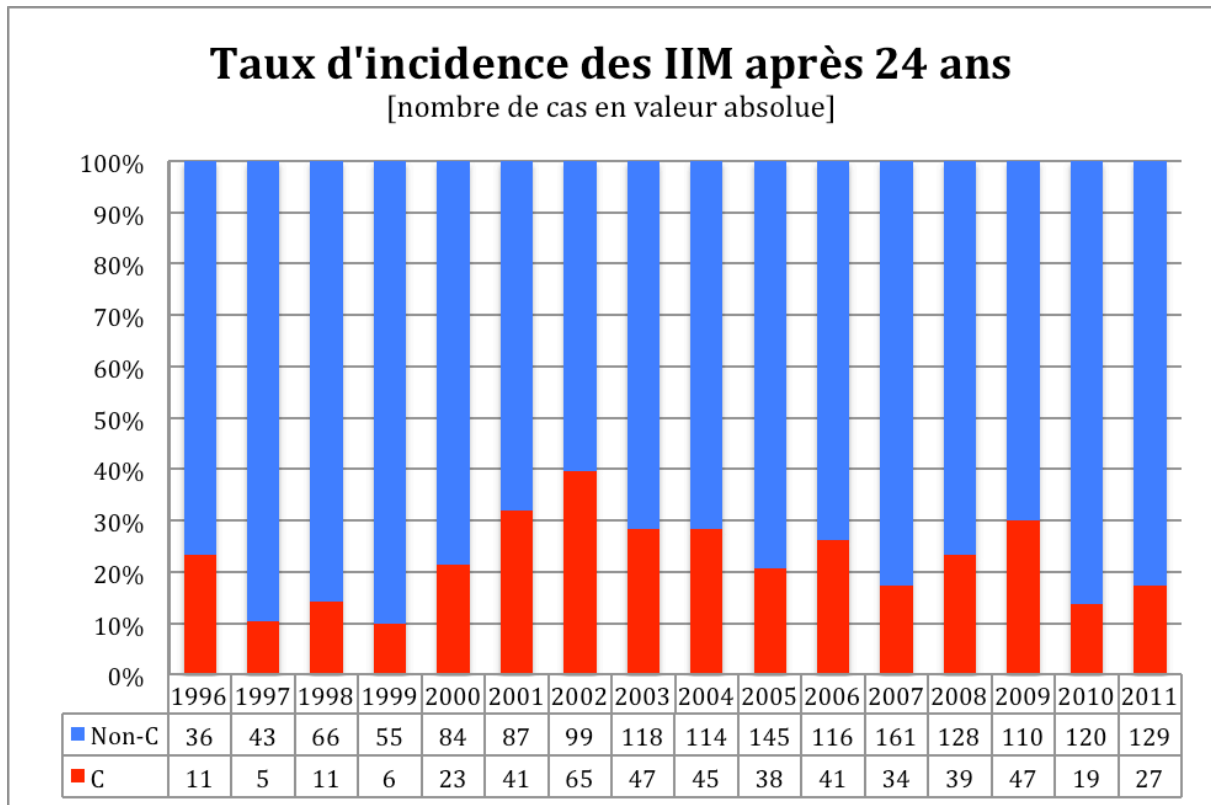
La proportion des IIM-C est relativement faible, en moyenne de l'ordre de 10%. Cette proportion est stable depuis 2009, avant même la mise en place de la vaccination de masse anti-méningococcique C. On retrouve le pic épidémiologique de 2002 (décrit cf. introduction), où la proportion des IIM-C était alors de 36%. La grande majorité des IIM n'est pas due aux IIM-C. Ce taux d'incidence semble être en décroissance quasi linéaire depuis 2004, faisant suite à une période durant laquelle le taux d'incidence semblait être progression constante de 1997 à 2002.

5.4.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans



Dans le groupe cible de la vaccination, on constate que le taux d'incidence des IIM-C est relativement élevé, de l'ordre de 25%. Cette proportion est décroissante depuis 2007 de façon quasi-linéaire. L'intervention de la vaccination anti-méningococcique C en 2009 ne semble pas avoir un effet accélérateur dans cette décroissance. En 2011, le taux d'incidence des IIM est de 14,7%.

5.4.3 Individus âgés de plus de 24 ans



Le taux d'incidence des IIM-C est fluctuant chez les individus de plus de 24 ans. Ces huit dernières années, il se situe entre 12% et 30%. Entre 2007 à 2009, on assiste à une augmentation du taux d'incidence des IIM-C en rapport avec une augmentation du nombre absolu d'IIM-C concomitamment à une réduction du nombre des autres IIM. A partir de 2010, on constate une diminution du taux d'incidence des IIM-C en rapport avec une nette diminution du nombre d'IIM-C alors que le nombre total d'IIM augmente.

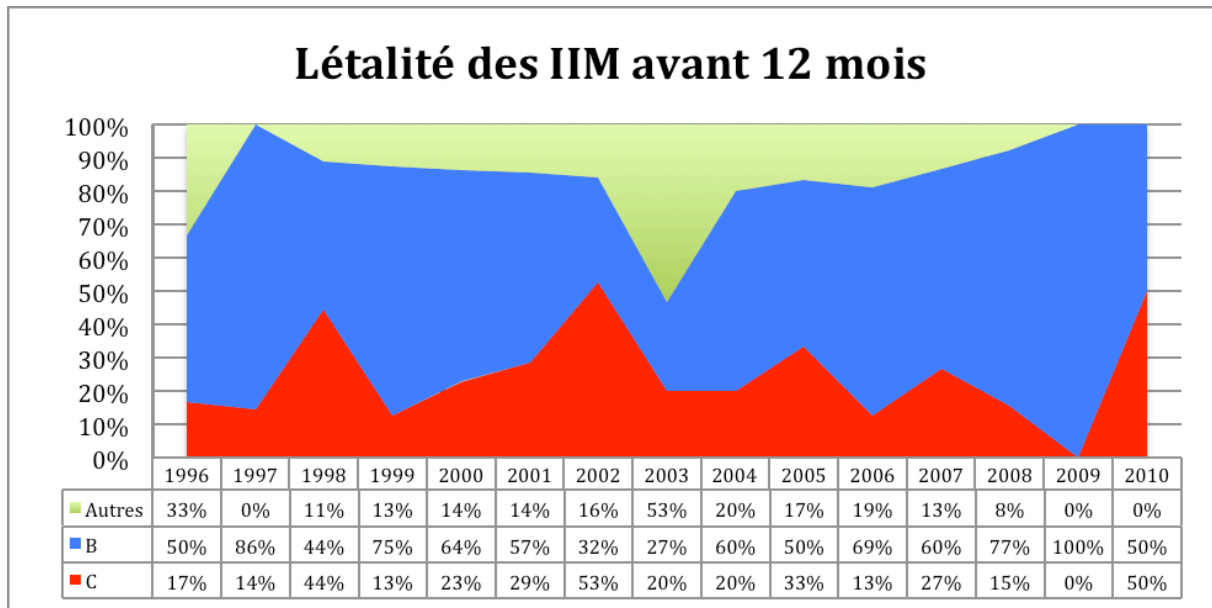
5.5 Létalité liée aux IIM

Age	Période	IIM-C			IIM-B			IIM-Autres			IIM		
		décès	Effectif	Létalité	décès	Effectif	Létalité	décès	Effectif	Létalité	décès	Effectif	Létalité
< 12 mois	2008	2	13	(15,4%)	10	82	(12,2%)	1	14	(7,1%)	13	109	(11,9%)
	2010	2	7	(28,6%)	2	57	(3,5%)	0	4	(0,0%)	4	68	(5,9%)
1 - 24 ans	2008	17	93	(18,3%)	19	260	(7,3%)	4	60	(6,7%)	40	413	(9,7%)
	2010	3	56	(5,4%)	19	210	(9,0%)	3	46	(6,5%)	25	312	(8,0%)
> 24 ans	2008	7	39	(17,9%)	9	85	(10,6%)	7	43	(16,3%)	23	167	(13,8%)
	2010	1	19	(5,3%)	18	97	(18,6%)	5	23	(21,7%)	24	139	(17,3%)
Total	2008	26	145	(17,9%)	38	427	(8,9%)	12	117	(10,3%)	76	689	(11,0%)
	2010	6	82	(7,3%)	39	364	(10,7%)	8	73	(11,0%)	53	519	(10,2%)

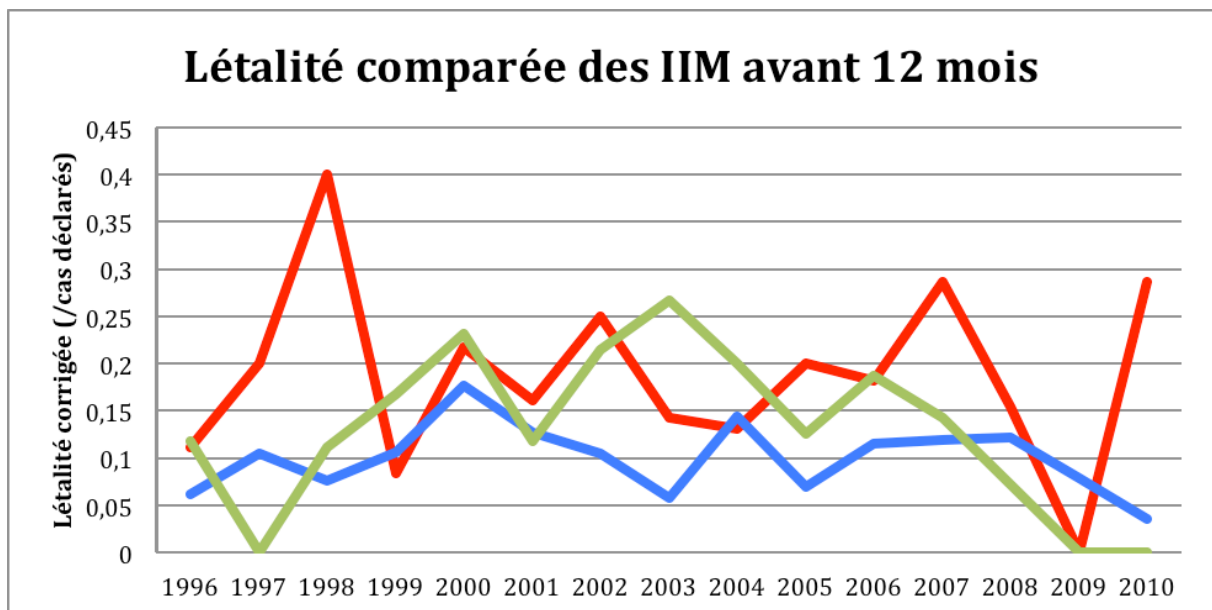
Age	Période	<i>p</i> -value global	<i>p</i> -value C vs B	<i>p</i> -value C vs Autres	<i>p</i> -value B vs Autres
< 12 mois	2008	0,34			
	2010				
1 - 24 ans	2008	0,03	0,01	0,13	0,73
	2010				
> 24 ans	2008	0,02	0,01	0,16	0,14
	2010				
Total	2008	0,01	2E-03	0,09	0,40
	2010				

Depuis la mise en place de la vaccination anti-IIM-C, il existe une diminution significative de la létalité des IIM-C pour les individus âgés de plus d'un an, mais également de l'ensemble des IIM. Cette diminution de la létalité des IIM-C est indépendante de celle des IIM-B. En ce qui concerne les IIM non-B/non-C – appelées Autres – l'étude n'a pas mis en évidence une différence significative et indépendante de la létalité versus les IIM-C et les IIM-B.

5.5.1 Nourrissons de moins de 12 mois

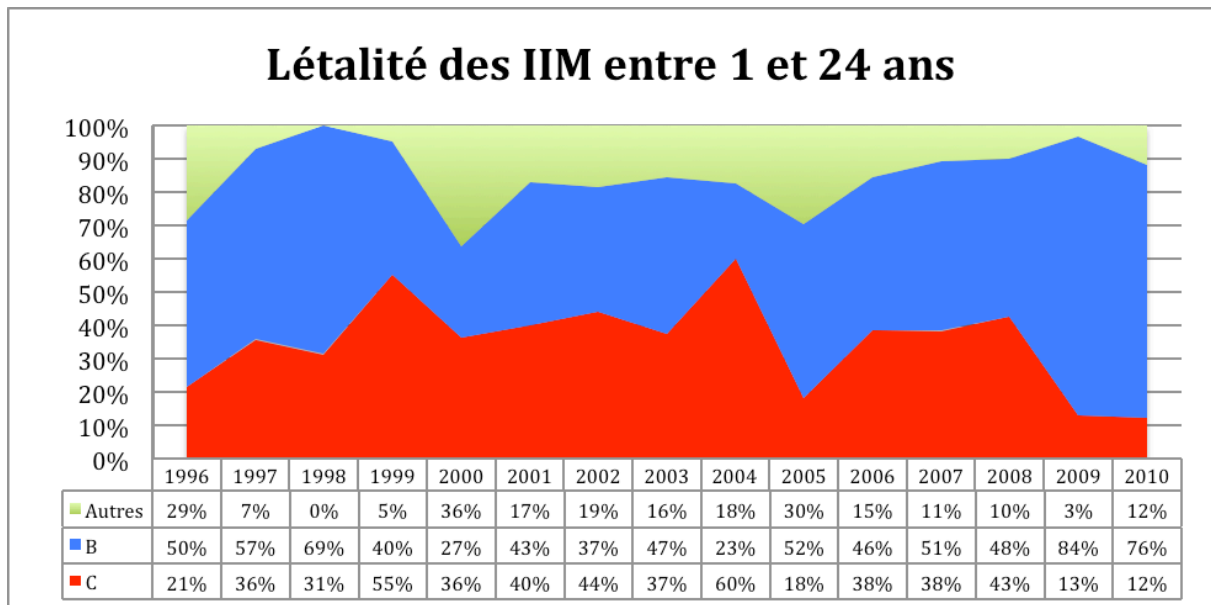


La létalité des IIM-C est très variable. Ce taux se situe en moyenne à 25%, mais pouvant aller jusqu'à plus de 50%. Depuis, 2006, on remarque que la létalité liée aux IIM non-C et non-B est en très nette réduction. Depuis 2009, la quasi-totalité de la létalité est ainsi imputable aux IIM-B et IIM-C. La létalité des nourrissons de moins de 12 mois est principalement due aux IIM-B, avec un taux record moyen de 60%.



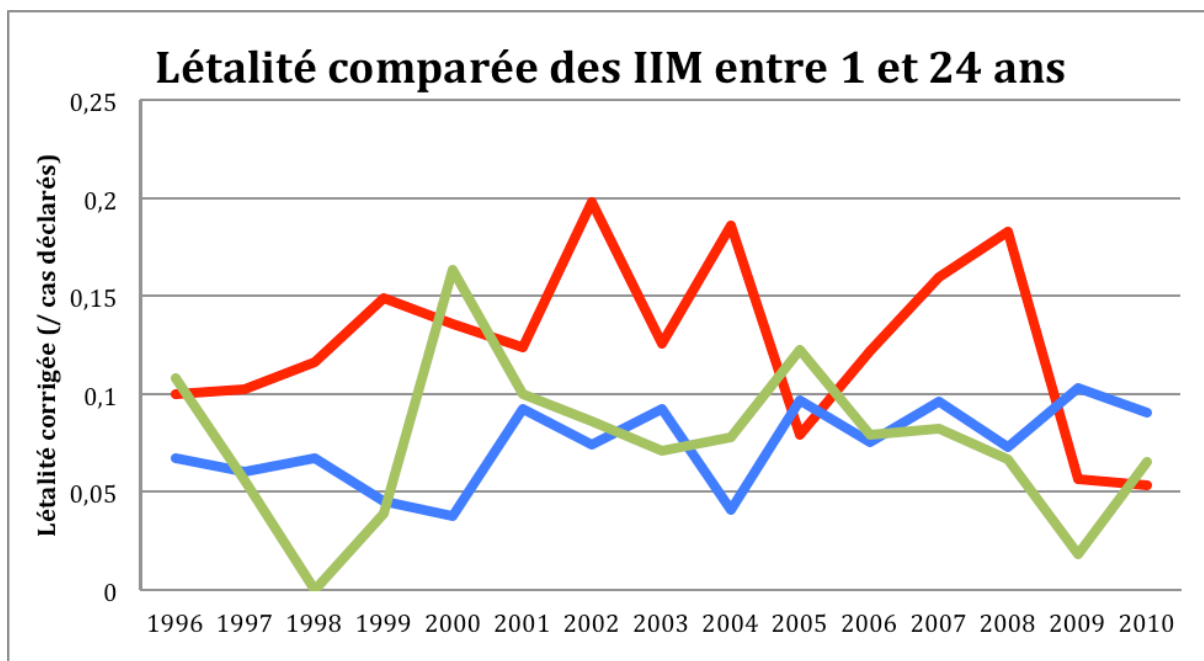
En ce qui concerne la létalité corrigée, c'est à dire la létalité rapporté au nombre de cas déclarés dudit séro groupe, elle montre que les nourrissons de moins d'un an ont une probabilité de décès lorsqu'ils sont atteints d'une IIM-C plus importante en moyenne que lorsqu'ils sont atteints d'une autre IIM (18,7% versus 10% et 13% respectivement pour les IIM-B et les autres IIM).

5.5.2 Individus âgés de 1 an à 24 ans



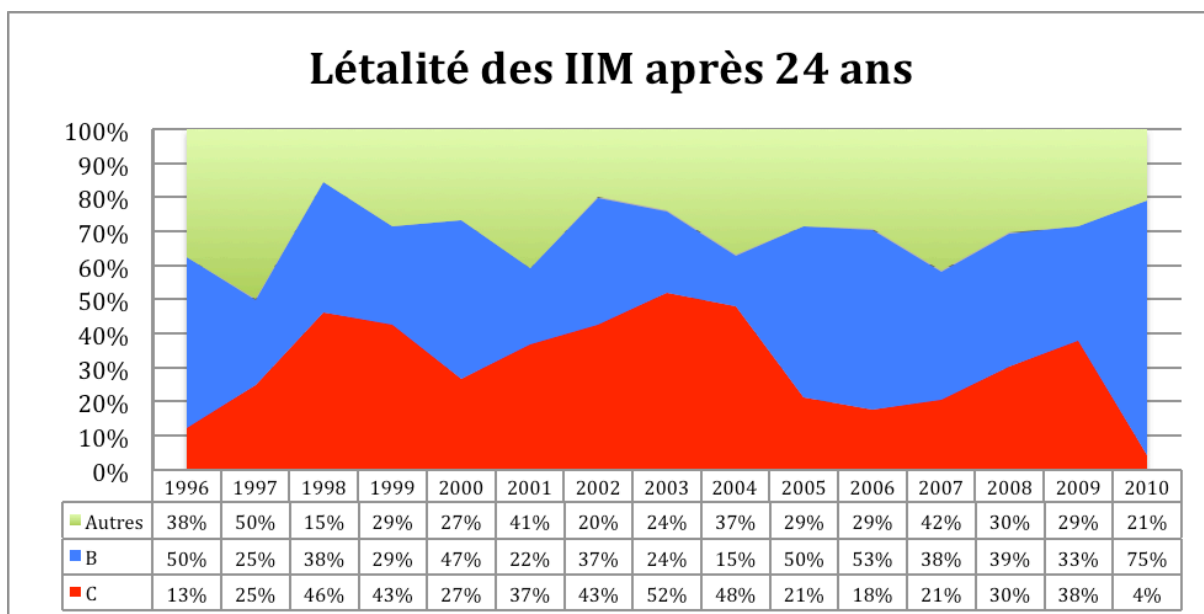
La létalité des IIM-C est moins fluctuante dans la tranche des individus âgés de 1 à 24 ans.

Depuis 2008, avant la mise en place de la vaccination de masse, on constate une forte réduction de la létalité liée aux IIM-C au profit des IIM-B. La très grande majorité de la létalité est liée aux IIM-B avec une moyenne depuis 2009 de 80%.

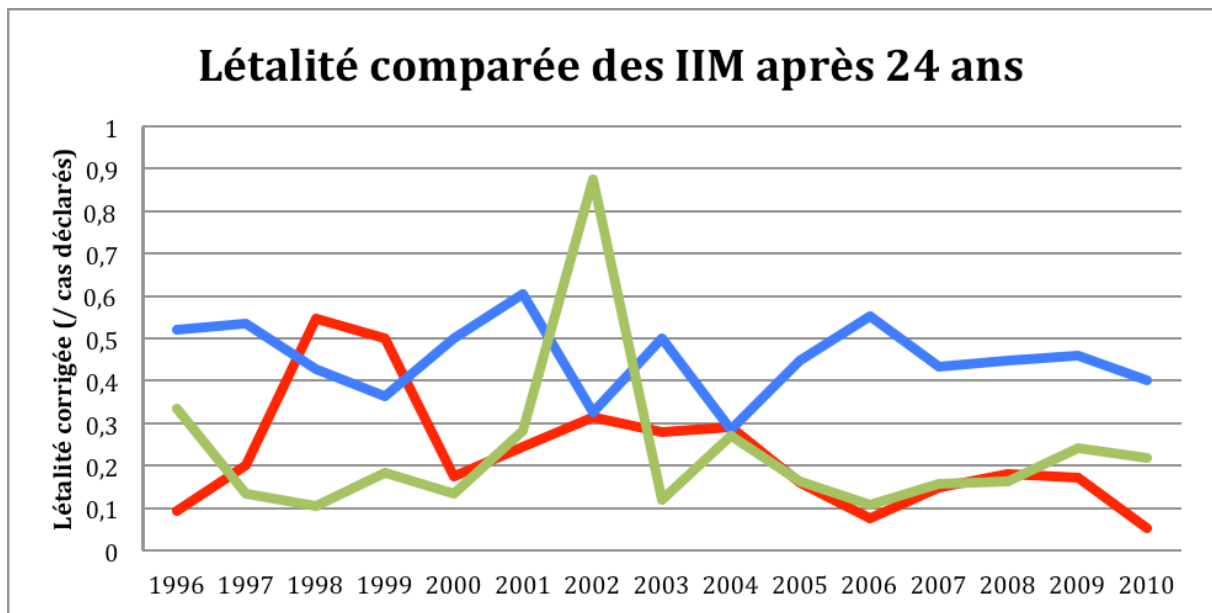


De même que pour les nourrissons de moins de 12 mois, la létalité corrigée due aux IIM-C est beaucoup plus importante que pour les autres sérogroupes. La probabilité de décès lors qu'un individu est atteint d'IIM-C entre 1 et 24 ans est de 12,6%, alors que pour les autres sérotypes elle est de 7,5% en moyenne.

5.5.3 Individus âgés de plus de 24 ans

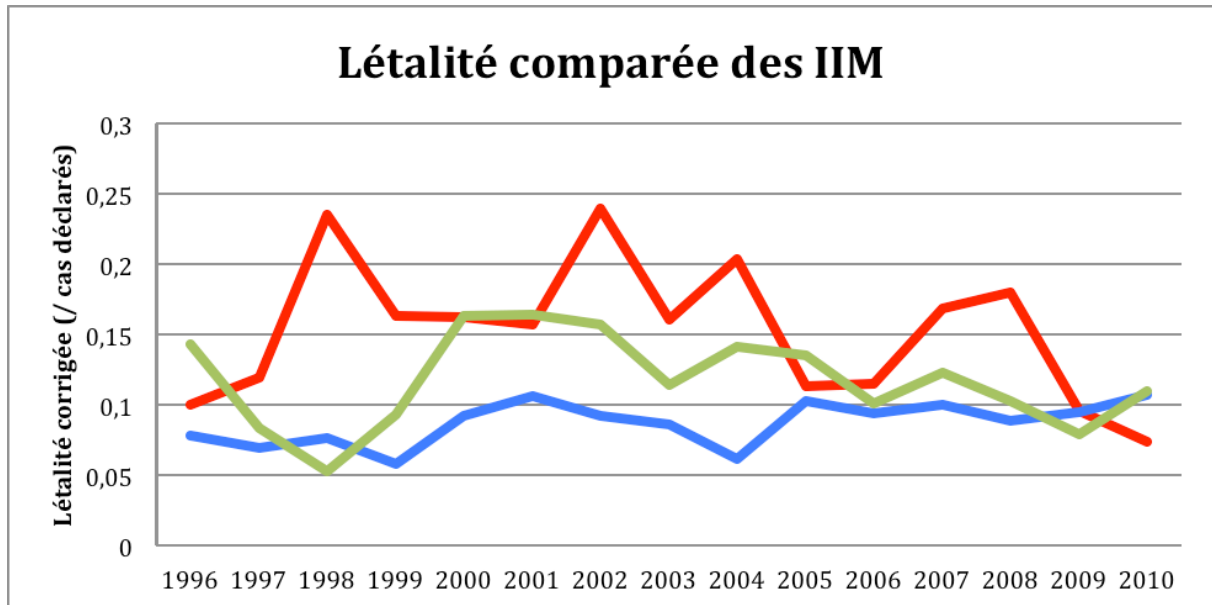


La létalité des IIM-C varie de façon régulière selon les années. On peut cependant constater qu'à partir de 2009, année de la mise en place de la vaccination, il existe une très nette baisse de la létalité liée aux IIM-C avec un taux de 4% en 2010. Cette réduction de la létalité liée aux IIM-C s'est faite au dépend de la létalité liée aux IIM-B qui est passée de moins de 40% à 75% en 1 an.

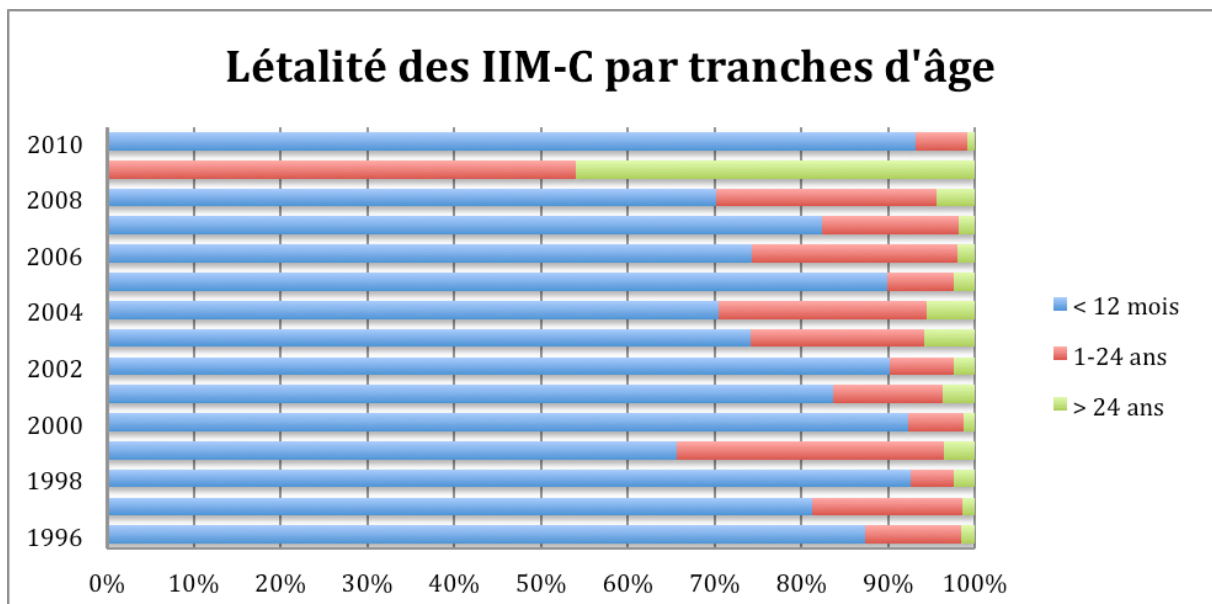


En 2010, on remarque que contrairement aux individus de moins de 24 ans, la probabilité de décès liées aux IIM-C est plus faibles que pour les IIM-B. La létalité moyenne sur les 15 dernières années des IIM-C est de 22,8% versus 45,3% et 10,6% respectivement pour les IIM-B et les autres sérotypes.

5.5.4 Population générale

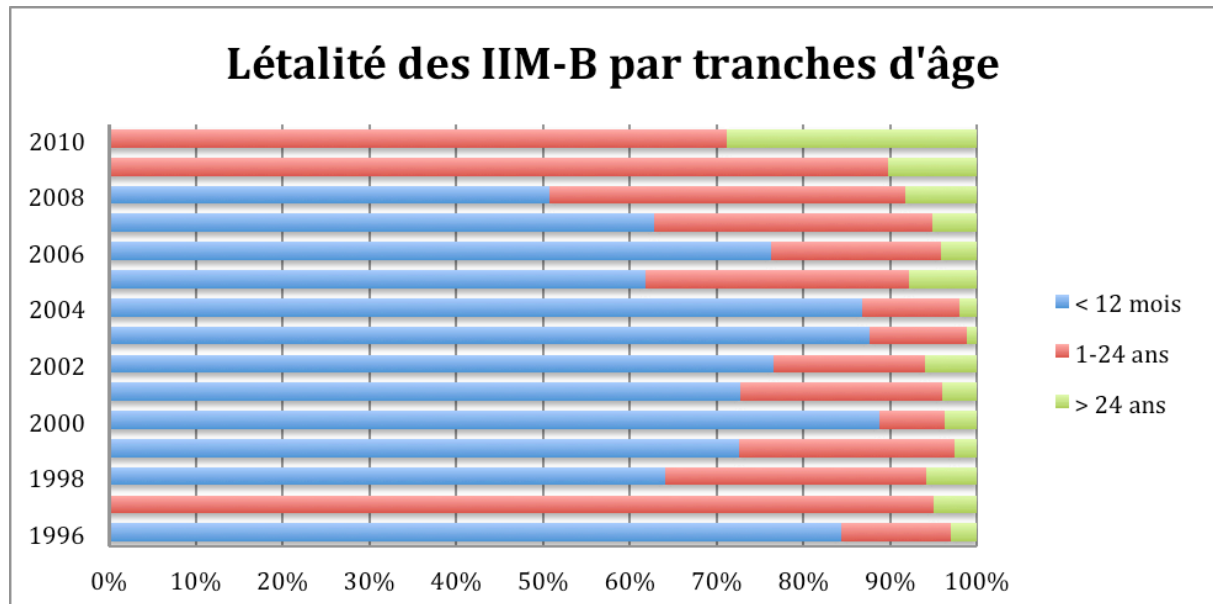


La létalité corrigée des IIM montre que de manière globale, les IIM-C sont plus souvent à l'origine des décès que les autres IIM. La létalité moyenne des IIM-C est de 15,2% soit presque le double des IIM-B (8,7% en moyenne).

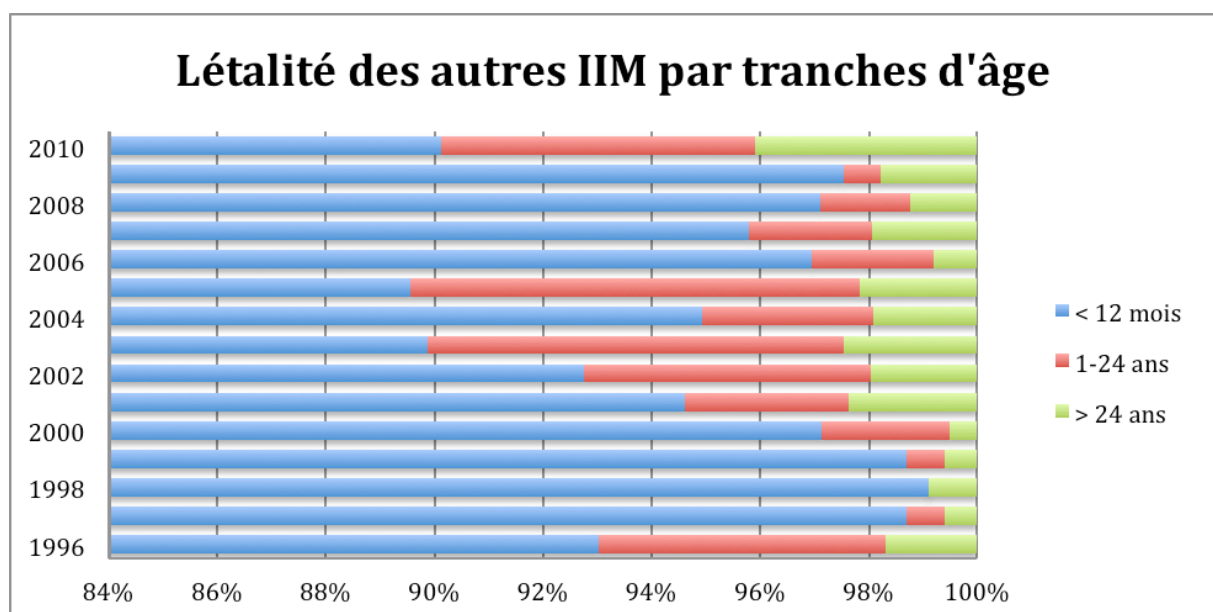


En ce qui concerne la létalité, on note que la grande majorité des décès touche les nourrissons de moins de 12 mois. Ceci est concordant avec les résultats trouvés pour l'incidence qui est la plus forte à cet âge. Hormis l'année 2009, on remarque que la population de plus de 24 ans

décède peu des IIM-C. Cela tient probablement au fait que l'incidence est beaucoup plus faible dans cette catégorie de la population et que les individus touchés ont une maturité immunologique plus importante que les nourrissons de moins de 12 mois.



De même que pour les IIM-C, la létalité des IIM-B est principalement due aux nourrissons de moins de 12 mois. On remarque cependant que l'importance des décès pour les autres tranches d'âge n'est pas négligeable, notamment en ce qui concerne les 1 à 24 ans. Cette variation entre les IIM-B et les IIM-C suggère que la maturité du système immunitaire n'est pas le seul facteur intervenant dans l'évolution médicalement défavorable des IIM.



En ce qui concerne les IIM non-B/non-C, les observations faites pour les IIM-B restent valables.

La population la plus exposée aux IIM est donc les jeunes de 1 mois de 12 mois avec un taux de décès qui reste très élevé. Les jeunes âgés de 1 à 24 ans sont également touchés mais à un niveau moindre que les nourrissons en bas âge. Après 24 ans, les individus sont peu sujets aux IIM et la létalité reste relativement faible pour cette population.

6 Discussion :

6.1 Résultat principal et interprétation

Depuis la mise en place de la vaccination anti-méningococcique C en 2009, on peut constater une réduction significative de l'incidence des cas d'IIM-C chez les individus de plus de 12 mois. Cette diminution du nombre de cas d'IIM-C ne s'est pas faite au dépend des IIM-B. Bien qu'il soit difficile de définir la couverture vaccinale en France en 2011, il semblerait qu'il existe déjà un effet positif de la vaccination en ce qui concerne le nombre de cas recensé d'IIM (tous sérogroupes confondus). Cependant, cette décroissance de l'incidence s'inscrit dans une linéarité observée depuis 2007. Cette différence significative entre l'incidence des IIM entre 2007-2008 et 2010-2011 peut être biaisée par la variation épidémiologique des cas d'IIM. Après la période pandémique de grippe aviaire H1N1 en 2009, on ne constate pas de recrudescence des cas d'IIM dans les 2 années suivantes. Cette corrélation entre pic de grippe et pic d'IIM est pourtant bien établi et il se pourrait alors que la vaccination anti-méningococcique C introduite en 2009 ait limitée l'incidence de nouveau cas en 2010 et 2011 avec un effet minoré par la précédente pandémie grippale.

6.2 Résultats secondaires et interprétation

6.2.1 Profil des malades atteints d'IIM

Les individus atteints d'IIM-C sont plus fréquemment les enfants de moins de 4 ans, et surtout chez les nourrissons de moins de 12 mois. Il existe un deuxième pic d'incidence chez les jeunes adultes, âgés de 15 à 20 ans. De cette étude, on note une prédominance significative des IIM chez les hommes (57% vs 43% chez les femmes). Les profils en ce qui concerne les différents des sérogroupes responsables d'IIM sont similaires.

6.2.2 Létalité due aux IIM

Outre la réduction significative de l'incidence des IIM-C par la mise en place de la vaccination anti-méningococcique C, la mortalité des individus âgés de plus d'un an est également diminuée. Cette décroissance de la mortalité des IIM-C ne s'est pas faite au dépend des IIM-B. Il est cependant impossible de montrer que la létalité globale des IIM non-B/non-C ne soit pas corrélée à celle des IIM-C. Cette absence de différence peut être attribuée au modèle statistique choisi qui considère que le groupe non-B/non-C est une entité à part entière. Cette approximation diminue la puissance de l'analyse avec un risque de 2^e ordre augmenté. L'absence de différence significative ne prouve pas l'absence de différence.

6.3 Limite et biais de l'étude

6.3.1 Limite

L'ensemble de l'analyse repose sur l'exhaustivité de la déclaration obligatoire.

6.3.2 Biais de sélection

- Biais de recrutement :

Plusieurs études, dont celle menée par l'Epibac en 2000 (6), ont montré que le taux de déclarations était de l'ordre de 73%. Avec les nouvelles modalités de déclaration et la sensibilisation des professionnelles de santé, le réseau Epibac a estimé en 2005 que le taux de déclarations des infections invasives à méningocoque est supérieur à 94% (24). Pour le critère principal de l'étude, la quasi totalité (> 95%) des IIM survenue entre 2007 et 2010 a donc été pris en compte.

- Biais de durée :

Il s'agit d'une étude rétrospective de cas. La faible incidence des IIM et le faible recul entre la mise en place de la vaccination et ce travail n'étaient pas adaptés pour une étude prospective. La durée de l'étude en ce qui concerne le critère principal compare uniquement les deux années précédentes et les deux années suivantes la mise en place de la vaccination. Cette faible période d'analyse peut minorer les effets de la vaccination.

6.3.3 Biais de classement :

Certains sérogroupes n'ont pas pu être identifiés. L'absence d'identification n'a pas été prise en compte dans les analyses en sous groupes en ce qui concerne les IIM-C et les IIM-B. Certaines IIM classées dans "inconnues" sont peut être des sérogroupes C ou B dont l'identification n'a pas été possible. Les résultats de l'étude peuvent être minorés par ce biais de classement et d'identification.

6.3.4 Biais de confusion :

L'incidence des IIM est corrélée à différents paramètres. Il existe des variations cycliques, avec des pics épidémiologiques (1992, 2002), mais également des variations en fonction de l'incidence d'autres maladies. Plusieurs études ont montré qu'à la suite de pics épidémiologiques de grippe, on assistait dans les mois suivants à une augmentation significative de l'incidence des IIM. En 2009, on a pu constater un pic épidémiologique de grippe (H1N1 aviaire), sans qu'un impact n'ait pu être mis en évidence sur l'incidence des IIM. La décroissance quasi linéaire de l'incidence des IIM-C déjà constatée depuis 2007 a peut-être été sous-estimée par ce pic épidémiologique de grippe.

La vaccination anti méningococcique C existe depuis de nombreuses années, mais n'est rentrée dans le calendrier vaccinal qu'en 2009. Les voyageurs se rendant en Afrique, notamment dans les pays du Maghreb, ont pour beaucoup été vaccinés contre les méningocoques A,C,Y,W135. Il est donc difficile de connaître la couverture vaccinale exacte en ce qui concerne le méningocoque C en France.

6.4 Conflits d'intérêts

Cette étude a été menée sans l'aide d'aucun partenaire financier ni aide d'aucun laboratoire pharmaceutique.

6.5 Hypothèses

La vaccination anti-méningococcique introduite en 2009 s'est accompagnée d'une diminution significative de l'incidence et de la mortalité des IIM-C pour les individus âgés de plus d'un

an. Notre étude n'a pas mis en évidence une augmentation de l'incidence ni de la létalité en ce qui concerne les autres sérogroupes. On peut donc émettre l'hypothèse que la réduction de l'incidence et de la mortalité des IIM-C ne s'est pas faite au dépend des autres IIM. A ce titre, on peut estimer qu'il n'y a pas eu d'effet de conversion de capsule des méningocoques par pression de sélection positive.

Par extension, on peut penser que la morbidité des IIM-C, qui va de paire avec l'incidence et la mortalité, va également diminuer.

6.6 Nouvelles questions

Cette étude concernant l'impact de la vaccination anti-méningococcique ne permet pas de mettre en évidence à long terme l'efficacité et le profil de tolérance de ce vaccin. D'autres études seront nécessaires afin de répondre à différentes questions.

Le phénomène de commutation de la capsule par pression de sélection positive existe-t-il ?

Les autorités de santé ont notamment toujours fait savoir leur crainte de voir apparaître une résistance adaptatrice des méningocoques à la vaccination anti-C. La pression de sélection pourrait faire intervenir par différents mécanismes une bascule des IIM-C vers les autres sérogroupes, notamment le B déjà prédominant en France.

La couverture vaccinale est-elle atteinte ?

Les autorités de santé ont fixé comme objectif de vacciner 80% de la population cible avant fin 2014, soit près de 15 500 000 personnes. Une étude en 2015 serait intéressante afin de savoir si les objectifs prédéfinis ont été atteints.

7 Conclusion :

Les infections invasives à méningocoques sont des maladies rares mais graves. L'évolution et le pronostic de ces maladies dépendent avant tout de la rapidité de la prise en charge initiale et du début précoce de l'antibiothérapie.

La population la plus exposée est les jeunes enfants et plus particulièrement les nourrissons de moins d'un an. C'est dans cette population que la létalité est la plus élevée. A l'adolescence, on remarque à nouveau une recrudescence des cas d'IIM. Les IIM-B sont 2,5 plus fréquentes que les IIM-C et 3 fois plus que les autres sérogroupes non-B/non-C. Les hommes sont plus fréquents atteints d'IIM que les femmes (57% versus 43%).

L'introduction en 2009 de la vaccination anti-méningococcique C dans le calendrier vaccinal du nourrisson âgé de 12 à 24 mois (et du rattrapage chez les jeunes âgés de 1 à 24 ans pendant une durée prévue de 5 ans) a d'ores et déjà permis de diminuer significativement la létalité des IIM-C. Cependant le taux d'incidence des IIM-C est globalement en baisse depuis 2002 dans toutes les tranches de la population. Chez les nourrissons de moins de 12 mois, l'incidence est de l'ordre de 1/100 000, tandis que chez les individus âgés de 1 à 24 ans et de plus de 24 ans, l'incidence est respectivement de l'ordre de 0,25 et 0,06/100 000. L'évolution de l'incidence depuis la mise en place de la vaccination de masse anti-méningococcique C ne s'est pas modifiée, et elle s'inscrit dans une décroissance quasi-linéaire déjà observée depuis 10 ans.

En ce qui concerne la létalité, les IIM-C sont plus fréquemment mortelles notamment chez les nourrissons de moins de 12 mois. Son taux est proche de 20% en moyenne et est quasiment le double de la létalité des IIM-B. Pour les jeunes de moins de 24 ans, la létalité des IIM-C est très variable et se situe proche des 12% alors que la létalité moyenne des IIM-B et des autres sérogroupes est de 7,5%. Pour les individus de plus de 24 ans, c'est en revanche la létalité des IIM-B qui est la plus fréquente, avec un taux moyen de l'ordre de 45%.

La vaccination anti-méningococcique C introduite en 2009 semble avoir un effet protecteur en terme de survenue des IIM-C mais également en terme de mortalité. L'impact sur la morbidité semble logique devant la réduction du nombre de cas. La durée de protection reste cependant à surveiller avec possiblement un rappel à prévoir pour les nourrissons vaccinés.

8 Serment d'Hippocrate :

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

9 Bibliographie :

1. Haut Conseil de la Santé Publique. HCSP- CSMT Rapport vaccination meningocoque C [Internet]. 2009 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:ub2Z0N0MYIoJ:www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090424_meningC.pdf+cshp+prophylaxie+des+iim+entourage+19+mai+2006+cshp&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESg90fVbDKAUzhiquMpVBg5XR_uWqUhPTAWSbNiUY0PA7ehP0T-0AM675lzApEE4IKLQUFbTFmrxXvVLFZ-avK49cEKfkvS65zEY9uhhCssJM0AEIK0Ex5iqBdMhQYtt7JqWyqSt&sig=AHIEtbSHWt315Qhj4wDpesZwZmPj-fkbKQ
2. Haut Conseil de la Santé Publique. hcspa20090424_meningC.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2012]. Disponible sur : https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:Ds1mUkyDt4kJ:www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf+&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESiFfz9i_E5F3PTJ3rirBbcRrheD8gp7PJBbiX2V3oawHGHTXnV4OCeCY8IHpWQM92CsUTgsoYKq2R7A5RIV1uMtbGbdBFLE6Q8TQkePDIEqf8gCzxLMo7NxUoQS3-acwpLwJAM&sig=AHIEtbTcGNyjcjQVCg9_KKqEhVafQkvmLA
3. Direction générale de la Santé. Avis du 19 mai 2006 relatif à la définition des cas d'infections invasives à méningocoque dans l'entourage desquels une prophylaxie doit être envisagée et qui doivent être notifiés à l'autorité sanitaire [Internet]. 2006 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&menu=09>
4. 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse - Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) [Internet]. 2008 [cité 29 nov 2012]. Disponible sur: http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infectiologie.com%2Fsite%2Fmedias%2F_documents%2Fconsensus%2FMeningites_consensus-long.pdf&ei=VHC3UL_JPM3ptQaUu4GwDQ&usg=AFQjCNHvEiHPWgBlSHDoJlbvcFLADlip hQ&sig2=XY4SDAd3CHCCjVrGzq-ljw
5. Direction générale de la Santé. Circulaire n° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque - Urgences-Online Urg-Serv, Medecine d'urgence, SAMU, SMUR, Protocoles, Etudiants, Medecins, Infirmiers [Internet]. 2006 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: <http://www.urgences-serveur.fr/Circulaire-no-DGS-5C-2006-458-du,1332.html>
6. InVS. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000 - Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à 3 so... - Rapports publics - La Documentation française [Internet]. 2006 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000205/index.shtml>

7. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles du 8 mars 2002 sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C [Internet]. 2002 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur:
https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:TCsFcT8l3msJ:www.hcsp.fr/explore.cgi/a_mt_080302_meningo_conjue.pdf+avis+du+conseil+sup%C3%A9rieur+d%27hygi%C3%A8ne+publique+de+france+8+mars+2002+m%C3%A9ningocoque+C&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESiwL-FwOhL02qxvSWV4DenGJK7ey785xzTHdDoyVLoTmP6mQQtHoAjKqr_dvTXeOaVZHa65tS6VBmmK6urd3egHC29wc_KKJqficLRyZLCCpFLvStpEmplCbFWCr3avv129nlrB&sig=AHIEtbQHKsyc4a4N0kLCDa4bcoXI7a11Sw

8. Direction générale de la Santé. Avis du 22 septembre 2006 relatif à la conduite à tenir immédiate en cas de suspicion clinique de purpura fulminans [Internet]. 2009 [cité 9 juin 2012]. Disponible sur:
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&menu=09>

9. HAS - Commission de la transparence. Haute Autorité de Santé - NEISVAC [Internet]. [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_883298/neisvac?xtmc=&xtr=2

10. HAS - Commission de la transparence. Haute Autorité de Santé - MENINGITEC [Internet]. [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_883294/meningitec?xtmc=&xtr=3

11. HAS - Commission de transparence. Haute Autorité de Santé - Menjugate [Internet]. [cité 9 sept 2012]. Disponible sur:
https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:6RzNANfW7qsJ:www.has-sante.fr/portail/jcms/c_929097/synthese-d-avis-meningitec-menjugate-neisvac-ct-7079-7081-7129+&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESh2mTq4QDAJeXaDokkNITuYgema7lpSdIICf1zl-_x7TmEhFJw15UEoDSMm84LVct9ZhQ5aF9x9Im_1D0zXKJyCBQ8ethtQ826DrSP_Blnox0NTVDx-fjRsCsEeKAMf76VAaHEN&sig=AHIEtbSrmwFQCMt6ehKat3-EaogcE3oow&pli=1

12. HAS. Haute Autorité de Santé - MENINGITEC, MENJUGATE KIT, NEISVAC, vaccins méningococciques du groupe C - Synthèse d'avis [Internet]. [cité 9 juin 2012]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_929098/meningitec-menjugate-kit-neisvac-vaccins-meningococciques-du-groupe-c-synthese-d-avis?xtmc=&xtr=1

13. BALMER P, BORROW R, MILLER E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in UK. *J. Med. Microbiol.*; 51: 717–722. [Internet]. 2002 [cité 26 févr 2012]. Disponible sur:
http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDoQFjAB&url=http%3A%2F%2Fjmm.sgmjournals.org%2Fcontent%2F51%2F9%2F717.full.pdf&ei=3NksUbjMF6mL0AWJlICgBw&usq=AFQjCNHXM4ENSL_86zrJF3RAQKb0taQsmA&sig2=4ELxPY4lAR37WyIkXD0uA&bvm=bv.42965579,d.d2k

14. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis [Internet]. [cité 26 févr 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC148893/>
15. Rapid identification of herd effects with the introd... [Vaccine. 2009] - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 févr 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186206>
16. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugat... [Vaccine. 2005] - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 févr 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908059>
17. Validation of Serological Correlate of Protection for Meningococcal C Conjugate Vaccine by Using Efficacy Estimates from Postlicensure Surveillance in England [Internet]. [cité 26 févr 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC193909/>
18. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, Chan A, Exley RM, Gollan B, et al. A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies. J. Exp. Med. 9 juin 2008;205(6):1423-1434.
19. Banque Claude Bernard. BCB - Monographie de MENINGITEC 0,5ML SER 1 [Internet]. [cité 15 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.resip.fr/bcb/monographie.asp?cip=3815010>
20. Banque Claude Bernard. BCB - Monographie de NEISVAC SER 0,5ML 1 [Internet]. [cité 15 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.resip.fr/bcb/monographie.asp?cip=3627739>
21. Banque Claude Bernard. BCB - Monographie de MENJUGATEKIT PDR+SER IM 1 [Internet]. [cité 15 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.resip.fr/bcb/monographie.asp?cip=3708225>
22. Insee. Population - Bilan démographique 2011 - Évolution de la population [Internet]. [cité 29 nov 2012]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3.htm
23. Kristopher J. Preacher. Interactive Chi-Square Tests [Internet]. [cité 29 nov 2012]. Disponible sur: <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm>
24. INVS. INVS | Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005 [Internet]. [cité 21 janv 2013]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/infections_invasives_meningocoque/index.html

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président de thèse
Université ... *de Paris* ...
Le Professeur *Mikrot*

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Benoît Schlemmer

Date

8/04/2013



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Benoît SCHLEMMER