

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale par

Lucas METZINGER

Le 06 Octobre 2022

Evaluation des changements de pratiques des médecins huit ans après l'autorisation de mise sur le marché du vaccin 4CmenB (BEXSERO®).

Membres du jury :

Monsieur le Professeur : Christian RABAUD : Président

Monsieur le Professeur Alain LOZNIEWSKI Juge

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER : Juge

Madame la Docteure Karine BALAND-PELTRE : Codirectrice et Juge

Monsieur le Docteur Jean-Michel MARTY : Codirecteur et Juge

Liste des Professeurs

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER et Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe

HARTEMANN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

• PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faïez ZANNAD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : Génétique

Professeur Philippe JONVEAUX

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur

Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

• **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
Docteure Nicola SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Docteur Anthony LOPEZ

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^e sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale
Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie
Docteur Patrice GALLET

=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES
Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)
Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

• **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et Président de jury de thèse,

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur des Universités – Praticien hospitalier en Maladies infectieuses et tropicales

Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de juger cette thèse. Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et le temps que vous avez bien voulu me consacrer pour le mener à terme.

Veillez donc trouver ici, par ces quelques mots, l'expression de ma sincère gratitude et tout mon respect

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur : Alain LOZNIIEWSKI

Professeur des Universités – Praticien hospitalier en Microbiologie

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de vous être rendu disponible.
J'espère qu'il répondra à vos attentes et que l'approche microbiologique vous aura
convenue

Je souhaite vous témoigner ici l'expression de ma profonde reconnaissance

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur : Cyril SCHWEITZER :

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Pédiatrie

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse et de vous être rendu disponible.

J'ai été très sensible à l'intérêt que vous avez porté à cette thématique alors même qu'elle ne relevait pas de votre domaine de prédilection.

Je tenais également à vous remercier d'avoir pris en charge mon fils Aubin lors de vos gardes en réanimation pédiatrique.

Votre présence dans le jury constitue un grand honneur.

A mes directeurs de Thèse,

Madame la Docteure Karine BALAND-PELTRE

Spécialiste en Médecine Générale – Médecine Légale

Praticien Attaché au Service de Médecine Légale du CHU de Nancy

Praticien agréé Maître de stage des Universités

Médecin agréé près des administrations

Expert inscrit près la Cour d'Appel de Metz et la Cour d'Appel Administrative de Nancy

Membre de la Société Française de Médecine Légale

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Tu auras su me guider et m'orienter tout au long de mon travail.

Je te remercie également de m'avoir fait confiance en me confiant ta charmante patientèle et en me guidant dans mes débuts de remplacement. J'espère avoir pu assurer la continuité de ta prise en charge. C'est un plaisir d'exercer dans ces conditions.

Monsieur le Docteur Jean-Michel MARTY

Spécialiste en Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Tu auras su me guider au sein du labyrinthe de ce travail et toujours su m'orienter en me donnant des conseils avisés.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance pour ton investissement pour ce qui semble être la dernière thèse que tu dirigeras. Ce fût un honneur d'être cet étudiant et j'espère t'avoir fait honneur.

Dans ce contexte exceptionnel, j'ose m'arroger le droit de te remercier également pour tout ce que tu as pu apporter à la faculté de Médecine de Nancy et aux étudiants durant ta carrière.

A l'ensemble des médecins généralistes et Pédiatres qui ont répondu à ce questionnaire,

Je vous remercie d'avoir accepté de répondre à mon questionnaire et de l'avoir diffusé. Sans votre aide, ce travail n'aurait pas pu se faire.

Ainsi qu'à l'ensemble des autres maîtres de stage, des équipes paramédicales et de mes co-internes tout au long de mes années d'études,

Dr LEGAGNEUR Michel, vous m'avez accueilli lors de mon stage en pédiatrie à l'hôpital Marie Madeleine à FORBACH, ce stage m'a donné la passion de la pédiatrie. Votre équipe est formidable, je ne vous remercierai jamais assez.

Aussi, je voulais vous remercier de nous avoir accueilli et permis de diagnostiquer rapidement Aubin ce 3 Août 2018. Vous resterez indéniablement ancré dans ma mémoire.

Dr BIEVELEZ Jean Marie, vous m'avez accueilli dans votre cabinet et m'avez enseigné la rigueur et la bienveillance qui sont à mon sens des qualités essentielles dans notre métier. Vous m'avez permis d'être auprès de Aubin lors de sa maladie, nous nous sommes soutenu dans nos épreuves respectives et je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance et votre amitié.*

Dr CHAMBRE, merci de m'avoir fait confiance pour être à vos côtés au bloc opératoire pour « combattre les Anglais » pendant mes années d'externat.

Dr BAUDOIN, merci de m'avoir appris la rigueur dans mon travail et de m'avoir offert mon premier remplacement.

Dr BERGMANN, merci de m'avoir accompagné lors de mon SASPAS, tu as toujours su me donner les bons conseils.

Dr BERIZZI, merci pour ta confiance et le confort des gardes que j'ai pu te reprendre.

Pr SIEGRIST Sophie, de m'avoir permis de réaliser mon dernier stage au plus près de mes proches et de votre compréhension sur ma situation en particulier lors de la pandémie qui nous a frappé.

Dr BRAUN François, je vous remercie de m'avoir permis d'aménager mon stage au Service d'Accueil des Urgences de MERCY. Cela m'a permis d'être auprès de mes proches. Je vous souhaite tous mes encouragements pour vos nouvelles fonctions en tant que Ministre de la Santé et de la Prévention.

Je remercie toute l'équipe du Service d'Accueil des Urgences de MERCY pour sa bonne humeur malgré les conditions de travail, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Je remercie également toute l'équipe de pneumologie et pédiatrie de l'hôpital Marie Madeleine de Forbach pour sa bienveillance et sa qualité de formation, en particulier l'hospitalité et le professionnalisme du Dr HATAHET Riad.

Je remercie toute l'équipe de l'Unité de Consultation et de Soins Ambulatoire pour m'avoir accueilli lors de mes premiers pas en tant qu'interne.

Merci à Pauline FRENOY de m'avoir aidé pour les analyses statistiques de ce travail.

A ma famille,

Maman, Papa, vous avez toujours su me guider, m'accompagner et me supporter au fil de mes longues études, vous m'avez permis de devenir le médecin, le père et l'homme que je suis maintenant. Vous ne pensiez peut être pas que former un médecin pouvait être aussi long mais vous avez toujours eu confiance en moi et malgré les embûches de la vie, je ferai tout pour que ma pratique et mes actes vous rendent fiers. Je vous aime.

Iulia, ma chère et tendre, après m'avoir mis le grappin dessus au début de ce long périple médical, tu as toujours su me remettre dans le droit chemin. Sans ton soutien et ton amour, je ne serais pas arrivé au bout... Je ne saurais assez te remercier pour ton investissement en « Nous ». Rien n'est insurmontable pour nous. Tu es la plus belle femme, mère, et maintenant épouse que l'on peut rêver ; je suis l'homme le plus chanceux au monde et puis de toute façon, la Roumanie, tu l'aimes ou tu la quitte.

Vincent, malgré nos vies diamétralement opposées, nous avons toujours su rester complices et partisans d'une bonne fiesta ensemble ! La vie n'est faite que de rebondissements et notre famille sera toujours là pour toi et Enola.

Aubin, j'ai écrit toutes ces lignes en pensant à toi. Tu me donnes la force d'avancer et des leçons de vie chaque jour. Tu m'impressionnes au quotidien, tu es l'être le plus courageux et le plus malin que je connaisse. Te voir grandir jour après jour est littéralement la plus belle chose à vivre. Je ferai tout ce qui est en mon pouvoir pour que tu puisses réaliser tes rêves quels qu'ils soient.

Agathe, mon petit pickles, ta joie de vivre sans fin et ta personnalité solaire me donne le sourire au quotidien. Et ce malgré, tes éruptions solaires récurrentes ! Tu as ta vie devant toi pour réaliser tous tes rêves, et ton grand cornichon fera en sorte de t'aider à les réaliser.

Stelian, Doina, vous m'avez fourni ma roumaine, je ne saurai assez vous remercier ! Vous m'avez accueilli à bras ouvert dès le premier jour dans votre famille, je vous remercie pour cet honneur. Votre soutien inébranlable et votre amour pour vos enfants et petits-enfants nous a permis d'en être là où nous en sommes avec Iulia.

Serge, tu as été un président juste, t'es un mec cool et je t'aime bien.

Florie, Aubin et moi seront toujours ravis d'activer notre palpitant pour toi !

Mamie, je chérie l'année où nous avons pu vivre en colocation lors de mes stages à Forbach. Tu as pu voir grandir Aubin au début de sa vie et tu as pu former Iulia à me supporter, je ne saurai jamais assez te remercier. Ton tempérament est un exemple pour canaliser les mecs de la famille.

Papy, tu me manques, tu es parti trop tôt. Notre dernière conversation, quelques heures avant ton départ, est gravée dans ma mémoire. Par contre, les histoires que tu finissais en platt, je ne me souviens que du début !

Mamou, tu es un exemple de longévité. Quand Iulia est tombée enceinte d'Aubin, tu m'as demandé si j'allais y arriver, tu t'inquièteras toujours pour tous tes petits-enfants ; comme tu le vois je me suis finalement pas trop mal débrouillé ! J'espère que tu es fière de la branche que j'ai réussi à rajouter à l'arbre de notre famille.

Papou, parti aussi trop tôt, j'ai pu t'accompagner avec honneur dans la maladie mais je retiendrai les bons souvenirs d'enfance comme quand je faisais rouler mes petites voitures sur ton bidon (chose que Aubin aurait adoré !).

Roland, tu m'as offert ma première trousse de médecin quand j'ai commencé mes études (il y a bien longtemps maintenant !), donné des conseils avisés que j'ai tenté d'appliquer du mieux que j'ai pu. J'ai toujours senti que tu me surveillais de loin. Puisse mon travail t'avoir rendu fier de ton filleul.

Elisa, tu es l'exemple même de la force de vivre. Tu nous comprends mieux que personne et t'avoir à nos côtés est une chance.

Hugo, désolé mais je ne peux plus te suivre, je te donne le flambeau du fêtard METZINGER. Au plaisir tout de même de faire une petite soirée avec ton vieux cousin autour d'une bonne tarte au fromage !

Jean Marc, Carole, Magali et Paul, vous avez toujours su nous accueillir et nous soutenir quand le besoin s'en est fait, merci.

Agnès, Nanou, Isou, merci pour votre soutien et tous les bons souvenirs d'enfances que j'ai pu accumuler. Faites attention à la Simonite qui vous guette !

Tous mes supers cousins , Johan, Janice Anaëlle, Victorien, Erwan, Kyrian, Gaïane et Solène merci pour tous les fous rires de fête de famille et les parties de Risk endiablées.

Tiago et Ezra, vous trouverez auprès de moi un soutien et une oreille attentive tout au long de votre vie.

Majhoub, Nawelle et Yanis, je souhaite un jour évoluer côte à côte.

A mes amis,

Les Zoubis, nous avons une amitié unique et éternelle, je vous aime.

Olivier C, 30ans d'amour et de complicité, je n'ai pas assez de lignes pour tout dire mais tu sais déjà tout mon poussin.

Olivier V, tu as toujours l'oreille attentive et les conseils avisé d'un vieux sage.

François, tu es un exemple de réussite et de gentillesse, je t'admire.

Maxime, les quelques années où tu as pu m'accompagner à Nancy ont rajouté ton grain de folie dans nos soirées !

Mathieu B, il manquera toujours un congrès commun dans notre palmarès mais on a bien compensé par ailleurs!

Paco, tu es toujours prêt pour tout, au plaisir de pouvoir te redéguiser au cours d'une fiesta.

Toutes les Zoubinettes sans qui nous ne serions rien ! Anne-Sophie, Lorraine, Stéphanie, Claire, Morgane et Aurélie.

Philippe, que dire... dès le début, le cupidon de l'amitié nous a fauché ! Nous sommes bien trop complémentaires. Je chéris tous les souvenirs de nos nombreux moments de folies tout au long de ces loongues études. On peut être fier de nous. Emeline , prends soin de Philippe, il a besoin d'être encadré et canalisé.

Je vous aime tous les deux. Merci pour votre soutien et votre amour. Ne partez pas vous installer pas trop loin!

Alexandre, nos soirées/semaines de révisions en colocations et le stage en pédiatrie resterons bien ancrées dans ma mémoire, j'espère pouvoir profiter de ton caractère encore de nombreuses années !

Guillaume, petit fillot, tu as bien grandi ! C'est avec plaisir que j'ai partagé ce stage de pédiatrie et notre anatomie. J'espère continuer à LMFAO et partager avec toi mon petit pigeon!

Antoine, tu m'as assisté pendant toutes mes révisions et sans toi j'aurai sûrement prolongé mon cursus... Tu sais être présent pour moi et ma famille dans les bons

comme les mauvais moments. J'espère que nous n'en aurons plus que des bons à partager, que ce soit devant des parties de jeux de société ou autour d'un bon rosé. Jean-Michel, je sais que tu seras toujours là pour évaluer les dernières technologies avec moi au sein de mes grands bras musclés.

Anne-Cécile, ma chère voisine, grâce à toi je ne suis jamais rentré à pied, tu m'as toujours mis dans la dernière navette. Tu nous as hébergé dans nos moments sombres et, même si j'ai inondé ton appartement, tu es encore et toujours là pour nous. Ne change pas !

Paul, je pense que tu es l'homme le plus fou que j'ai pu connaître au fil de mes promotions (c'est dire !). Heureusement, la folie est une vertu.

Pierrick, même si nos vies ont pris un chemin différents, mon amitié pour toi reste intacte. A tout moment, on peut se retrouver en manteau de fourrure dans la forêt qui sait !

A mes deux parrains,

Paul-Arthur et Pierre-Edouard, qui ont essayé, en vain, de me faire aimer le pastis

A tous mes fillots et fillottes,

Elise S, Margaux T, Guillaume R, Pierrick P et Alexandre E. C'était un honneur de vous « accompagner »!

Merci à tous les moments de folies passées pendant ces études

Merci à tous les membres de l'ADCN que j'ai pu rencontrer et pour les moments, étranges ou inédits, passés lors de ma position de choix au sein de mes deux mandats.

Maxime W, Mathieu R, Marion S, Natacha N, Xavier L, Julien R, Alexandre T, PO,

PoB, Martin E, Julien S, Julie L, Marie T, Vincent C, Clémence A, Brice S, Marion S, Olivier H, Marie-Charlotte H, Guillaume O

Tous ceux que j'ai pu rencontrer au fil de mon cursus :

Alison R, Maxime P, Charline H, Elliott M, Julie H, Pierre D , Sarah P, Arnaud B, Jean-Charles M, Alice T, Margaux T, Camille S, Camille M, Bérengère E..

Merci à toute l'équipe d'Oncopédiatrie, de Neurochirurgie et de Réanimation du CHRU de Nancy d'avoir sauvé et de soigner Aubin.

Pr CHASTAGNER, Dr MANSUY, Dr LE ROUZIC Pr KLEIN, Dr STELLA, Dr GIRARD, Dr BARBIER.

Dr LEMARIE, Dr BILBAUT

Merci.

Les internes qui se sont occupé de lui, Pauline D, Jean-Philippe (Aka Jean-Pipe), Sarah T et Marie E, vous nous avez permis de traverser cette épreuve.

Merci à tous ceux qui nous permettent d'offrir une vie à Aubin : Patrice, Sandrine et tous les autres.

Serment

« 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 sont 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 ».

Sigles

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNR	Centre national de référence
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
fHbp	Factor H binding protein
GABA	Acide gamma amino butyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique

Hib	Haemophilus influenzae b
IIM	Infection invasive à méningocoque
LCS	Liquide cérebrospinal
NadA	Neisserial Adhesin
NHBA	Neisseria Heparin Binding Antigen
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMV	Outer Membrane Vesicle
PMI	Protection maternelle et infantile
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PorA	Porin A
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
RT-PCR	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VME	Vésicule de Membrane Externe

Sommaire

Remerciements	8
Serment	21
Sigles.....	22
Sommaire	24
Introduction.....	29
1.1 Définition	29
1.2 Historique : de la variolisation à la vaccination	30
Le calendrier vaccinal en France.....	35
1.1 Les différentes maladies bénéficiant de vaccins obligatoires	37
1.1.1 La diphtérie	37
1.1.2 Le tétanos	38
1.1.3 La poliomyélite	39
1.1.4 La coqueluche.....	40
1.1.5 L'Haemophilus influenzae B.....	41
1.1.6 L'hépatite B.....	42
1.1.7 Les infections à pneumocoques.....	43
1.1.8 Les infections à méningocoque C	44

1.1.9	La rougeole.....	45
1.1.10	La rubéole.....	46
1.1.11	Les oreillons	47
1.1.12	Evolution de la couverture vaccinale	48
1.2	Les différents vaccins non obligatoires.....	49
1.2.1	La grippe saisonnière.....	49
1.2.2	Les infections par papillomavirus humains	50
1.2.3	La tuberculose	51
1.2.4	Le SARS COV-2	51
1.2.5	L'hépatite A.....	52
1.2.6	La rage.....	52
1.2.7	La gastro-entérite à Rotavirus.....	52
1.2.8	La fièvre jaune	53
1.2.9	Leptospirose	53
1.2.10	Fièvre typhoïde.....	53
1.2.11	Le Virus Zona Varicelle.....	54
1.2.12	L'encéphalite à tique.....	54
1.2.13	Les méningocoques A, B, Y, et W	54
	Méningocoque : généralités et vaccin 4CmenB.....	56
1	Généralités	56

1.1	Introduction.....	56
1.2	Epidémiologie actuelle.....	57
1.3	Physiopathologie et clinique	61
1.4	Diagnostic.....	65
1.5	Traitement	66
1.6	Conséquences.....	68
2	Le vaccin 4CmenB Bexsero®.....	70
2.1	Généralités	70
2.2	Schémas vaccinaux.....	72
2.3	Effets indésirables	74
2.4	Immunogénicité	75
2.5	Population cible	76
	Pratiques et avis à propos du Bexsero®	79
1	Introduction.....	79
2	Analyse de l'étude InfoVac-France.....	80
3	Contexte sanitaire en 2020.....	81
	Matériel et méthodes	83
1	Questionnaire	83
2	Population	85
3	Analyse descriptive.....	89

4	Tests Statistiques	90
	Résultats.....	91
1	Description de la population	91
1.1	Caractéristiques des praticiens.....	99
1.2	Connaissances sur la vaccination avec le Bexsero®	101
1.3	Pratiques sur la vaccination avec le Bexsero®.....	101
2	Analyses croisées.....	108
2.1	Caractéristiques des praticiens.....	108
2.2	Mode d'exercice des praticiens	109
2.3	Connaissance d'un patient ayant eu une IIM en fonction du lieu d'exercice et du statut/spécialité	110
2.4	Proposition et vaccination effective	111
3	Analyses bivariées.....	112
3.1	• Vaccination par âge en fonction de la spécialité	112
3.2	Connaissances et pratiques	113
	Discussion	116
1	Les limites de l'étude.....	116
1.1	La diffusion	116
1.2	Le questionnaire	119
1.3	La population étudiée	120

2	L'analyse des résultats	122
3	Ouvertures.....	125
	Conclusion.....	127
	Liste des tables.....	129
	Liste des figures	130
	Bibliographie.....	134
	Annexe : QUESTIONNAIRE	141

Introduction

En 2013, Le Haut Conseil de la santé publique donne l'autorisation de mise sur le marché du vaccin 4CMenB (BEXSERO®). L'enquête nationale réalisée par InfoVac-France en 2014 s'intitulant « Introduction d'une vaccination contre le méningocoque B (Bexsero®) en France : perception et expérience des médecins quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché » rapportait alors que 91% des médecins interrogés étaient en faveur de son introduction dans le calendrier vaccinal. Elle n'était alors que peu proposée et ce principalement du fait de l'absence de remboursement.[1]

Nous avons également observé que le nombre de boîtes de vaccin remboursées et dispensées par les pharmacies de ville bondi en 6 ans. Il était de 14 931 unités en 2014 contre 146 908 unités en 2019 et 192 069 en 2020.[2]

Après 8 ans d'utilisation de ce vaccin, comment les connaissances et pratiques des médecins ont-t-elles évoluées ?

1.1 Définition

La vaccination correspond au processus visant à stimuler des réponses immunitaires adaptatives protégeant contre des micro-organismes en exposant le patient à des formes non pathogènes ou à des composants de ces micro-organismes. La vaccination peut être prophylactique ou thérapeutique selon le type de mécanismes immunitaires qu'elle met en jeu.[3]

1.2 Historique : de la variolisation à la vaccination

Les historiens estiment l'apparition de la variole dans une des régions de l'Afrique du Nord-est, de la Chine ou de la vallée de l'Indus (actuel Pakistan et ses alentours) postérieure à 10 000 avant notre ère. Tous les continents ont été touchés et il n'y a jamais eu de traitement spécifique de la variole.

Le premier effort de lutte médicale fût la variolisation. Il s'agit d'une inoculation volontaire du virus de la variole à un sujet sain sensible, dans le but de stimuler une immunité grâce à une infection moins grave que celle transmise par voie aérienne.[4]

La variolisation est un procédé alors très répandu et le seul moyen de prévenir la maladie chez les jeunes enfants. La technique était , tout de même, très risquée car les sujets pouvaient contracter des formes sévères, décéder et surtout transmettre la maladie par voies aériennes. Progressivement une technique de variolisation artificielle s'est développée. Le principe était de prélever de la lymphe varioleuse à partir des pustules d'un infecté pour la transmettre à des enfants et jeunes adultes afin de les immuniser. Ce procédé était pratiqué par la communauté grecque à Constantinople au XVIIIème siècle. C'est l'épouse d'un ambassadeur anglais à Constantinople, Lady Mary Worthley Montagu (Figure 1) qui introduit le début de la variolisation dans le monde occidental en 1721. Elle se déplaçait seule dans la ville et y observait les coutumes locales et fut témoin d'inoculations. Puis les racontait ensuite dans ses lettres destinées à sa famille et ses amis : « *La variole, ce n'est rien à Constantinople* » [5].



Figure 1: Portrait de Lady Mary Wortley Montagu (d'après[6])

A son retour en Angleterre, elle fit le récit de ses découvertes à la cour du roi Georges 1er. Le collège des médecins de la cour préconisait de l'expérimenter d'abord sur des détenus de la prison de Newgate, où s'entassaient les grands criminels. Le marché suivant leur était proposé : s'ils survivaient à l'expérimentation, ils seraient libres. À la suite du succès de la technique, d'autres tests furent réalisés sur des enfants nécessiteux d'une paroisse de la capitale, là encore, une réussite. Les deux petites filles du roi Georges 1er, Amelia et Carolina âgées de 11 et 9 ans furent les suivantes. C'est à ce moment que la variolisation fût introduite en Europe occidentale en tant qu'acte médical préventif et se répandit sur le continent. La technique était efficace mais restait très dangereuse car elle entraînait la mort d'au moins un variolisé sur cinquante pour diminuer à un sur 600 à la fin du XVIII^e siècle.[5]

Mais ce n'est qu'en 1796 que le médecin anglais Edward Jenner constata qu'une maladie touchant le bétail pouvait se transmettre à l'homme : la vaccine.

Autrement appelée cow pox, elle était similaire à la variole mais ne se manifestait uniquement par des lésions cutanées bénignes. Cette dernière se propageant alors inexorablement en Europe, il montra une immunisation efficace de l'enfant James Phipps : il prélevât et lui inoculât par de petites incisions le pus soustrait d'une pustule des mains d'une fermière, Sarah Nelmes, alors atteinte de la vaccine. Un mois plus tard, il pratiqua une variolisation sur le jeune James Phipps qui n'eut aucune réaction, il était donc immunisé.[5]

La vaccination pris alors le pas sur la variolisation au niveau mondial en seulement quelques années[4], mais ce n'est qu'avec Louis Pasteur dans les années 1880 que la vaccination prendra l'ampleur que l'on connaît aujourd'hui.

Enfin, Louis Pasteur né le 27 décembre 1822 fait son entrée dans l'histoire. Sorti Chimiste de l'Ecole Normale Supérieure, il dévoue sa vie à des domaines tels que la biologie, l'agriculture, la médecine ou encore l'hygiène. Sa vie se partage en trois grandes périodes, la première allant de 1847 à 1862 est centrée sur l'étude de la dissémination moléculaire. La deuxième période, entre 1862 et 1877, est marquée par le dépôt du brevet de la pasteurisation. Et enfin la troisième période entre 1877 et 1887 est soulignée par la première vaccination anti rabique chez l'homme [7]

C'est en 1877, lorsqu'il s'intéressa aux maladies infectieuses, qu'il mettra en évidence le staphylocoque, le streptocoque et le pneumocoque. Sur le même principe que la méthode d'Edward Jenner, il utilisera les agents infectieux atténués pour prévenir un grand nombre de maladies comme le choléra des poules en 1878, le charbon en 1881 ou le rouget du porc. Aidé d'Emile Roux, infectiologue et Edmond Nocard, infectiologue animal, il met en évidence l'atténuation de la virulence des bactéries lorsqu'elles sont cultivées en étant exposées à l'oxygène de l'air.[7].

Louis Pasteur s'orienta ensuite vers le virus de la rage. Cette maladie très visible chez les animaux n'entraînait pas beaucoup de décès (environ une centaine par an) mais générait beaucoup de peur et d'angoisse à l'époque. Les chiens infectés avaient comme caractéristique une agressivité associée à une hypersialorrhée. Le seul traitement était la cautérisation des tissus autour de la plaie. Cette solution s'avérait complexe selon la localisation de la morsure (visage, gros vaisseaux, organes fragiles tels que les yeux ou l'appareil génital, par exemple).

Son expérience consistait à inoculer à un lapin le virus rabique, par injection intrathécale, à proximité du cerveau, puis de le transmettre de lapins en lapins pour stabiliser le virus. L'idée lui vint de faire sécher les moelles épinières de lapins rabiques dans des bocaux au contact de l'action de l'air, dans un environnement privé d'humidité. La virulence s'atténua progressivement jusqu'à s'éteindre (Figure 2).



Figure 2 : Flacon avec moelle épinière de lapin suspendue au-dessus de morceaux de potasse

Par cette méthode, il obtenu avec succès une vaccination prophylactique des chiens. Ce n'est que le 6 juillet 1885 qu'il pût enfin tester en catimini son traitement sur l'homme ; le jeune Joseph Meister se présenta à lui avec quatorze morsures d'un chien probablement enragé. Il reçut treize injections en dix jours de moelles rabiques de moins en moins atténuées, ce qui lui permettra de survivre à ses blessures. Joseph Meister devint alors le premier être humain vacciné. Ce n'est que deux mois plus tard que Louis Pasteur réitéra son expérimentation de façon plus officielle sur Jean-Baptiste Jupille mordu profondément par un chien enragé en protégeant ses amis bergers. Louis Pasteur s'empressa de faire connaitre au monde entier son succès. L'affluence de patients mordus venant de France et de l'étranger incita Louis Pasteur à créer un institut dédié à la vaccination antirabique. Ce centre d'enseignement et de recherche est inauguré trois ans plus tard, et s'appellera l'Institut Pasteur.

Par ses applications de prévention par l'asepsie, de prophylaxie par immunisation et d'étude des agents microbiens, Louis Pasteur fonda l'immunologie.[7][8]

Le calendrier vaccinal en France

Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos sont devenus obligatoires respectivement en 1938 et en 1940. Depuis 1964, le vaccin contre la poliomyélite est devenu obligatoire, et jusqu'en 2018, aucune modification de l'obligation de la vaccination en population générale n'a été faite. L'efficacité de la vaccination pour ces trois maladies ne fait pas de doute. On note également une baisse de l'incidence des autres maladies bénéficiant d'un vaccin mais moins importante ; nous pouvons supposer que les médecins de famille proposaient très fréquemment les vaccins protégeant contre les onze maladies aujourd'hui obligatoires. Néanmoins, la couverture vaccinale restait insuffisante, une concertation citoyenne a été organisée en 2016 [9]. Depuis le 1^{er} janvier 2018, la loi comprenant l'article L3111-2 du code de la santé publique stipule que « les vaccinations suivantes sont obligatoires,(...) dans des conditions d'âge déterminées par décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Haute Autorité de santé :

- 1) Antidiphtérique ;
- 2) Antitétanique ;
- 3) Antipoliomyélitique ;
- 4) Contre la coqueluche ;
- 5) Contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b ;
- 6) Contre l'hépatite B ;
- 7) Contre les infections invasives à pneumocoque ;

8) Contre la méningite à méningocoque C ;

9) Contre la rougeole ;

10) Contre les oreillons ;

11) Contre la rubéole. » [10]

1.1 Les différentes maladies bénéficiant de vaccins obligatoires

1.1.1 La diphtérie

Maladie due à *Corynebacterium Diphtheriae*, affectant les voies respiratoires supérieures, c'est une infection à transmission aérienne. La vaccination est obligatoire au service militaire à partir du 21 décembre 1931 et étendue à toute la population au 25 juin 1938. La campagne de vaccination fut commencée en 1942, puis généralisée en 1945 en France. C'est une maladie à déclaration obligatoire. (Figure 3) [11] [12] [13]

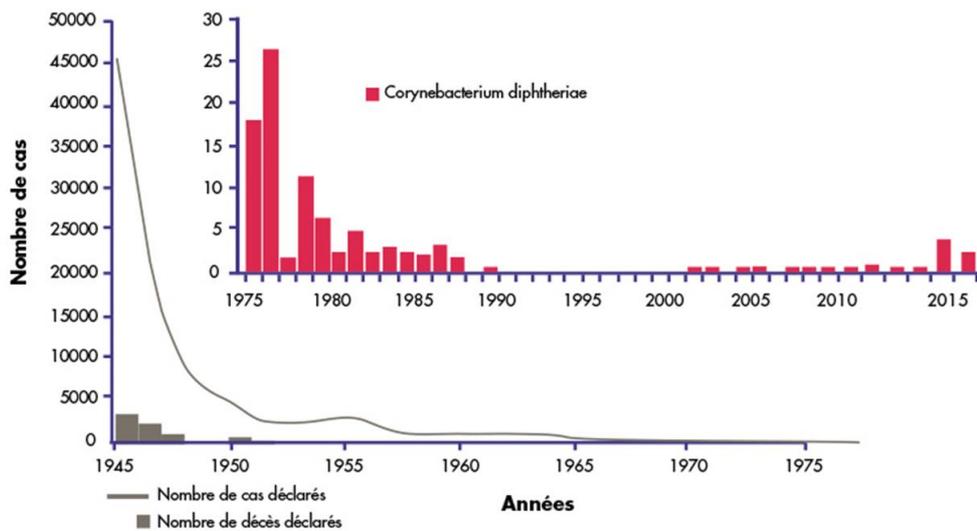


Figure 3 : Diphtérie: Nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 2016 (d'après [12])

1.1.2 Le tétanos

Cette maladie est due à une toxine produite par la bactérie *Clostridium Tetani*, ordinairement présente dans la terre. La contamination se fait lorsqu'une effraction cutanée permet à la bactérie de s'infiltrer dans l'organisme. Les symptômes se caractérisent par des contractions musculaires généralisées.

La vaccination est obligatoire depuis le 24 novembre 1940 pour les enfants de moins de 18 mois. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France.(Figure 4)

[11][14][15]

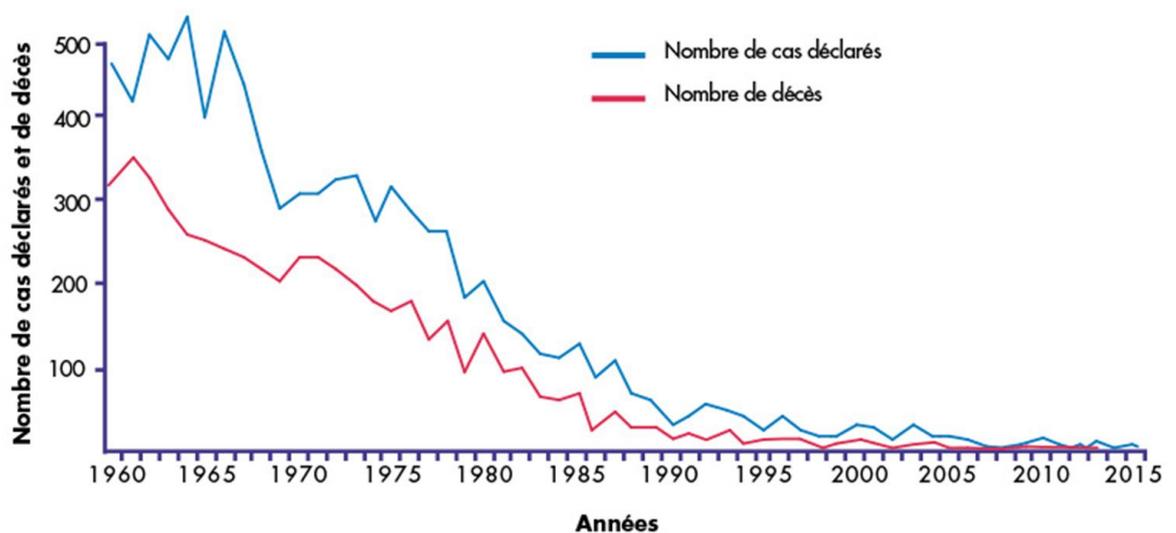


Figure 4 : Tétanos : nombre de cas annuels et mortalité, en France, de 1960 à 2015(d'après [15])

1.1.3 La poliomyélite

Il existe trois sérotypes de poliovirus (famille des Entérovirus) responsables de la maladie. Le réservoir est humain, constitué par les personnes asymptomatiques. Le mécanisme de transmission se fait soit directement par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées, soit indirectement par ingestion de produits souillés. Le virus nu pouvant résister plusieurs semaines dans le milieu extérieur. Le plus souvent asymptomatique (75% des cas), la poliomyélite peut se caractériser par un syndrome grippal et atteint parfois la moelle épinière pouvant induire une paralysie d'extension variable et donc un handicap lourd. [16]

La vaccination est obligatoire depuis juillet 1964. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France.(Figure 5) [11] [17] [18]

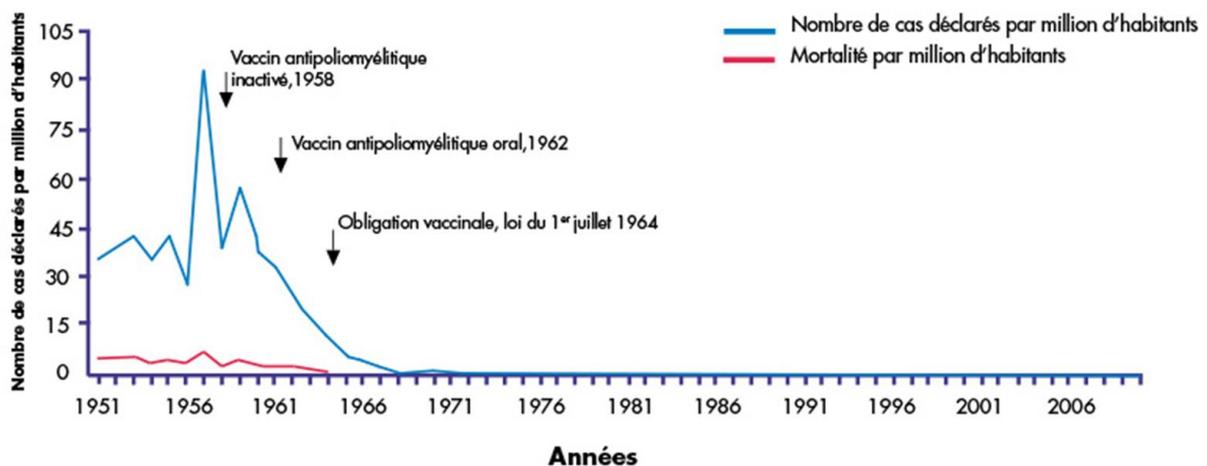


Figure 5 : Poliomyélite aiguë: nombre de cas déclarés et mortalité, en France, de 1951 à 2010 (d'après [18])

1.1.4 La coqueluche

Maladie respiratoire due à la bactérie *Bordetella pertussis*, c'est une infection à transmission aérienne entraînant des quintes de toux hypoxémiantes (asphyxies, apnée et bradycardies) mal tolérées. Mise en œuvre de la vaccination généralisée en 1966, recommandée en 2006, et, est obligatoire depuis 2018 dès l'âge de 2 mois (Figure 6). [19]

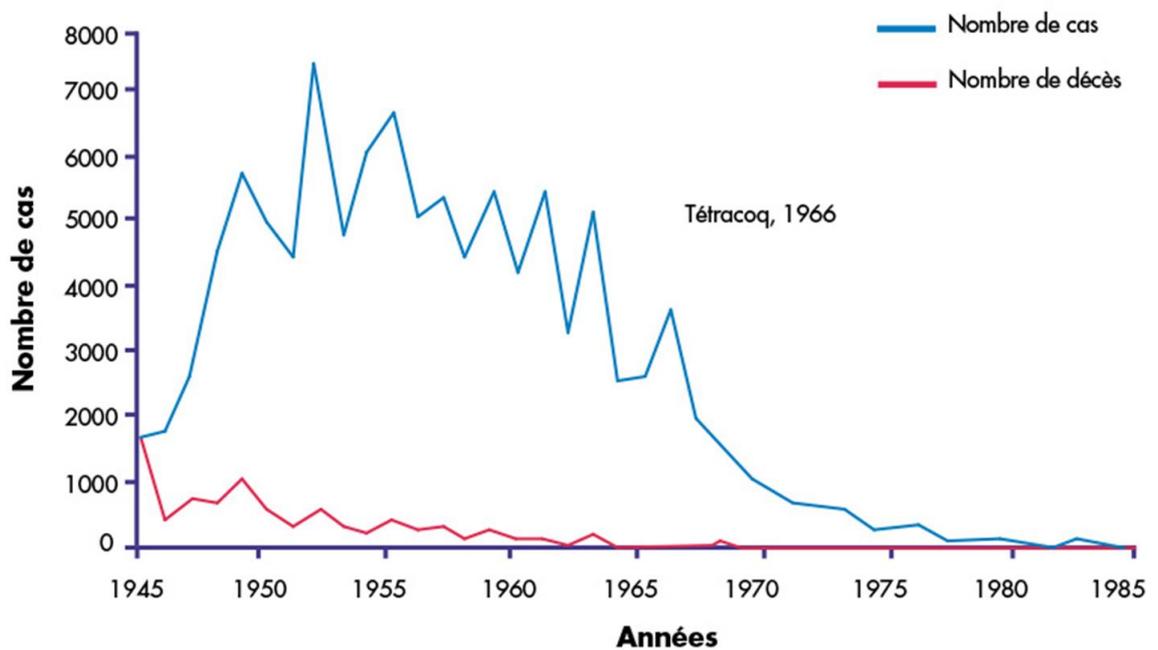


Figure 6 : Coqueluche : nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 1986

1.1.5 L'Haemophilus influenzae B

Les infections due à la bactérie « Hib » provoquent une maladie à transmission aérienne. Cette bactérie est responsable d'infections ORL (otites moyennes aiguës, sinusites) et d'infections plus graves (méningites, épiglottites et infections respiratoires). La vaccination a commencé à partir de 1992 et est obligatoire à partir de 2018 pour les plus de 2 mois. (Figure 7) [20]

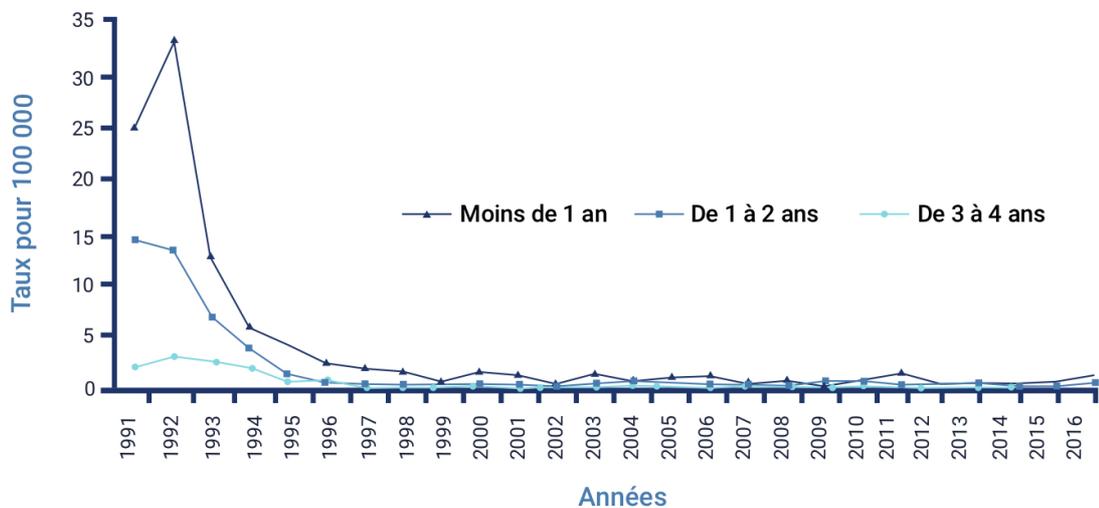


Figure 7: Méningite à Haemophilus influenzae b : Nombre de cas chez les enfants de moins de 5ans en France, de 1991 à 2016

1.1.6 L'hépatite B

C'est une maladie hépatique provoquée par le virus de l'hépatite B de la famille des Hepadnaviridae, se transmettant par voie parentérale via le sang et autres fluides corporels (sperme et sécrétions vaginales), ainsi que par transmission materno-foetale. Les symptômes se caractérisent par un syndrome fébrile clinique et une cytolysse hépatique biologique pouvant être associée à un ictère et une décoloration des selles. La vaccination est recommandée à partir de décembre 1993, puis obligatoire à partir de 2018. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France à sa phase aiguë (Figure 8) [11][21]

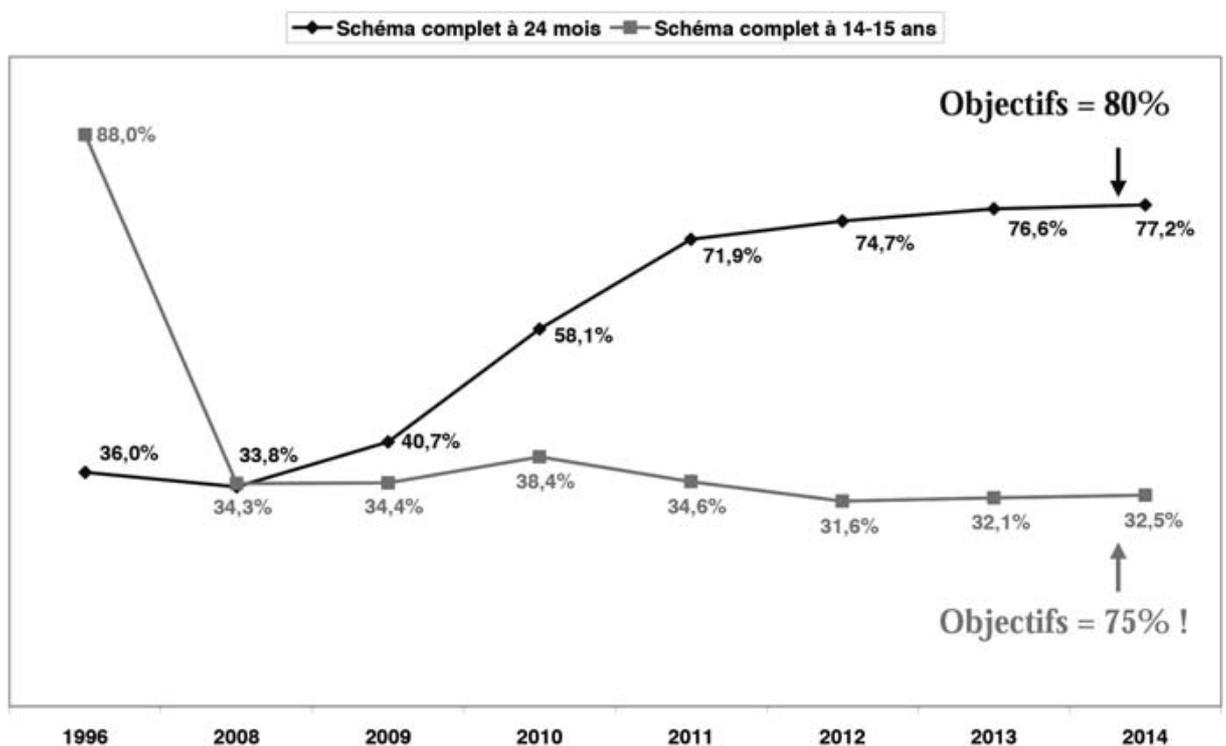


Figure 8: Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma complet) chez les adolescents de 14- 15 ans et les nourrissons à 24 mois [22]

1.1.7 Les infections à pneumocoques

Le pneumocoque (*Streptococcus Pneumoniae*) est une bactérie qui provoque des maladies à transmission aérienne responsables d'otites, sinusites, pneumonies ainsi que des septicémies et méningites. La vaccination est recommandée à partir du 8 mars 2002 chez les populations à risque et étendue à tous les enfants à partir du 19 mai 2006, et enfin, obligatoire à partir de 2018 pour les enfants de plus de 2 mois.(Figure 9) [23][24]

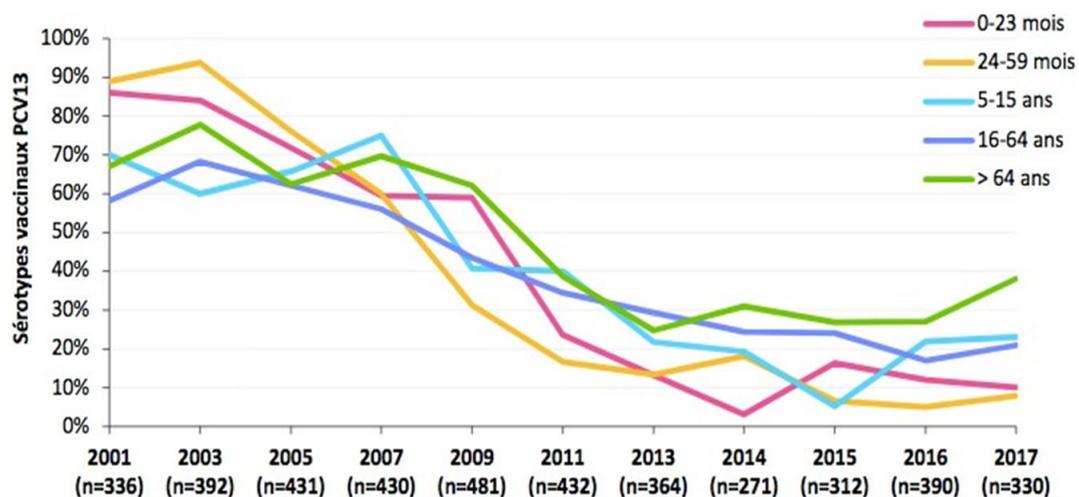


Figure 9: Evolution de la couverture sérotypique du PCV13 dans les méningites entre 2001 et 2017[23]

1.1.8 Les infections à méningocoque C

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) de type C est une bactérie à transmission aérienne provoquant septicémies et méningites dans de rares cas. On estime 5 à 10% de la population porteurs sains. La vaccination contre le méningocoque C est recommandée depuis juin 2009 chez les enfants de 12 à 24 mois et étendue jusqu'à 24 ans. Elle est obligatoire en France depuis 2018. C'est une maladie à déclaration obligatoire. (Figure 10) [11] [25]

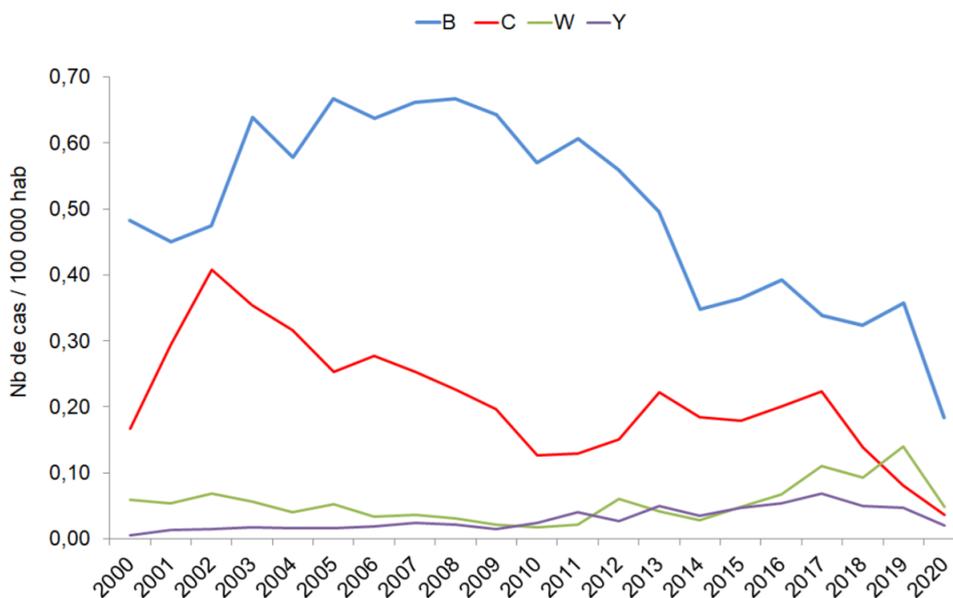


Figure 10: Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019[26]

1.1.9 La rougeole

Cette maladie est provoquée par le virus (à ARN) de la rougeole du genre Morbillivirus de la famille des virus Paramyxoviridae. Il est à transmission aérienne strictement interhumaine et très contagieuse. Elle provoque une atteinte ORL marquée avec des complications possibles telles que des laryngites, otites, pneumonies et des encéphalites pouvant engendrer des séquelles plus ou moins importantes. La vaccination est recommandée depuis 1983 et est obligatoire depuis 2018 en France avant l'âge de 18 mois. C'est une maladie à déclaration obligatoire(Figure 11) [11][27][28]

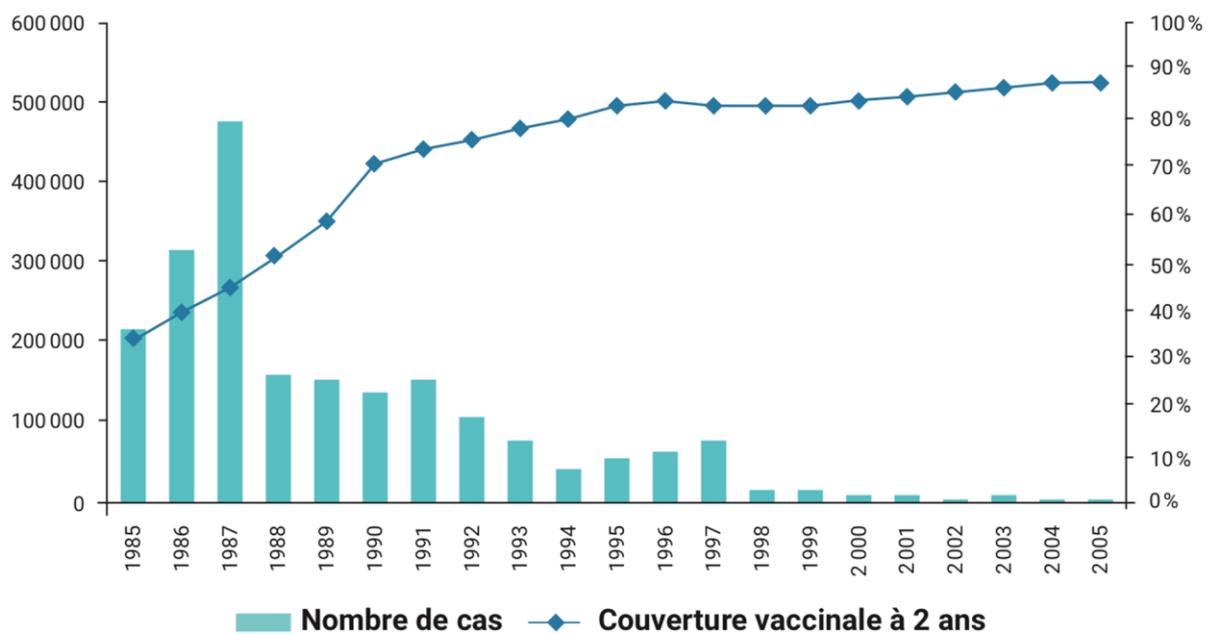


Figure 11: Evolution de l'incidence et de la couverture vaccinale contre la rougeole (1dose à 2 ans) en France, de 1985 à 2005[27]

1.1.10 La rubéole

C'est une maladie infectieuse transmise par voie aérienne via un virus de la famille des Togavirus. La forme redoutée est la rubéole congénitale, elle se déclare lors d'un contact avec une femme enceinte provoquant de nombreuses malformations ou la mort fœtale. Elle reste bénigne et asymptomatique dans la moitié des cas. La vaccination est recommandée depuis 1986 et est obligatoire depuis 2018 en France avant l'âge de 18 mois. C'est une maladie à déclaration obligatoire.(Figure 12)[11] [29]

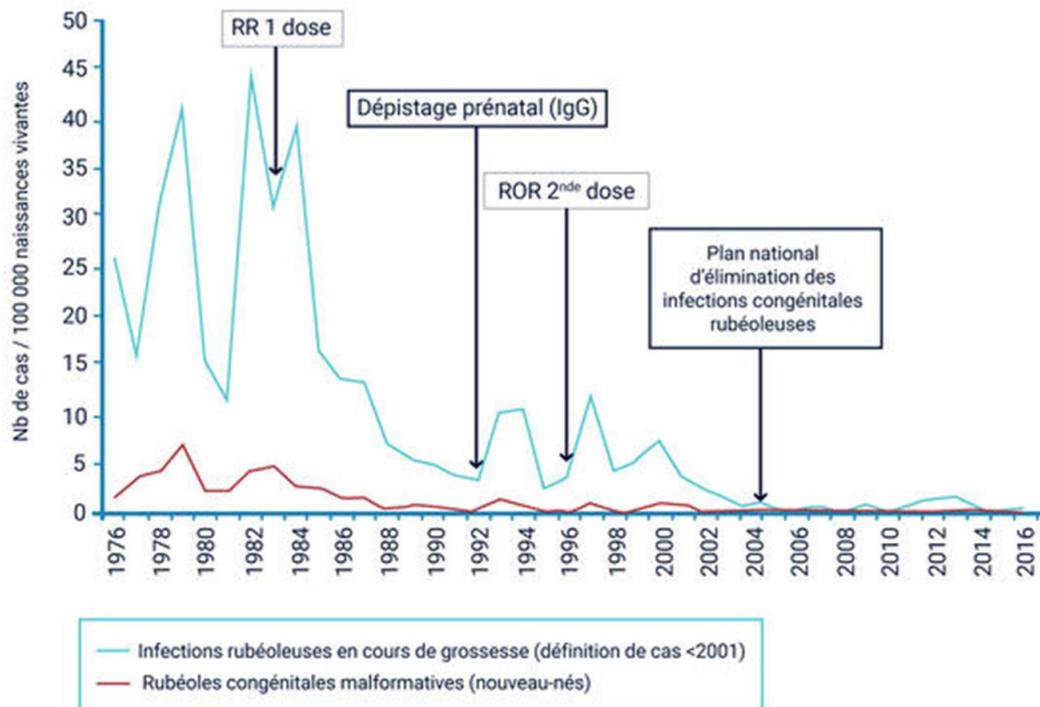


Figure 12: Evolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes- France métropolitaine, 1976-2016[29]

1.1.11 Les oreillons

Maladie infectieuse à transmission aérienne directe due à un Paramyxovirus, elle est asymptomatique dans 10 à 20% des cas. Elle provoque le plus fréquemment une parotidite unilatérale ou bilatérale, généralement fébrile mais également des orchites. La vaccination est recommandée depuis 1986 et est obligatoire depuis 2018 avant l'âge de 18 mois. (Figure 13)[30]

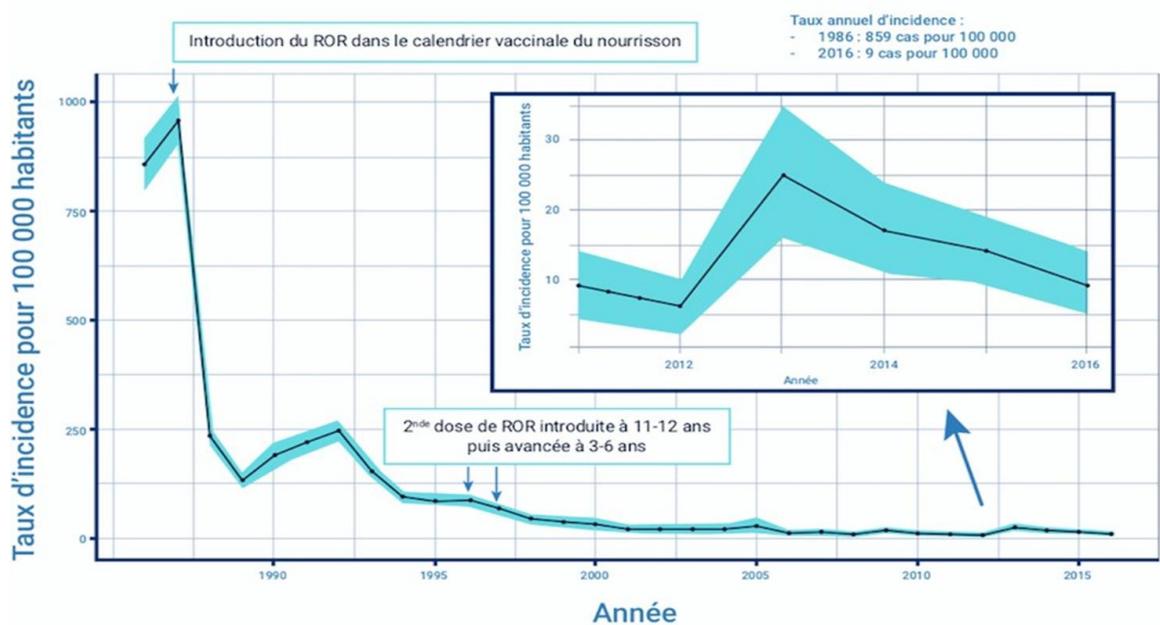


Figure 13: Evolution de l'incidence annuelle des oreillons, en France, de 1985 à 2016[30]

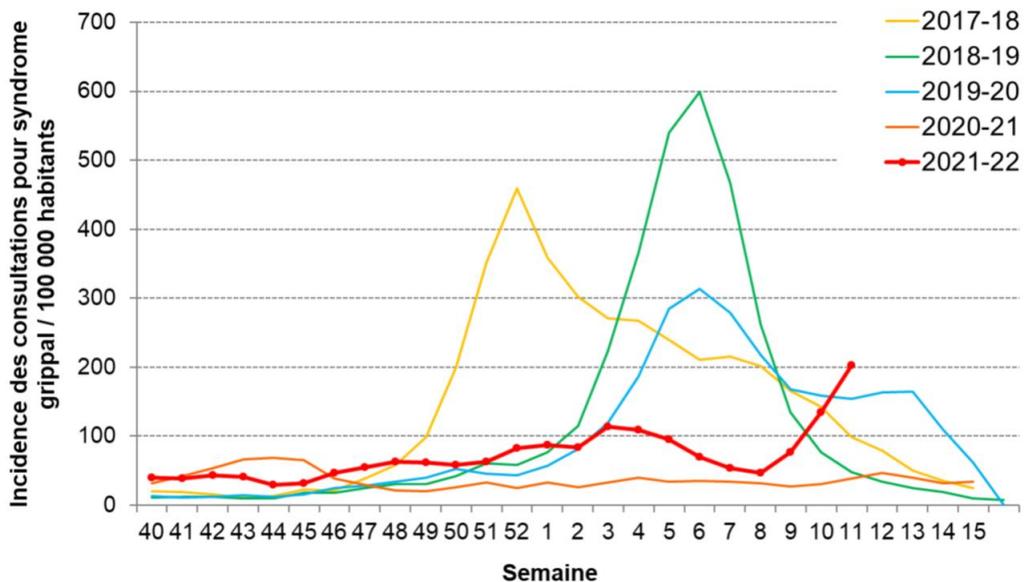
1.1.12 Evolution de la couverture vaccinale

Les données avant l'obligation vaccinale montraient une couverture de la troisième dose du vaccin hexavalent (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae de type b et hépatite B) de 84,1% en 2017 contre 90,5% en 2019. La couverture de la troisième dose du vaccin contre le pneumocoque est passée de 89,3% en 2017 à 91% en 2019 pour les mêmes enfants nés au premier trimestre de l'année. Celle de la première dose du vaccin contre le méningocoque C est passée de 35,5% en 2017 à 88% en 2020. La couverture de deux doses du vaccin ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) est passée de 81,6% en 2016 à 84% en 2018. [31]

1.2 Les différents vaccins non obligatoires

1.2.1 La grippe saisonnière

Maladie saisonnière à transmission aérienne par le myxovirus influenzae. Elle provoque un syndrome grippal le plus souvent marqué avec une fièvre et une asthénie importante. La campagne de vaccination est habituellement prévue d'octobre à janvier. (Figure 14)[32] [33]



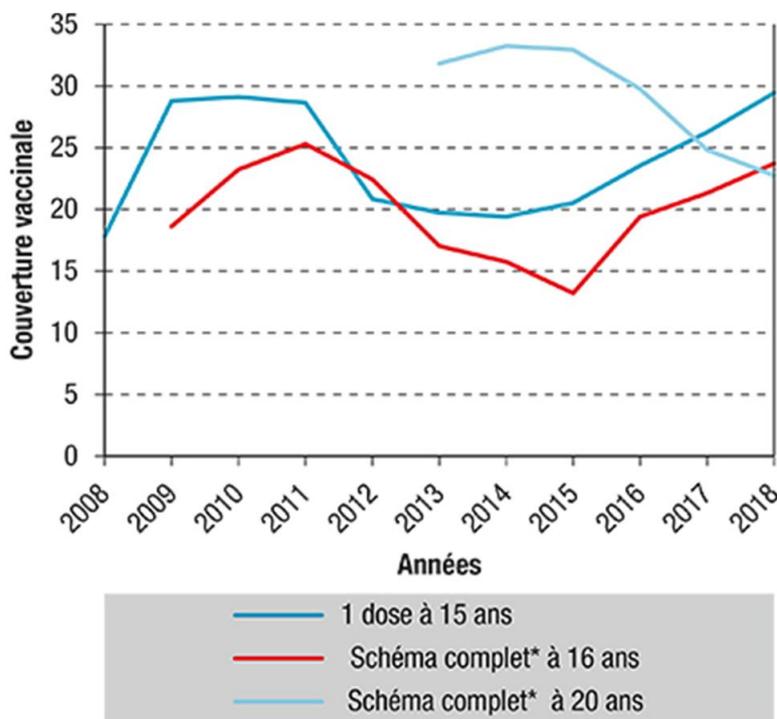
Source: Réseau Sentinelles

Figure 14: Taux de consultations pour syndrome grippal pour 100 000 habitants en métropole des saisons 2017-18 à 2021[32]

1.2.2 Les infections par papillomavirus humains

Maladie sexuellement transmissible par transmission contact du papillomavirus humain. Il existe environ deux cents types différents parmi lesquels une quarantaine ont un tropisme génital et une vingtaine sont à haut risque oncogène. Les type 16 et 18 à caractères hautement oncogènes sont les plus fréquemment retrouvés causant 70% des cancers du col de l'utérus et 80% des cancers de l'anus.

La vaccination est recommandée chez les filles de 11 à 19 ans depuis 2007 avec un élargissement à tous les garçons depuis décembre 2019.[34][35] (Figure 15)



* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.
Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Figure 15: : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018[36]

1.2.3 La tuberculose

Maladie à transmission aérienne due à des mycobactéries du complexe Tuberculosis (*Mycobacterium Tuberculosis* ou *M. bovis* et *M. africanum*), elle provoque une atteinte des poumons essentiellement mais, peut aussi atteindre d'autres organes comme le rein, le cerveau, les os ou les ganglions. Le vaccin vivant atténué est utilisé depuis 1921. Il est recommandé à l'âge de 2 mois chez les enfants présentant un risque élevé de tuberculose (antécédent familial de tuberculose, résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte, provenant d'un pays à forte endémie tuberculeuse entre autres.). C'est une maladie à déclaration obligatoire en France.[11][37][38][39][40]

1.2.4 Le SARS COV-2

Il s'agit d'un coronavirus à ARN enveloppés fragile provoquant une maladie respiratoire émergente apparue en Chine fin 2019. La pandémie mondiale de SARS-COV 2 baptisée la COVID-19 a mis le monde entier à l'arrêt début 2020. Les scientifiques du monde entier se sont tournés vers ce virus émergeant se transmettant par voie aérienne pour trouver un vaccin. Dans cette entreprise, l'équipe Américaine du laboratoire PFIZER mis au point un nouveau type de vaccin dit à ARN messenger qui est à ce jour le plus utilisé en France. Les études préliminaires, et en cours, montrent une très bonne efficacité de celui-ci et recommandent la vaccination de toute la population à partir de l'âge de 5 ans. D'autres vaccins plus « classiques » à vecteur viral sont également mis sur le marché avec une bonne efficacité. En France, plus de 28 millions de cas ont été

détectés et entre mars 2020 et mai 2022 plus de 145 000 décès liés à la Covid-19 ont été recensés. A ce jour, la pandémie sévit encore lors de l'écriture de ce travail.[41] [42] [43]

1.2.5 L'hépatite A

Cette maladie du foie est provoquée par le virus de l'hépatite A se transmettant par voie féco-orale ou alimentaire. Il existe des recommandations vaccinales spécifiques en France dirigées vers les personnes à risques, les cas contacts et certains professionnels. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France à sa phase aigüe.[11] [44]

1.2.6 La rage

C'est une maladie virale transmise par la morsure d'un animal enragé qui lorsqu'elle est déclarée est systématiquement mortelle. L'incubation de trois mois permet de mettre en place un traitement avant que la maladie ne se déclare. Le vaccin antirabique et le sérum antirabique sont les deux seuls moyens de lutte contre la rage humaine. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France. [11] [45]

1.2.7 La gastro-entérite à Rotavirus

Cette maladie intestinale est provoquée par un rotavirus se transmettant via les mains souillées et touchant essentiellement le petit enfant. Deux vaccins oraux sont disponibles, le Rotarix® avec deux doses à quatre semaines d'intervalle avant l'âge de 24 semaines. Et le Rotateq® avec trois doses à quatre semaines d'intervalles

avant l'âge de 20-22 semaines. L'effet indésirable redouté est l'invagination intestinale, heureusement rare. [46] [47]

1.2.8 La fièvre jaune

Cette maladie virale est causée par un arbovirus de la famille des Flaviviridae se transmettant par les piqûres de moustiques infectés de *Aedes* ou *Haemagogus*. La vaccination est indispensable lors d'un séjour dans une zone endémique (régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud). [48]

1.2.9 Leptospirose

Cette maladie est due à des bactéries du genre *Leptospira* se transmettant de l'animal à l'homme de façon indirecte par les eaux souillées par des rongeurs (principalement les rats). La vaccination est recommandée en prophylaxie en cas de contact avec les environnements contaminés. [49]

1.2.10 Fièvre typhoïde

C'est une maladie d'origine digestive provoquée par des salmonelles dites majeures : *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A* et *B*. La vaccination est obligatoire pour les militaires servant outre-mer ou en opération extérieure. Elle est recommandée pour les voyageurs séjournant dans les pays où l'hygiène est précaire.[50]

1.2.11 Le Virus Zona Varicelle

La varicelle est une maladie infantile éruptive à transmission par contact par le virus VZV (Virus Zona Varicelle). Le plus souvent bénigne, elle peut se réactiver plus tard sous forme de zona. Il n'y a pas de recommandation générale pour la varicelle, mais le vaccin visant le zona est recommandé chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus.[51]

1.2.12 L'encéphalite à tique

C'est une maladie saisonnière du printemps à l'automne provoquant des méningo-encéphalites et se transmettant par la morsure de tiques. La vaccination est recommandée pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie. Il s'agit depuis le 2 juin 2020 d'une maladie à déclaration obligatoire.[11] [52]

1.2.13 Les méningocoques A, B, Y, et W

La vaccination contre le méningocoque B est recommandée depuis 2021 en France pour les nourrissons en plus des personnes à risque. Il existe deux vaccins ayant l'AMM à ce jour. Le Bexsero® (4CmenB) et le Trumenba®, ce dernier étant réservé aux plus de 10 ans.

La vaccination par le vaccin conjugué ACYW est recommandée lors de voyage en pays d'endémie, et lors de pèlerinages à la Mecque, qui présentent d'ailleurs une obligation vaccinale. Les sociétés savantes tel que InfoVac-France proposent que ce

vaccin soit préconisé aux adolescents, du fait de l'émergence du séro groupe W en France, à la place du vaccin monovalent C.

Ce sont des maladies à déclaration obligatoire en France.[11] [53] [54] [55]

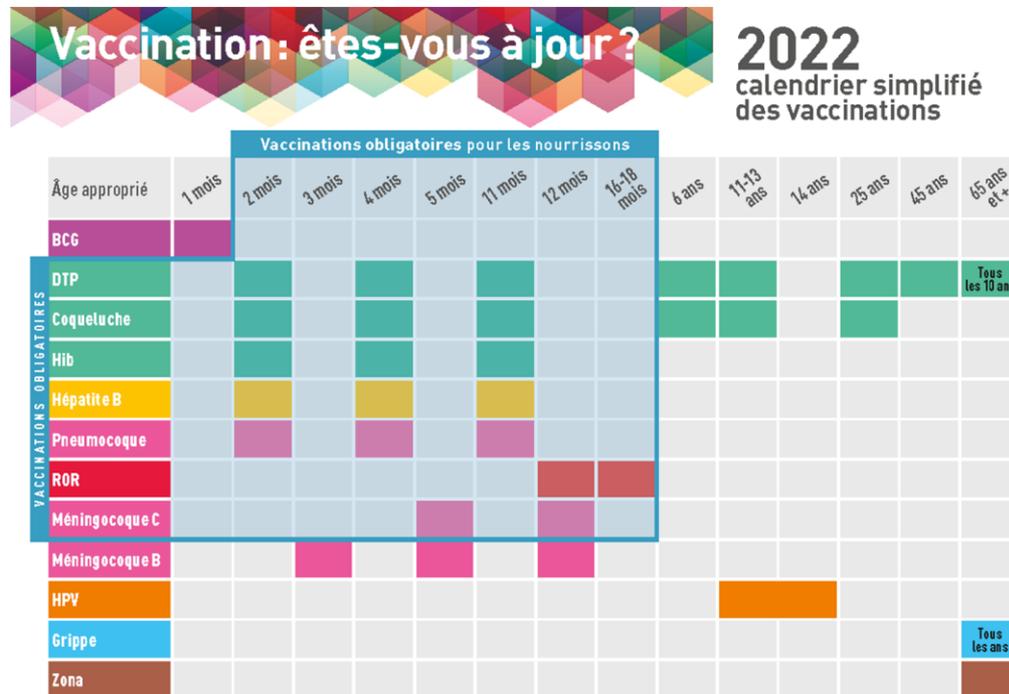


Figure 16: Calendrier simplifié des vaccinations 2022 [56]

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au vaccin contre le méningocoque B, le BEXSERO®. Les recommandations ayant évolué en 2022, entre autres à cause de la pandémie de SARS-COV 2, elles restent encore différentes par rapport aux autres pays. La vaccination est maintenant recommandée à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à 2 ans selon le protocole d'injection à 3, 5 et 12 mois. Le remboursement à 65% par la sécurité sociale est acté le 29 avril 2022. [57] [58] [26]

Méningocoque :

généralités et vaccin 4CmenB

1 Généralités

1.1 Introduction

Le méningocoque ou bactérie *Neisseria meningitidis* appartient au genre *Neisseria* de la famille des *Neisseriaceae*. Le genre *Neisseria* comprend deux principales espèces pathogènes responsables de maladies, exclusivement chez l'homme : *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Neisseria meningitidis*. Les méningococcies représentent les maladies les plus graves, suscitant une mortalité importante dans tous les pays, surtout dans ceux avec un système de santé précaire.

Le genre *Neisseria* comprend également d'autres espèces généralement commensales des muqueuses de l'homme comme *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Neisseria flava* ... Ces bactéries commensales peuvent être des pathogènes opportunistes. On estime les porteurs de méningocoque asymptomatique à environ 5 à 10% de la population. Heureusement, ces portages sont rarement suivis d'une infection invasive à méningocoque. *Neisseria meningitidis*

se présente à l'examen microscopique après coloration de Gram sous la forme d'un diplocoque à gram négatif.

Il existe douze sérogroupes définis par des polysaccharides capsulaires. Parmi eux, les sérogroupes A, B, C, X, Y et W sont responsables de la majorité des infections invasives à méningocoque. En Europe et en Amérique, les sérogroupes B et C sont les plus répandus, tandis qu'en Afrique et en Asie, les sérogroupes A et C prédominent.

En 2019, selon les données du centre national de référence Français, parmi les 459 cas dont le sérotype était connu, 53 % étaient du sérotype B, 12 % du sérotype C, 21 % du sérotype W, 12 % du sérotype Y et 2 % de sérotypes rares ou non sérotypables. (Figure 17)

Les incidences en 2020 et 2021 seront probablement bouleversées, et ce dû à la pandémie de SARS-COV-2 compte tenu des mesures barrières et de protections imposées à la population.[59] [60] [61] [62] [63]

1.2 Epidémiologie actuelle

En France, il existe principalement 4 sérotypes : B (40-50%), C (20-30%), W (10-15%) et Y (10-15%). (Figure 17) Environ 500 infections invasives à méningocoque (IIM) sont répertoriées chaque année en France et causent entre 50 à 60 décès.[53] Ce taux de décès est stable depuis plusieurs années. En 2019, le taux de déclaration était de 0,69/100 000 habitants, mais après correction de la sous-déclaration, ce taux s'élevait à 0,76/100 000 habitants. (Figure 10) Cependant, avec la crise de SARS-COV 2, le taux de déclaration est en 2020 de 0,32/100 000

habitants. L'âge médian est de 22 ans. Les classes d'âges les plus affectées restent dans des proportions similaires aux années précédentes avec 4,66 cas / 100 000 habitants pour les moins d'un an, 0,97 / 100 000 habitants pour les 1-4 ans et 0,48 / 100 000 habitants pour les 15-24 ans. [64]

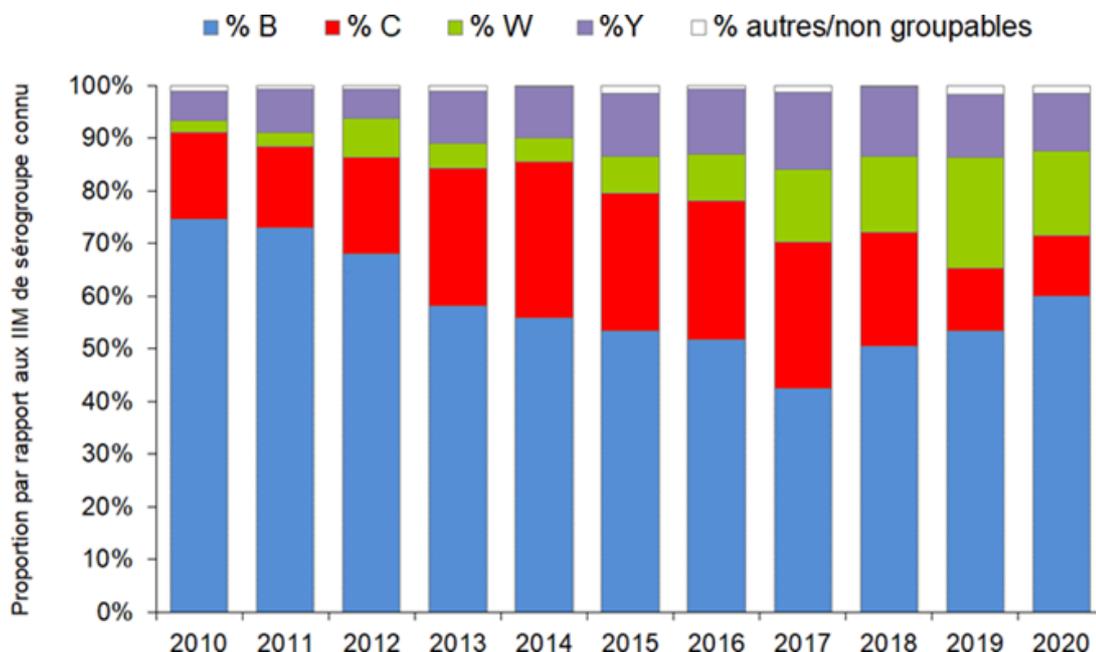


Figure 17: Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérotype, France entière, 2000-2020[64]

La proportion de cas d'IIM B reste relativement similaire en 2020, 84% pour les moins de 1 an (versus 71% en 2019), 75% de 1 à 4 ans (versus 72% en 2019), 69% de 5 à 14 ans (versus 77% en 2019), et 66% de 15 à 24 ans (versus 58% en 2019). Ces données sont à exploiter avec précaution du fait de l'isolement, la protection individuelle de la population et la surprotection des plus jeunes au cours de la pandémie de COVID-19. (Figure 18 et Figure 19)

La majorité des cas sont sporadiques et les cas secondaires à des contacts ne représentent que 1 à 2 % des cas déclarés. La répartition des cas secondaires se

fait pour 1/3 dans le milieu intrafamilial, 1/3 dans le milieu scolaire et le dernier 1/3 dans des contextes divers (EHPAD, Groupes d'amis, soirées/fêtes, etc.)

Le sérotype B est prédominant sur le territoire français, il représente 60% des souches responsables d'IIM en 2020 tout âges confondus. Sa létalité reste la plus faible des sérotypes avec 8% contre 33% pour le sérotype W et 13% pour le sérotype C.

Le sérotype W était en 2015 d'une faible proportion avec 3-5% des cas, mais depuis l'expansion d'un nouveau variant dénommé « UK-2013 » s'étant associé à un groupe de souches dites « hyper-invasives », sa létalité devient préoccupante. Son taux de mortalité global a nettement augmenté entre 2018 et 2019 (18% versus 27%). Ainsi que sa fréquence qui a doublée (de 0,19 à 0,39/100000 enfants) entre 2018 et 2019 pour la tranche d'âge de 1 à 4 ans. Devant cette tendance épidémiologique en évolution, des programmes de vaccinations sont mis en place au Royaume-Unis et aux Pays-Bas.[65] [64]

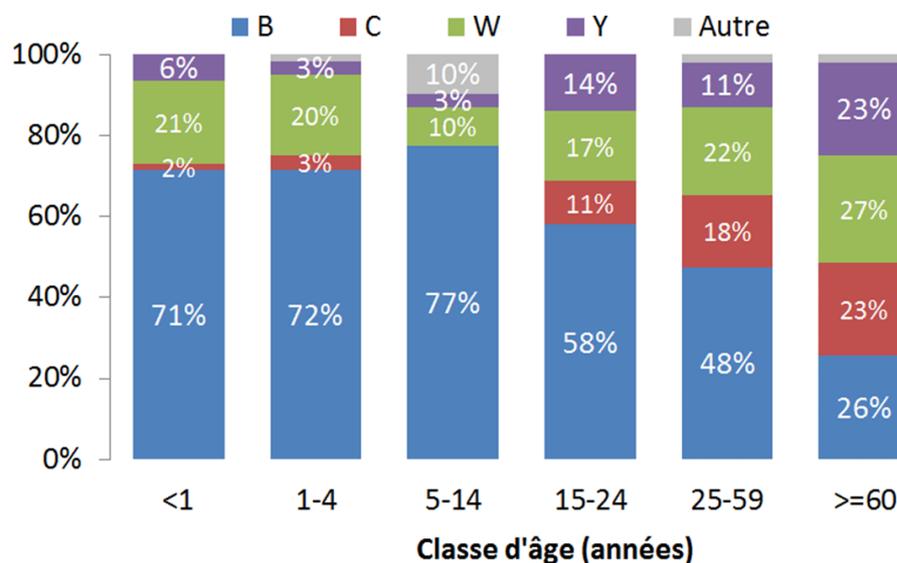


Figure 18: Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2019 [63]

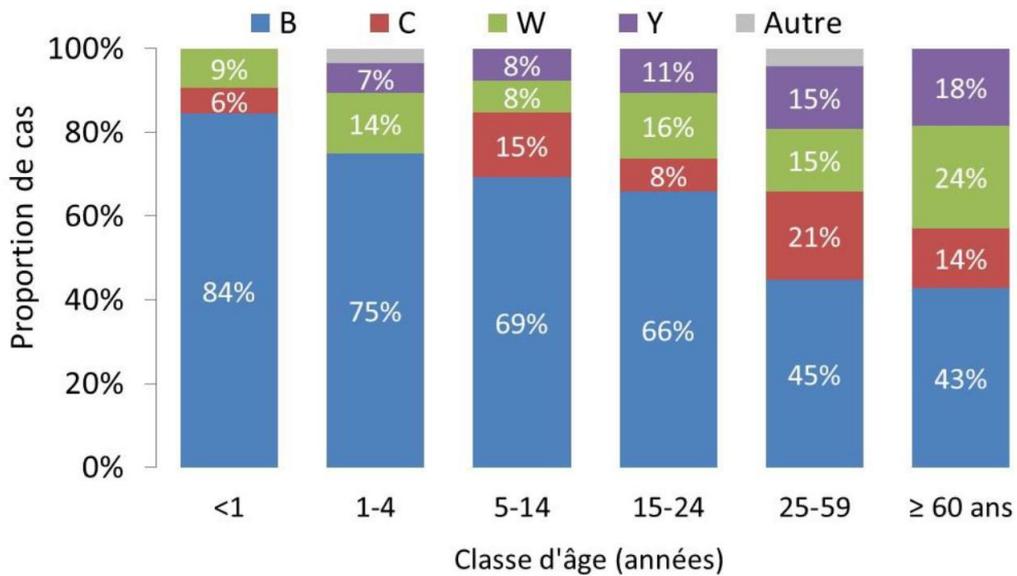


Figure 19: Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2020 [64]

La période hivernale est responsable d'un pic épidémique chaque année provoquant des cas sporadiques et de petites bouffées épidémiques dans les zones tempérées.

La zone s'étendant du Sénégal à l'Ethiopie représente la « ceinture de la méningite », elle est le siège de 90% des cas de méningites dans le monde. (Figure 20) Elle doit son nom à M. Lapeyssonnie, médecin de l'OMS qui l'a décrite en 1960. Cette zone endémique se caractérise par des pics épidémiques pouvant aller jusqu'à 1 000 cas/100 000 habitants lors de la saison sèche. La mortalité s'élève à plus de 10% et les séquelles neurologiques entre 10 et 20%. Les épidémies cessent généralement avec la saison des pluies.

Depuis 2010, l'introduction de campagnes de vaccination systématique avec le vaccin conjugué contre le méningocoque A (vaccin ACYW), l'incidence du sérotype A a diminué de 99% dans les populations vaccinées à travers le monde.[66] [67] [68]

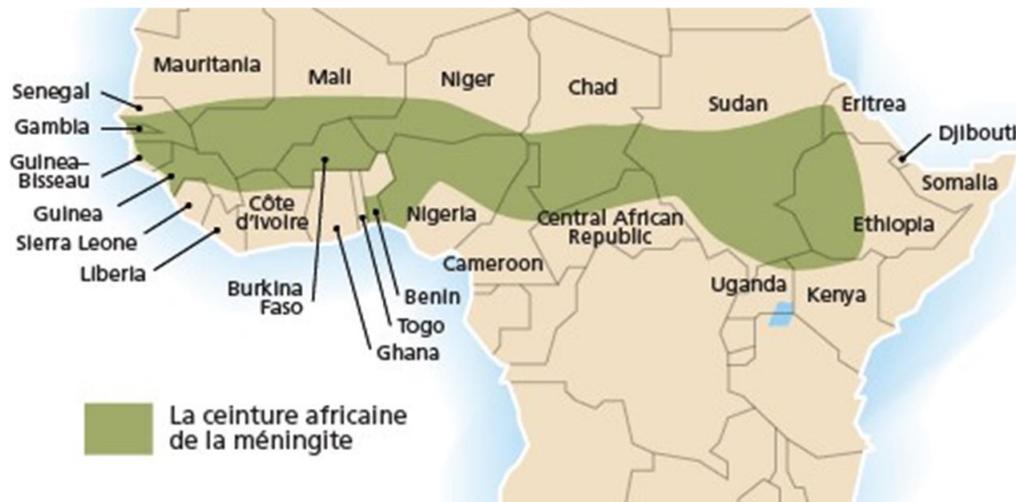


Figure 20: La ceinture de la méningite en Afrique[69]

1.3 Physiopathologie et clinique

La bactérie strictement humaine est retrouvée dans la sphère rhinopharyngée. On estime un portage rhinopharyngé chez 10% de la population, il ne conduira que très rarement à une IIM. La transmission aérienne interhumaine directe se fait par les gouttelettes de sécrétions rhinopharyngées. Le contact doit être étroit (moins d'un mètre) et prolongé (plus d'une heure). Cette durée est accessoire si le patient présente une toux et/ou des éternuements. Le temps de portage est très fluctuant d'un patient à l'autre, il peut être transitoire ou chronique. [70] A l'extérieur de l'hôte, le méningocoque ne survit que très peu de temps.

Pour des raisons encore inconnues, le méningocoque présent dans la flore commensale du rhinopharynx parvient à passer l'épithélium et rejoindre la circulation

sanguine pour se disséminer dans tout l'organisme et engendrer des infections invasives à méningocoque.

Cette colonisation vasculaire engendrant une infection invasive pourrait s'expliquer par la combinaison de trois mécanismes : une prédisposition individuelle, une souche hyper-virulente et des lésions épithéliales du nasopharynx. Les pili de la membrane bactérienne vont permettre l'adhésion à cet épithélium lésé et le traverser pour créer une bactériémie en libérant ses endotoxines. La composition de sa capsule polysaccharidique va la prévenir d'une phagocytose. Cette dissémination est responsable d'une septicémie et d'un éventuel purpura fulminans. Si la bactérie passe la barrière hémato-encéphalique, sa multiplication dans le liquide cébrospinal entraîne une méningite. (Figure 21)

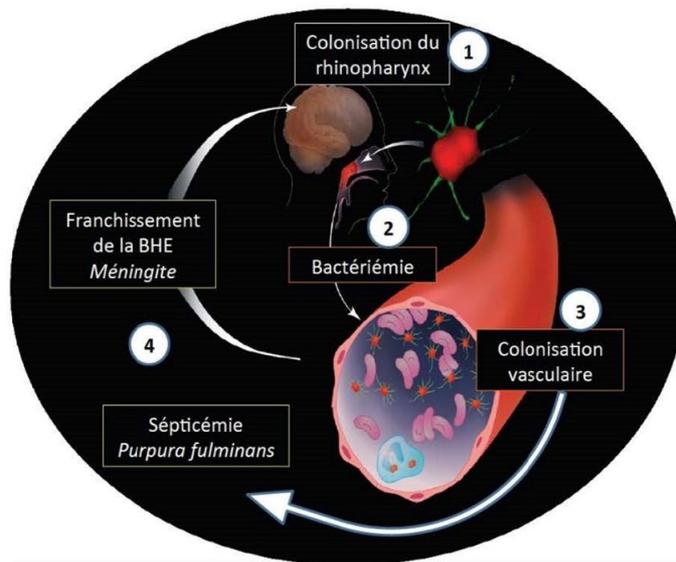


Figure 21: cycle de colonisation du méningocoque[71]

Les deux formes cliniques d'IIM sont la méningite et la méningococcémie. Cliniquement les patients présentent un syndrome méningé. Celui-ci regroupe des céphalées diffuses et violentes en casque, une phono-photophobie, des nausées, des vomissements en jet, une raideur de nuque associés à de la fièvre et des frissons. Des signes neurologiques centraux sont également potentiellement présents comme des troubles de la vigilance (avec une altération du score de Glasgow < 11), des troubles des fonctions supérieures et plus rarement des signes de focalisations neurologiques, des signes de souffrance du tronc cérébral, un état de mal convulsif et/ou une instabilité hémodynamique. Une éruption cutanée peut également apparaître sous forme de purpura extensif qui doit impérativement faire rechercher les signes d'un purpura fulminans. Ce dernier est un purpura d'origine vasculaire évoluant rapidement en quelques heures à quelques minutes, en nombre et taille avec au moins un élément ecchymotique ou nécrotique de plus de trois millimètres de diamètre. [69]

La recherche de signes de gravité doit absolument être faite le plus rapidement possible, à savoir un purpura extensif, signes de focalisation neurologique (rares en cas de méningite à méningocoque), Glasgow <11, signes de souffrance du tronc cérébral, état de mal convulsif et instabilité hémodynamique.

Les signes de Kernig et de Brudzinski peuvent accompagner la raideur de nuque. Le signe de Kernig correspond à l'impossibilité de fléchir les membres inférieurs sur le tronc à angle droit, provoquant une douleur lombaire et une flexion des genoux. Le signe de Brudzinski correspond à une flexion involontaire des membres inférieurs lors de l'antéflexion de la tête. Les réflexes tendineux et cutanés peuvent aussi être atteints, se traduisant par des réflexes ostéotendineux vifs et un

signe de Babinski. Ce dernier se présentant par une extension lente et majestueuse du gros orteil au frottement du bord externe de la plante du pied du talon vers les orteils. Il traduit une lésion siégeant sur la voie pyramidale.[72] (Figure 22)

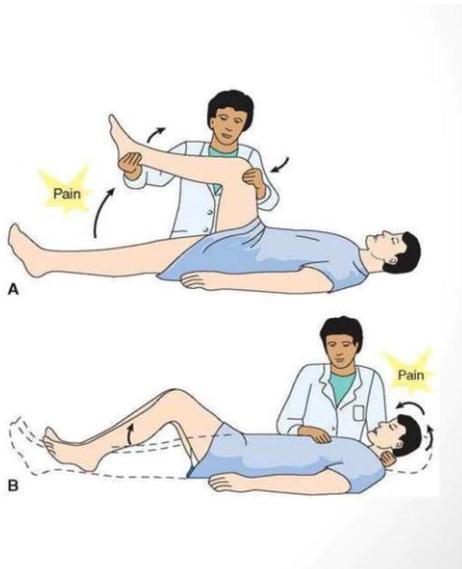


Figure 22: Signes de Kernig et de Brudzinski (d'après Google image)

Chez le nourrisson et l'enfant, les symptômes sont beaucoup moins spécifiques. Ainsi, avant 1 an, une nuque souple ne peut faire exclure une méningite. Les premiers signes de l'infection peuvent être respiratoires ou gastro-intestinaux sur un fond de fièvre. La raideur méningée étant souvent absente chez le nourrisson, il faut plutôt rechercher un bombement de la fontanelle. L'atteinte du système nerveux central peut également se manifester par des symptômes allant d'une irritabilité au coma en passant par des crises convulsives (retrouvées chez 20% des patients).[69]

1.4 Diagnostic

Le diagnostic étiologique de la méningite à méningocoque se fera par une ponction lombaire de deux à trois millilitres de liquide cébrospinal. L'urgence diagnostique, thérapeutique et la fragilité du méningocoque ou pneumocoque font que le prélèvement de LCS doit être acheminé le plus rapidement possible. Un liquide macroscopiquement trouble va guider vers une origine bactérienne. L'analyse du LCS recherche au niveau :

- Biochimique : la glycorachie qui orientera vers une origine bactérienne si $\leq 0,4 \times$ glycémie capillaire, lactatorachie $>3,2$ mmol/l et protéinorachie >1 g/l
- Cytologique avec une prédominance de PNN en cas d'origine bactérienne (plus de 20 leucocytes/mm³ et plus de 50% de PNN)
- Bactériologique : examen direct positif avec coloration de Gram dans 60-80% des cas (en l'absence d'antibiothérapie préalable), culture et antibiogramme. Si l'examen direct revient négatif, il faut envisager une méningite décapitée par les antibiotiques, une bactérie fragile ou un inoculum faible.

Certaines situations contre indiquent la ponction lombaire d'emblée. Une instabilité hémodynamique ou respiratoire, un trouble de l'hémostase connu, la prise d'un anticoagulant ou des signes de CIVD. Également des signes d'un processus expansif intracrânien, d'engagement cérébral (anomalies pupillaire, dysautonomie,

décortication ou décérébration) ou des crises convulsives persistantes. Si un purpura fulminans est présent, la ponction lombaire n'est pas nécessaire et souvent irréalisable à ce stade du fait de la situation hémodynamique catastrophique et des troubles majeurs de l'hémostase.

En cas de contre-indication à la ponction lombaire ou d'un résultat non contributif de cette dernière, on pourra réaliser une biopsie d'une lésion cutanée purpurique à visée bactériologique pour une recherche du méningocoque par PCR et culture. Le reste du bilan comprendra essentiellement des hémocultures, un bilan standard et un dépistage du VIH. [69] [73]

1.5 Traitement

La prise en charge des IIM est une urgence thérapeutique nécessitant une synchronisation avec le SAMU-centre15 pour une hospitalisation en urgence avec un transport médicalisé.

L'antibiothérapie doit être précédée d'un prélèvement d'hémocultures aérobie et anaérobie si possible. En cas de purpura fulminans préhospitalier, avec une distance patient-hôpital supérieure à 90 minutes ou une contre-indication à la ponction lombaire, l'antibiothérapie doit être débutée sans délai avec une injection de dexaméthasone de 0,15 mg/kg juste avant si possible ou concomitante à celle-ci. L'antibiothérapie initiale consiste en une dose unique de un gramme de Ceftriaxone chez l'adulte et de 50mg/kg chez l'enfant dans l'attente de l'acheminement du patient vers la structure de soin. L'antibiothérapie doit être commencée dans l'heure suivant le début de la prise en charge. L'antibiothérapie probabiliste sera ensuite relayée en

fonction de l'antibiogramme, par de l'Amoxicilline en intraveineuse pendant quatre jours, ou pendant sept jours si l'évolution est défavorable.



Figure 23: Lésions cutanées de purpura et de purpura fulminans (d'après Dr Jean Bergounioux (Réanimation pédiatrique - Hôpital Raymond-Poincaré))

Tous les cas contacts doivent recevoir un traitement prophylactique au plus tard 10 jours après le dernier contact avec le patient zéro. Les cas contacts sont considérés comme tels s'ils ont été exposés aux sécrétions rhinopharyngées dix jours avant l'hospitalisation du cas initial d'IIM. La déclaration au service de veille sanitaire de l'ARS est obligatoire et permettra l'organisation de la prise en charge des cas contacts. L'antibioprophylaxie comporte une dose de 600mg (ou 20mg/kg/j avant 12ans) matin et soir de Rifampicine pendant quatre jours. La durée protectrice de la chimioprophylaxie est courte, la vaccination de l'entourage et des personnes en contact régulier et répété est nécessaire. On utilisera les vaccins conjugués B, C ou ACYW dans le cas d'isolement de l'une de ces souches. La vaccination n'est pas recommandée dans le cas de contact avec des cas sporadique des IIM B en plus de

l'antibioprophylaxie. Cette dernière restant le moyen le plus efficace pour prévenir les cas secondaires. [69]

1.6 Conséquences

Les méningites à méningocoques sous traitement provoquent une mortalité de 5% et jusqu'à 20% en cas de purpura fulminans et entraînent des séquelles dans plus de 5% des cas.

Les séquelles peuvent être :

- Auditives avec une surdité de transmission (précoce et transitoire) ou de perception (précoce et bilatérale due à l'inflammation du nerf auditif ou à une vasculopathie ainsi qu'à une contamination de la cochlée.). Dans 10% des cas, la surdité est définitive et entraîne le développement d'un mutisme chez les nourrissons.
- Des troubles neurologiques comme une confusion, des convulsions, un déficit moteur, des troubles de la parole, du langage, de la mémoire et de la communication,
- Des cicatrices et des amputations du fait d'un état septique associé au purpura fulminans avec des lésions ischémiques.[67][69]

En 2019, sur tous les cas d'IIM déclarés en France, il y a eu 12% de décès (n=55). Ce taux allait jusque 20% en cas de purpura fulminans. Le séro groupe B a le

taux de létalité le plus faible, à 7% mais comprend le plus de cas (240), tandis que le sérotype W est le plus mortel (27% de décès). Les sérotypes C et Y sont, quant à eux, responsables de 13% de décès chacun. Dans tous les sérotypes excepté le W, le groupe d'âge le plus touché par les décès est le groupe des 60 ans et plus. Seul, le sérotype W se démarque en tuant d'avantage les moins de 1 an (31%) et les 25-59 ans (36%). (Table 1)

Table 1: Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par sérotype, France entière, 2019[26]

	IIM (tous sérogroupes)		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%)

2 Le vaccin 4CmenB Bexsero®

2.1 Généralités

Le 14 janvier 2013, le laboratoire Novartis obtient l'AMM pour son nouveau vaccin contre le méningocoque B : Le Bexsero ®.[74] En 2015, le laboratoire GSK rachète la franchise des vaccin de la firme Novartis pour plus de 20 milliards de dollars.[75]

La vaccination est recommandée pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM et pour les populations ciblées spécifiques. Elle n'est alors pas recommandée dans la population générale.

Il s'agit d'un vaccin inerte protéique multi-composé. Il est constitué d'antigènes protéiques recombinants purifiés et des vésicules de membrane externe provenant de *N. meningitidis*.

Le Bexsero se compose de 4 antigènes et d'un adjuvant : (Figure 24)

- Une protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) ; qui permet l'évasion / lyse du complément et survie bactérienne
- Une protéine recombinante NadA (Adhésine A de Neisseria) ; qui est un promoteur d'adhésion et d'invasion cellulaire
- Une protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison au facteur H) ; qui inhibe la voie alterne du complément (immunité innée)

- Des vésicules de membrane externe contenant l'antigène PorA P1.4 ; VME (OMV) du vaccin Men-ZB® ; qui confère un effet immunomodulateur et de protection étendue
- L'Hydroxyde d'Aluminium; (Al(OH)₃) ; un adjuvant

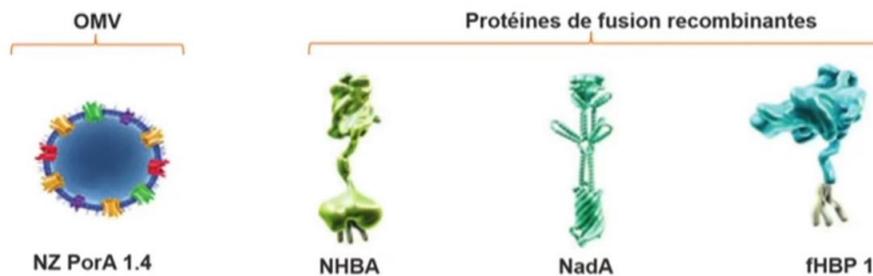


Figure 24: Les quatre composants du vaccin BEXSERO®[76]

Du fait que ces quatre antigènes soient exprimés de façon variable (1 à plusieurs) à la surface des méningocoques. Le vaccin confère de multiples cibles aux anticorps produits à la suite de la vaccination et, ce même, lorsque l'expression d'un des constituants est faible ou différente au niveau antigénique. Il a été montré qu'au moins un des constituants du vaccin est présent dans plus de 99% des différentes souches méningococciques du groupe B. C'est donc un vaccin conférant une protection contre un large spectre de souches invasives même quand l'expression d'un composant protéique est faible ou différente sur un plan antigénique.[77]

2.2 Schémas vaccinaux

Le vaccin est administré par voie intramusculaire dans la face antéro-externe d'une cuisse chez le nourrisson et dans le deltoïde chez le sujet plus âgé. Le schéma vaccinal dépend de la tranche d'âge. La recommandation a été actualisée dans le calendrier 2022. Le Bexsero® est maintenant recommandé pour tous les nourrissons de plus de 2 mois. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale si le schéma vaccinal est débuté entre 2 mois et 2 ans.

- Première dose chez les nourrissons de 2 à 3 mois :
 - La primovaccination consiste en 3 doses, les 2 premières espacées d'au moins 1 mois d'intervalle, puis suivies d'une dose de rappel entre 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel. Ce rappel ne doit pas être administré après 24 mois même en cas de retard.

- Première dose chez les nourrissons de 3 à 5 mois :
 - La primovaccination consiste en 2 doses espacées d'au moins 2 mois d'intervalle, puis suivies d'une dose de rappel entre 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel. Ce rappel ne doit pas être administré après 24 mois même en cas de retard.

- Première dose chez les nourrissons de 6 à 11 mois :
 - La primovaccination nécessite 2 doses espacées d'au moins 2 mois, suivies d'une dose de rappel effectuée au cours de la 2^{ème} année avec au moins 2 mois d'intervalle avec la primovaccination.
- Première dose chez les nourrissons de 12 à 23 mois :
 - La primovaccination nécessite 2 doses espacées d'au moins 2 mois, suivies d'une dose de rappel effectuée entre 12 et 23 mois après le schéma de primovaccination.
- Première dose chez l'enfant de 2 à 10 ans, ainsi que chez l'adolescent à partir de 11 ans et chez l'adulte :
 - La primovaccination nécessite 2 doses espacées d'1 mois minimum, avec une dose de rappel uniquement chez les sujets qui présentent un risque continu d'exposition à l'infection. Pour les autres, la nécessité du rappel n'est pas encore établie.

Le nouveau calendrier vaccinal 2022 recommande l'administration du Bexsero® à M3, M5 et M12. Il sera donc fait de façon concomitante au Neisvac® à M5 et au rappel du Neisvac® et la primovaccination du ROR à M12. Il est recommandé d'administrer une dose de paracétamol (15mg/kg/prise) au moment de la vaccination et à 2 reprises par la suite à 6 heures d'intervalle.[53]

Le Bexsero® peut être administré de manière concomitante avec tous les vaccins monovalents ou combinés contenant les antigènes vaccinaux suivants :

diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W, Y. Chaque injection se fera dans un site différent (deltoïdes et cuisses).

Groupe d'âge à l'administration de la première dose	Doses de primovaccination (0,5 mL chacune)	Intervalle entre les doses de primovaccination	Dose de rappel (0,5 mL)
Schéma posologique 2+1 (option 1)			
Nourrissons (option 1) âgés de 2 à 5 mois	2	≥ 2 mois	1 dose doit être administrée au cours de la 2 ^e année de vie, au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de primovaccination.*
Schéma posologique 3+1 (option 2)			
Nourrissons (option 2) âgés de 2 à 5 mois	3	≥ 1 mois	1 dose doit être administrée au cours de la 2 ^e année de vie, au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de primovaccination.*
Nourrissons âgés de 6 à 11 mois	2	≥ 2 mois	1 dose doit être administrée au cours de la 2 ^e année de vie, au moins 2 mois après la dernière dose de la première série de vaccins.*
Enfants âgés de 12 à 23 mois	2	≥ 2 mois	1 dose de rappel; intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel.*
Enfants, adolescents et adultes† âgés de 2 à 25 ans	2	≥ 1 mois	1 dose de rappel à envisager chez les personnes exposées à un risque continu d'infection méningococcique, d'après les recommandations des lignes directrices.

Figure 25: Calendrier de vaccination recommandé pour BEXSERO® [77]

2.3 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont pour les moins de 10 ans, des troubles alimentaires, une somnolence, des pleurs inhabituels, des céphalées, des diarrhées, des vomissements (peu fréquents après le rappel), un rash (de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel), des arthralgies, une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, et une irritabilité. Pour les plus de 11 ans, on retrouve principalement des céphalées, des nausées, des myalgies, des arthralgies et malaises.[78]

2.4 Immunogénicité

L'évaluation de l'immunogénicité de Bexsero® est importante car devant la rareté des IIM dans la population cible de France, il est complexe d'évaluer l'efficacité du vaccin. Plusieurs études et revues systématiques ont été publiées dans ce sens.

La durée de protection est équivalente quel que soit le schéma vaccinal adopté. La séroprotection baisse de façon plus rapide chez les nourrissons que chez les adolescents. Les réinjections de rappel ont toujours eu un effet booster. Sur la base des données des études cliniques et des données en vie réelle, la protection après vaccination en 2+1 irait au moins jusqu'à l'âge de 4 ans.

Les études ont montré que deux doses à intervalle de deux mois, donnent un bon niveau de séroconversion chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Également, la co-administration avec d'autres vaccins du calendrier vaccinal chez les enfants ne compromet pas la réponse immunitaire de Bexsero® ou des autres vaccins.

Concernant l'impact de la vaccination sur le portage du méningocoque B, toutes les études réalisées (essai randomisé Australien, études en réponse aux épidémies au Canada et Etats-Unis, essai randomisé du Royaume-Uni) n'ont pas fourni de données en ce sens. Plusieurs études ont confirmé l'absence d'impact du Bexsero® sur le portage des patients vaccinés. On peut donc supposer une absence d'impact sur la transmission et l'immunité de groupe. [79]

2.5 Population cible

Selon les recommandations de la HAS, les personnes cibles sont :

- Tous les nourrissons jusqu'à 2 ans
- Les personnes à risque de contracter une IIM :
 - Les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque
 - Les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
 - Les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
 - Les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
 - Les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques
 - L'entourage familial des personnes à risque élevé des IIM ;

- Les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans
- Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :
 - Des grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :

Dans une même collectivité ou un même groupe social dans un délai \leq à 4 semaines et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.

- Des situations épidémiques :

Définies par les critères d'alerte épidémique et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO®.

La HAS recommande également une évaluation par un groupe multidisciplinaire d'experts nationaux ou locaux- dans le cas de grappes de cas à IIM B avec un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois. Et dans les situations d'hyperendémie se traduisant par une installation progressive et éventuellement durable dans une zone géographique. [2] [79]

La vaccination est très fréquemment recommandée par les spécialistes prenant en charge ces patients aux pathologies particulières. Il en revient donc régulièrement aux médecins généralistes et pédiatres de la mettre en œuvre.

Le nombre de sujets ciblés par la dernière recommandation est estimé à 1,3 millions de personnes dont 700 000 nourrissons. Malgré le nombre de cette population cible, une grande partie est probablement déjà vaccinée et seuls les sujets à haut risque sont concernés par un rappel vaccinal à 5 ans. La population pouvant bénéficier d'un vaccin anti-méningococcique B se restreindra probablement d'année en année. [2]

Pratiques et avis à propos du

Bexsero®

1 Introduction

Le calendrier vaccinal Français est en perpétuelle évolution en fonction des dernières découvertes et phénomènes épidémiologiques. D'abord non recommandé dans la population générale, le vaccin 4CmenB (BEXSERO®) est maintenant recommandé à l'ensemble des nourrissons (donc jusqu'à 24 mois) et est remboursé à 65% par la sécurité sociale chez ces derniers. Le rappel effectué après la deuxième année est également pris en charge. [80] Les patients à risques définis initialement lors de l'obtention de l'AMM en 2013 [74] et mis à jour lors de la recommandation de la HAS du 20 janvier 2021 [79] sont toujours pris en charge par la sécurité sociale. Pour les autres tranches d'âge d'enfant, le prix encore élevé du vaccin, est pris en charge par de plus en plus de mutuelles privées et devient donc accessible.

La vaccination n'étant pas obligatoire, l'information délivrée par les médecins généralistes et pédiatres est donc primordiale. En pleine pandémie de SARS COV 2, l'attention du public est tournée vers la vaccination. Il est facile en consultation d'aborder le thème de la vaccination. Les arguments motivant cette vaccination sont importants à connaître par les vaccinés pour apporter une information claire et appropriée aux parents. L'information des parents vis-à-vis de la sévérité des

infections invasives à méningocoques semble encore peu connue selon une étude réalisée en 2017 sur des parents Anglais. La possibilité de coadministrer le vaccin pourrait aider à l'acceptation des parents de vacciner leur enfant mais l'appréhension des parents est encore surestimée par les praticiens.[81]

2 Analyse de l'étude InfoVac-France

Après l'obtention de l'AMM du Bexsero® en décembre 2013, l'étude initiale réalisée par InfoVac-France en 2014 entre le 29 avril et le 16 mai 2014 (durée de 17 jours) montrait que 91% des médecins interrogés étaient favorables à l'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal. 87% des pédiatres savaient qu'il était disponible et commercialisé, contre 50% des médecins généralistes. La vaccination n'était proposée que dans 18% des cas selon les motifs suivants : l'absence de remboursement (62 %), le manque de recul (39 %), la faible incidence de la maladie (14 %) et la crainte d'un refus parental (10 %). A ce moment, seul 39% des médecins envisageaient de proposer ce vaccin à leur patient. Les arguments pouvant motiver les parents à réaliser cette vaccination était majoritairement la gravité de la maladie (79%) et son caractère imprévisible (76%). Le nombre de décès arrivait en troisième position avec 67% des répondants. Ces résultats concordent avec les craintes des parents de l'étude anglaise précédemment citée.[81]

Sur les 1 502 médecins répondants, 939 (63%) étaient des pédiatres, 502 (33%) étaient des médecins généralistes et 61 (4%) étaient d'autres spécialistes (l'étude ne précise pas leur spécialité). 20% des répondants exerçaient en zone d'endémie. Les zones d'hyperendémie en France en 2019 se situent en Bretagne et

en région Provence-Alpes Côte d'azur avec respectivement un taux de déclaration de 0,79 / 100000 habitants et 0,57 / 100000 habitants. [63] Dans l'étude InfoVac-France, les scientifiques ont précisé des zones où la vaccination était recommandée à la suite de grappes de cas d'IIM B. A savoir les départements de la Seine-Maritime (76), de la Somme (80), de la Manche (50) et des Pyrénées-Atlantiques (64). [1].

Les principaux freins à la prescription du vaccin semblaient être l'absence de remboursement (88,43€ la dose en 2014), le manque de recul exprimant certainement les inquiétudes concernant la tolérance, l'efficacité et la durée de protection. En 2014, seuls 18% des médecins interrogés avaient proposé le Bexsero® et seuls 9% avaient pratiqué cette vaccination.

3 Contexte sanitaire en 2020

L'année 2020 a été marquée d'une forte diminution de l'incidence des IIM avec un nombre moitié moindre qu'en 2019. Une baisse nette a été constatée à partir de mars 2020, et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'année. Cette baisse au sein de tous les sérogroupes est à mettre en rapport avec le confinement de mars à mai 2020 et dans le cadre des mesures de lutte contre le SARS-COV-2. Selon une étude dirigée par le CNR, il semblerait que l'isolement de la population ait eu un effet plus important sur les souches hyperinvasives de méningocoques en diminuant leur incidence alors qu'en parallèle, les souches non-hyperinvasives ont augmenté. Ce résultat serait lié aux portages plus long et à la virulence inférieure de ces souches entraînant une transmission à faibles niveaux.[82]

En 2020, Un seul épisode de grappe de cas de trois enfants est recensé en Gironde au sein d'une école maternelle, contre trois à huit épisodes par an dans différentes localités entre 2015 et 2019. Alors que les niveaux d'incidences étaient au plus faible, le sérotype B représentait encore 84% des IIM B chez les moins d'un an et 75% chez les 1-4 ans. L'évènement qui a touché trois enfants dont deux ont présenté un Purpura Fulminans ayant entraîné un décès en Gironde montre bien la virulence et l'éventuelle sévérité de cette pathologie. Un autre épisode de foyer récent impliquant un nouveau variant du méningocoque B a été déclaré en Auvergne-Rhône-Alpes. Douze cas d'IIM B ont été déclarés depuis juin 2021 dont une jeune fille qui en est décédée.[83] L'évolution future des IIM est très indéterminée et peut faire craindre une recrudescence des IIM de par la baisse de l'immunité acquise naturellement dans la population.[64]

Matériel et méthodes

1 Questionnaire

Le questionnaire a été réalisé sur le site Google Forms. Il est basé sur l'étude réalisée par InfoVac-France en 2014. Il est adapté pour qu'il soit rapidement complété (QCM, choix multiples ou réponses courtes) pour réunir le plus grand nombre de réponses. Cinq réponses courtes sont proposées pour que les médecins expriment leur situation d'exercice en dehors des items proposés (questions 1 ; 2 ; 3 ; 4 et 10). Pour étudier la démographie interrogée, nous avons demandé la spécialité (Médecin Généraliste, Pédiatre ou Autre), s'ils sont installés en libéral ou remplaçants, leur département d'exercice, leur type d'exercice, s'ils sont Maître de Stage Universitaire (MSU) et par quelle voie ils ont reçu le questionnaire. Enfin nous avons interrogé les médecins sur leur pratique concernant la vaccination 4CmenB (Bexsero®). Les médecins n'ayant jamais vacciné avec le Bexsero® ont été interrogés sur les raisons de cette absence de vaccination. Nous n'avons pas proposé de réponse ouverte à cette question pour pouvoir comparer avec les réticences de l'étude d'InfoVac-France. Ensuite, nous avons analysé le nombre de patients vaccinés en se basant sur les tranches d'âge des taux d'incidence annuel moyen en France de 2006 à 2015. (Table 2) Puis, nous avons demandé aux médecins s'ils jugent important d'introduire ce vaccin dans le calendrier vaccinal. Enfin, nous les avons interrogés sur une éventuelle modification de leur approche

concernant la vaccination en général pendant leurs consultations du fait la pandémie mondiale de SARS COV 2.

Table 2: Taux d'incidence annuels moyens en France pour 100000 habitants des infections invasives à méningocoque (IIM) et taux de mortalité selon les groupes d'âge et les groupes capsulaires (2006 à 2015)[84]

Âge	Groupe B		Groupe C		Groupe W		Groupe Y	
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
< 1 an	8.18	9.4%	1.56	13.0%	0.28	0.0%	0.29	0.0%
1-4	2.34	9.0%	0.60	7.5%	0.09	3.4%	0.05	18.8%
5-14	1.14	5.2%	0.22	10.3%	0.02	12.5%	0.03	0.0%
15-24	0.74	8.5%	0.44	14.7%	0.05	14.0%	0.09	13.2%
25-59	0.14	5.9%	0.09	13.4%	0.02	13.5%	0.02	13.6%
≥60	0.19	19.3%	0.10	19.9%	0.04	17.9%	0.09	22.5%
Somme	0.55	8.8%	0.19	13.2%	0.03	11.9%	0.05	15.5%

Le questionnaire réalisé n'a pas été validé par un comité, il est entièrement anonyme et disponible en ANNEXE. Il a été proposé à un échantillon local de médecins puis modifié en fonction de certaines remarques. L'échantillon était composé de médecins installés MSU et non MSU ainsi que de remplaçants thésés et non thésés en exercice.

La mise en ligne du questionnaire s'est faite le 14 février 2022, il a été diffusé par plusieurs voies différentes à savoir le mailing (URPS, CMGE, PMI, CDOM, ARS), les réseaux sociaux (groupes privés fermés de médecins uniquement) et le bouche à oreille. Les services ont été sollicités en amont pour avoir leur accord de diffusion à leurs médecins. Les adresses électroniques pour la diffusion ont été récupérées sur les sites officiels du gouvernement. [85] [86] [87]

La diffusion s'est achevée le 28 avril 2022 après une durée de 2 mois et 14 jours.

2 Population

Pour connaître le nombre de médecins généralistes et pédiatres installés en France, nous avons consulté la cartographie interactive du Conseil National de l'Ordre des Médecins. La démographie médicale nationale tout médecins confondus s'élève à 211 386 médecins inscrits au tableau de l'ordre en activité totale[88]

Les différents chiffres retrouvés sont :

- 84408 médecins généralistes (Libéraux, Mixtes et Salariés) en France
47416 installés en Libéral, 5615 en activité Mixte, 31377 Salariés.
- 7512 pédiatres en France dont 1579 installés en libéral

Médecins généralistes par région au 1^{er} janvier 2021 :

- Guadeloupe : 547
- Martinique : 477
- Guyane : 368
- La Réunion : 1186
- Mayotte : 124
- Ile de France : 13753
- Centre-Val de Loire : 2572
- Bourgogne-Franche-Comté : 3425
- Normandie : 3848
- Hauts de France : 7302
- Grand Est : 6918
- Pays de la Loire : 4637
- Bretagne : 4619
- Nouvelle-Aquitaine : 8361
- Occitanie : 7898
- Auvergne-Rhône-Alpes : 10706
- Provence-Alpes-Côte d'Azur : 7243
- Corse : 434

Pédiatres par région au 1^{er} janvier 2021 :

- Guadeloupe : :54
- Martinique : 40
- Guyane : 31
- La Réunion : 146
- Mayotte : 22
- Ile de France : 2068
- Centre-Val de Loire : 208
- Bourgogne-Franche-Comté : 231
- Normandie : 304
- Hauts de France : 604
- Grand Est : 550
- Pays de la Loire : 316
- Bretagne : 315
- Nouvelle-Aquitaine : 512
- Occitanie : 594
- Auvergne-Rhône-Alpes : 882
- Provence-Alpes-Côte d'Azur : 616
- Corse : 17

Médecins (médecins généralistes + pédiatres) par région au 1^{er} janvier 2021 :

- Guadeloupe : 601
- Martinique : 517
- Guyane : 399
- La Réunion : 1332
- Mayotte : 146
- Ile de France : 15821
- Centre-Val de Loire : 2780
- Bourgogne-Franche-Comté : 3656
- Normandie : 4152
- Hauts de France : 7906
- Grand Est : 7468
- Pays de la Loire : 4953
- Bretagne : 4934
- Nouvelle-Aquitaine : 8873
- Occitanie : 8492
- Auvergne-Rhône-Alpes : 11588
- Provence-Alpes-Côte d'Azur : 7243
- Corse : 451

L'effectif total de la population cible est donc de 91 920 médecins (pédiatres + médecins généralistes).

3 Analyse descriptive

Toutes les variables du questionnaire ont été décrites dans la population totale interrogée. Pour les variables catégorielles, les effectifs et pourcentages dans chacune des modalités sont présentés. Pour les variables continues, la moyenne et l'écart-type sont présentés.

Pour les données manquantes :

- Pour les variables catégorielles, les effectifs et pourcentages sont indiqués dans la modalité « Données manquantes » si elle est non nulle ;
- Pour les variables quantitatives, les effectifs et pourcentages sont indiqués dans une ligne supplémentaire intitulée « Données manquantes », s'il y en a.

Des tableaux croisant certaines caractéristiques des praticiens entre elles, et les connaissances et pratiques vis-à-vis du vaccin BEXSERO® avec les caractéristiques des praticiens ont été réalisés.

Des diagrammes en barres et des diagrammes en barres groupés ont été réalisés pour illustrer les résultats descriptifs.

4 Tests Statistiques

Les connaissances et pratiques vis-à-vis du vaccin BEXSERO® ont été comparées en fonction des caractéristiques des praticiens, par des tests du Chi² avec ou sans correction de Yates selon la taille des effectifs théoriques. Les données manquantes sur les variables à comparer étaient exclues pour les tests statistiques correspondant. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

Résultats

1 Description de la population

767 médecins ont répondu au questionnaire, parmi eux 73,1% (n=561) étaient médecins généralistes (MG), 15,1% (n=116) étaient des pédiatres et 11,1% (n=85) étaient des médecins remplaçants parmi lesquels un seul était pédiatre et un autre d'une autre spécialité. (Figure 26)

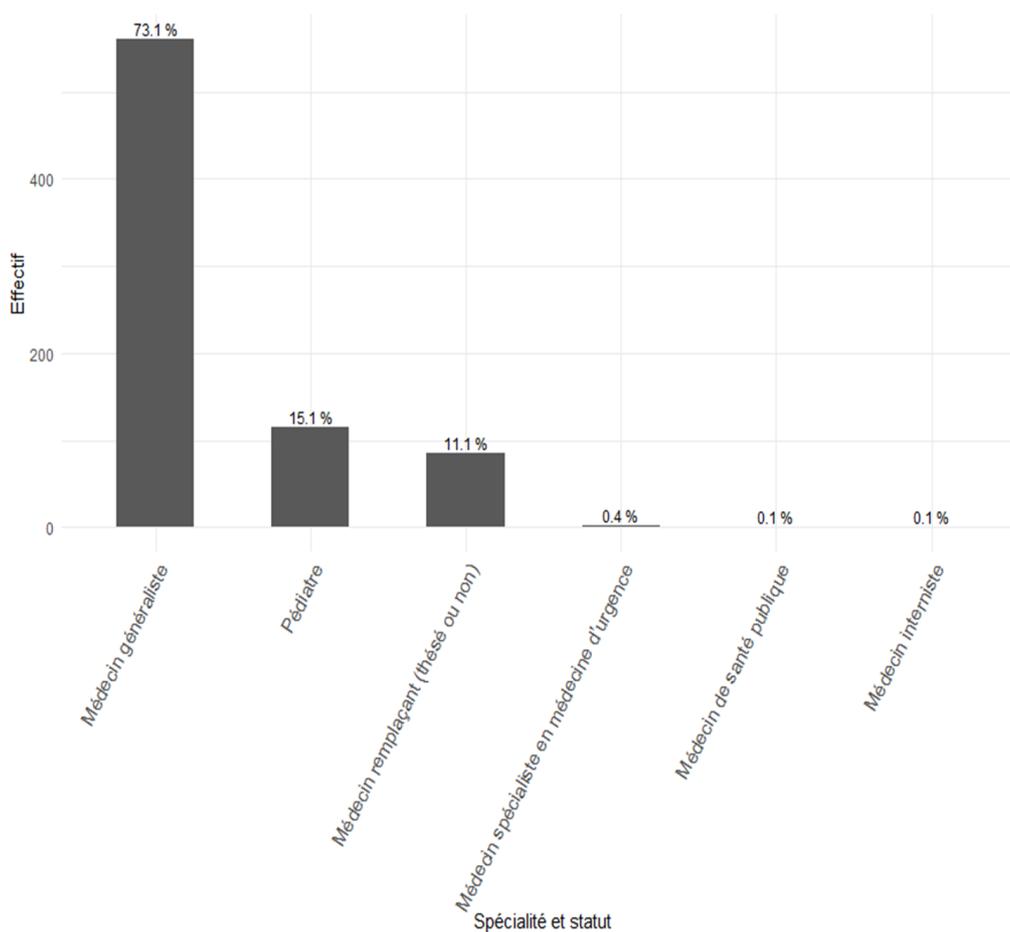


Figure 26: Répartition des médecins en fonction de leur spécialité.

Le tableau suivant donne les effectifs de médecins répondeurs par régions :

(Table 3)

Table 3: Effectifs par régions

Région	Effectifs
Auvergne-Rhône-Alpes	57
Hauts-de-France	30
Provence-Alpes-Côte d'Azur	31
Grand Est	240
Occitanie	103
Normandie	7
Centre-Val de Loire	7
Corse	1
Bretagne	51
Île-de-France	52
Bourgogne-Franche-Comté	49
Nouvelle-Aquitaine	55
Pays de la Loire	65
Guadeloupe	4
Martinique	0
Guyane	13
La Réunion	1
Mayotte	0
Nouvelle-Calédonie	1

La carte suivante expose les répartitions par départements et régions des répondants : (Figure 27)

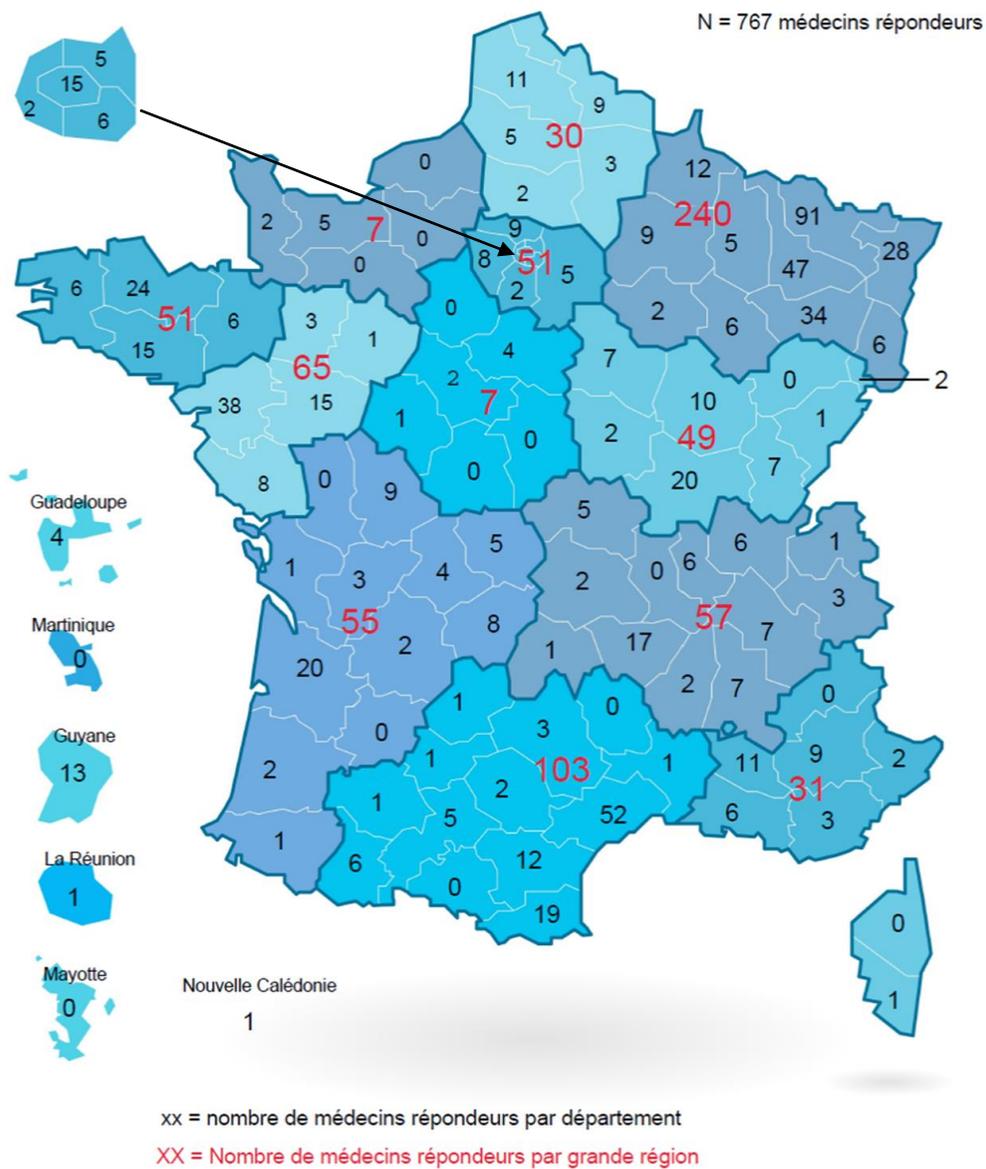


Figure 27: Répartition géographique des médecins participants.

Table 4: Description de la population d'étude (N=767).

	Population d'étude (N=767)
	Effectifs (Pourcentages)
Caractéristiques du praticien répondant	
Type de sollicitation	
Réseaux sociaux	188 (24.5)
Autre	573 (74.7)
Données manquantes	6 (0.8)
Statut	
Médecin généraliste	561 (73.1)
Pédiatre	116 (15.1)
Médecin remplaçant (thésé ou non)	85 (11.1)
Autre	4 (0.6)
Statut parmi les remplaçants (% parmi les remplaçants)	
Médecin généraliste	83 (97.6)
Pédiatre	1 (1.2)
Médecin salarié	1 (1.2)
Lieu d'exercice	
Libéral seul	496 (64.7)
PMI seul	154 (20.1)
Hôpital seul	33 (4.3)
Mixte libéral/hôpital	55 (7.2)
Autre	29 (3.8)
Exercice à l'hôpital	
Seul	33 (4.3)
Mixte	56 (7.3)
Non	678 (88.4)
Exercice en PMI	
Seul	154 (20.1)
Mixte	11 (1.4)

Non	602 (78.5)
Exercice en libéral	
Seul	496 (64.7)
Mixte	67 (8.7)
Non	204 (26.6)
Maître de stage universitaire	
Non	541 (70.5)
Oui	226 (29.5)
A eu au moins un patient ayant eu une infection invasive à méningocoque	
Non	614 (80.1)
Oui	153 (19.9)
A eu des patients à risque de méningocoque	
Non	390 (50.8)
Oui	357 (49.2)
Connaissances sur le vaccin Bexsero®	
"Savez-vous que BEXSERO® est disponible en pharmacie de ville et à l'hôpital ?"	
Non	72 (9.4)
Oui	695 (90.6)
"Connaissez-vous les différents schémas vaccinaux du BEXSERO® proposés selon les âges ?"	
Non	276 (36)
Oui	419 (54.6)
Données manquantes	72 (9.4)
"Un vaccin contre le méningocoque B vous paraît-il important à introduire dans le calendrier vaccinal ?"	
Non	145 (18.9)
Oui	622 (81.1)
"Depuis que BEXSERO® est commercialisé, avez-vous déjà proposé cette vaccination à vos patient(e)s ?"	
Non	335 (43.7)
Oui	431 (56.2)

Données manquantes	1 (0.1)
Pratiques vis à vis du vaccin Bexsero®	
"Envisagez-vous de proposer cette vaccination ?" (% parmi les praticiens n'ayant jamais proposé cette vaccination)	
Non	153 (45.5)
Oui	179 (54.3)
Données manquantes	4 (1.2)
Raisons de non-propositions (% parmi les praticiens n'ayant jamais proposé cette vaccination)	
"Absence de remboursement par la sécurité sociale"	223 (66.4)
"Il n'y a pas assez de recul et j'hésite encore"	15 (4.5)
"Je n'y pense pas"	179 (53.3)
"J'appréhende un refus des patients/parents"	42 (12.5)
"Faible incidence de la maladie"	87 (25.9)
"Trop de vaccins dans le calendrier vaccinal des enfants"	66 (19.6)
"Absence d'impact sur le portage du méningocoque"	13 (3.9)
"Avez-vous déjà vacciné des patient(e)s avec le vaccin BEXSERO® ?"	
Non	320 (41.7)
Oui	447 (58.3)
Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de moins de 1 an (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)	
Aucun	101 (22.6)
Entre 1 et 5	211 (47.2)
Entre 6 et 10	37 (8.3)
Plus de 10	98 (21.9)
Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de 1 à 4 ans (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)	
Aucun	141 (31.5)
Entre 1 et 5	199 (44.5)
Entre 6 et 10	33 (7.4)
Plus de 10	74 (16.6)
Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de	

5 à 14 ans (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)

Aucun	318 (71.1)
Entre 1 et 5	76 (17)
Entre 6 et 10	23 (5.1)
Plus de 10	30 (6.7)

Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de 15 à 24 ans (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)

Aucun	377 (84.3)
Entre 1 et 5	47 (10.5)
Entre 6 et 10	6 (1.3)
Plus de 10	17 (3.8)

Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de 25 à 59 ans (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)

Aucun	391 (87.5)
Entre 1 et 5	53 (11.9)
Entre 6 et 10	1 (0.2)
Plus de 10	2 (0.4)

Nombre de vaccinations effectuées chez des patients de plus de 60 ans (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)

Aucun	414 (92.6)
Entre 1 et 5	30 (6.7)
Entre 6 et 10	1 (0.2)
Plus de 10	2 (0.4)

Co administration de Bexsero® avec d'autres vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)

Aucune association vaccinale	240 (53.7)
Vaccin méningococcique C Conjugue	151 (33.8)
Vaccin pneumococcique conjugue	29 (6.5)
Tétravalent	18 (4.0)
Hexavalent	22 (4.9)
ROR	91 (20.4)
Autre	29 (6.5)

Grippe saisonnière	10 (2.2)
Facteurs de risque dans la patientèle	
Pas de patients avec facteurs de risque	390 (50.8)
Asplénie anatomique ou fonctionnelle	294 (38.3)
Greffe de CSH	128 (16.7)
Risque continu d'exposition après 2 ans	46 (6.0)
Cas contact	45 (5.9)
Entourage familial à risques	40 (5.2)
Zones d'endémies limitrophes	17 (2.2)
Déficit en compléments	14 (1.8)
Personnel de laboratoire	4 (0.5)
Déficit en properdine	3 (0.4)
"Quels arguments, selon vous, incitent les patient(e)s ou les parents à accepter cette vaccination ?"	
Pic d'incidence élevé des IIM B chez le nourrisson	297 (38.7)
Maladie imprévisible / Evolution parfois fulgurante	491 (64.0)
Une histoire individuelle d'un cas dans l'entourage	384 (50.1)
Nombre de décès liés à cette maladie chaque année	326 (42.5)
Gravité des séquelles	581 (75.7)
La pandémie actuelle	25 (3.3)
"La pandémie actuelle de SARS COV 2 a-t-elle changé votre approche de la vaccination « classique » avec vos patient(e)s ?"	
Oui, je fais plus attention aux vaccinations recommandées selon l'âge	27 (3.5)
Oui, j'argumente plus qu'avant pour les vaccinations recommandées selon l'âge	56 (7.3)
Non, je n'ai pas changé ma pratique	684 (89.2)

1.1 Caractéristiques des praticiens

Toutes spécialités confondues, 64,7% (n=496) des médecins exerçaient en libéral seul, 20,1% (n=154) exerçaient en PMI seule et 11,6% (n=77) exerçaient au moins en partie à l'hôpital. (Table 4)

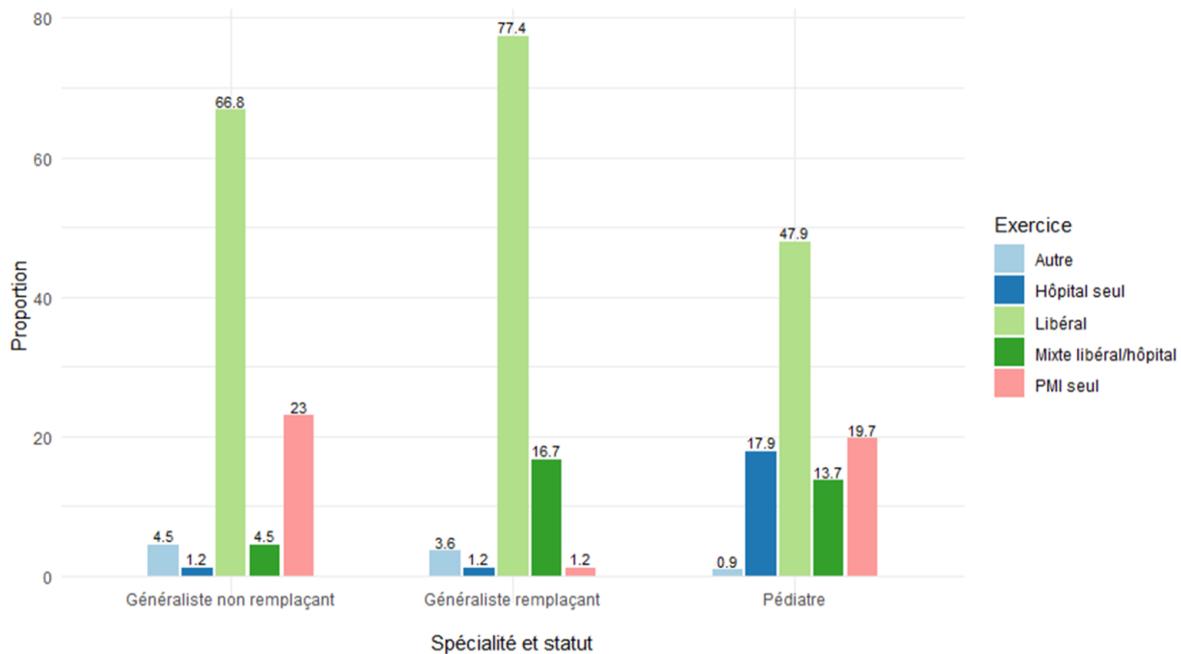


Figure 28: Lieu d'exercice des médecins en fonction de leur spécialité et statut.

Parmi les médecins généraliste non remplaçant, 66,8% exercent uniquement en libéral et 23% en PMI. 77,4% des médecins généralistes remplaçant exercent uniquement en libéral et 16,7% d'entre eux ont une activité mixte libéral/hôpital. Les pédiatres répondant sont pour 47,9% des libéraux mais 31,6% ont une activité hospitalière. (Figure 28)

Parmi les répondants, 29,5% (n=226) étaient des Maîtres de Stage Universitaires. La proportion de MSU était en majorité des médecins généralistes (35,29%) contre 23,08% de pédiatres. (Figure 29)

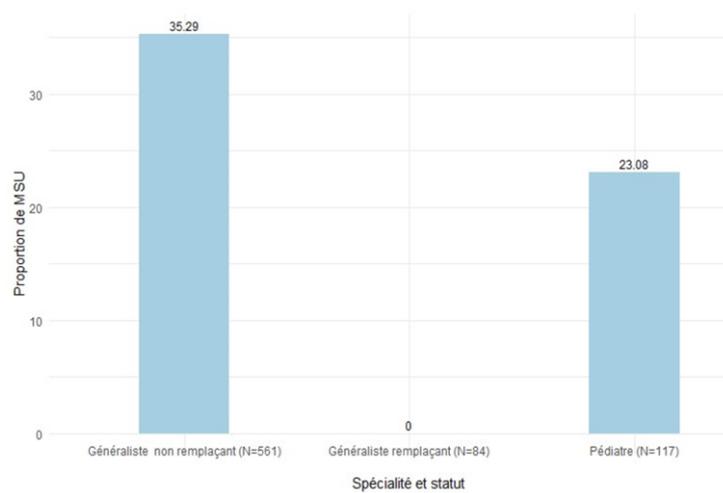


Figure 29: Proportion de Maîtres de stage universitaires parmi les Médecins généralistes et les Pédiatres.

1.2 Connaissances sur la vaccination avec le Bexsero®

90,6% (n=695) des médecins savent que le Bexsero® est disponible en pharmacie de ville et hôpital alors que seulement 58,3% (n=447) ont déjà utilisé ce vaccin. Une proportion similaire de 56,2% (n=431) a déjà proposé ce vaccin et 54,6% (n=419) connaissent les schémas vaccinaux en fonction des âges.

81,1% (n=662) pensent qu'un vaccin contre le méningocoque B doit être introduit dans le calendrier vaccinal. (Table 4)

1.3 Pratiques sur la vaccination avec le Bexsero®

Parmi les 43,7% (n=335) des médecins n'ayant jamais proposé cette vaccination, 66,4% (n=223) ne la proposent pas par absence de remboursement alors que 53,3% (n=179) n'y pensent pas. 25,9% (n=87) considèrent que proposer une vaccination par le Bexsero® est inutile car l'incidence du méningocoque B est faible. (Figure 30)

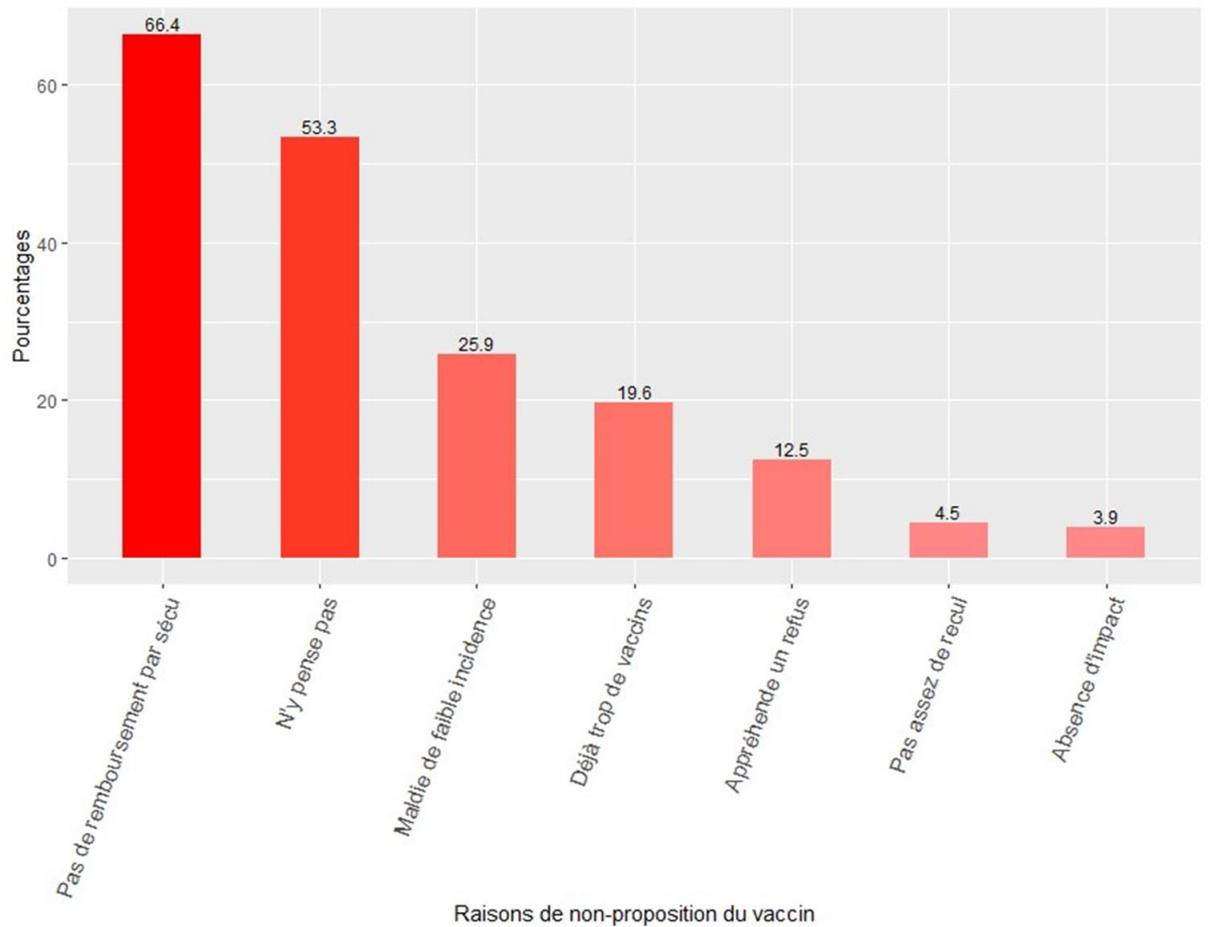


Figure 30: Description des raisons de non-proposition de la vaccination par le Bexsero®.

Les médecins libéraux (pédiatres et médecins généralistes) ne proposent pas le vaccin en raison de l'absence de remboursement, respectivement (75% et 68,1%). Les médecins généralistes remplaçant n'y pense pas dans 85% des cas et 55% ne le proposent pas car non remboursé. (Figure 31)

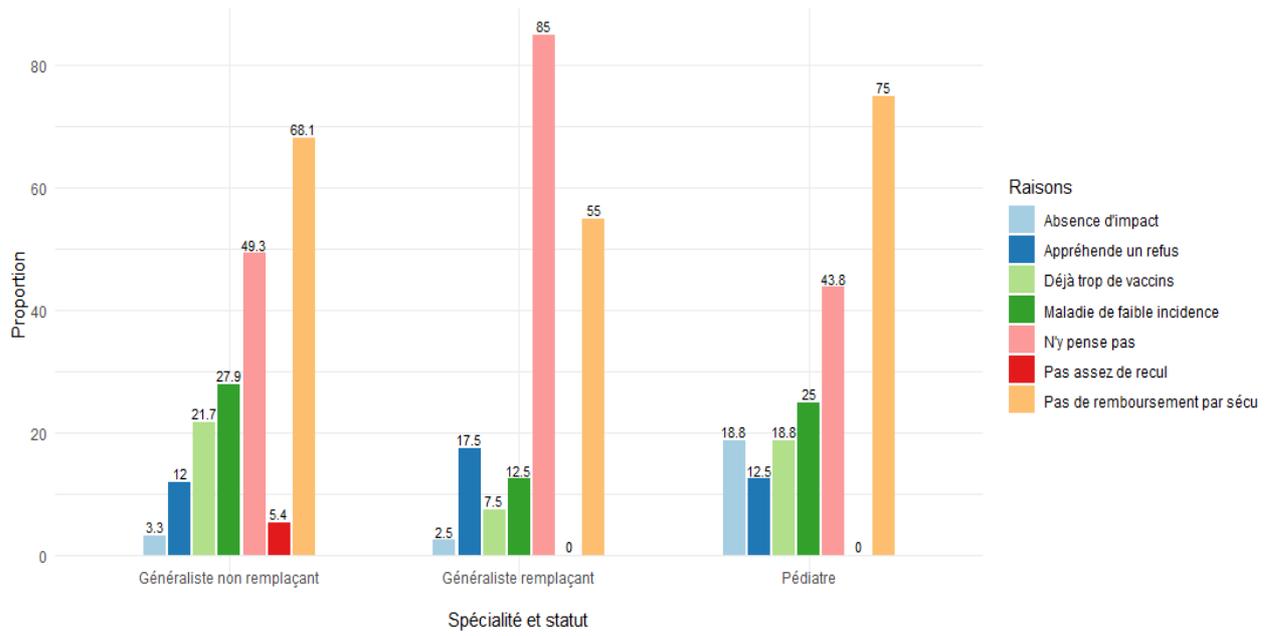


Figure 31: Proportion de non-proposition du vaccin en fonction de la spécialité

Les médecins exerçant en PMI ne le proposent pas principalement en raison de l'absence de remboursement.

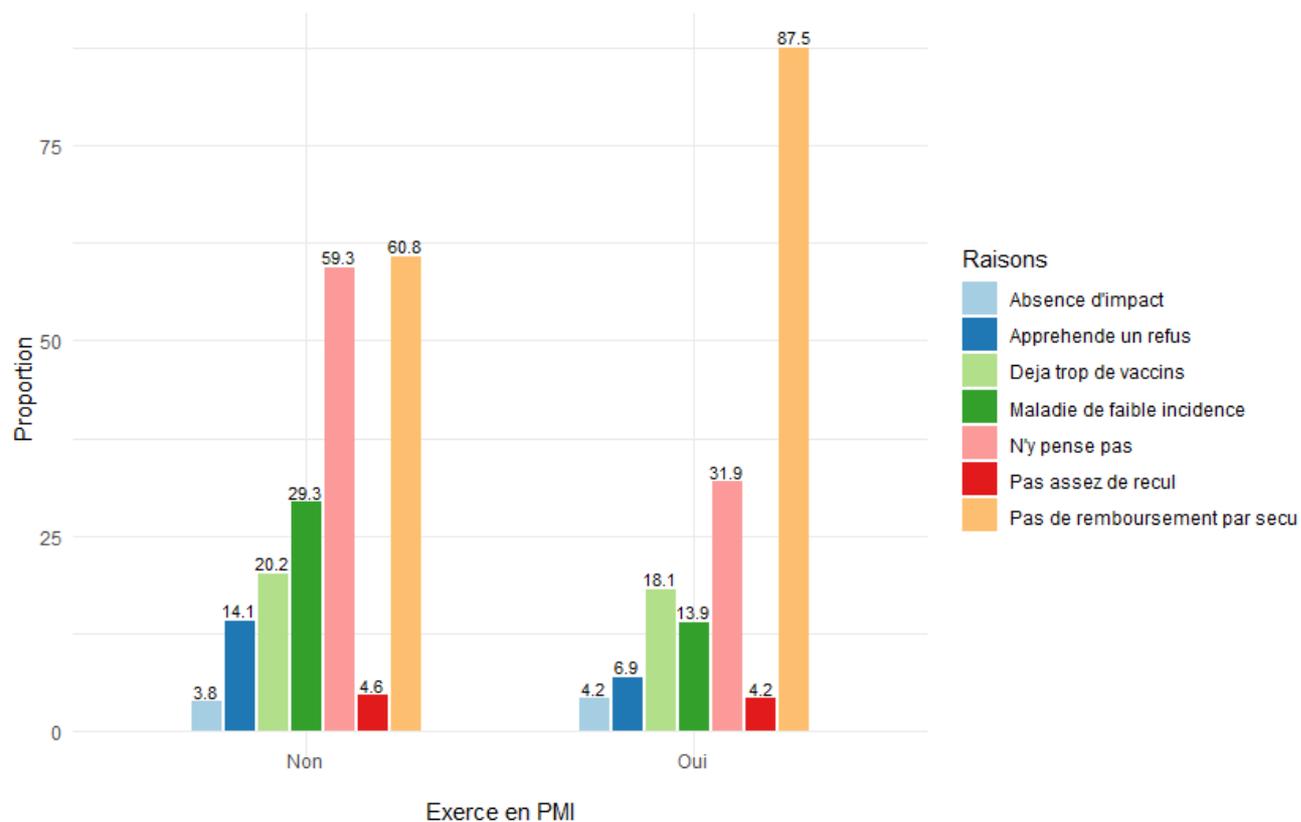


Figure 32: Proportion de non-proposition du vaccin en fonction de l'exercice en PMI ou non.

Le nombre de vaccination par tranche d'âge parmi tous les médecins confondus ayant déjà vacciné avec le Bexsero® est exposé dans le graphique suivant.

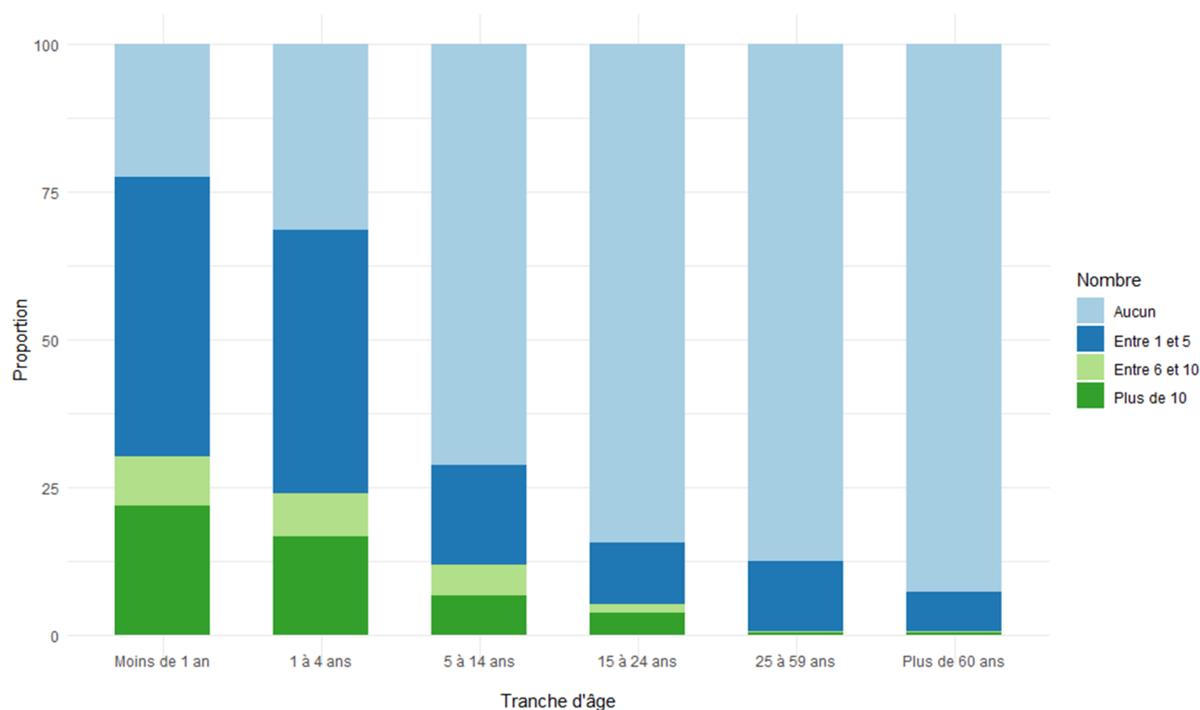


Figure 33: Description de la proportion de vaccination par tranche d'âge tous médecins confondus

Parmi les moins de 1 an, 77% (n=346) des médecins ont déjà vacciné au moins un enfant avec le Bexsero® et 68,5% (n=306) ont déjà vacciné au moins 1 enfant entre 1 et 4 ans. Nous constatons que peu de praticiens 15,6% (n=70) ont vacciné les 15 - 24 ans, 12,5% (n=56) chez les 25 - 59 ans et 7,3% (n=33) chez les plus de 60ans. (Table 4) (Figure 33)

Parmi les associations vaccinales retrouvées, le vaccin méningococcique C conjugué est prédominant avec 33,8% (n=151), vient ensuite le ROR avec 20,4% (n=91). Cependant, 53,7% (n=240) des médecins pratiquant cette vaccination ne font aucune association vaccinale.

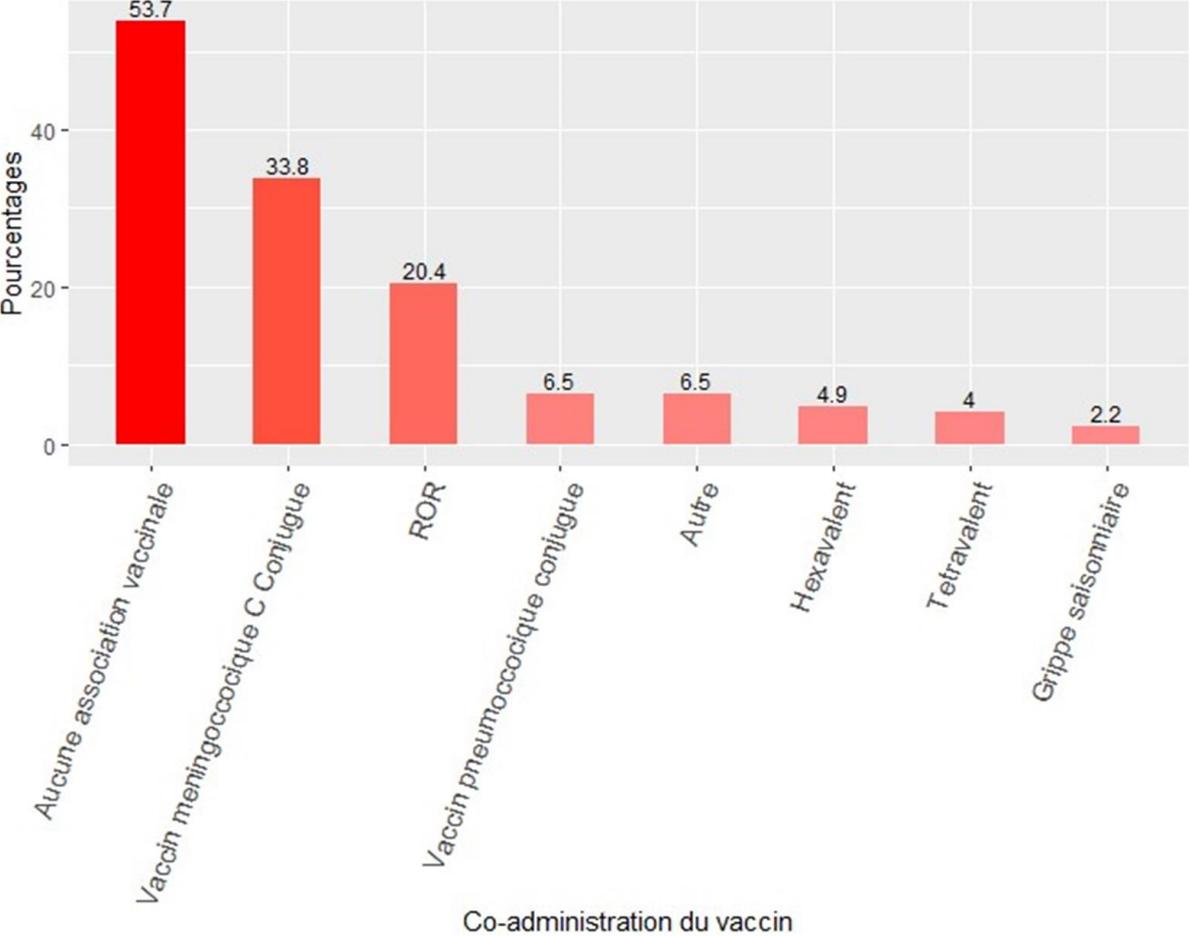


Figure 34: Pourcentage d'associations vaccinales du Bexsero® avec un vaccin du calendrier vaccinal.

50,8% (n=390) ont répondu ne pas avoir de patient à risque dans leur patientèle. 38,3% (n=294) ont au moins un patient avec une asplénie anatomique ou fonctionnelle et 16,7% (n=128) avec au moins un patient ayant eu une greffe de cellules souche hématopoïétique. (Figure 35)

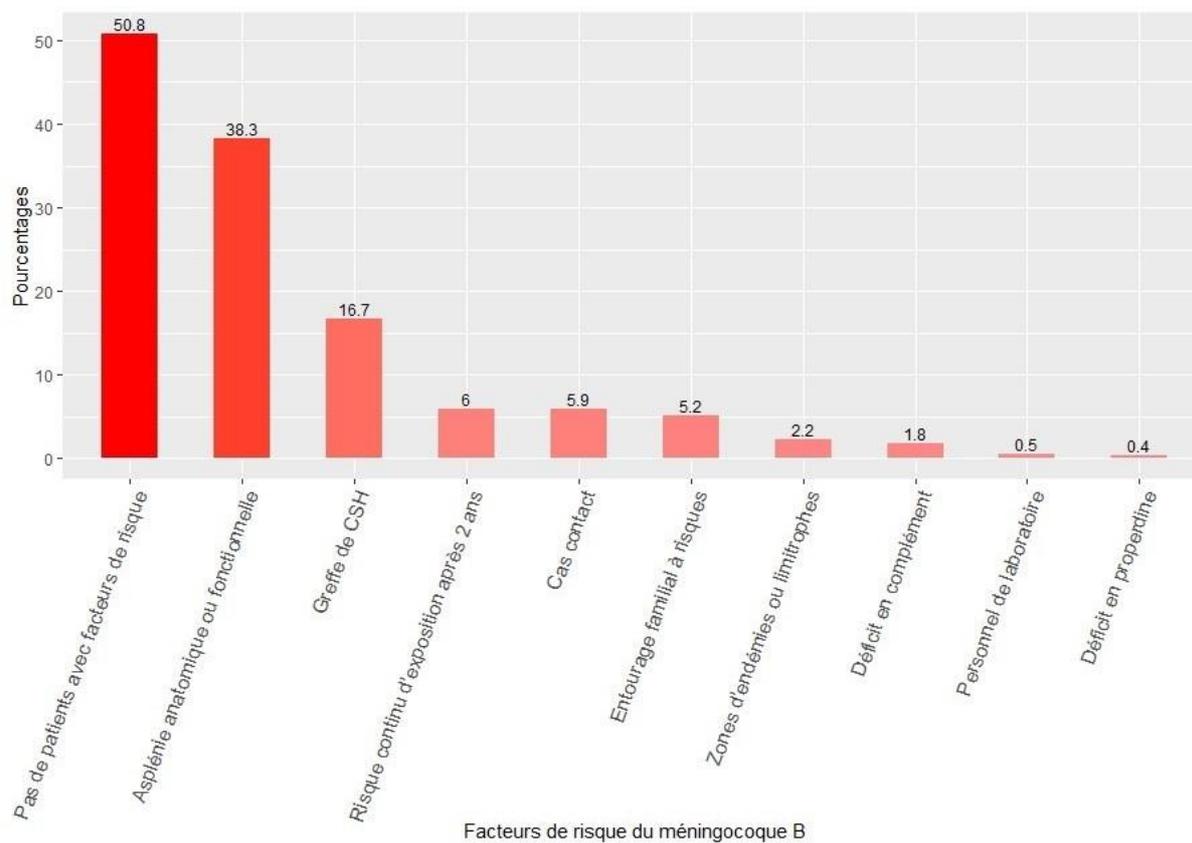


Figure 35: Pourcentage de patients ayant un facteur de risque d'IIM B dans la patientèle.

2 Analyses croisées

2.1 Caractéristiques des praticiens

13.0% (n=84) des médecins généralistes ont un statut de remplaçant, contre seulement 0.9% (n=1) des pédiatres ; 6.2% (n= 40) des médecins généralistes ont un exercice mixte avec l'hôpital, contre 13.7% (n=16) des pédiatres. 21,9% (141) des médecins généralistes exercent en PMI contre 19,7% (n=23) des pédiatres interrogés. (Table 5)

Table 5: Description du statut et des modes d'exercice selon la spécialité du praticien (médecin généraliste ou pédiatre).

	Généralistes (N=645)	Pédiatres (N=117)
	Effectifs (Pourcentages)	Effectifs (Pourcentages)
Libéral	372 (57,7)	56 (47,8)
Remplaçants	84 (13.0)	1 (0.9)
Exerçant à l'hôpital		
Mixte	40 (6.2)	16 (13.7)
Seul	8 (1.2)	21 (17.9)
Exerçant en PMI	141 (21.9)	23 (19.7)

2.2 Mode d'exercice des praticiens

11.3% (n=56) des médecins exerçant en libéral sont pédiatres alors que 75.6% (n=375) des médecins exerçant en libéral sont généralistes non-remplaçants. 14.9% (n=23) des pédiatres exercent en PMI contre 83,8% (n=129) des médecins généralistes non-remplaçants. Les médecins ayant répondu exerçant à l'hôpital uniquement sont pour 63,6% (n= 21) des pédiatres. Les médecins généralistes ont une activité mixte plus développée que les pédiatres avec 45,5% (n=25) pour les non-remplaçants et 25,5% (n=14) pour les remplaçants.

Les autres modes d'exercice rapportés dans le questionnaire n'ont pas été analysés car comportaient trop peu de sujets. (Table 6)

Table 6: Description de la spécialité et du statut selon le mode d'exercice du praticien.

	Libéral seul (N=496)	PMI seule (N=154)	Mixte libéral/hôpital (N=55)	Hôpital seul (N=33)	Autre (N=29)
	Effectifs (Pourcentages)	Effectifs (Pourcentages)	Effectifs (Pourcentages)	Effectifs (Pourcentages)	Effectifs (Pourcentages)
Pédiatre	56 (11.3)	23 (14.9)	16 (29.1)	21 (63.6)	1 (3.4)
Généraliste Non remplaçant	375 (75.6)	129 (83.8)	25 (45.5)	7 (21.2)	25 (86.2)
Remplaçant	65 (13.1)	1 (0.6)	14 (25.5)	1 (3)	3 (10.3)

2.3 Connaissance d'un patient ayant eu une IIM en fonction du lieu d'exercice et du statut/spécialité

Les médecins ayant eu au moins un patient atteint d'une IIM dans leur patientèle sont pour 45,3% (n=53) des pédiatres contre 28,4% (n=86+11=97) des médecins généralistes.

Les médecins n'exerçant pas en PMI n'ont pas eu plus de patients atteints d'une IIM (20,9%) que ceux exerçant en PMI (16,4%). (Table 7)

Table 7: Proportion de praticiens ayant eu au moins un patient atteint d'infection invasive à méningocoque.

	Lieu d'exercice		Statut/spécialité		
	PMI (N=602)	Non PMI (N=165)	Généraliste non remplaçant (N=561)	Généraliste remplaçant (N=84)	Pédiatre (N=117)
Au moins un patient ayant eu une infection invasive à méningocoque	27 (16.4)	126 (20.9)	86 (15.3)	11 (13.1)	53 (45.3)

2.4 Proposition et vaccination effective

80 médecins ont répondu avoir déjà vacciné avec le Bexsero® alors qu'ils ne l'avaient jamais proposé à leurs patients. L'analyse des réponses brutes retrouve que 14% (n=11) des 80 médecins sont des médecins remplaçants ayant déjà vacciné sans l'avoir proposé. (Table 8)

Table 8: Effectifs croisés des praticiens ayant proposé la vaccination Bexsero® et ayant déjà vacciné des patients avec le vaccin Bexsero®.

"Depuis que BEXSERO® est commercialisé, avez-vous déjà proposé cette vaccination à vos patient(e)s ?"	"Avez-vous déjà vacciné des patient(e)s avec le vaccin BEXSERO® ?"	
	Non	Oui
Non	255	80
Oui	64	367

3 Analyses bivariées

3.1 • Vaccination par âge en fonction de la spécialité

Il existe une différence significative ($p < 0,001$) concernant la vaccination entre les pédiatres et les médecins généralistes. Les pédiatres vaccinent plus que les médecins généralistes. 60% ($n=63$) des pédiatres ont vacciné plus de 10 patients de moins de 1 an et 46,7% ($n=49$) de 1 à 4ans contre 10% ($n=35$) des moins de 1 an et 7,3% ($n=25$) des 1 à 4 ans chez les médecins généralistes.

Les médecins généralistes vaccinent d'avantage les moins de 1 an et ont vacciné majoritairement entre un et cinq patients seulement (55,1% ($n=188$) chez les moins de 1 an et 47,8% ($n= 163$) chez les 1 à 4 ans)

Les pédiatres vaccinent toutes les tranches d'âge de leur patientèle allant de la naissance à 18 ans. (Table 9) (Figure 36)

Table 9: Nombre de vaccinations par âge en fonction de la spécialité du praticien.

	Spécialité		P-valeur du test du Chi2
	Généraliste (N=645)	Pédiatre (N=117)	
Nombre de de vaccinations effectuées chez des patients de moins de 1 an			<0.001
Aucun	92 (27)	8 (7.6)	
Entre 1 et 5	188 (55.1)	23 (21.9)	
Entre 6 et 10	26 (7.6)	11 (10.5)	
Plus de 10	35 (10.3)	63 (60)	
Données manquantes	92 (27)	8 (7.6)	
Nombre de de vaccinations effectuées chez des patients de 1 à 4 ans			<0.001
Aucun	132 (38.7)	8 (7.6)	
Entre 1 et 5	163 (47.8)	36 (34.3)	
Entre 6 et 10	21 (6.2)	12 (11.4)	
Plus de 10	25 (7.3)	49 (46.7)	
Données manquantes	132 (38.7)	8 (7.6)	

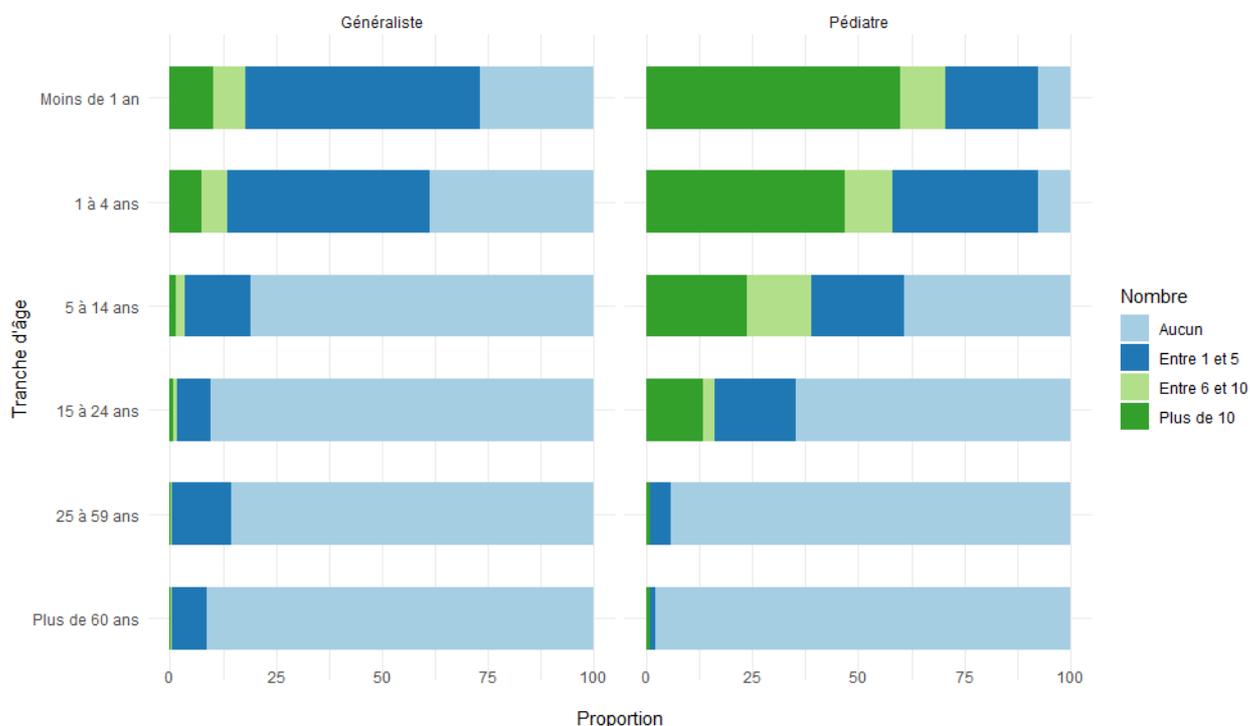


Figure 36: Proportion des nombres d'enfants vaccinés par tranche d'âge en fonction de la spécialité.

3.2 Connaissances et pratiques

Les pédiatres proposent significativement plus ($p < 0,001$) le Bexsero® 86,3% ($n=101$) contre seulement un médecin généraliste sur deux (50,9% ($n=328$)).

Le fait de travailler en PMI ne montre pas de différence significative ($p=0.961$) sur le fait de proposer ou non le vaccin.

96,6% des pédiatres sont favorables à l'introduction du vaccin contre le méningocoque B dans le calendrier vaccinal contre 78,1% ($n=504$) des médecins généralistes.

Les pédiatres (98,7% (n=105)) connaissent significativement mieux ($p<0,001$) les schémas vaccinaux que les médecins généralistes (48,7% (n=315)). Les 69,7% (n=115) des médecins exerçant en PMI connaissent significativement mieux ($p<0,001$) les schémas vaccinaux que ceux n'exerçant pas en PMI 26,7% (n=44).

Les Maîtres de stage universitaires connaissent significativement moins ($p=0.038$) les schémas vaccinaux (49,6% (n=112)) que les médecins n'ayant pas cette activité (56,7% (n=307)).

96,6% (n=113) des pédiatres et 89,6% (n=578) des médecins généralistes savent que le vaccin est disponible en pharmacie.

Les pédiatres (89,7% (n=105)) vaccinent significativement plus ($p<0,001$) que les médecins généralistes (52,9% (n=341)). Parmi ces médecins ayant déjà vacciné avec le Bexsero®, les médecins généralistes réalisent significativement plus ($p<0,001$) de co-administration vaccinale (60,7% (n=207)) que leurs confrères pédiatres (31,4% (n=33)).

Les médecins généralistes et les pédiatres n'ont pas changé de façon significative ($p=0.508$) leur approche de la vaccination « classique » vis-à-vis de leur patientèle dans le contexte de la pandémie de SARS-COV-2 évoluant au moment de l'étude. Seul 8,1% (n=49) des médecins n'exerçant pas en PMI argumentent significativement plus ($p=0.038$) sur les vaccinations recommandées et 4,2% (n=25) des médecins n'exerçant pas en PMI font significativement plus ($p=0.038$) attention aux vaccinations recommandées. (Table 10)

Table 10: Connaissances et pratiques vis-à-vis de la vaccination en fonction des caractéristiques du praticien.

	Lieu d'exercice			Statut/spécialité				Spécialité			Remplaçant			Maitre de stage universitaire		
	PMI (N=165)	Non PMI (N=602)	P- valeur*	Généraliste non remplaçant (N=561)	Généraliste remplaçant (N=84)	Pédiatre (N=117)	P- valeur*	Généraliste (N=645)	Pédiatre (N=117)	P- valeur*	Oui (N=85)	Non (N=682)	P- valeur*	Oui (N=226)	Non (N=541)	P- valeur*
"Depuis que BEXSERO® est commercialisé, avez-vous déjà proposé cette vaccination à vos patient(e)s ?"			0.961				<0.001			<0.001			0.512			0.105
Non	72 (43.6)	263 (43.7)		276 (49.2)	40 (47.6)	16 (13.7)		316 (49)	16 (13.7)		40 (47.1)	295 (43.3)		109 (48.2)	226 (41.8)	
Oui	92 (55.8)	339 (56.3)		284 (50.6)	44 (52.4)	101 (86.3)		328 (50.9)	101 (86.3)		45 (52.9)	386 (56.6)		117 (51.8)	314 (58)	
Données manquantes	1 (0.6)	0		1 (0.2)	0	0		1 (0.2)	NA		0	1 (0.1)		0	1 (0.2)	
"Un vaccin contre le méningocoque B vous paraît-il important à introduire dans le calendrier vaccinal ?"			0.039				<0.001			<0.001			0.367			<0.001
Non	22 (13.3)	123 (20.4)		128 (22.8)	13 (15.5)	4 (3.4)		141 (21.9)	4 (3.4)		13 (15.3)	132 (19.4)		62 (27.4)	83 (15.3)	
Oui	143 (86.7)	479 (79.6)		433 (77.2)	71 (84.5)	113 (96.6)		504 (78.1)	113 (96.6)		72 (84.7)	550 (80.6)		164 (72.6)	458 (84.7)	
"Connaissez-vous les différents schémas vaccinaux du BEXSERO® proposés selon les âges ?"			<0.001				<0.001			<0.001			0.005			0.038
Non	44 (26.7)	232 (38.5)		224 (39.9)	40 (47.6)	8 (6.8)		264 (40.9)	8 (6.8)		40 (47.1)	236 (34.6)		94 (41.6)	182 (33.6)	
Oui	115 (69.7)	304 (50.5)		282 (50.3)	32 (38.1)	105 (89.7)		314 (48.7)	105 (89.7)		33 (38.8)	386 (56.6)		112 (49.6)	307 (56.7)	
Données manquantes	6 (3.6)	66 (11)		55 (9.8)	12 (14.3)	4 (3.4)		67 (10.4)	4 (3.4)		12 (14.1)	60 (8.8)		20 (8.8)	52 (9.6)	
"Savez-vous que BEXSERO® est disponible en pharmacie de ville et à l'hôpital ?"			0.004				0.024			0.017			0.113			0.741
Non	6 (3.6)	66 (11)		55 (9.8)	12 (14.3)	4 (3.4)		67 (10.4)	4 (3.4)		12 (14.1)	60 (8.8)		20 (8.8)	52 (9.6)	
Oui	159 (96.4)	536 (89)		506 (90.2)	72 (85.7)	113 (96.6)		578 (89.6)	113 (96.6)		73 (85.9)	622 (91.2)		206 (91.2)	489 (90.4)	
"Avez-vous déjà vacciné des patient(e)s avec le vaccin BEXSERO® ?"			0.298				<0.001			<0.001			0.409			0.491
Non	63 (38.2)	257 (42.7)		265 (47.2)	39 (46.4)	12 (10.3)		304 (47.1)	12 (10.3)		39 (45.9)	281 (41.2)		90 (39.8)	230 (42.5)	
Oui	102 (61.8)	345 (57.3)		296 (52.8)	45 (53.6)	105 (89.7)		341 (52.9)	105 (89.7)		46 (54.1)	401 (58.8)		136 (60.2)	311 (57.5)	
Co administration de BEXSERO® avec d'autres vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal (% parmi les praticiens ayant déjà vacciné)			0.690				<0.001			<0.001			0.098			0.150
Non	49 (48)	158 (45.8)		119 (40.2)	15 (33.3)	72 (68.6)		134 (39.3)	72 (68.6)		16 (34.8)	191 (47.6)		56 (41.2)	151 (48.6)	
Oui	53 (52)	187 (54.2)		177 (59.8)	30 (66.7)	33 (31.4)		207 (60.7)	33 (31.4)		30 (65.2)	210 (52.4)		80 (58.8)	160 (51.4)	
"La pandémie actuelle de SARS COV 2 a-t-elle changé votre approche de la vaccination « classique » avec vos patient(e)s ?"			0.038				0.349			0.508			0.189			0.819
Non, je n'ai pas changé ma pratique	156 (94.5)	528 (87.7)		502 (89.5)	70 (83.3)	108 (92.3)		572 (88.7)	108 (92.3)		71 (83.5)	613 (89.9)		204 (90.3)	480 (88.7)	
Oui, j'argumente plus qu'avant pour les vaccinations recommandées selon l'âge	7 (4.2)	49 (8.1)		39 (7)	10 (11.9)	6 (5.1)		49 (7.6)	6 (5.1)		10 (11.8)	46 (6.7)		15 (6.6)	41 (7.6)	
Oui, je fais plus attention aux vaccinations recommandées selon l'âge	2 (1.2)	25 (4.2)		20 (3.6)	4 (4.8)	3 (2.6)		24 (3.7)	3 (2.6)		4 (4.7)	23 (3.4)		7 (3.1)	20 (3.7)	

*P-valeur du test du Chi2

Discussion

1 Les limites de l'étude

L'objectif de l'étude est de connaître les pratiques et avis des médecins généralistes et pédiatres concernant le Bexsero® en 2022. Soit 8 ans après l'obtention de son AMM et comparativement à une première étude, ce qui permet de mesurer l'évolution des pratiques. Il s'agit d'une étude descriptive quantitative observationnelle qui a donc un faible niveau de preuve.

1.1 La diffusion

Pour toucher le maximum de médecin, nous avons décidé d'interroger les médecins généralistes et pédiatres installés, remplaçant ou non, ayant obtenu leur thèse ou non et les médecins de PMI (étant au plus près des enfants à risque sur le terrain). Une question a permis d'auditer les médecins ayant une activité mixte (hospitalière par exemple). Cependant, le nombre de répondants n'a pas permis de discerner une différence de pratique. Dans la catégorie « Autre » du tableau « Description de la population d'étude (Table 4), il peut y avoir des PMI mixtes ou hôpital mixte ou hôpital mixte avec une autre combinaison que libéral/hôpital (puisque c'est la seule combinaison représentée), mais c'est une minorité puisque les mixtes libéral/hôpital représentent la majorité des mixtes.

Le questionnaire a été proposé aux organismes et plateformes suivantes :

- Les URPS (BILBIO Liste URPS). Seule celle du Grand Est a répondu favorablement.
- Les CMGE (Collèges de Médecins Généralistes Enseignants) [86] :

Seuls les collèges suivants ont répondu favorablement les Collège Bourguignon des Généralistes Enseignants, Collège des Médecins Généralistes Enseignants de Médecine Sorbonne, Collège des Enseignants de Médecine Générale Nord Pas de Calais, Collège Régional des Généralistes Enseignants de Lorraine.

- Les PMI [85]

Cette catégorie a comporté des interlocuteurs hétérogènes. Certaines adresses mails récoltées orientaient vers des services sociaux des départements, d'autres vers des secrétariats de services de PMI avec des médecins intervenant en leur sein. D'autres centres de PMI et services sociaux n'avaient, hélas, pas de médecins à qui transférer le mail. Enfin, certaines adresses mails étaient désactivées.

- Les CDOM (Conseil Départementale de l'Ordre des Médecins)[87]

Ceux de Meurthe-Moselle, d'Ille et Villaine, de Loire-Atlantique, de Charente-Maritime, de l'Allier, du Pas de Calais, et des Bouches-du-Rhône ont accepté de mettre le questionnaire en ligne sur leur site internet public. Ceux des Yvelines, de la Creuse, des Cotes d'Armor, de la Guyane, de la Vienne, de l'Hérault, de l'Aude, des Vosges, de la Haute Loire ont accepté de le diffuser via leur mailing liste. Les autres ont refusé en se référant à la CNIL et au RGPD.

- Les ARS n'ont pas répondu ou ont transféré la demande vers les URPS ou CDOM locaux sans qu'il n'y ai de retour favorable.

- Le réseau social sollicité est Facebook® et ce uniquement via des groupes fermés de médecins (« Le Divan des Médecins », « SOS-ECG », et des groupes de promotions d'internes datant de plus de 4ans dans le but de toucher des médecins installés/remplaçants) qui filtrent les membres inscrits de leur groupe. Ce choix avait pour but de limiter les réponses de non-médecins.
- Enfin, la réponse « bouche à oreille » est restée limitée car les médecins ont quand même dû recevoir le questionnaire par courriel.

Nous avons décidé de laisser le questionnaire accessible plus longtemps en ligne compte tenu des moyens de diffusions, en particulier sur les sites des CDOM où les médecins doivent faire la démarche d'aller chercher le questionnaire sur le site internet.

Le fait de diffuser un questionnaire sur internet peut induire un biais dans les réponses. Les médecins ont pu répondre trop rapidement, à plusieurs, après une recherche rapide sur internet, ou juste rapidement par manque de temps ou d'intérêt par exemple. Aussi, cela a exclu les médecins non informatisés ou peu à l'aise avec l'informatique.

La diffusion du questionnaire était une difficulté majeure de cette thèse. Nous avons essayé de très nombreux refus de diffusions vers des confrères. Souvent, la décision de diffuser ou non le questionnaire devait passer en commission, que ce soit des CDOM, CMGE ou URPS. Le CDOM de la Réunion par exemple, n'a renvoyé la réponse que trois mois après que la diffusion du questionnaire ait été clôturée. La majorité des CDOM et URPS diffuse uniquement les questionnaires de thèses des

étudiants de leur régions ou départements. Heureusement, d'autres organismes ont diffusé immédiatement sans que nous ayons à argumenter, certains avec une grande efficacité révélant une organisation réfléchie pour ce type de demande.

L'aide des étudiants dans le cadre de leur diffusion pourrait être organisée par une instance unique, officielle ou associative, pour faciliter cette tâche. La création d'une liste des médecins de leurs régions permettrait de créer une mailing liste par spécialité avec un accord préalable de diffusion de questionnaire. Ainsi, les étudiants n'auraient à contacter qu'un seul organisme pour atteindre toute une spécialité d'une région par mail. Cela éviterait de devoir utiliser des services payant du web pour envoyer de grosses quantités de mails en une seule fois et/ou de devoir acheter des mailing listes de médecins via des plateformes tiers les vendant plusieurs centaines d'euros.

1.2 Le questionnaire

Le questionnaire a été établi de façon similaire à celui de l'étude de C. Levy et al. ; de ce fait les réponses aux questions restent comparables.

Des erreurs d'enchaînement se sont glissées malgré la vérification, dans certaines réponses et ont engendré les « données manquantes ». Il s'agit de mauvaises configurations des questions sur la plateforme GoogleForm (des questions n'appelant qu'une réponse pouvaient en recevoir plusieurs).

Les réponses ouvertes proposées aux questions ont engendré trop de réponses éparses et n'ont pas permis d'analyser correctement les données. La

question « comment avez-vous connu le vaccin BEXSERO® ? » a regroupé autant de réponses différentes que de participants. Et certains médecins ont répondu plusieurs items à une question n'appelant qu'une seule réponse. Cette question n'a donc pas été analysée. Sur les résultats bruts sans correctif ni analyse statistique, les réponses revenant le plus étaient « visite médicale », « presse médicale » et « congrès médical ».

Nous aurions pu également introduire une question afin de savoir si les médecins recevaient des laboratoires dans le cadre de cette question. A posteriori, nous n'aurions pas dû laisser de réponses ouvertes dans le questionnaire.

Concernant la localité d'exercice des médecins, la grande majorité a répondu correctement avec deux chiffres pour le département. Une minorité a répondu avec quatre chiffres, le nom du département ou d'autre pays (Belgique). Ces derniers ont été corrigés ou évincés pour garder une étude sur le territoire français.

1.3 La population étudiée

La population est partiellement représentative au niveau national, de la proportion médecins généralistes/pédiatres. Par rapport aux données démographique du CNOM [88], la proportion de médecins généralistes en France représente 91,1% contre 8,2% de pédiatres. Dans notre étude, nous arrivons à une répartition de 73,1% de médecins généralistes contre 15,1% de pédiatres. Le calcul d'un échantillon représentatif de la population n'a pas été possible avant l'étude. La démarche idéale aurait été de faire un tirage au sort pour obtenir un certain nombre de sujets, parmi une liste exhaustive des individus appartenant à la

population de médecin généraliste et de pédiatres. Avec cette démarche, en supposant que tous les sujets tirés au sort répondent, un échantillon de taille suffisante serait considéré représentatif de la population entière.

Il existe un biais de répartition au niveau régional et d'autant plus au niveau départemental. En effet, le biais de répartition des répondants est particulièrement visible dans notre région, 240 médecins ont répondu au questionnaire dans la région Grand Est avec une majorité dans l'axe Moselle – Meurthe et Moselle – Vosges. (Figure 27) Ce phénomène provient du fait de la diffusion du questionnaire qui était difficile, et nous avons eu plus de facilités à le transmettre aux confrères et amis de notre région compte tenu des moyens de diffusions utilisés (réseaux sociaux particulièrement). Également, le CDOM et l'URPS de la région Grand Est ont diffusé le questionnaire contrairement à d'autres régions où nous n'avons eu aucune aide des instances officielles, comme la Corse ou la Réunion par exemple.

La région Normandie est aussi très peu représentée alors qu'elle contient deux zones de vaccination recommandée dans l'étude de C. Levy et al..

Le choix d'inclure les médecins remplaçants dans les répondants s'explique car la démographie s'inverse avec une modification de l'offre et de la demande. Les médecins remplaçants exercent dans des cabinets de façon régulière et suivent bien souvent des patients presque au long cours. Lors de remplacements réguliers, les jeunes médecins ont parfois une patientèle « parallèle » au médecin installé.[89]

La demande de consultation est en augmentation devant les arrêts d'activité des médecins traitants (les départs en retraite des médecins (papy boum),

épuisement professionnel, conditions de travail, épuisement suite à la crise sanitaire actuelle, décès, etc.). [90]

Connaitre la sensibilisation et les pratiques face au sujet du BXSERO® des médecins généralistes et pédiatres remplaçants pourrait faire l'objet d'un travail secondaire au notre.

2 L'analyse des résultats

En 2014, l'étude d'InfoVac-France de C. Levy et al. retrouvait que 91% des médecins interrogés étaient favorables à l'introduction dans le calendrier vaccinal contre 81,1% (n=622) dans notre étude. Cette différence peut provenir du fait que l'étude initiale comptait plus de pédiatres que de médecins généralistes contrairement à notre étude où les généralistes prédominent. De plus, les pédiatres sont d'avantage sensibilisés lors des congrès et par les visites laboratoires.

En 2014, la vaccination n'était proposée que dans 18% des cas contre 56,2% (n=431) dans notre étude. La corrélation avec la question "Savez-vous que BXSERO® est disponible en pharmacie de ville et à l'hôpital ?" qui retrouve que 90,6% (n=695) savent que le vaccin est disponible montre que nombre de médecins connaissent le vaccin mais ne le proposent pas. Ceux ne le proposant pas ont répondu pour 53,3% (n=179) qu'ils « n'y pensent pas » et pour 66,4% (n=223) car il n'est pas remboursé. Cette dernière proportion est similaire à l'étude précédente (62%). Depuis les dernières recommandations d'avril 2022, le vaccin est pris en charge à 65% par la sécurité sociale pour tous les nourrissons jusqu'à l'âge de 2

ans. Il est fortement probable que ceux qui étaient réticents à le proposer à cause du non-remboursement le présentent désormais plus facilement aux parents.

Aussi, la proportion des médecins ayant effectué cette vaccination est passée de 9% en 2014 à 58,3% (n=447) dans notre étude. 54,6% (n=419) des médecins connaissent les schémas de vaccination selon les âges (48.7% (n=314) des généralistes contre 89.7% (n=105) des pédiatres) alors qu'ils n'étaient que 31% dans la première étude (9 % des généralistes contre 43% des pédiatres). Parmi ceux n'ayant jamais proposé la vaccination, 45.5% (n=153) s'interrogent encore (54% dans l'étude de Levy et Al.), alors que 54.3% (n=179) l'envisage (39% dans l'étude initiale). Cette réticence s'est donc inversée.

L'étude réalisée par InfoVac-France en 2019 montrait que 30% des généralistes et 70% des pédiatres la proposaient.[91] Dans notre étude, 86,3% (n=101) des pédiatres et 50,9% (n=328) des médecins généralistes la proposent.(Table 10) Cette augmentation montre un bon travail de communication et d'information auprès des médecins installés sur cette pathologie et ce vaccin.

14% (n=11) des 80 médecins qui ont déjà vacciné sont des médecins remplaçants ayant déjà vacciné sans l'avoir proposé. (Table 8) Cette anomalie peut provenir de médecins remplaçants ayant vaccinés les patients à la suite d'une consultation et prescription faite par le médecin remplacé. Il est possible également que ce soit l'inverse, le médecin remplaçant à prescrit le vaccin et le titulaire l'a injecté.

Si la vaccination n'est encore que peu pratiquée chez les médecins généralistes avec 52.9% (n=341) des médecins interrogés, elle est bien implantée

chez les pédiatres avec 89.7% (n=105) des pédiatres interrogés. Cette proportion n'était que de 9 % des pédiatres et 2 % des généralistes à l'introduction de la vaccination. On peut penser que maintenant que la vaccination est recommandée et remboursée cette proportion va s'équilibrer.

Les zones de vaccination recommandées par l'étude de C. Levy et al. sont sous représentées au niveau de l'effectif dans notre étude. Par contre les zones d'hyperendémie actuelles se situant en Bretagne et région Provence-Alpes Côte d'Azur [63] sont bien représentées dans notre étude avec respectivement 51 et 31 répondants.(Figure 27)

Les pédiatres ont plus de patients ayant eu une IIM (45,3% (n=53)) ce qui peut être corrélé à l'incidence des IIM chez les plus jeunes enfants qui sont probablement plus suivis par des pédiatres. De plus, nous avons pu voir qu'ils vaccinent plus que les médecins généralistes. (Table 9) On peut supposer que lorsque les enfants ont eu une pathologie grave, ils sont plus sujets à être suivis par un pédiatre. Pour des raisons de démographie principalement, et ce, selon les régions, les enfants sont d'avantage suivis par le médecin généraliste. Près de un enfant sur deux a un suivi mixte. Les médecins généralistes et les pédiatres sont donc complémentaires dans le cadre du suivi du jeune enfant. [92] Les médecins généralistes jouent un rôle primordial dans la prévention primaire et donc la vaccination.

3 Ouvertures

Le méningocoque est une bactérie proche du gonocoque. Une étude rétrospective cas-témoins faite en Nouvelle-Zélande montre que les patients ayant reçu un schéma de Bexsero® seraient moins enclins à déclarer une infection à gonocoque. L'efficacité du vaccin est estimée à 31% (95% CI 21-39). Un vaccin efficace ne doit pas obligatoirement être un vaccin hautement efficace. La modélisation de l'étude a démontré qu'un vaccin d'efficacité modérée pourrait avoir un impact significatif sur la prévalence de la gonorrhée s'il est mis en œuvre de façon stratégique.[93] [94] [95] . Si ce point est confirmé par d'autres études, il serait alors un argument pour envisager une recommandation de vaccination pour une autre tranche d'âge à risque, les 15- 24 ans chez qui les IIM B représentent 66% des cas d'IIM B en 2020(Figure 18 et Figure 19)

Les essais cliniques déjà réalisés n'ont pas permis d'obtenir des données montrant un impact de la vaccination par Bexsero® sur le portage du méningocoque B. Une étude est en cours au Royaume Uni pour évaluer l'impact sur les adolescents de 16 à 18 ans des vaccins BEXSERO ® et TRUMENBA® [96]

Dans notre étude, les médecins pratiquant une co-administration ont potentiellement répondu à plusieurs items à la question « Co-administration de Bexsero® avec d'autres vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal », les réponses multiples étant acceptées. De ce fait, ceux ayant administré le Bexsero® avec le vaccin méningococcique C conjugué sont potentiellement ceux l'ayant administré avec le ROR. Pour 53,7% (n=240) les médecins ne font pas de co-

administration, mais lorsqu'ils en font, c'est dans 33,8% (n=151) des cas avec le vaccin méningococcique C conjugué et dans 20,4% (n=91) des cas avec le ROR.

Le schéma de vaccination 2+1 semble apporter la protection requise et ce au moins jusqu'à 4 ans. [79] L'entrée dans le calendrier vaccinal en tant que 3^{ème} injection simultanée lors du 12^{ème} mois demandera un travail pédagogique auprès des parents mais aussi des médecins. Le Bexsero® est déjà administré avec les vaccins méningococcique C conjugué et ROR par de nombreux praticiens. Seulement, 27% des pédiatres et médecins généralistes interrogés par InfoVac-France [91] pensent envisageable de proposer en routine trois injections de vaccin lors d'une consultation. Cette pratique, maintenant recommandée, semble être déjà partiellement en place mais il serait intéressant de mesurer l'acceptation des parents vis-à-vis de trois injections simultanées et d'examiner les réticences des médecins à faire trois injections en une consultation.

Conclusion

Neuf années se sont écoulées entre la recommandation au calendrier vaccinal, et l'obligation en population générale pour le vaccin conjugué contre le méningocoque C. Le Bexsero® vient d'être recommandé au bout de 8 ans pour les nourrissons, et l'émergence de pandémies comme la Covid-19, et d'endémies comme celle du méningocoque W pourraient inciter les autorités sanitaires à recommander plus rapidement le Bexsero® de façon obligatoire dans le calendrier vaccinal.

Huit ans après l'étude initiale de Levy et Al. de 2014 et l'étude intermédiaire d'InfoVac-France en 2019 [91], nous constatons que l'acceptation du vaccin est en bonne progression. Les médecins généralistes restent encore à convaincre et à former, d'autant plus qu'ils seront de plus en plus en première ligne pour vacciner. L'intégration récente dans le calendrier vaccinal 2022 apporte une caution qui va inciter les médecins généralistes, qui n'y pensent pas, à le proposer. Le remboursement résout, en partie, la problématique financière concernant les nourrissons. Les pédiatres, quant à eux sont confortés dans leur pratique qui n'en sera que facilitée par cette décision de l'HAS.

Il serait intéressant de développer l'information sur le schéma vaccinal qui peut se juxtaposer à celui existant puisqu'il constitue probablement un frein pour un certain nombre de praticiens.

D'autres pistes de changement de recommandations pourraient être explorées, le vaccin conjugué ACYW pourrait être proposé à la place du vaccin conjugué contre

le méningocoque C dès la primovaccination à l'âge 5 mois et ainsi enrayer la montée épidémique de la souche W.

L'acceptation de la population de rajouter toujours plus de vaccination dans le calendrier vaccinal de nos enfants devra être analysée avec précaution. Dans le cas du Bexsero®, la gravité d'une IIM, la bonne tolérance du vaccin ainsi que les données de sécurité rassurantes, iront probablement dans le sens d'une acceptation d'une obligation.

Le portage du méningocoque B n'étant visiblement pas impacté par la vaccination par le Bexsero®, la question de recommander la vaccination dans les autres tranches d'âges se pose d'autant qu'une protection croisée avec le gonocoque semble se dessiner.

L'impact des recommandations récentes sera probablement plus important sur les médecins généralistes qui sont en retard sur la vaccination par le Bexsero® que chez les pédiatres chez qui elle est déjà bien encrée. Il serait intéressant de comparer les résultats de ce travail avec une étude similaire postérieure au remboursement du Bexsero®.

Liste des tables

Table 1: Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par sérogroupe, France entière, 2019[26].....	69
Table 2: Taux d'incidence annuels moyens en France pour 100000 habitants des infections invasives à méningocoque (IIM) et taux de mortalité selon les groupes d'âge et les groupes capsulaires (2006 à 2015)[84]	84
Table 3: Effectifs par régions	92
Table 4: Description de la population d'étude (N=767).....	94
Table 5: Description du statut et des modes d'exercice selon la spécialité du praticien (médecin généraliste ou pédiatre).	108
Table 6: Description de la spécialité et du statut selon le mode d'exercice du praticien.....	109
Table 7: Proportion de praticiens ayant eu au moins un patient atteint d'infection invasive à méningocoque.	110
Table 8: Effectifs croisés des praticiens ayant proposé la vaccination Bexsero® et ayant déjà vacciné des patients avec le vaccin Bexsero®.....	111
Table 9: Nombre de vaccinations par âge en fonction de la spécialité du praticien.	112
Table 10: Connaissances et pratiques vis-à-vis de la vaccination en fonction des caractéristiques du praticien.	115

Liste des figures

Figure 1: Portrait de Lady Mary Worthley Montagu (d'après[6])	31
Figure 2 : Flacon avec moelle épinière de lapin suspendue au-dessus de morceaux de potasse	33
Figure 3 : Diphtérie: Nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 2016 (d'après[12]).....	37
Figure 4 : Tétanos : nombre de cas annuels et mortalité, en France, de 1960 à 2015(d'après [15]).....	38
Figure 5 : Poliomyélite aigüe: nombre de cas déclarés et mortalité, en France, de 1951 à 2010 (d'après [18]).....	39
Figure 6 : Coqueluche : nombre de cas et mortalité, en France, de 1945 à 1986	40
Figure 7: Méningite à Haemophilus influenzae b : Nombre de cas chez les enfants de moins de 5ans en France, de 1991 à 2016	41
Figure 8: Évolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma complet) chez les adolescents de 14- 15 ans et les nourrissons à 24 mois [22]	42
Figure 9: Evolution de la couverture sérotypique du PCV13 dans les méningites entre 2001 et 2017[23].....	43
Figure 10: Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000-2019[26]	44

Figure 11: Evolution de l'incidence et de la couverture vaccinale contre la rougeole (1dose à 2 ans) en France, de 1985 à 2005[27].....	45
Figure 12: Evolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes- France métropolitaine, 1976-2016[29].....	46
Figure 13: Evolution de l'incidence annuelle des oreillons, en France, de 1985 à 2016[30].....	47
Figure 14: Taux de consultations pour syndrome grippal pour 100 000 habitants en métropole des saisons 2017-18 à 2021[32].....	49
Figure 15: : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018[36].....	50
Figure 16: Calendrier simplifié des vaccinations 2022 [56].....	55
Figure 17: Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupe, France entière, 2000-2020[64].....	58
Figure 18: Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2019 [63].....	59
Figure 19: Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2020 [64].....	60
Figure 20: La ceinture de la méningite en Afrique[69]	61
Figure 21: cycle de colonisation du méningocoque[71]	62
Figure 22: Signes de Kernig et de Brudzinski (d'après Google image)	64

Figure 23: Lésions cutanées de purpura et de purpura fulminans (d'après Dr Jean Bergounioux (Réanimation pédiatrique - Hôpital Raymond-Poincaré)) ...	67
Figure 24: Les quatre composants du vaccin BXSERO®[76]	71
Figure 25: Calendrier de vaccination recommandé pour BXSERO® [77]	74
Figure 26: Répartition des médecins en fonction de leur spécialité.....	91
Figure 27: Répartition géographique des médecins participants.	93
Figure 28: Lieu d'exercice des médecins en fonction de leur spécialité et statut.....	99
Figure 29: Proportion de Maîtres de stage universitaires parmi les Médecins généralistes et les Pédiatres.....	100
Figure 30: Description des raisons de non-proposition de la vaccination par le Bexsero®.....	102
Figure 31: Proportion de non-proposition du vaccin en fonction de la spécialité	103
Figure 32: Proportion de non-proposition du vaccin en fonction de l'exercice en PMI ou non.....	104
Figure 33: Description de la proportion de vaccination par tranche d'âge tous médecins confondus.....	105
Figure 34: Pourcentage d'associations vaccinales du Bexsero® avec un vaccin du calendrier vaccinal.	106
Figure 35: Pourcentage de patients ayant un facteur de risque d'IIM B dans la patientèle.	107

Figure 36: Proportion des nombres d'enfants vaccinés par tranche d'âge en fonction de la spécialité 113

Bibliographie

- [1] Levy C, Bechet S, Cohen R. Introduction d'une vaccination contre le méningocoque B (Bexsero®) en France : perception et expérience des médecins quelques mois après l'autorisation de mise sur le marché. *Arch Pédiatrie* 2016;23:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.09.011>.
- [2] COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 7 JUILLET 2021 Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) BEXSERO, suspension injectable en seringue préremplie Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales. 2021.
- [3] Abul K. Abbas ; Andrew H. Lichtman ; Pierre L. Masson ; Andrew H. Lichtman ; Shiv Pillai Translated by, Pierre L. Masson. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. 6e ed., 2020, p. 336.
- [4] La variolisation, ancêtre de la vaccination -. *Destin Santé* 2013. <https://destinationsante.com/la-variolisation-ancetre-de-la-vaccination.html> (accessed January 23, 2022).
- [5] Petersen PE. World Health Organization. *Organisation Mondiale de la Santé. Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:471–471. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0528.2003.00124.x>.
- [6] *La médecine internationale illustrée ; Mai 1907 (Coll. Part.)*. n.d.
- [7] Louis Pasteur, la rage de guérir -. *Destin Santé* 2013. <https://destinationsante.com/louis-pasteur-la-rage-de-guerir.html> (accessed January 23, 2022).
- [8] Universalis E. JENNER : VACCINATION ANTIVARIOLIQUE. *Encycl Universalis* n.d. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/jenner-vaccination-antivariolique/> (accessed January 23, 2022).
- [9] Vaccination : retour sur la concertation citoyenne n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/vaccination-retour-sur-la-concertation-citoyenne> (accessed June 23, 2022).
- [10] Code de la santé Publique. Chapitre Ier : Vaccinations. (Articles L3111-1 à L3111-11) - *Légifrance*. vol. Article L3111-2. n.d.
- [11] Liste des maladies à déclaration obligatoire n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire> (accessed March 28, 2022).
- [12] Diphtérie. *Vaccin Info Serv Prof* 2019. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Diphtherie> (accessed March 26, 2022).
- [13] Diphtérie, la tueuse d'enfants. *Le Généraliste* n.d. <https://www.legeneraliste.fr/actu-medicale/diphtherie-la-tueuse-denfants> (accessed March 26, 2022).

- [14] Mesvaccins.net. Tétanos 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/2-tetanos> (accessed March 26, 2022).
- [15] Tétanos 2019. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Tetanos> (accessed March 26, 2022).
- [16] Montpellier CHU de. La Poliomyélite. CHU Montp Site Internet n.d. <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/la-poliomyelite> (accessed July 4, 2022).
- [17] Mesvaccins.net. Poliomyélite 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/4-poliomyelite> (accessed March 26, 2022).
- [18] Poliomyélite 2020. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Poliomyelite> (accessed March 26, 2022).
- [19] Coqueluche n.d. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Coqueluche> (accessed March 26, 2022).
- [20] Méningites à Haemophilus influenzae b 2020. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-b> (accessed June 23, 2022).
- [21] Hépatite B n.d. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B> (accessed March 26, 2022).
- [22] Vaccination contre l'hépatite B : évolution de la couverture vaccinale ; impact en santé publique, limites de la vaccination, nouveaux vaccins – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps n.d. <https://www.academie-medecine.fr/vaccination-contre-lhepatite-b-evolution-de-la-couverture-vaccinale-impact-en-sante-publique-limites-de-la-vaccination-nouveaux-vaccins/> (accessed June 23, 2022).
- [23] J Batah et E Varon. CNRP Rapport d'activité 2018 Epidémiologie 2017. 2018.
- [24] Mesvaccins.net. Pneumocoque 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/25-pneumocoque> (accessed March 27, 2022).
- [25] HCSP. Vaccination antiméningococcique C. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016.
- [26] Dominic T. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de BEXSERO® 2021:131.
- [27] Rougeole 2021. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rougeole> (accessed March 27, 2022).
- [28] Mesvaccins.net. Rougeole 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/8-rougeole> (accessed March 27, 2022).
- [29] Rubéole 2020. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole> (accessed March 27, 2022).
- [30] Oreillons 2020. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Oreillons> (accessed March 27, 2022).
- [31] Bilan de la deuxième année de l'extension des obligations vaccinales - Ministère des Solidarités et de la Santé n.d. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en->

sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/bilan-de-la-deuxieme-annee-de-l-extension-des-obligations-vaccinales (accessed March 27, 2022).

- [32] Grippe n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe> (accessed June 23, 2022).
- [33] mesvaccins.net. Grippe Saison 2022. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/15-grippe-saisonniere> (accessed June 23, 2022).
- [34] Infections à papillomavirus humain (HPV) n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV> (accessed March 27, 2022).
- [35] mesvaccins.net. Papillomavirus 2022. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/38-papillomavirus> (accessed June 23, 2022).
- [36] Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire n.d. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/22-23/2019_22-23_3.html (accessed June 23, 2022).
- [37] Couverture vaccinale BCG en médecine libérale : premières données chez le nourrisson, sept mois après la levée de l'obligation vaccinale en France - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X09000530> (accessed March 27, 2022).
- [38] Un siècle après son invention, quel avenir pour le BCG ? | CNRS Le journal n.d. <https://lejournel.cnrs.fr/articles/un-siecle-apres-son-invention-quel-avenir-pour-le-bcg> (accessed March 27, 2022).
- [39] Tuberculose 2020. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Tuberculose> (accessed March 27, 2022).
- [40] Mesvaccins.net. Tuberculose 2022. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/14-tuberculose> (accessed June 23, 2022).
- [41] COVID-19 n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/COVID-19> (accessed June 23, 2022).
- [42] Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises> (accessed June 23, 2022).
- [43] Vaccination dans le cadre de la Covid-19. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19 (accessed June 23, 2022).
- [44] Hépatite A n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-A> (accessed June 23, 2022).
- [45] Rage n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Rage> (accessed June 23, 2022).
- [46] HCSP. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015.

- [47] Gastro-entérite à rotavirus n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Gastro-enterite-a-rotavirus> (accessed June 23, 2022).
- [48] Fièvre jaune n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Fievre-jaune> (accessed June 23, 2022).
- [49] Leptospirose n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Leptospirose> (accessed June 23, 2022).
- [50] Fièvre typhoïde n.d. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Fievre-typhoide> (accessed June 23, 2022).
- [51] Varicelle 2022. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Varicelle> (accessed June 23, 2022).
- [52] mesvaccins.net. Encéphalite À Tiques 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/27-encephalite-a-tiques> (accessed June 23, 2022).
- [53] Méningites et septicémies à méningocoques 2022. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques> (accessed March 27, 2022).
- [54] Mesvaccins.net. Mon Carnet Vaccin Électronique Pour Être Mieux Vacciné Défaut Ni Excès 2021. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/45-meningocoque-b> (accessed March 28, 2022).
- [55] Méningocoques: la maladie et le vaccin 2022. <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/meningocoques> (accessed June 23, 2022).
- [56] Le calendrier des vaccinations - Ministère de la Santé et de la Prévention n.d. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (accessed June 23, 2022).
- [57] 2021 - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 7 JUILLET 2021 .pdf n.d.
- [58] Méningocoques B : la HAS recommande la vaccination des nourrissons. *J Pédiatrie Puériculture* 2021;34:287–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2021.07.001>.
- [59] Méningites à méningocoques : informations et traitements - Institut Pasteur n.d. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques> (accessed May 16, 2022).
- [60] Neisseria meningitidis n.d. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:yCEVqBOKFW0J:https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Neisseria-meningitidis.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr (accessed June 28, 2022).
- [61] Mesvaccins.net. Méningocoque B n.d. <http://www.mesvaccins.net/web/diseases/45-meningocoque-b> (accessed June 23, 2022).
- [62] Méningocoques et haemophilus influenzae. Inst Pasteur 2016. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae> (accessed June 23, 2022).

- [63] SPF. Les infections invasives à méningocoque en France en 2019 n.d. <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> (accessed March 27, 2022).
- [64] SPF. Infections invasives à méningocoque en France: bilan annuel 2020 n.d. <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> (accessed June 23, 2022).
- [65] Infections invasives à méningocoques (IIM) : une épidémiologie instable. *Pédiatrie Prat* 2022. <https://www.pediatrie-pratique.com/journal/article/0013200-infections-invasives-meningocoques-iim-epidemiologie-instable> (accessed June 23, 2022).
- [66] Alonso J-M, Bertherat É, Perea W, Borrow R. Ceinture africaine de la méningite : de la génomique aux stratégies de surveillance, de lutte et de prévention. Niamey, Niger: 2005.
- [67] Meningitis n.d. <https://www.who.int/health-topics/meningitis> (accessed June 23, 2022).
- [68] CERMES-Niger. Conseil pour la prévention contre les méningites bactériennes. *Medium* 2019. <https://medium.com/@CermesNiger/conseil-pour-la-pr%C3%A9vention-contre-les-m%C3%A9ningites-bact%C3%A9riennes-91e5f12978b6> (accessed June 23, 2022).
- [69] Epilly trop 2022 - Actualités - Documents - spifl - infectiologie n.d. https://www.infectiologie.com/fr/actualites/epilly-trop-2022_-n.html (accessed June 24, 2022).
- [70] Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl A:25–34. https://doi.org/10.1093/jac/18.supplement_a.25.
- [71] Virion Z. Interaction de *Neisseria meningitidis* avec les cellules endothéliales humaines : rôle des glycosylations des récepteurs cellulaires eucaryotes. Thèse de doctorat. Sorbonne Paris Cité, 2018.
- [72] Larousse É. signe de Babinski - LAROUSSE n.d. https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/signe_de_Babinski/11472 (accessed June 28, 2022).
- [73] ECN Pilly 2020 : Maladies infectieuses et tropicales. 27th ed. DL 2019: Alinéa plus; n.d.
- [74] HCSP. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B. Place du vaccin Bexsero®. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013.
- [75] Glaxo finally strikes UK deal for Bexsero that eluded Novartis. *BioPharma Dive* n.d. <https://www.biopharmadive.com/news/glaxo-finally-strikes-uk-deal-for-bexsero-that-eluded-novartis/380758/> (accessed July 21, 2022).
- [76] Rivero-Calle I, Raguindin PF, Gómez-Rial J, Rodriguez-Tenreiro C, Martín-Torres F. Meningococcal Group B Vaccine For The Prevention Of Invasive Meningococcal Disease Caused By *Neisseria meningitidis* Serogroup B. *Infect Drug Resist* 2019;12:3169–88. <https://doi.org/10.2147/IDR.S159952>.
- [77] Mode d'action de BEXSERO n.d. <https://gskpro.com/fr-ca/products/bexsero/bexsero-moa/> (accessed June 24, 2022).

- [78] Profil d'innocuité et de tolérabilité n.d. <https://gskpro.com/fr-ca/products/bexsero/safety-and-tolerability-profile/> (accessed June 24, 2022).
- [79] Haute Autorité de Santé HAS. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de BEXSERO®. Saint-Denis La Plaine: 2021.
- [80] Arrêté du 25 avril 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. n.d.
- [81] Jackson C, Yarwood J, Saliba V, Bedford H. UK parents' attitudes towards meningococcal group B (MenB) vaccination: a qualitative analysis. *BMJ Open* 2017;7:e012851. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012851>.
- [82] Taha M-K, Deghmane A-E. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Res Notes* 2020;13:399. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05241-9>.
- [83] L'Auvergne-Rhône-Alpes lance une campagne de vaccination après de graves cas de méningite. *Le Généraliste* n.d. <https://www.legeneraliste.fr/actu-pro/politique-de-sante/auvergne-rhone-alpes-lance-une-campagne-de-vaccination-apres-de-graves-cas-de-meningite> (accessed September 22, 2022).
- [84] I Parent du Chatelet, A E Deghmane, D Antona, E Hong, L Fonteneau, M K Taha, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.011>.
- [85] Centre de protection maternelle et infantile (PMI) sur tout le territoire - Annuaire | service-public.fr n.d. <https://annuaire.service-public.fr/navigation/pmi> (accessed June 25, 2022).
- [86] Collèges régionaux n.d. https://www.cnge.fr/les_colleges_regionaux/ (accessed June 25, 2022).
- [87] Conseil National de l'Ordre des Médecins. Cons Natl Ordre Médecins n.d. <https://www.conseil-national.medecin.fr/conseil-national-lordre-medecins> (accessed June 25, 2022).
- [88] Cartographie Interactive de la Démographie Médicale - Indicateurs : cartes, données et graphiques n.d. <https://demographie.medecin.fr/#c=indicator&view=map11> (accessed March 7, 2022).
- [89] Aubert M. En 2016, le médecin généraliste a-t-il encore intérêt à se faire remplacer?: à propos d'une enquête qualitative réalisée à partir d'entretiens individuels auprès de médecins généralistes installés en Lorraine. Université de Lorraine, 2017.
- [90] Legendre B. En 2018, les territoires sous-dotés en médecins généralistes concernent près de 6% de la population 2020.
- [91] InfoVac-France. Enquête Infovac sur les infections invasives à méningocoque – Novembre 2019. France: n.d.
- [92] De Broca A, Bony M, Tourneux P. SFP P-117 – Modalités et déterminants du suivi médical de l'enfant avant 1 an. Congrès Sociétés Pédiatrie Lyon 22-24 Mai 2014 2014;21:827. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72087-1](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72087-1).

- [93] Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet* 2017;390:1603–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31449-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31449-6).
- [94] Haese EC, Thai VC, Kahler CM. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhea. *Vaccines* 2021;9:804. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070804>.
- [95] Petousis-Harris H, Radcliff FJ. Exploitation of Neisseria meningitidis Group B OMV Vaccines Against N. gonorrhoeae to Inform the Development and Deployment of Effective Gonorrhea Vaccines. *Front Immunol* 2019;10.
- [96] Be on the TEAM: Teenagers Against Meningitis 2022. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN75858406>.

Annexe : QUESTIONNAIRE

Evaluation des changements de pratiques des médecins huit ans après l'autorisation de mise sur le marché du vaccin 4CmenB (BEXSERO®).

Dans l'arsenal de stratégie vaccinal Français, il existe plusieurs vaccins contre les méningocoques (A,B,C,W,Y). Je voudrais aujourd'hui évaluer les pratiques des médecins généralistes et des pédiatres sur le vaccin anti méningococcique de type B, le BEXSERO®.

*Obligatoire

1. Vous avez été sollicité pour réaliser ce questionnaire via :

Une seule réponse possible.

- Les réseaux sociaux (groupe ou conversation Facebook par exemple)
- URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé)
- CMG (Collège de médecins généralistes)
- La faculté de médecine de ma région
- Le bouche à oreille
- e-mail
- Conseil de l'ordre des médecins
- Autre : _____

2. Vous êtes? *

Une seule réponse possible.

- Médecin généraliste *Passer à la question 4*
- Pédiatre *Passer à la question 4*
- Médecin remplaçant (Thésé ou non) *Passer à la question 3*
- Autre : _____

Passer à la question 4

Type d'exercice

3. Vous êtes médecin remplaçant? *

Une seule réponse possible.

- médecin généraliste *Passer à la question 4*
- Pédiatre *Passer à la question 4*
- Autre : _____

Passer à la question 4

Type d'exercice

4. Exercez vous? *

Une seule réponse possible.

- En libéral *Passer à la question 6*
- A l'hôpital *Passer à la question 6*
- Mixte (ville ET hôpital (Privé et/ou publique)) *Passer à la question 6*
- Protection Maternelle et Infantile *Passer à la question 6*
- Autre : _____

5. Êtes vous un Maître de Stage Universitaire (MSU) ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

localisation

6. Quel est votre département ? (Deux chiffres pour la métropole ou Trois chiffres pour les DOM-TOM) *

Vos patient(e)s

7. Parmi vos patient(e)s, en avez-vous eu un (ou plus d'un) qui a eu une infection invasive à méningocoque (bactériémie et/ou méningite) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passer à la question 8*

Vos Patients

8. Avez-vous ou avez-vous eu dans votre patientèle des sujets à risque d'IIM B (Infection Invasive à Méningocoque B) ? *
- (Plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Un personnel de laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque
- Personnes porteur d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoit un traitement anti-C5 notamment par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTROMIRIS®).
- Personnes porteur d'un déficit en properdine
- Personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle
- Personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Personnes dont l'entourage familial comporte des personnes à risque élevée d'IIM
- Enfant de plus de 2 ans, Adolescents et/ou Adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique
- Un cas contact
- Personnes vivant en zone d'endémie ou zone limitrophe à une zone d'endémie
- Aucune de ces propositions

Connaissances sur le BEXSERO®

9. Savez vous que BEXSERO® est disponible en pharmacie de ville et à l'hôpital ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passer à la question 10*
- Non *Passer à la question 12*

Si oui,

10. comment avez-vous connu le vaccin BEXSERO® ? (Plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- Congrès médical
- Visite médicale
- Média grand public / réseaux sociaux
- Presse médicale
- Durant les études médicales
- Les patients ou leur parents
- InfoVac
- Revue Prescrire
- Autre : _____

11. Connaissez vous les différents schémas vaccinaux du BEXSERO® proposés selon les âges ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

Calendrier Vaccinal

12. Un vaccin contre le méningocoque B vous paraît-il important à introduire dans le calendrier vaccinal ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

13. Depuis que BEXSERO® est commercialisé, avez-vous déjà proposé cette vaccination à vos patient(e)s ?

Une seule réponse possible.

Oui *Passer à la question 16*

Non *Passer à la question 14*

Si non,

14. Pourquoi? (Plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- Absence de remboursement par la sécurité sociale
- Il n'y a pas assez de recul et j'hésite encore
- Je n'y pense pas
- J'appréhende un refus des patients/parents
- Faible incidence de la maladie
- Trop de vaccins dans le calendrier vaccinal des enfants
- Absence d'impact sur le portage du méningocoque

15. envisagez vous de proposer cette vaccination?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

Calendrier Vaccinal

16. Avez-vous déjà vacciné des patient(e)s avec le vaccin BEXSERO® ? *

Une seule réponse possible.

Oui *Passer à la question 17*

Non *Passer à la question 19*

Si oui,

17. par tranche d'âge, combien de patient(e)s avez-vous vacciné ? (âge de l'initiation du protocole vaccinal) *

Une seule réponse possible par ligne.

	Aucun	Entre 1 et 5	Entre 6 et 10	Plus de 10
moins de 1 an	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 à 4 ans	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 à 14 ans	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 à 24 ans	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 à 59 ans	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plus de 60 ans	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

18. Avez vous coadministré Bexsero® avec d'autres vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal? (Plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- Aucune association vaccinale
- Hexavalent
- Vaccin pneumococcique conjugué
- Vaccin méningococcique C Conjugué
- ROR
- Tétravalent
- Grippe saisonnière
- Autre

Calendrier Vaccinal

19. Quels arguments, selon vous, incitent les patient(e)s ou les parents à accepter cette vaccination (Plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- Nombre de décès liés à cette maladie chaque année
- Gravités des séquelles
- Pic d'incidence élevé des IIM B chez le nourrisson
- Maladie imprévisible / Evolution parfois fulgurante
- La pandémie actuelle
- Une histoire individuelle d'un cas dans l'entourage

Actualités

20. La pandémie actuelle de SARS COV 2 a-t-elle changé votre approche de la vaccination « classique » avec vos patient(e)s ? *

Une seule réponse possible.

- Oui, je fais plus attention aux vaccinations recommandées selon l'âge
- Oui, j'argumente plus qu'avant pour les vaccinations recommandées selon l'âge
- Non, je n'ai pas changé ma pratique

Résumé de la thèse:

Contexte : En juillet 2021, le Bexsero® a été recommandé pour tous les nourrissons par la HAS puis en avril 2022, le remboursement à 65% est accordé pour les moins de 2 ans. Dans cette dynamique, le but de cette étude était d'évaluer les changements de pratique concernant l'utilisation du vaccin BEXSERO® chez les médecins généralistes et pédiatres en comparant les résultats à ceux d'une étude réalisée par InfoVac-France de C. Levy et al. en 2014.

Matériel et Méthodes : Un questionnaire similaire a été proposé au niveau national du 14 février au 28 avril 2022 par courrier électronique et via les réseaux sociaux aux médecins généralistes et aux pédiatres du territoire national et outre-mer.

Résultats : 767 médecins ont répondu au questionnaire, 561 médecin généraliste (73,1%), 116 pédiatres (15%) et 85 médecins remplaçants (11,1%). 90,6% des médecins savent que le Bexsero® est disponible en pharmacie de ville et hôpital alors que seulement 58.3% ont déjà utilisé ce vaccin. 81.1% pensent qu'un vaccin doit être introduit dans le calendrier vaccinal français. Parmi les associations vaccinales retrouvées, le vaccin méningococcique C conjugué est prédominant avec 33,8%, puis le ROR avec 20,4% mais 53,7% des médecins ne font aucune association vaccinale. 54,6% des médecins connaissent les schémas de vaccination selon les âges (48.7% des généralistes contre 89.7% des pédiatres). Parmi les médecins n'ayant jamais proposé cette vaccination, 54,3% l'envisagent.

Conclusion : Dans le contexte récent de recommandation élargie à tous les nourrissons et avant la mise en place du remboursement par la sécurité sociale, cette étude montre que les médecins sont favorables à l'utilisation de ce vaccin en population générale. D'autres application du vaccin est en cours d'étude sur son efficacité contre le gonocoque chez les adolescents. L'acceptation de la population et l'influence du remboursement de ce vaccin reste encore à évaluer.

Evaluation of changes in physicians' practices eight years after the market authorization of the 4CmenB vaccine (BEXSERO®).

Thèse - Médecine Générale - NANCY Année 2022

Mots-clés : Vaccin méningocoque B, vaccination, Bexsero®, infection à méningocoque B, méningite du groupe B, vaccin 4CMenB Médecin généraliste, pédiatre, prescription, remboursement, nourrissons

Bexsero®, meningococcal infection, meningococcus B, meningococcal group B vaccine, meningitis serogroup B, 4CMenB vaccine General practitioner, pediatrician, prescription, reimbursement, newborn

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de NANCY
9 Avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex