

Académie Orléans-Tours

Université de Tours

Faculté de pharmacie « Philippe Maupas »

Année : 2024-2025

N° : 15

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par **BACHELIER Fanny**

Rôle du Pharmacien d'officine dans la prévention des
infections invasives à Méningocoques

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 3 avril 2025 à 17h, à la faculté de
pharmacie de Tours.

JURY :

Président du jury : Mr Denys BRAND – Doyen de la faculté de pharmacie de
Tours – Professeur d'université

Directeur de thèse : Mr Philippe LANOTTE – Professeur d'université – Praticien
hospitalier – Service de Bactériologie – CHU de Tours

Membres du jury :

Dr Zoha MAAKAROUN – Médecin pédiatre infectiologue et responsable du
centre de vaccination – CHU Tours

Dr Manon LECOMTE – Pharmacien d'officine – Tours

Liste des professeurs universitaires :



ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARUCOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katell	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHU	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Serment de Galien :



SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 3 avril 2025
L'étudiant BACHELIER Fanny

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements :

A Madame **Véronique Maupoil** et à Monsieur **Denys brand**, qui ont été chacun leur tour, doyens de la faculté de Pharmacie de Tours lors de mes 7 années d'études.

A **tous les professeurs** de la faculté de Pharmacie de Tours, merci de nous avoir communiqué toutes les connaissances que nous avons aujourd'hui. Merci de votre patience face à des amphithéâtres vides, merci de votre implication et du temps passé pour nous.

A Monsieur **Philippe Lanotte**, mon directeur de thèse, sans qui ce travail n'aurait pas été le même. Je vous remercie pour votre patience. Je me souviens de ce légendaire « Fanny vous écrivez comme vous parlez », qui m'a marqué mais qui ne m'a pas étonné car je m'en doutais un petit peu. Je suis contente d'avoir partagée cette expérience avec vous, et je suis d'autant plus contente que même avant de passer ma thèse je commençais déjà à utiliser les connaissances acquises grâce à ce travail.

A **Jean-Paul** et **Sophie**, mes parents. Vous m'avez toujours soutenu tout au long de mes études et je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui, à quelques pas du diplôme et de la fin de ces longues années d'études grâce à vous. Je crois qu'à chaque veille de partiels et de résultats, ma maman était autant stressée que moi, comme si c'était elle qui était à ma place. Merci encore pour vos sacrifices, notamment financier car sans ma maman et sans mon appartement à Tours, je n'aurais sûrement pas aussi bien réussi mes études.

A **mes frères** qui n'ont pas toujours compris où je me situais dans mes études et qui ont l'impression, comme moi, que ça ne se finira jamais. Vous m'avez toujours soutenu de près ou de loin, à votre façon et j'espère que vous serez fiers de votre sœur.

A **ma meilleure amie, Adélina** qui est toujours à mes côtés aujourd'hui, depuis plus de 10 ans maintenant. Tu as suivi toutes mes péripéties aux travers de toutes ces années, mes études ont dessinées quelques barrières entre nous, notamment par la distance et le temps que cela me demandait mais nous avons toujours réussi à les escalader. Je sais que tu seras autant soulagée que moi de la fin de mes études.

A **Caroline, ma belette**, mon amie depuis quelques années maintenant. Toi aussi tu m'as suivi depuis le début de mes études et je ne te remercierai jamais assez de tout le soutien que tu m'as apporté notamment dans les moments difficiles où je n'avais plus confiance en moi et où j'avais envie de tout arrêter. Tu as toujours su ressortir le meilleur de moi, tu as toujours été à l'écoute et tu as toujours été la seule à retenir à la minute près quelle épreuve je passais et pour quelle durée. J'étais impressionnée et surtout touchée de me sentir autant considérée à tes yeux.

A **Manon** et **Léa**, mes copines de la faculté qui sont maintenant bien plus que ça. On dit souvent que les chemins se séparent après la fin des études supérieures, mais pour nous ce n'est pas le cas et j'en suis très heureuse. Mes études n'auraient jamais été aussi drôles sans vous. Merci à Manon de m'avoir sorti de mon cocon, sans toi, on ne se serait sûrement jamais rencontrée. Merci à vous deux, de m'avoir sorti de mon sommeil (vous savez de quoi je parle). Merci pour votre soutien indéniable, pour votre motivation. Je vous admire autant

l'une que l'autre car même en ayant pris des chemins différents, vous êtes deux pharmaciens extraordinaires à mes yeux.

A **Arnaud, mon amoureux**, récemment arrivé dans ma vie. Tu as vite compris comment me motiver et comment je fonctionnais. Même si tu n'as pas suivi mes études depuis le début, tu as suivi la fin, le moment le plus important de ma vie. Merci pour ta présence, ta gentillesse et ta motivation quand je l'avais parfois perdue.

A **François, Pharmacien adjoint** avec qui j'ai travaillé pendant mes études et que je remplace aujourd'hui. Merci à toi pour ta patience, ta compréhension, ta pédagogie, ton enthousiasme et aussi pour tes blagues ! J'ai tellement appris à tes côtés, tu es mon mentor.

A mes **anciennes** et **futures collègues** de la Pharmacie des Vignes à Saint-Georges-sur-Cher. Vous vous êtes toujours intéressées à mon parcours d'étudiante, à l'avancée de mon stage ou encore de ma thèse. Vous êtes des personnes incroyables, j'ai tellement de chance de vous avoir rencontré et de bientôt pouvoir passer la majorité de mon temps avec vous. J'ai appris beaucoup de nouvelles choses à vos côtés, et je sais que j'ai encore à apprendre.

A **Monsieur Rouillé**, mon patron, qui a immédiatement pensé à moi lorsqu'il a eu besoin d'un nouveau pharmacien adjoint. Nous avons signé une promesse d'embauche au mois d'octobre 2023, bien avant que je termine mes études. Alors merci de m'avoir attendu pendant 8 mois pour que je puisse finir mes études, obtenir mon diplôme et vous rejoindre.

Pour terminer, j'aimerais dire merci à moi-même. Cela peut faire penser à de l'égoïsme, mais pour moi ce n'est pas du tout le cas, c'est juste une réalité. On ne le dit pas assez, mais les études supérieures sont des années qui sont parfois éprouvantes pour les étudiants. Il faut être capable de gérer ses études, sa vie personnelle, parfois professionnelle, prendre soin de sa santé mais surtout ne jamais baisser les bras.

Alors pour tous les étudiants comme moi, soyez fiers de vous et soyez capable de vous remercier !

Table des matières

Liste des professeurs universitaires :	2
Serment de Galien :	4
Remerciements :	5
Liste des abréviations :	10
Glossaire :	11
Table des figures :	13
Table des tableaux :	14
Introduction :	15
Partie 1 : Généralités sur les infections invasives à méningocoque :	17
1. Les méningocoques :	17
1.1. Généralités sur la bactérie :	17
1.2. Les différentes structures antigéniques :	18
1.2.1. La capsule :	18
1.2.2. Le lipo-oligo-saccharide :	21
1.2.3. Les porines :	21
1.2.4. Les pili :	21
1.2.5. La protéine Opa et Opc :	21
1.2.6. La lipoprotéine fHbp :	22
1.3. Physiopathologie des infections invasives à méningocoque :	22
1.3.1. Portage et transmission :	22
1.3.2. Facteurs de risques d'infections invasives à méningocoque :	23
1.3.3. Les stratégies de résistance du méningocoque contre le système immunitaire de l'hôte :	24
1.3.3.1. Les régulateurs du complément :	24
1.3.3.2. La notion de biofilm :	25
1.3.3.3. Le mimétisme cellulaire :	25
2. Manifestations cliniques des infections invasives à méningocoques :	26
2.3. Principales manifestations cliniques :	26
2.4. Populations touchées :	27
2.5. Maladie à déclaration obligatoire :	28
3. Diagnostic des infections invasives à méningocoque :	30
4. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque :	31
4.1. Epidémiologie au niveau mondial :	31
4.2. Epidémiologie au niveau européen :	33
4.3. Epidémiologie en France :	35

4.3.1.	Incidence et taux de mortalité des infections invasives à méningocoques tous sérogroupes confondus :	35
4.3.2.	Incidence des infections invasives à méningocoque par séro groupe :	37
4.3.3.	Incidence des infections invasives à méningocoque selon la période de l'année :	38
4.3.4.	Incidence des infections invasives à méningocoque selon les classes d'âges :	39
4.4.	Situations particulières récentes en France :	41
4.4.1.	Foyers d'hyperendémies en Auvergne Rhône-Alpes :	41
4.4.2.	Epidémie clonale d'IIM B à Strasbourg :	41
4.4.3.	Grappes de cas :	41
5.	Prise en charge et prophylaxie :	43
5.1.	Etude de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques :	43
5.2.	Prise en charge thérapeutique des infections invasives à méningocoques :	44
5.2.1.	Suspicion d'un purpura fulminans en dehors du milieu hospitalier :	44
5.2.2.	Suspicion d'une IIM ayant débuté en milieu hospitalier :	45
5.3.	Antibioprophyllaxie et vaccins :	45
5.3.1.	Antibioprophyllaxie autour d'un cas d'IIM :	45
5.3.1.1.	Les recommandations :	45
5.3.1.2.	Les antibiotiques utilisés :	47
5.3.2.	La vaccination des sujets contacts autour d'un cas d'IIM :	49
5.3.2.1.	Population cible :	49
5.3.2.2.	Les recommandations :	49
5.3.2.2.1.	Vaccination autour d'un cas d'IIM C :	49
5.3.2.2.2.	Vaccination autour d'un cas d'IIM A, W ou Y :	50
5.3.2.2.3.	Vaccination autour d'un cas d'IIM B :	50
Partie 2 : Prévention par la vaccination des infections invasives à méningocoques		52
1.	Histoire des vaccins :	52
1.1.	Généralités :	52
1.2.	Les vaccins anti-méningococciques non conjugués :	54
1.3.	Les vaccins anti-méningococciques conjugués :	55
2.	Les vaccins conjugués anti méningococciques d'aujourd'hui :	56
2.1.	Les vaccins monovalents :	57
2.1.1.	Les vaccins dirigés contre le séro groupe C :	57
2.2.	Les vaccins quadrivalents :	58
2.3.	Les vaccins dirigés contre le séro groupe B :	60
2.3.1.	Généralités :	60
2.3.2.	Les vaccins disponibles aujourd'hui :	62

3.	Les recommandations vaccinales de la HAS :	64
3.1.	Stratégie de vaccination contre le méningocoque C :	65
3.2.	Stratégie de vaccination contre le méningocoque B :	66
3.3.	Stratégie de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y :	68
3.4.	Les recommandations particulières :	69
3.4.1.	Personnes à risque élevé de développer une IIM :	69
3.4.2.	Les professionnels de santé :	69
3.4.3.	Voyageurs :	70
4.	La vaccination à l'officine :	71
4.1.	Généralités :	71
4.1.1.	Définitions :	71
4.1.2.	Le calendrier vaccinal :	71
4.1.3.	Précautions d'emploi, effets indésirables et contre – indications :	72
4.2.	Rôles du pharmacien d'officine dans la vaccination :	73
4.2.1.	Les début de la vaccination par les pharmaciens :	73
4.2.2.	Les nouvelles missions du pharmacien d'officine :	74
4.2.2.1.	L'administration des rappels vaccinaux	74
4.2.2.2.	La prescription des rappels vaccinaux :	76
5.	Discussion :	77
5.1.	Les principaux chiffres en France :	77
5.2.	Stratégies de vaccination en France :	77
5.3.	Stratégies de vaccination en Angleterre :	78
5.4.	Le calendrier vaccinal des pays Européens :	79
6.	Conclusion :	80
	Annexes :	82
	Références bibliographiques :	86

Liste des abréviations :

IIM : infections invasives à Méningocoque
ARS : agence régionale de santé
EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
LCR : liquide céphalo-rachidien
ADN : acide désoxyribonucléique
CAM : complexe d'attaque membranaire
LOS : lipo-oligo-saccharide
LPS : lipopolysaccharide
TNF : facteur de nécrose tumorale
IL : interleukines
fH : facteur humain
fHbp : factor H binding protein (protéine de liaison au facteur H)
N-CAM : neural cell adhesion molecule (molécules d'adhésion neurale)
PCR : polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
MDO : maladie à déclaration obligatoire
CNR : centre national de référence
UE : union européenne
EEE : espace économique européen
NAD : nicotinamide adénine dinucléotide
CMI : concentration minimale inhibitrice
IV : intraveineuse
IM : intramusculaire
SAMU : service d'aide médicale urgente
SMUR : structure mobile d'urgence et de réanimation
ARN : acide ribonucléique
AMM : autorisation de mise sur le marché
RCP : résumé des caractéristiques du produit
PSA : acide polysialique
OMV : outer membrane vésicles
NHBA : Neisserial heparin binding antigen
fHbp : factor H binding protein
NadA : Neisserial adhesin A
EMA : agence européenne du médicament
CSH : cellules souches hématopoïétiques
OMS : organisation mondiale de la santé
CTV : commission technique des vaccinations
HCSP : haut conseil de la santé publique
BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire

Glossaire :

Acide sialique : glucide entrant dans la composition des protéines et empêchant leur dégradation par des protéases

Adhésine : protéine de liaison spécifique des glucides et généralement retrouvé à la surface des bactéries pour permettre leur adhésion à d'autres cellules

Asplénie : absence de rate

Bactériolyse : destruction de la cellule bactérienne

Chimiokines : ensemble de cytokines de faible poids moléculaire, induisant la migration des leucocytes et l'activation cellulaire (adhérence, dégranulation)

Complexe d'attaque membranaire : ensemble de protéine se formant généralement à la surface des membranes des cellules pathogènes

Convertase 5 : enzyme participant au système du complément, elle joue un rôle dans l'immunité innée

Cytokines : glycoprotéines synthétisée par le système immunitaire permettant de gérer la prolifération cellulaire

Dessiccation : suppression de l'humidité contenue dans un corps, synonyme de dessèchement

Éléments du non-soi : éléments n'étant pas reconnus comme faisant partie intégrante d'un organisme, ainsi ces éléments deviennent la cible du système immunitaire

Étude de cohorte : étude visant à suivre un groupe important de personne dans le but d'évaluer les effets de certains facteurs sur leur santé

Études génomiques : étude de l'ensemble des gènes d'un organisme, c'est-à-dire le déchiffrement de son ADN et la compréhension de son fonctionnement

Gouttelettes de Flüggé : gouttelettes salivaires émises lors des secousses de toux ou simplement par le fait de parler. Ces gouttelettes peuvent contenir du mucus, des sels, des cellules mais également des bactéries ou des particules virales

Hyperendémies : désigne une transmission intense et saisonnière, localisée au niveau régionale ou dans une population donnée

Immunosuppression : réduction de la capacité du système immunitaire à répondre efficacement aux antigènes étrangers, y compris les antigènes de surface des cellules tumorales

Ischémie : arrêt ou insuffisance de la circulation sanguine dans un tissu ou un organe ayant pour conséquence un manque d'oxygénation du tissu ou de l'organe

Méninges : membranes qui entourent le cerveau et la moëlle épinière (arachnoïde, dure-mère et pie-mère)

Micro-organisme aérobic stricte : l'oxygène est obligatoire pour la survie de ce type d'organisme

Morbidité : nombre de malade dans un groupe donné et pendant une durée déterminée

Mortalité : nombre de décès par an dans une population donnée et pour une maladie donnée

Phagocytose : processus de défense cellulaire, fonction destructrice des phagocytes en capturant et en ingérant des particules ou micro-organismes

Polynucléaire neutrophile : élément faisant partie des globules blancs, leur rôle principal est la guérison des tissus lésés et la lutte contre les infections

Properdine : gammaglobuline (anticorps) du sang humain possédant des propriétés bactéricides, elle fait partie de la voie alterne du complément

Purpura : tâche cutanée de couleur pourpre, appelée pétéchie, due à des hémorragies circonscrites au niveau de la peau

Réponse immunitaire humorale : c'est l'immunité adaptative de l'organisme, qui fonctionne par la production d'anticorps

Soins de support : ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques (kinésithérapie, séance de psychologie, activité physique adaptée...)

Sporadique : qui apparaît, se produit à un endroit puis à un autre, de manière irrégulière

Syncope : perte de connaissance brutale

Système du complément : cascade enzymatique participant à la défense de l'organisme contre l'infection, par l'activation d'une réponse inflammatoire locale

Vitropression : test utilisé en dermatologie qui consiste à appuyer sur une lésion de la peau avec une lame de verre transparente et plate, pour chasser le sang des vaisseaux dans la zones comprimée

Table des figures :

Figure 1 : Image en microscopie électronique de *Neisseria meningitidis*

Figure 2 : Structures antigéniques du méningocoque

Figure 3 : Schéma des différentes structures antigéniques du méningocoque

Figure 4 : Histogramme représentant l'incidence du méningocoque par tranche d'âge

Figure 5 : Image représentant la répartition mondiale en pourcentage des sérogroupes de méningocoques en 2006

Figure 6 : Image représentant la répartition mondiale en pourcentage, des sérogroupes de méningocoque en 2019

Figure 7 : Image représentant la répartition en pourcentage des sérogroupes de méningocoques au niveau européen en 2018

Figure 8 : Image représentant la répartition des sérogroupes des cas confirmés d'infections invasives à méningocoque en fonction des classes d'âge en 2021, en Europe

Figure 9 : Graphique représentant le nombre de cas et le taux d'incidence des IIM, en France métropolitaine, de 2000 à 2020

Figure 10 : Graphique représentant le nombre de cas et le taux d'incidence des IIM, en France, de 2000 à 2023

Figure 11 : Schéma représentant les taux d'incidence des cas déclarés d'IIM par sérogroupes, en France, 2000-2023

Figure 12 : Graphique représentant le nombre de cas d'IIM par âge selon la période de l'année, France entière, 2010-2020

Figure 13 : Graphique représentant le nombre de cas d'IIM déclarées par mois, en France, 2015 à 2023

Figure 14 : Graphique représentant le taux d'incidence des cas déclarés d'IIM par âge en France, 2023

Figure 15 : Graphique représentant la proportion des cas IIM par séro groupe et par classe d'âge, France, 2023

Figure 16 : Image expliquant la démarche pour utiliser une bandelette E-test®

Figure 17 : Algorithme décisionnel pour envisager une vaccination par le Bexsero®

Figure 18 : Représentation schématique des antigènes de surface de *Neisseria meningitidis*

Figure 19 : Carte de l'Afrique mettant en évidence la ceinture de le méningite

Figure 20 : Recommandations vaccinales anti-méningococciques des pays Européens et de l'Angleterre

Table des tableaux :

Tableau I : Composition biochimique des polysaccharides de capsule et répartition géographique des principaux sérogroupes de méningocoque

Tableau II : Comparaison de la répartition mondiale des sérogroupes d'IIM entre 2007 et 2019

Tableau III : Tableau regroupant les grappes de cas d'IIM déclarées en France en 2022 et en 2023

Tableau IV : Résumé de l'antibioprophylaxie adaptée pour les IIM, en fonction des molécules utilisées et de la population visée

Tableau V : Les différents types de vaccins dirigés contre le méningocoque disponibles sur le marché

Tableau VI : Tableau de comparaison des deux vaccins anti-méningocoque B

Tableau VII : Tableau représentant l'évolution des stratégies vaccinales concernant les infections invasives à méningocoque de sérogroupes B et ACWY

Tableau VIII : Tableau représentant les proportions de personnes vaccinées contre le méningocoque C depuis 2010

Tableau IV : Vaccins disponibles dirigés contre le séro groupe C du méningocoque

Tableau X : Tableau récapitulant les recommandations vaccinales en France contre le méningocoque B

Tableau XI : Tableau récapitulant les vaccins disponibles dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y

Introduction :

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont causées par la bactérie Gram négatif *Neisseria meningitidis*, capable d'entraîner la mort en 24 heures. En dehors d'un décès brutal, les IIM peuvent avoir comme conséquences des séquelles sur le long terme (physiques, neurologiques et psychologiques). Ces infections regroupent principalement les méningites, les bactériémies associées à des méningites et les bactériémies seules.

Une méningite est une atteinte des méninges et du liquide céphalo-rachidien, tandis qu'une bactériémie est la présence dans le sang d'une bactérie.

Ces infections ont été décrites pour la première fois au XVIIIème siècle (1768) par le médecin écossais Robert Whytt. A partir du XIXème siècle apparaissent les premières épidémies en Europe, en Afrique et aux Etats-Unis. La première description du méningocoque se fait en 1885 par un médecin autrichien, Anton Weichselbaum. A cette époque la mortalité est de 80% (CHU, Montpellier).

La lutte réelle contre ces infections commence lors de la découverte de la pénicilline par Alexander Flemming en 1928. Les données statistiques de cette époque, ressortent une mortalité élevée au Niger en 1937 avec 8653 cas, 6456 décès, soit une létalité de 74%. Au Niger, en 1938, l'équipe de Muraz utilisait pour la première fois les sulfamides, dans le but de lutter contre les infections à méningocoque de séro groupe A. Les résultats ont mis en évidence une diminution du taux de létalité à 10% (L. Lapeyssonnie, 1963)

Ces antibiotiques possèdent une bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien ce qui leur confèrent une grande efficacité dans le traitement des méningites à méningocoque A. Les autres sérotypes ne possédaient pas une bonne sensibilité aux sulfamides. Malheureusement, des résistances apparaissent au fil des années, ce qui motiva les scientifiques à faire de nouvelles découvertes en matière de traitement et de prophylaxie contre le méningocoque. Les recherches sur le traitement des IIM continueront dans les années 1970 avec l'apparition des premiers vaccins polysaccharidiques (CHU Montpellier ; Vandekerkove et al, 1969).

Il existe 6 principaux sérogroupes de méningocoques responsables d'infections invasives : A, B, C, W, X et Y. Grâce notamment à la vaccination, il n'y a aujourd'hui quasiment plus d'infection en France, par le séro groupe C.

Actuellement, l'enjeu majeur de santé publique vient de l'augmentation massive des cas par les sérogroupes W et Y. Ces infections sont responsables d'environ 500 000 cas par an dans le monde. Le taux de mortalité est estimé à 10% malgré la mise en place d'un traitement, c'est un vrai problème de santé publique sur lequel il faut agir et notamment par l'intermédiaire de la vaccination (Institut pasteur 2015).

L'assemblée mondiale de la santé qui a eu lieu en novembre 2020 a approuvé la feuille de route mondiale « Vaincre la méningite à l'horizon 2030 » qui possède 3 objectifs principaux :

- Éliminer les épidémies de méningites bactériennes
- Réduire les cas de méningites bactériennes évitables par la vaccination de 50% et réduire les décès de 70%
- Réduire l'invalidité et améliorer la qualité de vie après une méningite qu'elle qu'en soit l'origine.

Cette feuille de route va permettre de développer certains points tels que la prévention et les traitements disponibles (World health organization).

Pour appliquer ce principe de couverture vaccinale, l'un des professionnels de santé présent en première ligne est le pharmacien d'officine. Il participe à la délivrance des vaccins, et depuis peu, le pharmacien a la possibilité de prescrire et d'injecter les vaccins faisant partie du calendrier vaccinal, pour les patients immunocompétents âgés de plus de 11 ans.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence le rôle et la place du pharmacien d'officine dans la prévention contre les infections invasives à méningocoques.

Partie 1 : Généralités sur les infections invasives à méningocoque :

1. Les méningocoques :

1.1. Généralités sur la bactérie :

La bactérie *N. meningitidis* également appelé le méningocoque, est une bactérie diplocoque Gram négatif en « grain de café » (figure 1). Elle peut être capsulée, elle est non sporulée, immobile et possède des réactions de catalase et d'oxydase positives. De plus elle possède la capacité de fermenter le glucose et le maltose.

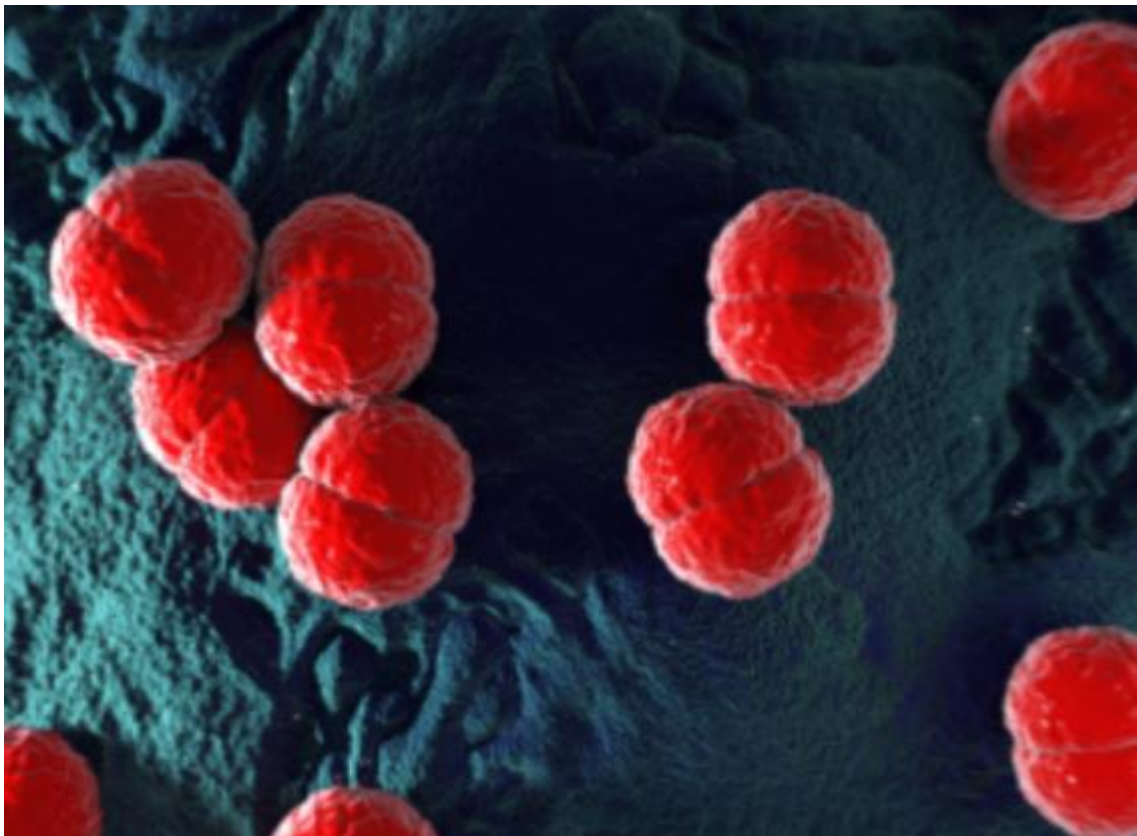


Figure 1 : Image en microscopie électronique de Neisseria meningitidis (ARS Auvergne Rhône Alpes, 2022)

Chaque structure de la bactérie possède un rôle particulier notamment dans la virulence et par conséquent dans la résistance au système immunitaire humain. *In fine*, cela permet à la bactérie de pouvoir coloniser, se propager et survivre dans le sang de l'hôte.

1.2. Les différentes structures antigéniques :

1.2.1. La capsule :

Le principal facteur de virulence est la présence d'une capsule polysaccharidique (figure 2).

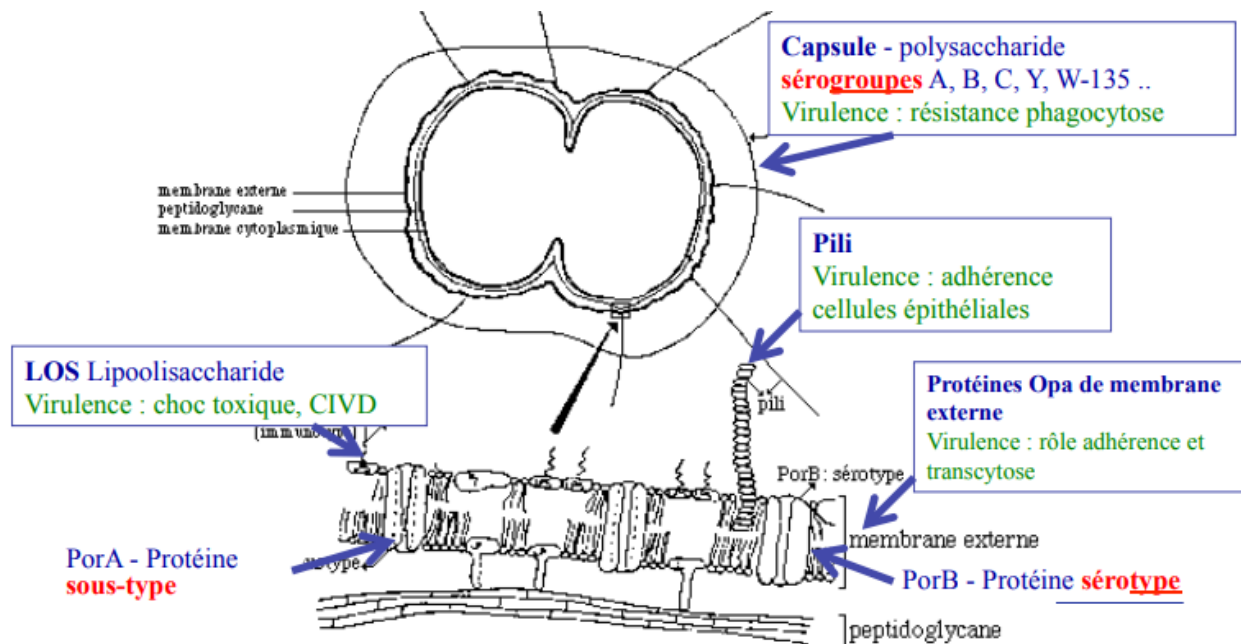


Figure 2 : Structures antigéniques du méningocoque

Cette capsule permet dans un premier temps la classification de la bactérie en 12 sérogroupes, parmi lesquels les sérogroupes A, B, C, W, X et Y sont les plus fréquemment retrouvés. Dans un second temps, cela permet la survie de la bactérie dans la circulation sanguine. Cette survie est possible grâce à la capsule qui protège le méningocoque de la bactériolyse médiée par le système du complément et de la phagocytose médiée par les polynucléaires neutrophiles. Les souches de méningocoque ne possédant pas de capsule sont très sensibles à la destruction par le sérum humain contrairement aux souches capsulées (Bröker et al.2016).

Les antigènes de la capsule polysaccharidique du méningocoque sont immunogènes chez l'homme et peuvent induire la production d'anticorps protecteurs spécifiques du séroroupe. D'après plusieurs études, l'activation ou l'inactivation du complément par la bactérie dépend de la composition chimique de la capsule (Lewis et al. 2014).

La spécificité des antigènes capsulaires est due à la composition du polysaccharide de chaque séroroupe (tableau I).

Tableau I : Composition biochimique des polysaccharides de capsule et répartition géographique des principaux sérogroupes de méningocoque (Hill et al. 2010).

Sérogroupes	Structures de la capsule	Répartition géographique
A	Absence d'acide sialique	Afrique Asie
	N-acétylo-acétylmannose amine phosphate ($\alpha 1 \rightarrow 6$)	
B	Présence d'homopolymère d'acide sialique	Mondiale (présent sur 5 continents)
	Acide N-acétylneuraminique ($\alpha 2 \rightarrow 8$)	
	<i>Mimes des structures humaines Faiblement immunogène</i>	
C	Présence d'homopolymère d'acide sialique	Mondiale (présent sur 5 continents)
	Acide N-acétyl-O-acétylneuraminique ($\alpha 2 \rightarrow 9$)	
	Hautement immunogène	
W	Présence d'hétéropolymère d'acide sialique	Afrique, Europe
	($\alpha 2 \rightarrow 6$) 6-D-Gal($\alpha 1 \rightarrow 4$) Acide N-acétylneuraminique	
Y	Présence d'hétéropolymère d'acide sialique	Amérique du Nord, Europe
	($\alpha 2 \rightarrow 6$) 6-D-Glc($\alpha 1 \rightarrow 4$) Acide N-acétylneuraminique	

Les sérogroupes B, C, W et Y sont composés d'acide sialique capable d'inhiber l'activation du complément des cellules hôtes. Cet acide sialique est synthétisé à partir d'une région *cps A* hébergeant les gènes *siaA*, *siaB*, et *siaC*. De plus, il est couramment présent à la surface des cellules hôtes permettant à la bactérie de passer inaperçue auprès du système immunitaire de l'hôte. En effet, le système immunitaire de l'hôte ne reconnaît pas la bactérie comme étant du « non-soi », ainsi ce dernier ne la détruira pas (Hill et al. 2010).

Les similitudes génétiques entre ces 4 sérogroupes sont responsables d'échanges horizontaux de gènes, ce phénomène est appelé la commutation de capsule. Ce phénomène induit une inefficacité des anticorps anti-capsulaire produits naturellement par le système immunitaire, mais aussi de ceux produits suite à l'injection des vaccins. Des transferts de gènes des sérogroupes Y vers B et C vers W ont été observés. Ces phénomènes ne sont pas considérés comme étant rares (Hill et al. 2010).

Les sérogroupes A et X ne possèdent pas d'acide sialique mais cela n'empêche pas au séro groupe A de posséder une grande résistance au sérum humain. Il est donc évident que l'acide sialique n'est pas le seul facteur protecteur de la bactérie contre le système immunitaire de l'hôte (Lewis et al. 2014 ; Hill et al. 2010).

Le séro groupe B est un peu particulier, puisqu'en effet il est peu immunogène, ainsi les cellules de l'hôte produisent peu d'anticorps dirigés contre le séro groupe B. En revanche,

les structures de capsule du sérotype B miment des éléments du soi, ce qui a pour conséquence la production d'anticorps dirigés contre le soi.

La répartition des sérogroupes est différente au niveau géographique. Il n'existe pas de raison apparente mais il est probable que cela soit dû à des facteurs propres à l'hôte, des facteurs propres à la bactérie et des facteurs environnementaux que nous développerons dans la suite de cette thèse.

En plus des régulateurs du complément, le méningocoque possède plusieurs molécules possédant un pouvoir de virulence, permettant à la bactérie de coloniser l'organisme de l'hôte (figure 3).

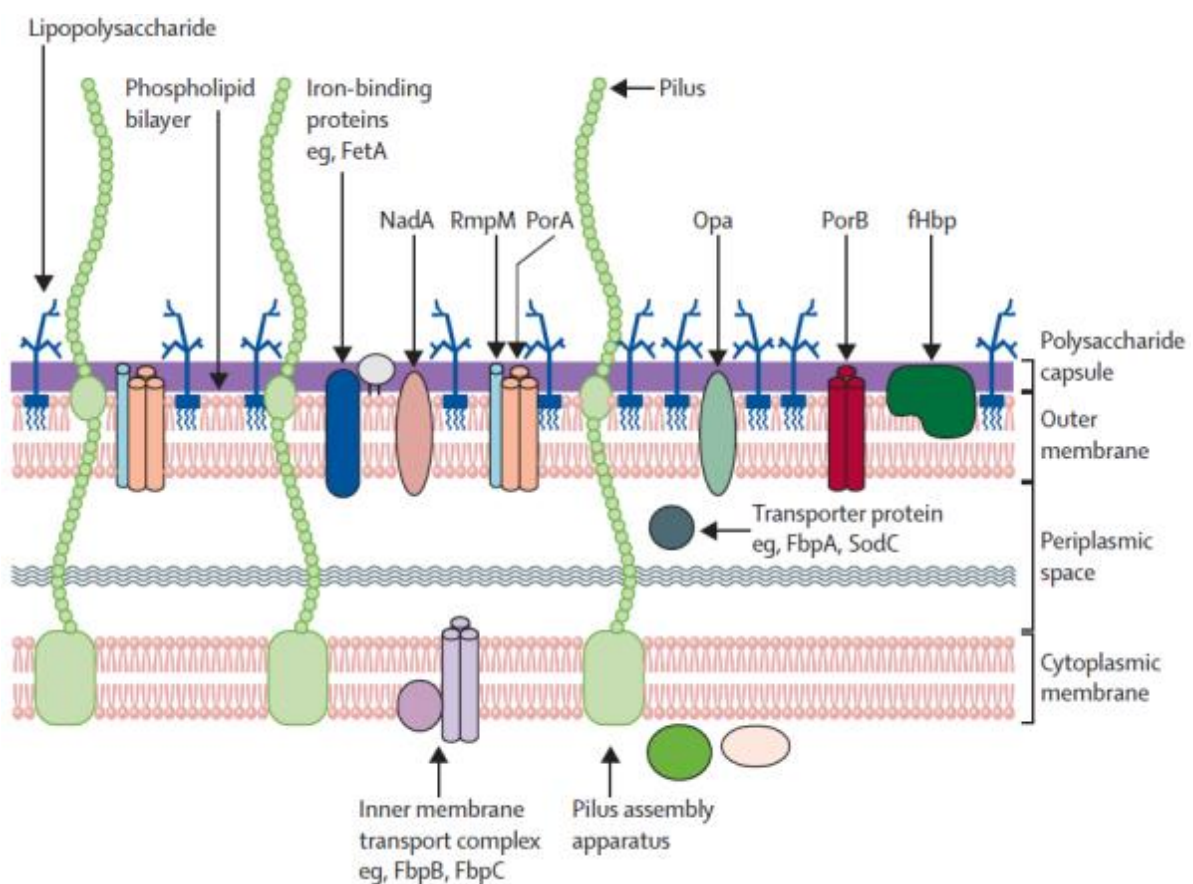


Figure 3 : Schéma des différentes structures antigéniques du méningocoque (Sadarangani et al. 2010)

1.2.2 Le lipo-oligo-saccharide :

Le méningocoque possède un lipo-oligo-saccharide (LOS) aussi appelé par abus de langage, un lipopolysaccharide (LPS) qui est également présent chez d'autres bactéries Gram négatif comme chez *Escherichia coli* (figure 3). Cette molécule se situe au niveau de la membrane externe de la bactérie, elle participe à la stabilité de celle-ci. C'est une endotoxine responsable de la libération de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines TNF- α , IL-1, IL-6 ou les chimiokines. Elle est également responsable choc méningococcique.

La quantité de LOS/LPS présent dans le sang est corrélée à la morbi-mortalité de la bactériémie à méningocoque. Cette protéine permet de déterminer l'immunotype de la bactérie. L'immunotype, correspond à une manière de classer la bactérie par rapport à ces structures antigéniques. *N. meningitidis* possède une grande variabilité antigénique, soit 12 immunotypes de L-1 à L-12 (Lewis et al. 2014).

1.2.3 Les porines :

Le méningocoque possède 2 porines. Ce sont des canaux protéiques, permettant le passage de nutriments au travers de la membrane externe des bactéries Gram négatif.

La protéine PorB, permet de déterminer un sérotype et la protéine PorA, permet de déterminer un sous-type. La porine PorA est exprimée dans toutes les souches de méningocoques contrairement à PorB.

Le rôle des porines n'est pas encore bien déterminé, mais elles semblent participer à la régulation du système du complément (Lewis et al. 2014).

1.2.4 Les pili :

Les pili sont des structures de surface considérées comme des facteurs d'adhésion aux cellules épithéliales, notamment au niveau de la muqueuse nasale. Ils s'étendent en dehors de la capsule et permettent à la bactérie de coloniser la muqueuse nasopharyngée (Lewis et al. 2014).

1.2.5. La protéine Opa et Opc :

Deux protéines de surface sont aussi présentes, ce sont les protéines Opa et Opc. Elles sont responsables du phénotype opaque des colonies bactériennes lors de la mise en culture sur gélose. La protéine Opa est exprimée par le méningocoque et le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) alors que la protéine Opc est spécifique du méningocoque. La protéine Opc est codée par un unique gène *opcA* tandis que la protéine Opa est codée par différentes copies du gène *opa*.

Ces protéines sont des médiateurs d'invasion et d'adhésion cellulaire. De plus, la protéine Opc pourrait jouer un rôle dans le franchissement de la barrière hématoencéphalique (Lewis et al. 2014).

1.2.6. La lipoprotéine fHbp :

Le méningocoque a mis en place un système permettant de capturer le facteur H présent chez l'hôte, nécessaire pour activer la voie alterne du complément. Ce système de capture est appelé la lipoprotéine fHbp ou GNA1870, c'est une protéine de liaison au facteur H sécrétée par le foie mais aussi par d'autres cellules de l'organisme telles que les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine, les cellules épithéliales des tubes rénaux proximaux et les cellules endothéliales.

De ce fait, elle permet la régulation négative de la voie alterne du complément, ce qui induit un échappement de la bactérie au système immunitaire. Cette fHbp est la cible des anticorps bactéricides, elle sera de nouveau abordée dans cette thèse dans la partie sur la vaccination puisqu'elle fait partie de la composition de plusieurs vaccins dirigés contre le méningocoque (Lewis et al. 2014 ; Hill et al. 2010).

1.3. Physiopathologie des infections invasives à méningocoque :

1.3.1. Portage et transmission :

N. meningitidis est une bactérie fragile qui ne résiste pas dans le milieu extérieur. Elle est sensible aux variations de température, au froid et à la dessiccation. Il existe entre 10 et 35% de porteurs sains dans la population, il s'agit d'une bactérie commensale du rhinopharynx (R. C. Read, 2014).

En revanche, dans une population d'individus étant en contact étroit tous les jours (militaires, étudiants à l'université, EHPAD...), des taux de portage proche de 100% ont été retrouvés. Cependant, la bactérie peut devenir opportuniste et entraîner rapidement des infections invasives.

Un patient porteur de la bactérie ne va pas automatiquement développer une maladie méningococcique (Hill et al. 2010).

La recrudescence des infections à méningocoque est hivernale, la transmission est aérienne et interhumaine lors de contacts rapprochés et prolongés. Un contact rapproché et prolongé, est défini par une distance inférieure à 1 mètre et une durée supérieure à 1 heure. Cette transmission se fait par l'émission des gouttelettes de Flügge lors d'une toux, d'un baiser, d'un éternuement...

La personne infectée transmet la bactérie à une personne saine, cette dernière sera donc colonisée au niveau du rhinopharynx et développera ou non la pathologie. La période d'incubation, c'est-à-dire la durée entre le moment de contamination et l'apparition des symptômes, est de 2 à 10 jours.

La contagiosité du pathogène débute 7 jours avant l'apparition des symptômes et se termine après l'administration de la première dose d'antibiotique. L'apparition d'anticorps protecteurs contre le méningocoque se fait au bout de 5 à 12 jours post-infection (Legifrance 2018).

Le développement de la maladie dépend de plusieurs facteurs, certains concernant la bactérie ; la virulence de la souche, et d'autres concernant l'hôte ; l'altération des défenses immunologiques, l'état de la muqueuse respiratoire, notamment après une infection par le virus de la grippe (Marchal, 2006).

Généralement le portage est asymptomatique avec une colonisation du rhinopharynx. Dans certains cas la bactérie va être capable d'atteindre la circulation sanguine, c'est ce qu'on appelle une bactériémie. Une fois dans la circulation sanguine, le méningocoque est responsable d'une réaction inflammatoire, d'une activation du système du complément et d'une activation de la cascade de coagulation.

Dans certaines situations, le méningocoque va réussir à échapper au système immunitaire de son hôte pour *in fine* franchir la barrière hémato-encéphalique et se multiplier dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour provoquer une méningite (Hill et al. 2010).

1.3.2. Facteurs de risques d'infections invasives à méningocoque :

Pour qu'une IIM puisse survenir chez un patient, il est nécessaire de retrouver des critères liés à la bactérie tels que :

- **L'exposition** au pathogène
- Les **facteurs de virulences** propres au pathogène
- La **colonisation** de la muqueuse nasopharyngée par la bactérie
- Le **passage** de la bactérie au travers de la muqueuse nasopharyngée
- La **survie** du méningocoque dans la circulation sanguine.

De plus, certains facteurs environnementaux entrent en ligne de compte tels que des facteurs climatiques ; le froid, la sécheresse, le vent. Ils altèrent la muqueuse rhinopharyngée. De même qu'une densité de population importante, cela favorise la promiscuité, donc la transmission du pathogène.

En ce qui concerne les facteurs liés à l'hôte, ils peuvent concerner le portage rhinopharyngé, celui-ci permet à la bactérie de résister dans une population donnée. Le portage varie en fonction de l'âge ou du niveau socio-économique. L'altération du système

immunitaire de l'hôte ; notamment par des co-infections respiratoires par le virus de la grippe, et le tabagisme, sont également des facteurs favorisants puisqu'ils altèrent l'intégrité de la muqueuse. L'âge fait également parti des facteurs liés à l'hôte puisque le risque d'infections est supérieur chez un enfant de moins de 4 ans du fait de son faible taux d'anticorps.

Il est nécessaire de retrouver 3 facteurs principaux pour pouvoir parler d'une IIM : le **pathogène**, **l'hôte** et **l'environnement** (Van Deuren et al. 2000).

1.3.3. Les stratégies de résistance du méningocoque contre le système immunitaire de l'hôte :

1.3.3.1. Les régulateurs du complément :

Pour échapper au système immunitaire de son hôte, la bactérie utilise principalement la **stratégie de variation structurelle**, qui repose sur le principe d'échange d'allèles et de fragments de gènes à partir d'un ADN de *Neisseria* importé. L'objectif de la bactérie est de détourner les protéines régulatrices du système du complément de l'hôte, dans le but de les utiliser pour réguler négativement l'activation du complément.

L'immunité protectrice est corrélée à la présence d'anticorps anti-méningococciques qui activent la voie classique du système du complément dans le but d'éliminer la bactérie. La **protéine de liaison C4**, présente chez *N. meningitidis* est un régulateur négatif de la voie classique du complément, qui fonctionne pour inactiver la convertase C3 et pour convertir le C4b actif en formes inactives (Lewis et al. 2014).

La **vitronectine** est une molécule importante de la matrice extracellulaire, lorsqu'elle est associée au complexe terminal soluble, elle inhibe l'insertion du complexe d'attaque membranaire (CAM) et empêche une lyse cellulaire. De nombreux agents pathogènes autres que *N. meningitidis*, se lient à la vitronectine pour améliorer leur résistance au sérum humain. Le méningocoque est capable de se lier à la vitronectine par l'intermédiaire de deux protéines de surface comprenant la protéine Opc codé par le gène *opc* et la fibrille de surface du méningocoque « Msf » qui est une adhésine. Le gène *opc* n'est pas exprimé par tous les méningocoques. (Lewis et al. 2014).

La **properdine**, est le seul régulateur positif connu de la voie alterne du système du complément. Cette protéine permet d'augmenter l'efficacité du système du complément et par conséquent de protéger des infections. Une carence en properdine est un déficit

immunitaire et héréditaire, dû à une anomalie du système du complément. Cette pathologie implique une grande sensibilité aux infections bactériennes, et notamment une sensibilité pour les espèces de *Neisseria*. Les patients atteints par cette pathologie, développe généralement une forme grave voir un purpura fulminant à la suite d'une infection par *N. meningitidis* (Lewis et al. 2014).

1.3.3.2. La notion de biofilm

Pour terminer, il est important de parler de la notion de biofilm. Il représente la capacité de la bactérie à former une communauté bactérienne entourée d'une matrice protectrice permettant ainsi une protection vis-à-vis du système immunitaire. Cela explique le nombre important de porteurs asymptomatiques dans la population. Les bactéries présentes dans le biofilm sont vivantes mais ne peuvent pas, en l'état, se reproduire activement (Hill et al. 2010).

1.3.3.3. Le mimétisme cellulaire :

En plus de toutes ces molécules permettant à *N. meningitidis* d'échapper au système immunitaire de son hôte ou de le coloniser, le méningocoque utilise une technique de mimétisme cellulaire. Pour cela, la bactérie mime des cellules présentes chez l'hôte ce qui empêche la synthèse d'anticorps bactéricides efficaces. C'est notamment le cas pour le méningocoque B qui possède une capsule composée d'une unité répétitive d'acides sialiques, identique à une molécule d'adhésion des cellules neuronales humaines (N-CAM). Cette notion sera développée plus en détails dans la suite de cette thèse.

Par conséquent, la capsule du méningocoque B est peu immunogène (Lewis et al. 2014).

2. Manifestations cliniques des infections invasives à méningocoques :

2.3. Principales manifestations cliniques :

Il existe deux principales formes cliniques :

- **Méningococcémie** = **bactériémie** due à *N. meningitidis* représentant 5 à 20% des IIM. Elle est représentée par un syndrome infectieux de type fièvre élevée, frissons, douleurs musculaires, douleurs lombaires et *purpura fulminans* (25% des IIM). Le *purpura fulminans* est responsable d'une thrombose étendue, de fuites vasculaires et d'une insuffisance cardiovasculaire expliquant son fort taux de mortalité (30%). Les signes caractéristiques d'un purpura sont des lésions purpuriques qui s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 millimètres de diamètre et résistant à la vitropression.
- **Méningite aigüe cérébrospinale** : apparition dans les 18 à 36 heures suivant une méningococcémie, présente dans 50% des cas d'IIM. Il y a un franchissement de la barrière hémato-encéphalique par *N. meningitidis* avec présence de signes méningés tels que :
 - des céphalées
 - une photophobie
 - des vomissements en jets
 - une fièvre
 - une raideur de la nuque.

Elle est aussi associée à des signes infectieux comme ceux énoncés pour la bactériémie.

Chez le nourrisson de moins d'un an, le diagnostic est parfois difficile car la raideur de la nuque n'est pas présente systématiquement, seulement chez 32% d'entre eux. Les signes cliniques évocateurs chez le nourrisson sont :

- Le caractère grognon
- Les troubles de la conscience
- Un comportement inhabituel
- Un refus de se nourrir
- Un bombement de la fontanelle (AEMIP 2022 ; Van Deuren et al. 2000).

Ces affections peuvent être associées à un choc septique dans environ 20% des IIM. Dans le choc septique, il existe une réduction importante de la perfusion tissulaire et une défaillance multiviscérale aigüe (poumons, reins, foie).

Les symptômes comprennent de la fièvre, une hypotension, une oligurie, qui est une diminution du volume des urines, et une confusion. Le traitement consiste à placer le patient en réanimation, avec une prescription d'antibiotiques, l'excision chirurgicale des tissus infectés ou nécrotiques, le drainage du pus et des soins de support (Manuel MSD 2023).

Lors d'un choc septique, la morbidité et la mortalité sont élevées. Les conséquences sont graves, telles qu'une ischémie, un infarctus des doigts ou des membres impliquant en général une amputation. Ces séquelles surviennent dans 20% des cas (Bröker et al. 2016).

D'autres formes invasives de ces infections sont possibles mais rares, telles que les arthrites septiques, les péricardites septiques ou les pleurésies.

Il existe d'autres formes cliniques dites non invasives, telles que les formes respiratoires (bronchopneumopathies), les conjonctivites et les formes digestives (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées (DGS 2018).

En post-infection, le délai d'apparition des anticorps protecteurs varie de 5 à 12 jours.

2.4. Populations touchées :

Les IIM touchent principalement les enfants et les jeunes adultes (figure 4) mais les patients âgés ainsi que les personnes immunodéprimées, sont également plus à risque de développer ces infections car leur système immunitaire est moins efficace (Van Deuren et al. 2000).

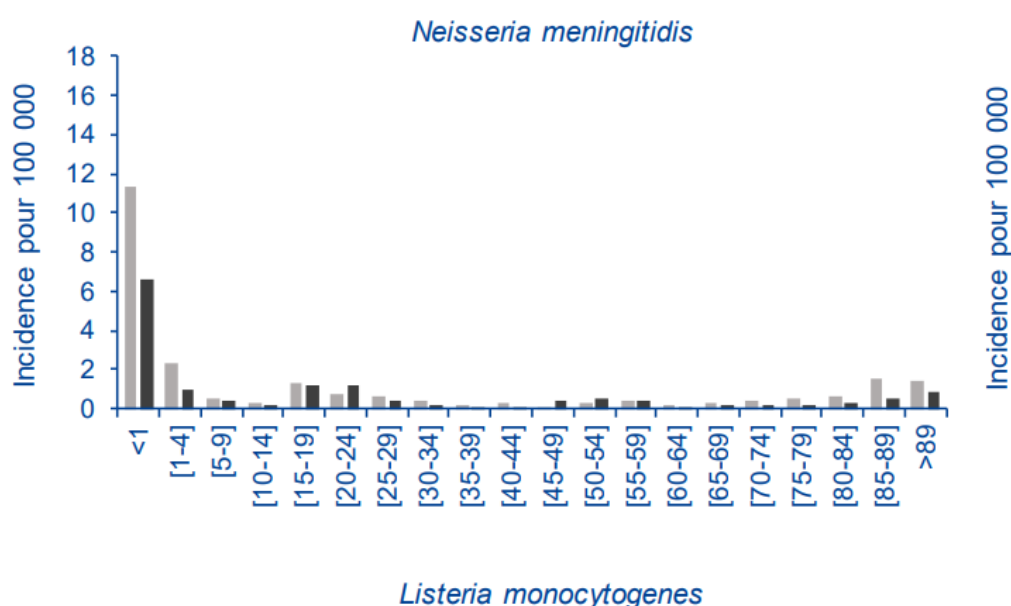


Figure 4 : Histogramme représentant l'incidence du méningocoque par tranche d'âge (Santé publique France, 2024)

Il existe deux pics d'infection :

- **Les nourrissons** : de 6 mois à 2 ans (début à 6 mois lors de la perte des anticorps maternels).
- **Les adolescents** et **les jeunes adultes (15-24 ans)** : transmission facilitée par la promiscuité et la vie en communauté.

La promiscuité est un facteur important notamment chez les enfants en bas âge avec la crèche, la nourrice ou encore l'école. Mais aussi chez les adolescents et jeunes adultes avec les festivals, les soirées entre amis, les voyages, les événements sportifs et associatifs.

Les pèlerins de la Mecque, les militaires ou encore les prisonniers, sont également plus à risque du fait de la grande promiscuité présente dans ces populations (Van Deuren et al. 2000).

Toute pathologie altérant l'immunité de l'hôte est un facteur de risque de développer une IIM. Ce sont des infections contagieuses avec une étendue mondiale.

Chez certains patients, la bactérie peut être éliminée spontanément par le système immunitaire ne provoquant pas ou quasiment pas de symptômes. Il s'agit donc d'une méningococcémie dite transitoire, durant laquelle il est possible de retrouver un léger épisode fébrile de type grippal (Van Deuren et al. 2000).

2.5. **Maladie à déclaration obligatoire** :

Les IIM sont des **Maladies à Déclaration Obligatoire** (MDO). Leur surveillance repose sur la déclaration obligatoire mais aussi sur la caractérisation des souches par le Centre National de référence (CNR) des méningocoques et d'*Haemophilus influenzae*. Cette surveillance permet de décrire les symptômes des malades, de suivre la transmission des différentes souches dans la population et de détecter d'éventuelles situations anormales pour agir au mieux, afin de limiter les transmissions et l'apparition d'épidémies.

Dans un premier temps, il faut rappeler les critères de notification des IIM. Pour parler d'IIM, il est nécessaire de trouver au moins un critère parmi les suivants :

- **L'isolement bactériologique** du méningocoque ou PCR (polymerase chain reaction) positive à partir d'un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien, liquide articulaire ou liquide pleural).
- La présence de **diplocoque Gram négatif** à l'examen microscopique sur échantillon de LCR.
- **Un LCR évocateur** d'une méningite bactérienne purulente associée à la présence d'éléments purpuriques cutanés.

- La présence d'un **purpura fulminans**, c'est une infection bactérienne disséminée responsable d'un choc septique. C'est une urgence absolue, le pronostic vital est rapidement engagé et la mortalité s'élève à 40%. Les survivants ont la plupart du temps des séquelles graves de type amputations des membres. (Collège des enseignants de médecin intensive réanimation, Chapitre 47).

La déclaration obligatoire se fait auprès des Agences Régionales de santé (ARS), par les médecins cliniciens et/ou biologistes. Elle se fait grâce à une fiche spécifique [Annexe 1]. Le personnel de laboratoire suspectant ou ayant diagnostiqué une IIM se doit de le signaler sans délai, par téléphone à la plateforme de veille sanitaire de l'ARS avant de réaliser la transmission écrite (Santé publique France 2023 ; Legifrance 2018).

Cette déclaration permet notamment de rechercher les cas contacts autour d'un cas initial, elle peut se faire 24 heures sur 24 heures, week-end et jours fériés compris. Elle permet aussi de mettre en place une sécurité particulière autour des potentiels cas contacts en instaurant des mesures prophylactiques ou en vérifiant que celles-ci ont bien été menées. Les mesures prophylactiques seront développées plus tard dans cette thèse.

Les données épidémiologiques, permettent ainsi de réviser les recommandations en matière de vaccination et de réfléchir à de nouvelles stratégies vaccinales si cela est nécessaire (Santé publique France 2023).

Le réseau Epibac fait partie du réseau de Santé publique France, il existe depuis 1987 et permet la surveillance des infections invasives d'origine bactérienne, responsables d'une morbidité sévère et d'une mortalité importante chez les adultes et les enfants. Ce réseau est constitué notamment de laboratoires hospitaliers, sur la base du volontariat et à condition qu'ils fournissent les données des 12 mois de l'année. A ces laboratoires, se rajoutent aussi des établissements hospitaliers universitaires et non universitaires ainsi que toutes les structures de soins susceptibles d'accueillir des patients infectés par le méningocoque (Santé publique France).

Depuis 2010, les régions et départements d'Outre-mer peuvent participer au réseau Epibac.

Pour chaque bactérie isolée, il est demandé le site et la date de prélèvement, la méthode de détection de la souche, la date de naissance et le sexe du patient, le séro groupe du méningocoque, le nom et l'adresse du laboratoire de microbiologie fournissant les données.

3. Diagnostic des infections invasives à méningocoque :

N. meningitidis est une bactérie fragile. Le pronostic vital des patients infectés est engagé, c'est pour cela que l'acheminement des prélèvements doit être fait le plus rapidement possible. Par conséquent, le diagnostic possède un caractère urgent et exige une démarche rigoureuse (Van Deuren et al,2000).

Les prélèvements se font en fonction de la zone atteinte :

- LCR en cas d'atteinte méningée
- Sang en cas de méningococcémie
- Biopsie cutanée en cas de lésions cutanées purpuriques

Seuls les prélèvements rhinopharyngés ne sont pas utilisés pour confirmer le diagnostic d'IIM puisqu'il existe des porteurs sains pour cette région anatomique.

En cas de suspicion d'atteinte méningée, la réalisation d'une ponction lombaire doit être faite en urgence. Avant de commencer le geste, il faut s'assurer de l'absence de toute contre-indication. Les contre-indications sont les suivantes : un patient traité par anticoagulant, une suspicion d'un trouble de l'hémostase, une instabilité hémodynamique tel qu'un choc septique et une hypertension intracrânienne.

Le but principal du diagnostic est de pouvoir identifier et isoler la bactérie, puis déterminer son sérotype afin de pouvoir adapter la prévention des sujets contacts.

L'examen microscopique : la coloration de Gram, permet d'observer une bactérie Gram négatif (coloration rose), diplocoque en « grain de café » et capsulée.

La culture : les colonies sont observables après 24 à 48 heures. La culture permet de faire une identification de la bactérie par spectrométrie de masse ou par le biais de ses caractères biochimiques. Le méningocoque est une bactérie fragile, exigeante et aérobie stricte.

L'amplification génique : la PCR est une technique permettant d'amplifier l'ADN de la bactérie à partir de différents prélèvements. Cette technique est utilisée d'emblée ou en cas de culture négative.

Le sérotypage : il est réalisé par un test d'agglutination des corps bactériens par des immuno-sérums spécifiques, contenant des anticorps anti-capsule des méningocoques. Il peut être également réalisé par méthode moléculaire. Il est obligatoire car il permet par la suite d'instaurer la bonne prophylaxie vaccinale chez les sujets contacts.

Le phénotypage et le géotypage : ils sont réalisés par le CNR. Son utilité est importante puisque le méningocoque est une bactérie très variable de part sa capacité à se transformer pour échapper au système immunitaire de son hôte (Référentiel des enseignants de microbiologie des facultés de pharmacie, 2022).

4. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque :

4.1. Epidémiologie au niveau mondial :

Chaque année, malgré une évolution positive de la couverture vaccinale, on déplore 1,2 millions d'IIM et 135 000 décès dans le monde. Ces dernières années, un net changement de la répartition géographique des sérogroupes est observé au niveau mondial (tableau II).

Tableau II : Comparaison de la répartition mondiale des sérogroupes d'IIM entre 2007 et 2019 (WHO 2019 ; Stephens et al. 2007)

	Amérique du Nord	Amérique du Sud	Europe	Afrique	Russie	Asie	Australie
2007	B, C, Y	B, C	B, C	A, W, C, X	A, B, C	A, B, C	B, C
2019	B, C, Y, W	B, C, W	B, W, C, Y	B (Afrique du nord) C, W, Y (Afrique saharienne) B, W et C (Afrique du sud)	A, W, B	B, C, W, Y	B, W

En Afrique, le sérotype A était le plus fréquemment retrouvé dans les IIM notamment au niveau d'une zone subsaharienne (figure 5) où il était responsable de 80 à 85% des cas d'IIM.

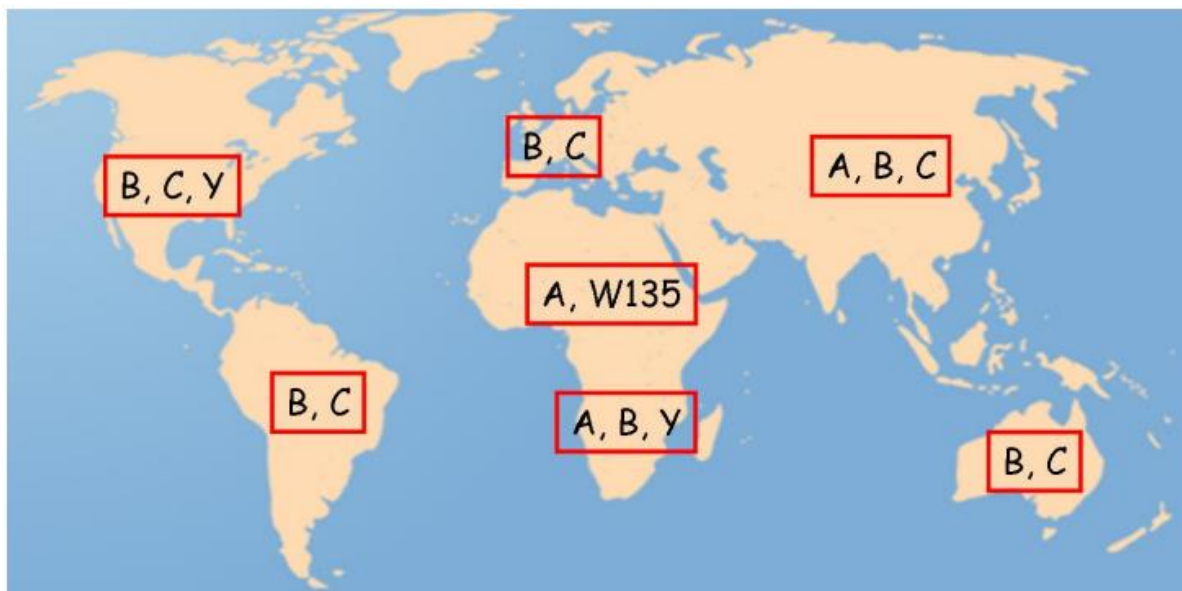


Figure 5 : Image représentant la répartition mondiale en pourcentage des sérogroupes de méningocoques en 2006 (Lafaye, 2009)

Le sérotype A, a quasiment disparu de la planète (figure 6) notamment grâce à l'introduction dans le calendrier vaccinal en 2010, d'un vaccin conjugué destiné à protéger contre le méningocoque A dans les zones les plus endémiques. En revanche, il reste toujours quelques cas d'IIM de sérotype A en Russie (World Health Organization 2020).

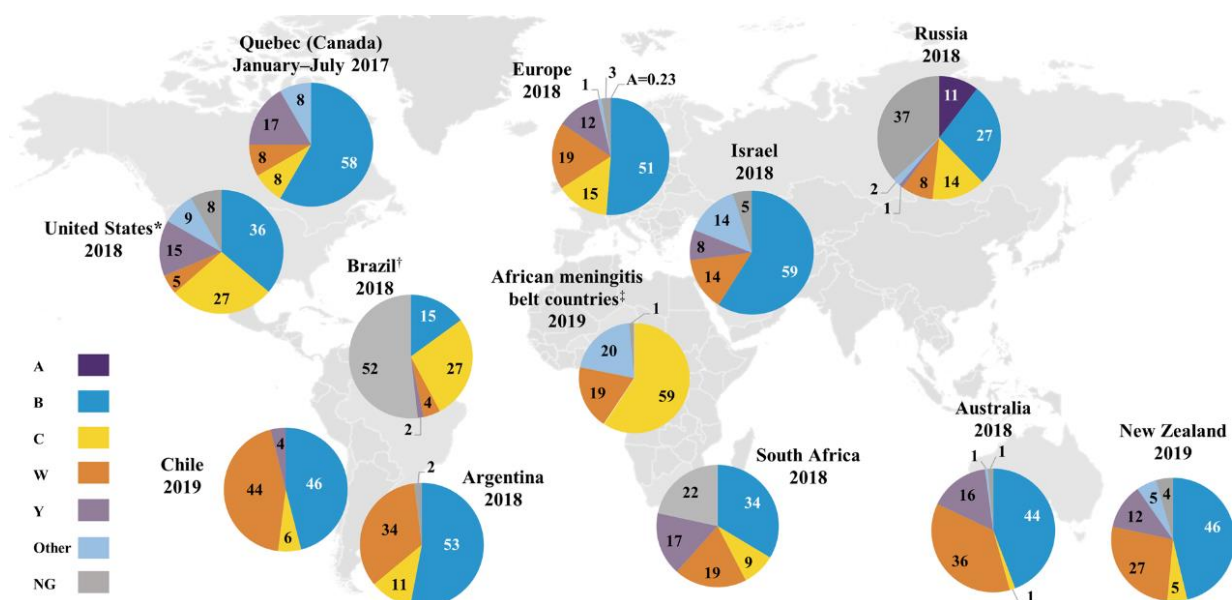


Figure 6 : Image représentant la répartition mondiale en pourcentage, des sérogroupes de méningocoque en 2019 (Santayana et al. 2023)

Le sérotype B quant à lui est présent mondialement. Il est responsable le plus souvent de cas sporadiques. La majorité des pays où prédomine le sérotype B, sont des pays n'ayant pas de vaccin dirigé contre ce sérotype dans leur calendrier vaccinal. Les chiffres devraient tendre à diminuer ces prochaines décennies grâce au développement de la vaccination (Peterson et al. 2019).

Le sérotype C est quant à lui prédominant en Amérique, en Europe et en Afrique, mais sa prévalence a nettement diminué depuis l'introduction de la vaccination dans les calendriers vaccinaux.

Quant aux sérotypes W et Y qui étaient quasiment absents en 2006 (figure 5) au niveau mondial, ils ont subi une grande émergence ces dernières années. L'émergence du sérotype W est pour le moment la plus importante et la plus surveillée car il est impliqué dans une majorité des IIM au niveau mondial. De plus, les épidémies sont souvent dues à des souches hypervirulentes capables de provoquer de réelles flambées épidémiques (Lucidarme et al. 2015).

Suite à cette augmentation, de nouveaux vaccins quadrivalents A, C, W, Y sont apparus sur le marché, les recommandations vaccinales sont en constante évolution.

4.2. Epidémiologie au niveau européen :

Actuellement en Europe, le sérotype prédominant est le B, suivi par le W, puis le Y et le C (figure 7).

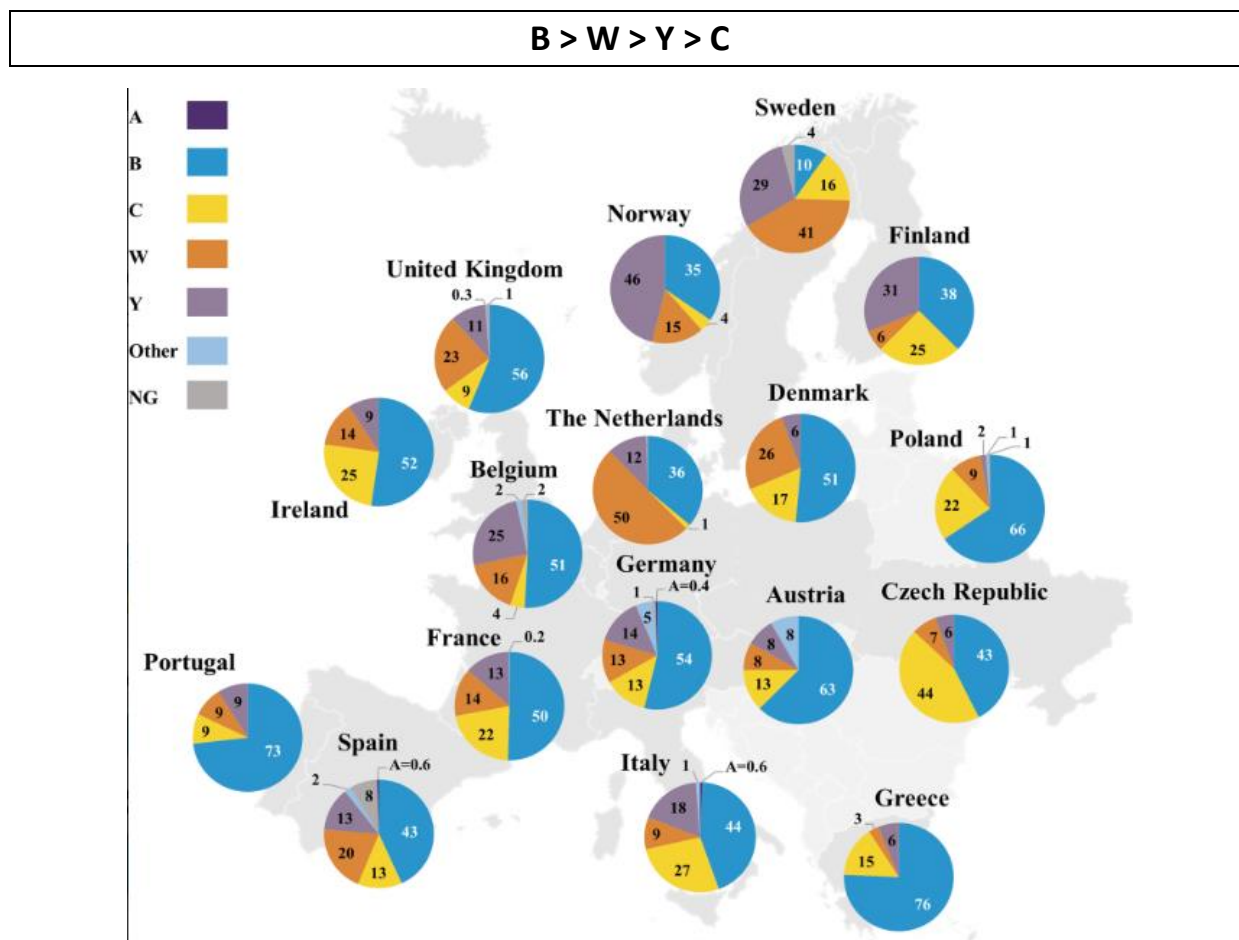


Figure 7 : Image représentant la répartition en pourcentage des sérogroupes de méningocoques au niveau européen, en 2018 (Santayana et al. 2023)

En 2021, il a été recensé 612 cas confirmés d'IIM parmi les nombreux pays faisant partie de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace Economique Européen (EEE). Néanmoins, la situation épidémiologique post-COVID19 est particulière en 2021. Parmi ces pays, 3 d'entre eux, la France, la Pologne et l'Allemagne représentaient 49% de la totalité des cas confirmés. Pour certains pays, aucun cas n'a été détecté comme pour la Bulgarie, la Finlande, la Grèce ou encore l'Italie (European centre for disease prevention and control 2021).

Sur les 612 cas confirmés, 514 avaient un sérotype documenté. En pourcentage, le sérotype B atteint 64%, le sérotype W atteint 12% et le sérotype C atteint 10%. Pour les 14% restant, les sérotypes n'ont pas pu être identifiés.

En Europe, le sérotype B est le sérotype dominant puisqu'il représente 74% des IIM chez les nourrissons de moins d'un an, pour l'année 2021 (figure 8).

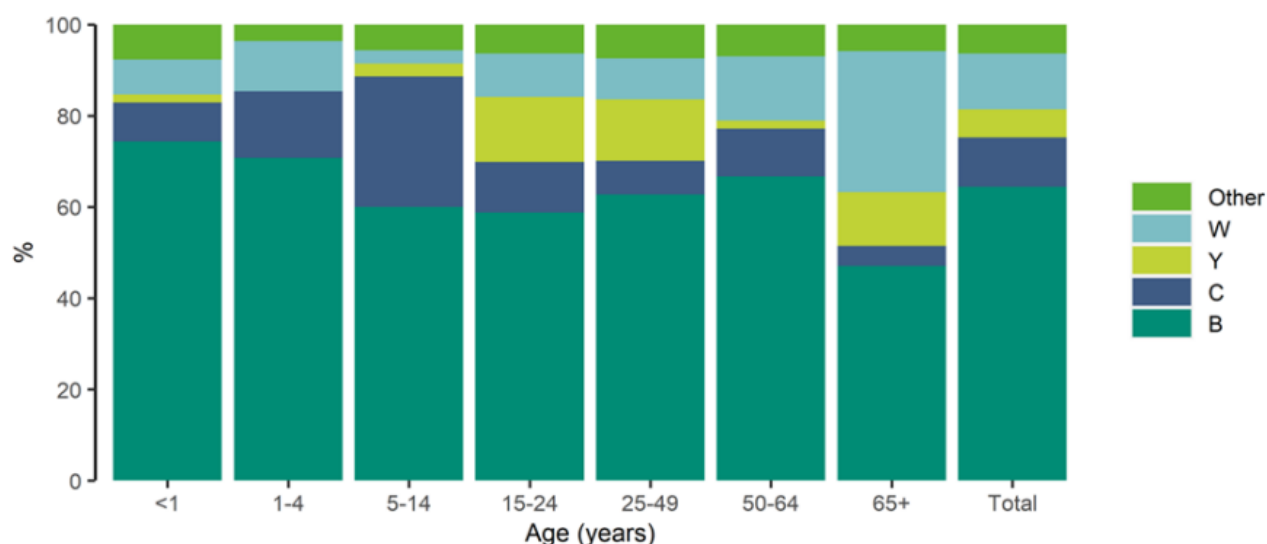


Figure 8 : Image représentant la répartition des sérotypes de cas confirmés, d'infections invasives à méningocoque en fonction des classes d'âge en 2021 en Europe (European centre for disease prevention and control 2021).

En 2018, l'Italie, l'Irlande et la Lituanie ont décidés de mettre dans leur calendrier vaccinal et de financer le vaccin Bexsero® pour les enfants âgés de moins de 24 mois. L'Autriche a également introduit le vaccin Bexsero® dans son calendrier vaccinal mais ne l'a pas financé.

En 2023, 6 pays supplémentaires de l'Union Européenne ; la Tchéquie, la France, Malte, le Portugal, l'Espagne et la Slovaquie ; ont décidés d'introduire le vaccin Bexsero® dans leur calendrier vaccinal et de le financer.

Le seul pays proposant pour le moment un rattrapage chez les adolescents où le taux d'infection par le sérotype B est élevé, est la Slovaquie. Le rattrapage est possible pour la tranche d'âge 15-16 ans (European centre for disease prevention and control 2021).

Les infections dues au sérotype C ont nettement diminuées durant ces dernières années, mais en 2021, il reste le sérotype le plus mortel en Europe. Certains pays tels que la France, l'Allemagne, la Grèce, la Hongrie, l'Islande ainsi que le Luxembourg, ont décidés de mettre dans leur calendrier vaccinal un vaccin monovalent dirigé contre le sérotype C.

D'autres pays tels que la Belgique, Chypre, la Tchéquie, Malte ainsi que les Pays-Bas, ont décidés de mettre dans leur calendrier vaccinal un vaccin **quadrivalent** A, C, W et Y. Ce dernier offre une protection supplémentaire contre les autres sérogroupes en pleine expansion comme les sérogroupes W et Y (European centre for disease prevention and control 2021).

4.3. Epidémiologie en France :

Les IIM sont un problème majeur de santé publique, étant donné leur importante morbi-mortalité, mais aussi car la prévention est primordiale. Le méningocoque se transmet par contact étroit, via les sécrétions rhinopharyngées d'un autre individu comme vu précédemment. C'est un des seuls pathogènes capable de provoquer de telles épidémies notamment grâce à l'existence de souches hypervirulentes (Institut Pasteur 2015).

4.3.1. Incidence et taux de mortalité des infections invasives à méningocoques tous sérogroupes confondus :

Depuis les années 2000, le taux d'incidence des IIM reste plutôt stable avec malgré tout une diminution des cas à partir des années 2010. Par la suite, les taux se sont stabilisés pour ensuite chuter en 2020 au moment de la pandémie de COVID (figure 9).

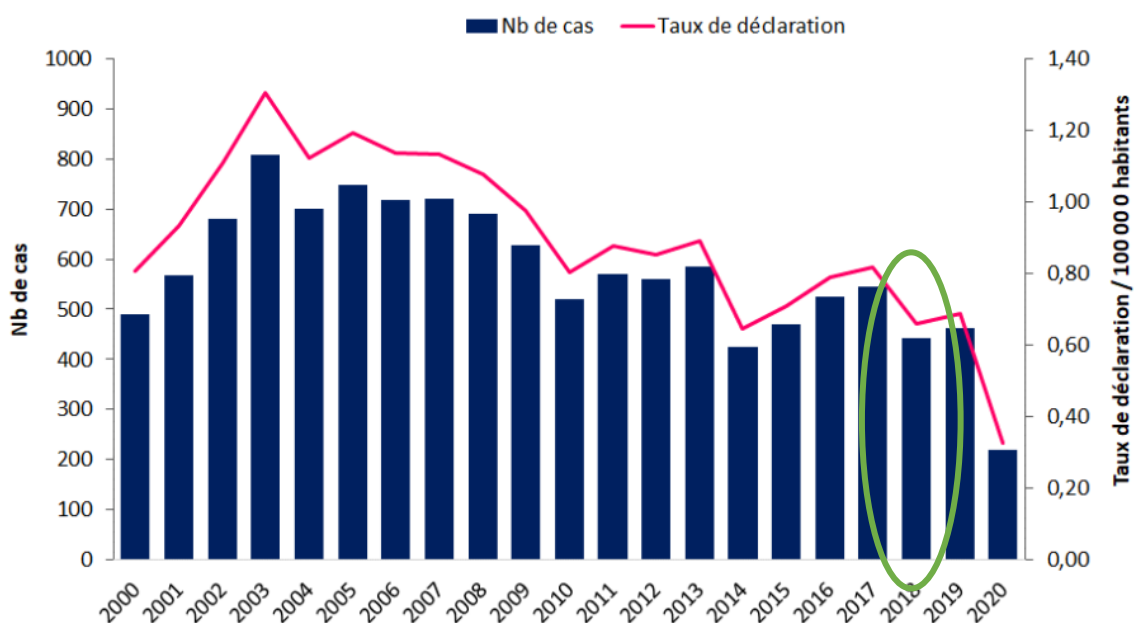


Figure 9 : Graphique représentant le nombre de cas et le taux d'incidence des IIM, en France métropolitaine, de 2000 à 2020 (Santé publique France, 2022)

En 2019, il a été recensé **459** nouveaux cas, seulement 449 ont été déclarés pour un sérotype particulier : 240 (52%) du sérotype B, 93 (20%) du sérotype W, 54 (12%) du sérotype C, 54 (12%) du sérotype Y, 7 (1,5%) sérotype X et 1 (0,2%) cas du sérotype 29E (Santé publique France, bilan de 2019).

En 2020, seulement **219** nouveaux cas d'IIM ont été déclarés, soit moins de 50% des cas de 2019. Sur ces 219 cas, 207 ont été déclarés avec un sérotype particulier : 124 (60%) du sérotype B, 33 (16%) du sérotype W, 24 (12%) du sérotype C, 23 (11%) du sérotype Y et 3 cas (1,4%) dus à un autre sérotype (Santé publique France, bilan de 2020).

En 2022, **323** cas ont été déclarés. Parmi eux, 158 (50%) sont du sérotype B, 77 (24,5%) du sérotype Y, 64 (20%) du sérotype W, 8 (2,5%) du sérotype C et 7 cas de sérotypes inconnus.

L'hypothèse la plus probable de la diminution des cas en 2020, serait liée à la pandémie de COVID qui a obligé la population à appliquer des mesures barrières avec la fermeture des écoles, le port du masque et le confinement. Ces mesures ont permis de limiter le contact entre la population et les méningocoques diminuant ainsi le nombre d'infections.

En 2022, les IIM sont reparties à la hausse comparés aux années 2020 et 2021 durant la période de COVID (figure 10).

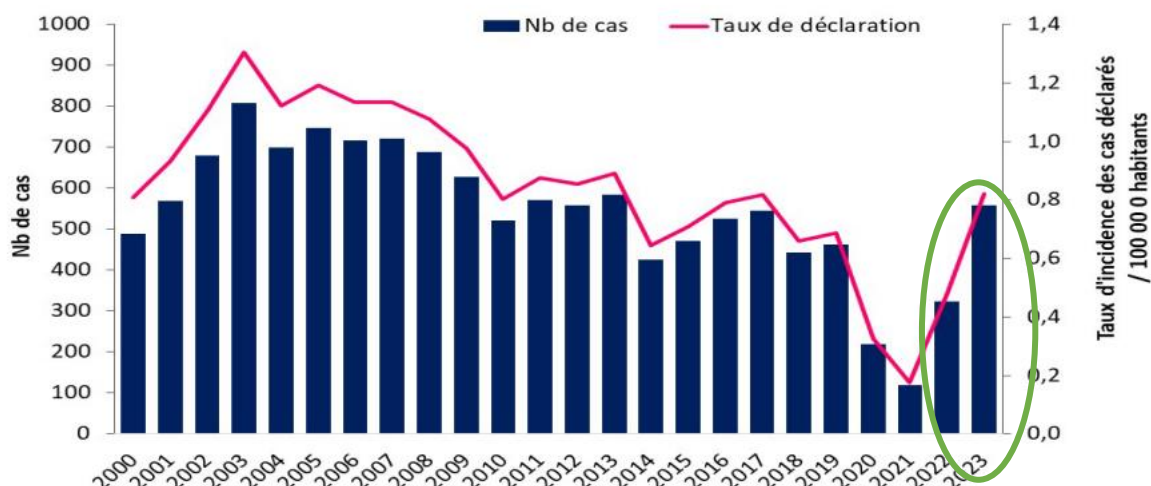


Figure 10 : Graphique représentant le nombre de cas et le taux d'incidence des IIM, en France, de 2000 à 2023 (Santé publique France, 2024)

Pour l'année 2023, l'augmentation des cas se confirme (figure 10) avec **560** cas déclarés, soit une incidence de 0,82 cas pour 100 000 habitants. Parmi les 560 cas, 44% étaient du séro groupe B, 29% étaient du séro groupe W, 24% étaient du séro groupe Y et < 1% du séro groupe C.

Entre 2022 et 2023, il est observé une **augmentation de 72%** des cas (Santé publique France, 2024).

Concernant la mortalité, elle s'élève à 55 décès soit **12%** pour l'année 2019 et à 30 décès pour l'année 2020 soit **13,7%** (Santé publique France, 2019 ; 2020)

En 2022, la mortalité s'élève à **11%** soit 36 décès sur les 323 infections déclarées (Santé publique France, 2022).

4.3.2. Incidence des infections invasives à méningocoque par séro groupe :

En France ces dernières années, les 4 sérogroupe majoritaires étaient classiquement les suivants : **B (40-50%)**, **C (20-30%)**, **W (10-15%)** et **Y (10-15%)**. Depuis 2019, une évolue majeur a été observée (figure 11).

Pour le séro groupe **B**, il existe une diminution des cas depuis l'année 2010 mais l'incidence reste très élevée avec notamment un pic depuis 2021 (figure 11).

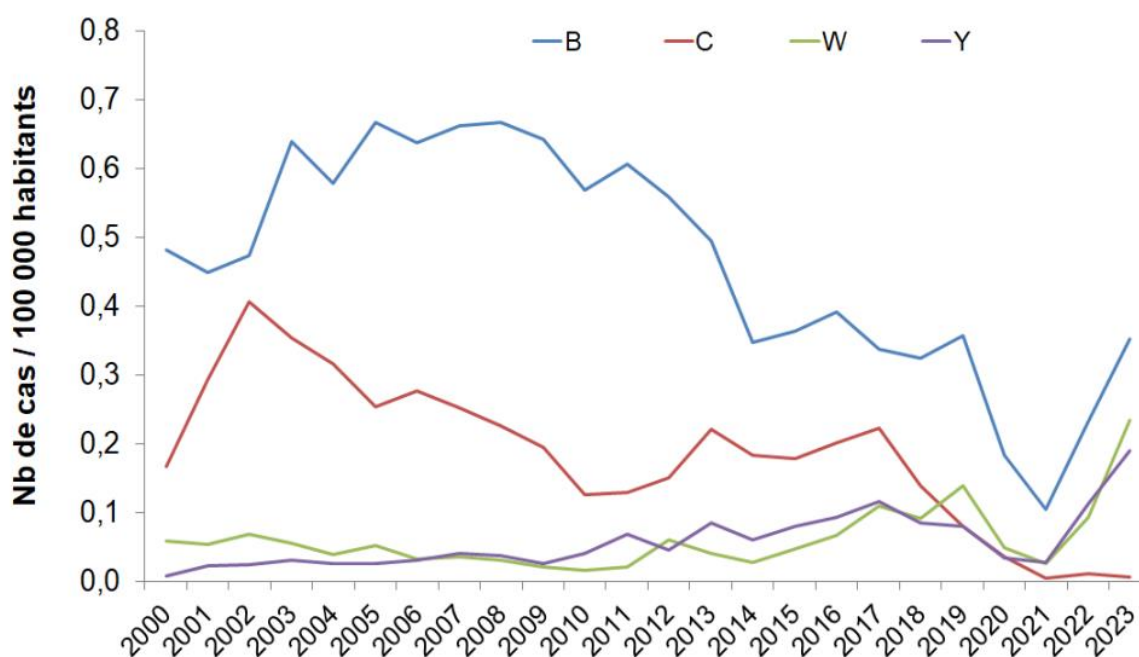


Figure 11 : Schéma représentant les taux d'incidence des cas déclarés d'IIM par sérogroupes, en France, 2000-2023 (Santé publique France, 2024)

Ce schéma met en évidence une importante diminution des infections par le séro groupe **C** (figure 11). Cette diminution pourrait s'expliquer notamment par la vaccination par le vaccin Neisvac®, devenue obligatoire en 2018. Au fur et à mesure des années, la couverture vaccinale devient de plus en plus importante, par conséquent le taux d'incidence lié à ce sérotype diminue.

De plus, une nette augmentation des infections par le séro groupe **W** est observée entre 2018 et 2019, avec une chute par la suite due à la pandémie de COVID pour revenir à une forte hausse depuis l'année 2021 (figure 11).

Pour le séro groupe **Y**, le taux d'incidence a commencé à augmenter durant l'année 2012 à 2013. Par la suite, il y a eu des variations avec une baisse au moment de la période de COVID puis une forte augmentation durant l'année 2021 comme pour les 3 autres sérogroupes (figure 11).

Dans la globalité, tous les sérogroupes sont en pleine expansion mise à part le séro groupe C qui régresse depuis 2018 et qui n'a pas augmenté de nouveau contrairement aux autres sérogroupes.

4.3.3. Incidence des infections invasives à méningocoque selon la période de l'année :

En étudiant l'épidémiologie, il est facile de constater qu'il existe un caractère saisonnier pour ces infections. La période la plus à risque est celle de janvier à mars (figure 12).

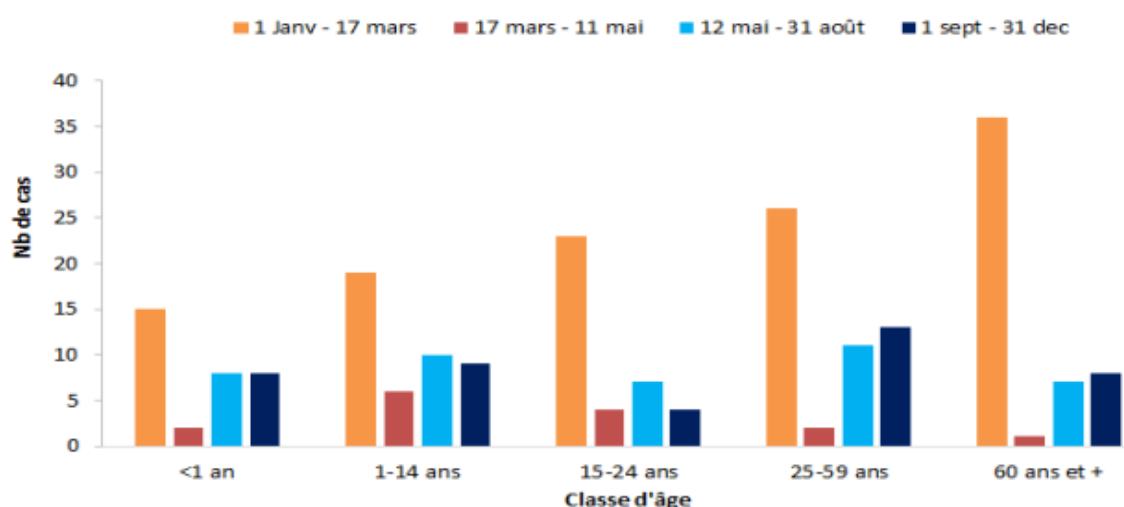


Figure 12 : Graphique représentant le nombre de cas d'IIM par âge selon la période de l'année, France entière, 2010-2020 (Santé publique France)

En 2023, le pic infectieux a été observé plus tôt dans l'année c'est-à-dire au mois de décembre, alors que les années précédentes les pics se trouvaient plutôt aux alentours des mois de janvier à avril (figure 13).

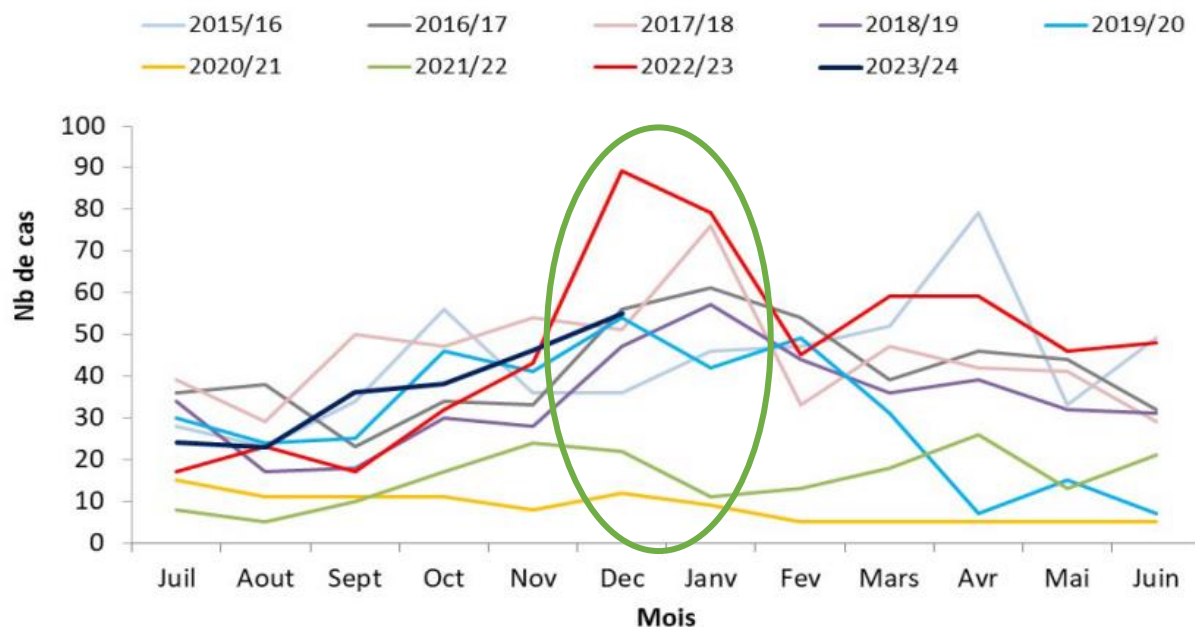


Figure 13 : Graphique représentant le nombre de cas d'IIM déclarés par mois, en France, 2015 à 2023 (Santé publique France, 2024)

L'hypothèse la plus probable est qu'entre le mois de novembre et le mois de décembre 2022, le nombre d'infections respiratoires virales a été très élevé, ce qui aurait facilité l'installation du méningocoque au niveau du rhinopharynx (Santé publique France, 2024).

4.3.4. Incidence des infections invasives à méningocoque selon les classes d'âges :

Globalement, 70% des IIM touchent les nourrissons et les jeunes enfants de 0 à 5 ans. En revanche, il ne faut pas oublier que les adolescents et jeunes adultes sont également très touchés entre 15 et 25 ans (figure 14). Le 3^{ème} pic concerne les personnes âgées de plus de 65 ans.

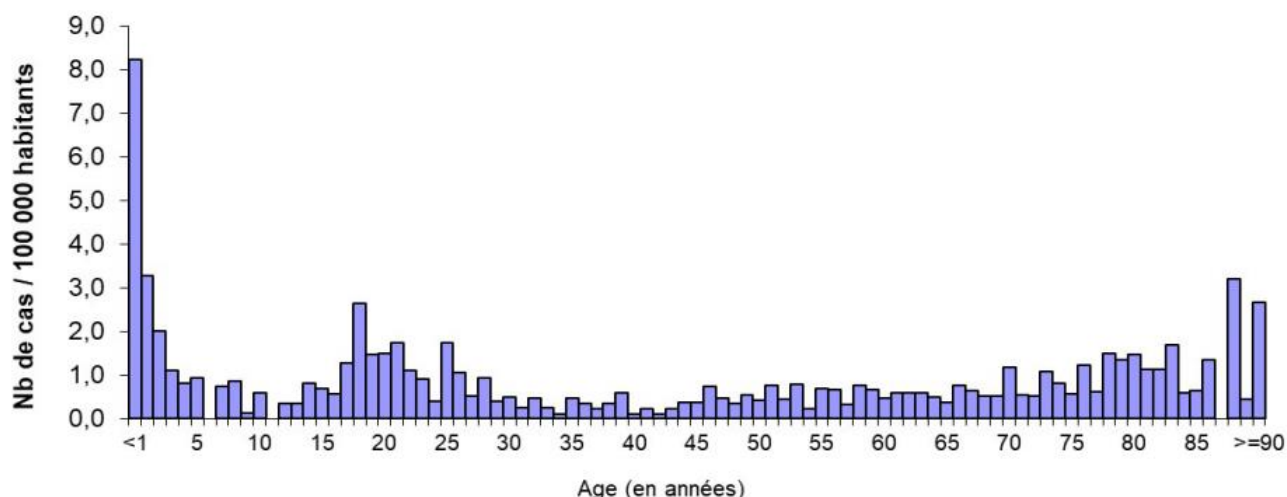


Figure 14 : Graphique représentant le taux d'incidence des cas déclarés d'IIM par âge en France, 2023 (Santé publique France 2024)

En majorité, certains sérogroupes sont prépondérants dans certaines classes d'âge (figure 15, annexes 2, 3, 4 et 5).

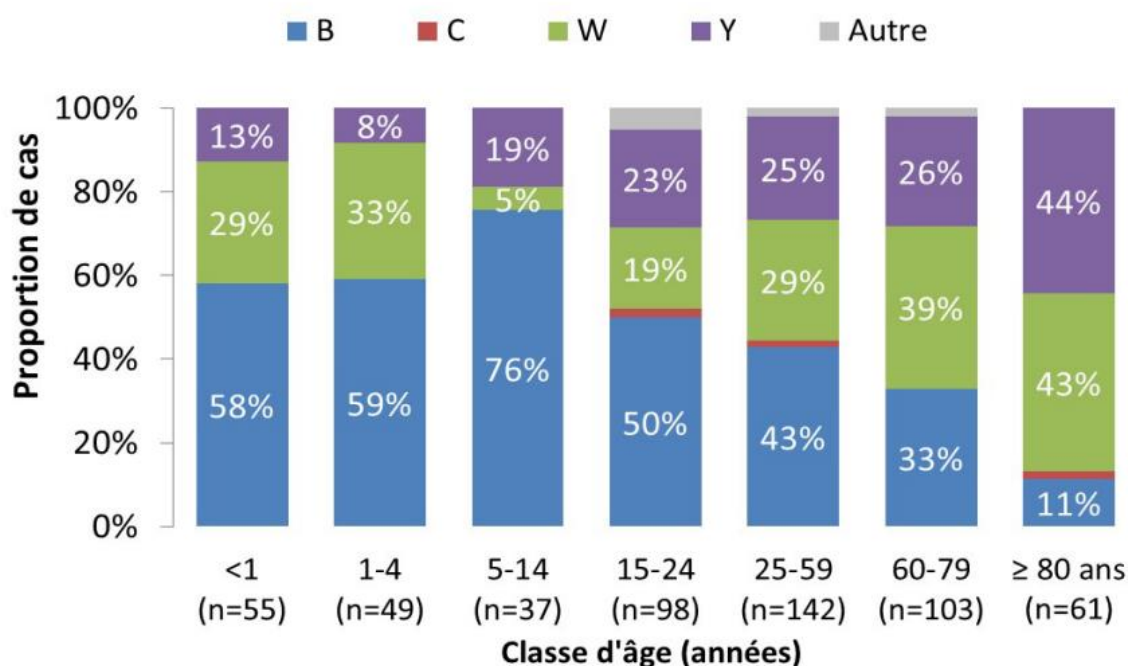


Figure 15 : Graphique représentant la proportion des cas d'IIM par séroroupe et par classe d'âge, France, 2023 (Santé publique France, 2024)

C'est le cas du séroroupe B que l'on retrouve majoritairement chez les enfants, les adolescents et jeunes adultes (figure 15).

Pour les sérogroupes W et Y, la classe d'âge la plus touchée est celle des adultes et des personnes de plus de 60 ans. En revanche, le séroroupe W est tout de même présent dans la tranche d'âge de 0 à 4 ans. Tandis que le séroroupe Y se développe d'avantage dans les catégories d'âges supérieurs, notamment à partir de 15 ans et ce jusqu'à plus de 80 ans. (figure 15).

En revanche, en regardant les chiffres d'IIM de séro groupe C, il est clair que les enfants de moins de 6 ans ne sont quasiment plus touchés. Cela s'explique par l'obligation vaccinale mise en place en 2018, il y a donc 6 ans.

4.4. Situations particulières récentes en France :

4.4.1. Foyers d'hyperendémies en Auvergne Rhône-Alpes :

Des foyers d'IIM de séro groupe B et de souche ST-3753 ont été identifiés dans le quart Nord-Est de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Ces foyers ont été identifiés la première fois en août 2021 et ce jusqu' en juillet 2022. 12 cas ont été identifiés avec onze d'entre eux concernant des patients âgés de 16 à 21 ans.

Le vaccin Bexsero® protège contre le séro groupe B. Après discussion, la vaccination par celui-ci a été recommandée et organisée par l'ARS dans les zones géographiques concernées, en ciblant principalement les jeunes adultes. Durant cette campagne de vaccination un rappel sur les recommandations pour les nourrissons a été effectué (Santé publique France 2022).

4.4.2. Epidémie clonale d'IIM B à Strasbourg :

A Strasbourg, 4 cas d'IIM de séro groupe B ont été déclarés en novembre 2022 chez des jeunes adultes ayant fréquentés la même boîte de nuit, mais à des moments différents. Après l'étude des souches, il a été supposé que dans cette boîte de nuit se trouvait un porteur sain parmi les clients ou les employés.

Une campagne de vaccination par le Bexsero®, a été mise en place le 7 décembre 2022 en ciblant les personnes fréquentant cette boîte de nuit et le personnel y travaillant. Par la suite, la vaccination a été étendue à toutes les personnes qui fréquentaient des lieux festifs dans le centre de Strasbourg.

Au cours du mois de décembre 2022, 2 autres cas ont été déclarés pour la même souche mais cette fois chez des personnes n'ayant aucun lien avec la boîte de nuit ou le milieu festif. La dernière situation, montre la difficulté à connaître le point de départ d'une épidémie tellement les porteurs sains sont nombreux (Santé publique France 2022).

4.4.3. Grappes de cas :

Une grappe de cas correspond à 2 personnes ou plus, déclarant une IIM de souche identique ou ne pouvant être différenciée. Ces personnes ont déclaré l'infection de façon

rapprochée dans le temps et ont déclaré faire partie de la même communauté ou du même groupe social.

2 grappes de cas ont été déclarées en 2022 avec un contexte particulier et 2 grappes de cas ont été déclarées en 2023 dans un contexte familial (tableau III).

Tableau III : Tableau regroupant les grappes de cas d'IIM déclarées en France en 2022 et en 2023 (Santé publique France, 2023 et 2024)

<u>Département</u>	<u>Liens ou collectivité</u>	<u>Délai entre les cas</u>	<u>Sérogroupe (complexe clonal)</u>	<u>Mesures de gestion</u>
Bouche du Rhône	Résidents d'un même service de SSR (soin de suite et de réadaptation)	< 24h	Y (cc23)	Recommandations d'antibioprophylaxie pour le personnel soignant
Finistère et Ile-et-Vilaine	Milieu amical (contact indirect)	3 jours	B (cc32)	Antibioprophylaxie autour de chaque cas
Ile de France	Famille (différents foyers)	7 jours	B (cc1157)	Antibioprophylaxie et vaccination par le Bexsero® pour l'ensemble de la famille
Ile de France	Même foyer familial	1 jour	W (cc9316)	Antibioprophylaxie dans la famille

5. Prise en charge et prophylaxie :

5.1. Etude de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques :

Pour étudier la sensibilité d'une souche à un ou plusieurs antibiotiques, il est nécessaire de réaliser un antibiogramme et en amont de réaliser une culture de la bactérie. Le choix des antibiotiques qui vont être testés doit être cohérent avec les recommandations thérapeutiques et prophylactiques.

Généralement, le méningocoque est sensible à quasiment tous les antibiotiques, mais au fil des années une augmentation des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G a été observée. En revanche, en Europe, en Amérique et en Asie, des souches résistantes à la rifampicine et à la ciprofloxacine ont été détectées. Par chance, leur prévalence est très faible. Cela pourrait poser problème notamment dans les pays où la rifampicine est utilisée en première intention, si le nombre de résistances venait à augmenter (Acevedo et al. 2019).

En routine, on utilise une technique avec des bandelettes E-test® imprégnées d'un gradient d'antibiotique, sur une gélose de Mueller Hinton au sang supplémenté en NAD (nicotinamide adénine dinucléotide). Le principe est de réaliser une culture de la bactérie sur gélose, d'y déposer la bandelette E-test® et d'attendre l'apparition des ellipses d'inhibition permettant de lire les CMI (concentration minimale inhibitrice) (figure 16).



Figure 16 : Image expliquant la démarche pour utiliser une bandelette E-test®
(Biomerieux 2015)

Cette gélose est utilisée pour les bactéries exigeantes, c'est le cas du méningocoque. Cette technique permet de déterminer la CMI, c'est la concentration minimale en antibiotique permettant d'empêcher le développement d'une bactérie. Les seuils, pour définir si une bactérie est sensible ou résistante est défini par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM, 2024).

En pratique, pour un méningocoque, on teste une **pénicilline**, soit la pénicilline G soit la pénicilline A correspondant à l'amoxicilline ou l'ampicilline ; une **céphalosporine** de 3^{ème} génération injectable telle que le céfotaxime ou la ceftriaxone ; la **rifampicine**, la **ciprofloxacine** et le **chloramphénicol** (parfois le seul antibiotique disponible en Afrique).

5.2. Prise en charge thérapeutique des infections invasives à méningocoques :

5.2.1. Suspicion d'un purpura fulminans en dehors du milieu hospitalier :

Tout malade présentant un purpura ne cessant pas à la vitropression et comportant au moins un élément ecchymotique supérieur 3 millimètres ou nécrotique, doit recevoir immédiatement une dose d'antibiotique par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). L'antibiotique sera préférentiellement une céphalosporine de 3^{ème} génération telle que le ceftriaxone ou à défaut le céfotaxime, puisqu'aucune résistance n'a été mise en évidence. De plus, le ceftriaxone possède une action démontrée sur le portage rhinopharyngé du méningocoque.

Aucune hémoculture ou prélèvement sanguin ne sera fait avant l'injection de l'antibiotique pour éviter de perdre du temps dans la prise en charge.

L'antibiothérapie d'urgence chez un patient adulte est la suivante : ceftriaxone(ou à défaut céfotaxime) par voie IV ou à défaut par voie IM, administration **d'une dose de 1g** (DGS 2018).

L'antibiothérapie d'urgence chez un nourrisson ou un enfant est la suivante : ceftriaxone (ou à défaut céfotaxime), administration **d'une dose de 50mg/kg** sans dépasser la dose maximale de 1g (DGS 2018).

La prise en charge doit être immédiate pour minimiser l'apparition de séquelles post-infection. Il est donc nécessaire de contacter le SAMU (15 ou 112) pour que le patient soit dirigé vers un service d'urgences.

De plus, le méningocoque possède une vitesse de propagation dans l'organisme très élevée, il peut entraîner la mort en 24 heures. Ainsi pour que l'équipe du SMUR (structure mobile d'urgence et de réanimation) puisse intervenir il faut que le délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes et qu'un établissement hospitalier se situe à proximité. Dans le cas contraire, le SMUR ne va pas agir et le patient sera emmené à l'hôpital par le moyen de transport le plus rapide. L'équipe du SMUR doit absolument prévenir l'équipe hospitalière de l'arrivée du patient pour qu'il soit accueilli le plus rapidement possible et dans les meilleures conditions. A l'arrivée du patient, ce dernier sera placé en soin intensif avec la mise en place d'une voie centrale veineuse et d'un remplissage vasculaire (DGS 2018).

5.2.2. Suspicion d'une IIM ayant débuté en milieu hospitalier :

Les prélèvements tels que la ponction lombaire, le prélèvement sanguin ou le prélèvement d'une lésion purpurique cutanée sont recommandés pour permettre de poser un diagnostic étiologique. Si le patient décède alors les prélèvements seront effectués *post-mortem* après autorisation de la famille.

Une antibiothérapie à but curatif sera réalisée avec une céphalosporine de 3^{ème} génération injectable telle que le ceftriaxone ou le céfotaxime. Il ne faut pas oublier de demander si un antibiotique a été administré en pré-hospitalier. Si c'est le cas, il est nécessaire de connaître la molécule, la quantité et l'heure d'administration.

Ces patients nécessitent une vigilance particulière avec mise en place de mesures complémentaires de type « gouttelettes », c'est-à-dire le port du masque pour le patient et les soignants ou encore la mise en quarantaine du patient dans une chambre individuelle.

5.3. Antibioprophylaxie et vaccins

Lorsque l'état du patient le permettra, un traitement prophylactique sera mis en place dans le but d'éradiquer un portage rhinopharyngé, uniquement s'il n'a pas été traité par de la ceftriaxone qui a une action sur le portage. En effet, cette dernière est autant utilisée dans le traitement curatif que dans le traitement prophylactique (DGS 2018).

5.3.1. Antibioprophylaxie autour d'un cas d'IIM :

5.3.1.1. Les recommandations :

Un sujet contact est une personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhinopharyngées d'un cas dans les 10 jours précédant son hospitalisation. Il s'agit principalement des personnes d'une même famille, travaillant au même endroit ou se trouvant dans la même collectivité. Le risque de contamination est évalué par différents critères : la proximité ; soit une distance inférieure à 1 mètre favorise la transmission des sécrétions ; le type de contact et la durée du contact. La transmission est favorisée si le contact est supérieur à 1 heure. S'il y a eu un contact de muqueuse à muqueuse, la durée n'est plus importante.

En dehors de ces critères, une personne n'est pas considérée comme cas contact et elle ne doit donc pas recevoir d'antibioprophylaxie. Et ce, même si elle s'est retrouvée dans le même lieu que le sujet initial.

L'antibioprophylaxie est utilisée pour éliminer un portage rhinopharyngé chez les cas contacts d'un cas initial. Le but étant de limiter la diffusion de la bactérie dans la population. Elle est instaurée le plus rapidement possible et concerne tous les sujets contacts sans exception (peu importe le statut vaccinal) dans un délai de 10 jours après le dernier contact avec le sujet initial.

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier est chargé d'identifier les cas contacts familiaux du malade, leur faire part de la situation et leur proposer une antibioprophylaxie adaptée. Ces médecins sont en relation avec le médecin en charge de la veille sanitaire de l'ARS. Ce dernier a pour mission d'identifier les cas contacts extra-familiaux, de coordonner la mise en place de l'antibioprophylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas initial, de s'assurer que tout a été mis en œuvre pour identifier et informer les sujets contacts familiaux ou extra-familiaux. Il doit aussi vérifier que tous les cas contacts possèdent un accès aux soins, et qu'ils ont bien été informés sur les troubles évocateurs d'une IIM pour qu'ils puissent contacter un médecin en cas de doute (DGS 2018).

L'ARS doit prévenir la sous-direction de la veille et de la sécurité sanitaire de la direction générale de la santé grâce à cette adresse mail : alerte@sante.gouv.fr, dans le cas où le malade aurait voyagé ou résidé dans un pays étranger durant les 10 jours précédant le signalement de la maladie. Si un sujet contact est parti dans un pays étranger ou qu'il s'est déplacé hors de la région, cela doit aussi être notifié (DGS 2018).

L'antibioprophylaxie est recommandée uniquement dans certaines situations :

- Entourage proche : l'antibioprophylaxie est recommandée pour les personnes vivants sous le même toit, pour les personnes étant gardées sous le même toit ou pour les personnes ayant des relations intimes.
- Collectivité d'enfants : l'antibioprophylaxie est recommandée pour les enfants et le personnel d'une même structure et pour les enfants ayant dormi dans une même pièce.
- Milieu scolaire et autres structures apparentées : l'antibioprophylaxie est recommandée pour les enfants et les enseignants d'une même classe, pour les enfants ou les adolescents voisins de classe, pour les enfants faisant la sieste dans une même pièce et pour les adolescents dormant dans la même chambre (internat).
- Situations diverses : l'antibioprophylaxie est recommandée pour les personnes ayant eu un contact de muqueuse à muqueuse avec le cas initial avant le traitement antibiotique, pour les personnes pratiquant une activité sportive avec le cas initial ; sport nécessitant des contacts physiques tel que le judo, le rugby, la lutte ; pour les personnes ayant eu des contacts intimes avec le cas initial, pour les personnes ayant pris en charge le cas initial lors d'un voyage et pour les personnes partageant la même cellule que le cas initial si ce dernier se trouve en milieu carcéral.

De plus, peu importe la situation, tous les amis proches ; enfants, adolescents, adultes ; du cas initial doivent recevoir une antibioprophylaxie adéquat.

Certaines mesures ne sont pas adaptées aux IIM telles que la désinfection rhinopharyngée ou la réalisation d'un prélèvement rhinopharyngé puisqu'il existe un portage asymptomatique ne révélant pas l'état de maladie. L'éviction du malade de sa collectivité, de son foyer ou de son milieu scolaire n'est pas recommandée tout comme la désinfection ou la fermeture de l'établissement (DGS 2018).

5.3.1.2. Les antibiotiques utilisés :

Dans le meilleur des cas, l'antibioprophylaxie doit être réalisée entre 24 et 72 heures après que le diagnostic ait été posé et si cela fait moins de 10 jours que les 2 personnes ont été en contact. L'antibiotique choisit doit être efficace sur *N. meningitidis* et doit atteindre des concentrations salivaires supérieures aux CMI. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Le patient ne doit pas présenter de contre-indication au traitement, le médicament doit être bien toléré et doit être facile d'utilisation. La durée du traitement doit également être la plus courte possible.

Le médicament le plus adapté est la **rifampicine**, avec une réduction du portage rhinopharyngé de 75 à 98% une semaine après la fin du traitement. Dans certaines situations, la rifampicine ne peut pas être utilisée (contre-indications, résistance documentée, IIM à répétitions au sein d'une même communauté). Dans ce cas, la **ciprofloxacin**e par voie orale ou la **ceftriaxone** par voie injectable seront utilisées en dose unique. Leur efficacité est supérieure à celle de la rifampicine mais elles possèdent quelques contraintes : la ciprofloxacin n'est pas recommandée chez les enfants et la ceftriaxone est administrable uniquement par voie injectable.

Dans une collectivité, s'il y a présence d'infections répétées, il est possible de changer d'antibiotique. Ce changement est possible uniquement si la personne a reçu de la rifampicine il y a plus de 10 jours et moins de 5 mois, cela limite l'apparition des effets indésirables et des résistances. Cette mesure s'applique même si le sérotype d'IIM est différent entre le cas initial et le ou les sujets contacts (DGS 2018).

Le tableau IV récapitule les molécules utilisées, ainsi que leur dosage et la posologie à administrer en fonction de la population visée.

Tableau IV : Résumé de l'antibioprophylaxie adaptée pour les IIM, en fonction des molécules utilisées et de la population visée (DGS 2018)

Rifampicine par voie orale pendant 2 jours	
Adulte	2 gélules de 300 mg, 2 fois par jour
Nourrisson et enfant (jusqu'à 15ans)	10mg/kg, 2 fois par jour (ne pas dépasser 600 mg)
Nouveau-né	5mg/kg, 2 fois par jour
Femme enceinte	Peut être utilisée, mais peut causer des effets secondaires après l'accouchement tels que des troubles de la coagulation chez le nouveau-né. Pour prévenir cet incident on administre de la vitamine K1 au nouveau-né
Jeunes filles et femme en âge de procréer	La rifampicine est un inducteur enzymatique, ainsi elle empêche le fonctionnement correct des contraceptifs oraux puisqu'elle diminue leur efficacité. Par conséquent il est nécessaire d'utiliser une contraception mécanique pendant la durée du traitement et également pendant la semaine qui suit l'arrêt du traitement.
Ciprofloxacine par voie orale, en dose unique	
Adulte	Dose unique de 500mg
Enfants	Dose unique de 20mg/kg (ne pas dépasser 500mg)
Femme enceinte	Dose unique de 500mg
Ceftriaxone par voie injectable, en dose unique	
Adulte	Injection unique de 250mg
Enfants, nourrissons, nouveau-né	Injection unique de 125mg
Femme enceinte	Injection unique de 250mg

Les règles d'administration d'une antibioprophylaxie sont strictes car l'utilisation abusive des antibiotiques est responsable d'un risque élevé d'apparition de bactéries résistantes et par conséquent, d'inefficacité de certains antibiotiques.

De plus, depuis le début d'année 2024, il existe une restriction de l'utilisation de la rifampicine suite une difficulté d'approvisionnement par les laboratoires. Ces tensions concernent la France mais également d'autres pays Européens. Par conséquent, l'ANSM préconise de prescrire de la ceftriaxone ou de la ciprofloxacine chez l'enfant comme chez l'adulte pour les cas de prophylaxie des infections invasives à méningocoque (ANSM, 2024).

5.3.2. La vaccination des sujets contacts autour d'un cas d'IIM :

5.3.2.1. Population cible :

Si l'infection est due à une souche pour laquelle un vaccin existe, alors on procèdera à une vaccination en supplément de l'antibioprophylaxie. Cette recommandation n'est pas valable pour le sérotype B (cf « *vaccination autour d'un cas d'IIM B* »). Elle est proposée aux personnes proches qui sont en contact de façon régulière et répétée avec le malade (même communauté, famille, camarades de classe...).

En revanche, il est inutile de vacciner les sujets contacts qui ne vivent pas à proximité les uns des autres. De plus, il est inutile de vacciner le malade initial car ce dernier a déjà développé des anticorps à la suite de l'infection. Cette recommandation n'est pas applicable pour les nourrissons de moins d'un 1 an puisqu'ils ne sont pas capables de développer eux-mêmes des anticorps protecteurs dirigés contre le méningocoque (DGS 2018).

5.3.2.2. Les recommandations :

Le délai d'acquisition de l'immunité suite à la vaccination est d'environ 10 jours, ainsi la vaccination prophylactique doit être réalisée le plus rapidement possible, c'est-à-dire dans un délai maximum de 10 jours après le dernier contact avec le cas initial pendant sa période de contagiosité. Au-delà de ces 10 jours, il n'est plus recommandé de réaliser une vaccination.

En revanche, cette situation peut être l'occasion de remettre la vaccination contre le méningocoque C à jour sachant qu'il existe un rattrapage de 12 mois à 24 ans révolus (DGS 2018).

5.3.2.2.1. Vaccination autour d'un cas d'IIM C :

Dans le cas où le sujet contact est un nourrisson de moins d'un an ayant reçu une dose de vaccin tétravalent tel que le Nimenrix®, cette dose ne comptera pas. Le nourrisson devra recevoir un **nouveau schéma de vaccination** par un vaccin **monovalent** dirigé contre le méningocoque C c'est-à-dire le Neisvac® ou le Menjugate®. Ce schéma sera composé de **2 doses à 2 mois d'intervalle** avec une **dose de rappel à un an**. Pour la suite du schéma vaccinal, on continue de suivre les recommandations du calendrier vaccinal. En revanche, si le nourrisson a reçu une dose de vaccin monovalent tel que Neisvac® ou Menjugate®, alors il n'aura pas besoin de faire une nouvelle injection. Cependant, un **rappel sera nécessaire 6 mois après** la dernière injection.

Dans le cas où le sujet contact a plus d'un an et qu'il a été vacciné contre le méningocoque C (monovalent ou tétravalent), on considère qu'il est **immunisé pendant 5 ans**. Si sa dernière injection date de plus de 5 ans ou qu'il n'y a jamais eu de vaccination, alors le sujet contact devra se faire vacciner contre le méningocoque C. Dans la situation où la dernière vaccination date de moins de 5 ans, il n'est pas nécessaire de refaire une injection.

Dans le cas où le sujet contact a plus de 25 ans et qu'il n'a jamais été vacciné contre le méningocoque C, **une dose de vaccin monovalent** sera administrée (DGS 2018).

5.3.2.2.2. Vaccination autour d'un cas d'IIM A, W ou Y

Certains **vaccins tétravalents** nécessitent plusieurs injections en fonction de la tranche d'âge. Dans le cas d'une vaccination d'un sujet contact d'une IIM, **seule la première dose sera nécessaire** puisque le but est d'induire rapidement une immunité. Pour la suite, le sujet recevra les doses de vaccins recommandées dans le calendrier vaccinal.

Cependant, après l'âge de 12 mois, si le sujet n'a jamais été vacciné ou que sa dernière vaccination par un vaccin tétravalent date de plus de 5ans, il recevra une dose unique de Nimenrix® (à partir de 6 semaines) ou de Menveo® (à partir de 2 ans). A l'inverse, si la dernière vaccination du sujet par un vaccin tétravalent est inférieure à 5 ans, alors il ne sera pas nécessaire de réaliser une nouvelle injection (DGS 2018).

5.3.2.2.3. Vaccination autour d'un cas d'IIM B

Dans le cas d'une IIM B sporadique, le vaccin Bexsero® n'est **pas recommandé** pour les sujets contacts. Il sera recommandé uniquement dans une situation d'endémie ou d'hyperendémie (cas groupés) et dans certaines situations, avec l'avis d'un expert. Il faut savoir que le Bexsero® contient **80% des souches de méningocoques B circulantes** mais il ne permet pas d'éliminer le portage rhinopharyngé (DGS 2018).

Lors d'une épidémie clonale ou d'une grappe de cas d'IIM B, il est nécessaire de consulter l'algorithme suivant (figure 16).

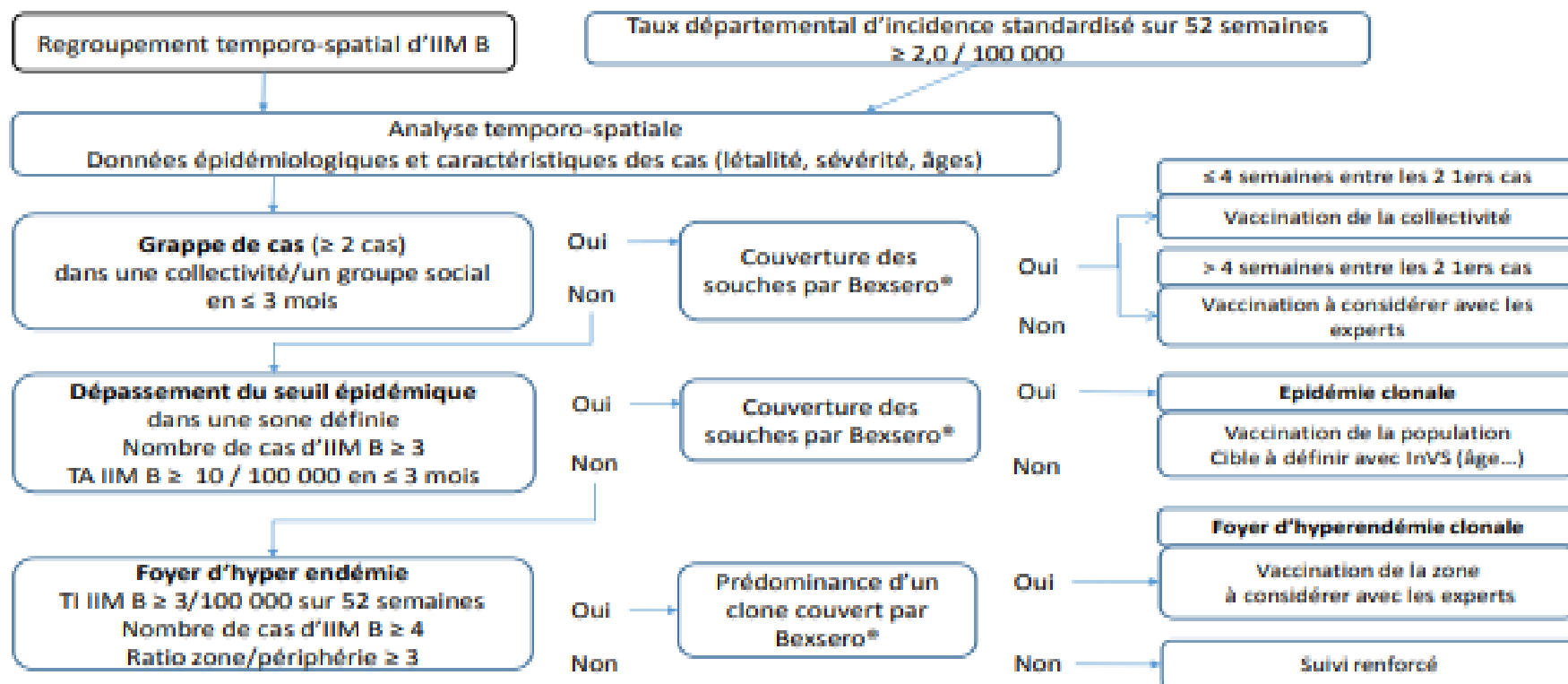


Figure 17 : Algorithme décisionnel pour envisager une vaccination par le Bexsero®(DGS 2018)

Partie 2 : Prévention par la vaccination des infections invasives à méningocoques

Physiologiquement, lorsqu'un organisme est infecté par le méningocoque, le polysaccharide de capsule de *N. meningitidis* vient se fixer sur un récepteur d'un lymphocyte B. Ce dernier digère le polysaccharide et se divise pour former des plasmocytes producteurs d'anticorps dirigés contre le polysaccharide digéré. Ces événements entraînent une activation du complément qui vient se fixer aux anticorps produits. S'en suit une cascade de signalisation qui aboutit au gonflement et à l'éclatement de la bactérie et par conséquent à son élimination.

Or, la quantité d'anticorps produits est insuffisante et la mémoire des lymphocytes B n'est pas activée. Les enfants jusqu'à 2 ans ont un système immunitaire qui n'est pas encore assez mature pour lutter efficacement contre cette bactérie et la durée de protection ne dépasse pas les 3 ans, d'où la nécessité de se faire vacciner afin de créer de nouveaux anticorps protecteurs (Bröker et al. 2016).

1. Histoire des vaccins :

1.1. Généralités :

De l'antiquité au 17^{ème} siècle, il a été constaté qu'une personne infectée par un micro-organisme, ne l'était en général qu'une seule fois. À la suite de cette découverte, des essais ont été réalisés en utilisant le pus des malades. Malheureusement, de nombreux décès ont été déplorés.

Au 18^{ème} siècle, plus précisément en 1796, un médecin anglais nommé Edward Jenner, découvre qu'une maladie bénigne retrouvée chez les vaches, la *vaccine*, ressemble à la variole. Les femmes qui assuraient la traite des vaches et qui avaient développé la *vaccine*, étaient protégées contre la variole lors des épidémies. Ainsi, ce médecin décida de transmettre la *vaccine* à un enfant nommé James Phipps. Par la suite, il décida de lui inoculer la variole, les résultats furent surprenants, l'enfant ne développa pas la variole.

Le nom de « **vaccination** » est donné à cette opération. Grâce au perfectionnement de la vaccination, la variole fût éradiquée en 1980 (Vaccination info service, 2023).

Au 19^{ème} siècle débuta l'élaboration des premiers vaccins de Pasteur. Il découvrit que les maladies contagieuses étaient dues à des micro-organismes et il supposa que la *vaccine* était une forme atténuée de la variole. Il vient donc à se poser la question suivante : « *une forme atténuée des micro-organismes responsables de maladies infectieuses ne pourrait-elle pas nous protéger contre la maladie ?* ».

Ses premiers tests sont réalisés à partir de maladies d'animaux sauvages comme le choléra des poules et le charbon des ovins et bovins (Vaccination info service, 2023).

Il décida ensuite de travailler sur le virus de la rage, pathologie à la fois animale et humaine. Il mît au point un vaccin à base d'un agent infectieux qu'il pensait être « atténué ». Ce dernier sera administré à toutes les personnes mordues par un animal enragé. Les personnes vaccinées ne développaient en effet pas la rage.

Par la suite, Pasteur se rendît compte que le germe n'était pas « atténué » mais qu'il était détruit. Ainsi, il découvrit que l'immunité fût obtenue par une « substance vaccinale » qui persistait même après la mort du micro-organisme.

A la fin du 19^{ème} siècle, plusieurs scientifiques découvraient que la bactérie responsable de la diphtérie sécrétait une toxine responsable des symptômes. La même découverte est faite deux ans plus tard, pour la bactérie responsable du tétanos. Ainsi des études ont été menées en injectant à des animaux des toxines inactivées et le résultat montre que cela protège de la maladie. Des analyses de sang provenant des animaux sont également réalisées et des anticorps sont détectés (Vaccination info service, 2023).

En 1920, un vétérinaire français nommé Gaston Ramon, montre que même en étant inactivées par le formol, les toxines conservent leur activité. Ainsi, ces toxines vont devenir le principal composant des vaccins contre la diphtérie et le tétanos. De plus, il met en évidence que l'aluminium permet une meilleure réponse vaccinale (Vaccination info service).

En 1930, un biologiste Américain nommé Jonas Salk, met au point le premier vaccin contre la grippe composé de virus atténué cultivé sur des œufs de poule. Ce vaccin sera utilisé durant la 2nd Guerre Mondiale pour protéger les soldats. En 1954, il met au point le premier vaccin contre la poliomyélite puis dans les années suivantes, d'autres scientifiques développeront de nouveaux vaccins comme le vaccin trivalent diphtérie-tétanos-poliomyélite (Vaccination info service, 2023).

En 1970, le virologue français, Philippe Maupas, met au point le premier vaccin contre l'hépatite B préparé à partir d'antigènes provenant du sang de malade. Puis vient à se développer le « génie génétique », c'est-à-dire que les antigènes utilisés pour le vaccin contre l'hépatite B sont synthétisés par des cellules de levures de bière ou de hamster portant une portion du gène du virus (Vaccination info service, 2023).

Dans les années 1980, les vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque furent élaborés. S'en suit en 2006, le développement du vaccin contre le papillomavirus. Puis en 2019, le développement du vaccin contre Ebola.

En 2020, plusieurs vaccins contre le COVID furent mis au point. Le dernier progrès en matière de « génie génétique » est la création de vaccin à ARN (acide ribonucléique) messager. Le principe est d'injecter des molécules d'ARN messager fabriquées en laboratoire. Cette molécule va « donner l'ordre » aux cellules immunitaires de synthétiser une protéine spécifique du virus. Ainsi, la réponse immunitaire va s'activer, l'ARN messager sera éliminé et l'organisme aura généré des anticorps dirigés contre cette protéine donc contre le virus. L'ARN messager ne pénètre jamais dans le noyau des cellules, il n'a donc aucun impact sur le génome (Vaccination info service 2023).

1.2. Les vaccins anti-méningococciques non conjugués :

Les vaccins non conjugués sont obtenus uniquement à partir des sucres spécifiques d'une bactérie, c'est-à-dire les polysides capsulaires. Ce type de vaccin ne dépend pas des lymphocytes T. Leur durée d'action est courte et l'effet de rappel est faible, voir nul, car il n'y a pas de stimulation des lymphocytes T mémoire. Ainsi, la réponse immunitaire est humorale. De plus, ils ne peuvent pas être utilisés chez les enfants de moins de 2 ans car leur système immunitaire n'est pas encore assez mature pour reconnaître l'antigène vaccinal (Ali et al. 2014).

Dans le cas du méningocoque, les vaccins non conjugués ne permettent pas de diminuer le portage rhinopharyngé et donc ne permettent pas une immunité de groupe. Ils sont efficaces uniquement dans la population vaccinée, comme dans un centre militaire ou pénitentiaire. Les premiers vaccins non conjugués dirigés contre le méningocoque ont été développés par le Walter Reed Army Institute dans le but de vacciner les militaires, en prévention des épidémies qui étaient fréquentes chez les nouvelles recrues dans les années 1970. Ces vaccins sont encore utilisés en Chine et en Egypte pour la vaccination systématique (Ali et al. 2014).

Il existait en France, deux vaccins polysidiques non conjugués. Un vaccin bivalent dirigé contre les sérogroupe A + C (Mencevax®) et un vaccin quadrivalent dirigé contre les sérogroupe A, C, W, et Y (Menomune®).

Le **Menomune®** était commercialisé en France, uniquement dans le cas d'une épidémie due à une souche hypervirulente de méningocoque. Le schéma de vaccination comportait une dose unique, à administrer par voie sous-cutanée. En cas d'expositions à risque répétées, tel qu'un séjour dans une zone épidémique ou un contact avec un sujet contaminé, on pouvait programmer un rappel vaccinal 3 à 5 ans après la primovaccination (Mesvaccins.net).

Le **Mencevax®** avait un schéma de vaccination en une seule dose, administrée uniquement par voie sous cutanée profonde. Selon le Haut Conseil de la santé publique, Mencevax® était recommandé chez les personnes âgées de plus de 2 ans, dans les trois populations suivantes : sujets déficitaires en fraction terminale du complément ou en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; voyageurs se rendant dans une zone où le risque d'infection à méningocoque W est avéré et les patients bénéficiant d'une prophylaxie post-exposition.

Ces 2 vaccins ont été supprimés du marché. A ce jour, aucun vaccin non conjugué n'est commercialisé en France puisqu'il a été mis en évidence une plus faible activité vaccinale par rapport aux autres vaccins disponibles.

1.3. Les vaccins anti-méningococciques conjugués :

Les vaccins conjugués sont obtenus par l'assemblage d'un sucre spécifique d'une bactérie, appelé polysaccharide, avec une protéine naturelle et notamment une protéine de toxine d'une autre bactérie. Lors de la vaccination, le polysaccharide conjugué à une protéine, se fixe sur les récepteurs des lymphocytes B. Ces derniers vont le digérer, se diviser et former des lymphocytes B producteurs d'anticorps appelé des plasmocytes. Ils vont présenter cet antigène aux lymphocytes T auxiliaires. Le lymphocyte T possède une mémoire et reconnaît cet antigène comme étant étranger, ainsi il envoie des signaux à tous les lymphocytes B sous formes de cytokines. Les lymphocytes B vont donc se mettre à produire des anticorps dirigés contre la bactérie, c'est-à-dire des anticorps bactéricides, ayant la capacité d'éliminer la bactérie. Par la suite, le système du complément va venir s'activer et se fixer aux anticorps, pour *in fine* entraîner le gonflement et la destruction de la bactérie (Ali et al. 2014).

Ces anticorps produits en réponse à la vaccination sont plus adaptés, plus nombreux et plus efficaces que les anticorps produits physiologiquement. De plus, la mémoire des lymphocytes B et T est activée, et la durée de protection peut aller jusqu'à 10 ans (Ali et al. 2014).

Les vaccins conjugués, à la différence des vaccins non conjugués, permettent une réponse immunitaire de type T dépendante permettant d'induire une mémoire immunitaire. Cette mémoire immunitaire permet ainsi, une réponse rapide à la suite d'un rappel. La réponse immunitaire est intense et prolongée dans le temps. Ces vaccins peuvent être administrés aux nourrissons de moins de 2 ans et assurer par la suite une immunité grâce à des doses de rappel.

Les vaccins conjugués possèdent les mêmes propriétés que les vaccins protéiques, c'est-à-dire :

- Efficacité chez le jeune nourrisson (moins de 24 mois)
- Elimination du portage rhinopharyngé du méningocoque
- Durée de protection plus importante et production de lymphocytes B et T mémoires permettant un effet « rappel » en cas de nouvelle injection.

Après 1970, le premier vaccin conjugué anti-méningococcique dirigé contre le sérotype A apparaissait. Il fut synthétisé à l'Institut Mérieux de Lyon.

Dans les années 2000, c'est l'apparition de vaccins conjugués dirigés contre les autres sérotypes de méningocoque (Baylac et al. 2017).

2. Les vaccins conjugués anti méningococciques d'aujourd'hui :

Le tableau ci-dessous représente les vaccins disponibles contre les infections à méningocoque, avec leur indication et leur remboursement par l'assurance maladie (Vaccination info service, 2023).

Tableau V : Les différents types de vaccins dirigés contre le méningocoque disponibles sur le marché (Vaccination info service, 2023)

Nom commercial	Sérogroupe(s) concerné(s)	Type de vaccin	Pour qui ?	Remboursement	Date d'autorisation de mise sur le marché
Neisvac®	C	Monovalent conjugué	Nourrissons à partir de 2 mois	Prise en charge à 65% par l'assurance maladie (AM)	2003
Menveo®	A, C, W et Y	Quadrivalent conjugué	Enfants à partir de 2 ans	Prise en charge à 65% par l'AM selon les recommandations	2010
Nimenrix®	A, C, W et Y	Quadrivalent conjugué	Nourrissons à partir de 6 semaines	Prise en charge à 65% par l'AM selon recommandations	2012
Bexsero®	B	Protéique multicomposé	Nourrissons à partir de 2 mois	Prise en charge à 65% par l'AM	2013
Menjugate®	C	Monovalent conjugué	Nourrissons à partir de 2 mois	Prise en charge à 65% par l'AM	2015
Trumenba®	B	Monovalent protéique	Enfants à partir de 10 ans	Prise en charge à 65% par l'AM	2017
Menquadfi®	A, C, W et Y	Quadrivalent conjugué	Nourrissons à partir de 12 mois	Prise en charge à 65% par l'AM	2020

2.1. Les vaccins monovalents :

2.1.1. Les vaccins dirigés contre le séro groupe C :

Le premier vaccin monovalent dirigé contre le méningocoque C, est le **NEISVAC®**. Il a obtenu son AMM en 2003 puis a reçu une extension en 2015. Il peut être administré **à partir de l'âge de 2 mois**, en intra-musculaire au niveau de la face antérolatérale de la cuisse pour les nourrissons de moins d'un an et au-delà l'injection se fait dans le muscle deltoïde de l'épaule (RCP Neisvac, 2021).

Il est présenté sous forme de suspension injectable en seringue préremplie, contenant une dose de 0,5 millilitres. Il est composé de polyside de *N. meningitidis* du groupe C, conjugué à l'anatoxine tétanique et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté. Quant aux excipients à effets notoires, ils sont cités dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit). La suspension est semi-opaque, blanche à blanc cassé (RCP Neisvac, 2021).

Ce vaccin peut être coadministré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, *Haemophilus influenzae*, le pneumocoque mais aussi le rotavirus sous condition que l'injection ne se fasse pas sur le même site d'administration (RCP Neisvac, 2021).

La conservation du vaccin se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. En revanche, il est possible de le conserver à température ambiante (max 25°C) pendant 9 mois. Pendant la conservation un dépôt blanchâtre se forme dans la suspension, il est donc important de bien agiter le vaccin avant utilisation (RCP Neisvac, 2021).

Le second vaccin monovalent dirigé contre le méningocoque C, est le **MENJUGATE®**. Il a obtenu son AMM en 2015. Il peut être administré **à partir de l'âge de 2 mois** et jusqu'à un an en intra-musculaire au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. Après un an l'injection se fait dans le muscle deltoïde de l'épaule (RCP Menjugate, 2021).

Il est présenté sous forme de suspension injectable en seringue préremplie, avec une dose de 0,5 millilitres. Il est composé d'un oligoside de *N. meningitidis* du groupe C, associé à la protéine CRM197 issue de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. Quant aux excipients à effets notoires, ils sont cités dans le RCP du vaccin. La suspension est de couleur blanche opalescente (RCP Menjugate, 2021).

Ce vaccin peut être coadministré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* et le pneumocoque, à condition que les sites d'injection soient différents.

La conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il est nécessaire d'agiter la seringue avant l'injection (RCP Menjugate, 2021).

2.2. Les vaccins quadrivalents :

Il existe 3 vaccins tétravalents conjugués dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y : Nimenrix®, Menveo® et Menquadfi®.

Le premier vaccin quadrivalent ayant reçu son AMM en 2010 est le **MENVEO®**. Il est composé de plusieurs oligosides issus des sérogroupes suivants : A, C, W et Y du méningocoque, associé à la protéine CRM-197 issue de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*. Il peut être utilisé chez l'enfant **à partir de 2 ans** et chez les adultes. L'injection se fait en intra-musculaire au niveau du muscle deltoïde de l'épaule. Les doses de rappel se font tous les 5 ans (RCP Menveo, 2010).

Il est conditionné sous forme de poudre blanche à blanc cassé, avec une solution pour solution injectable, limpide et incolore. Il est donc nécessaire de reconstituer le vaccin avant l'injection. Il contient une dose de 0,5 millilitres (RCP Menveo, 2010).

Pour reconstituer le flacon, il est nécessaire de se munir d'une seringue et d'une aiguille appropriée (21 G). Il faut prélever la totalité de la solution pour solution injectable et venir l'injecter dans le flacon contenant la poudre. Retourner et agiter énergiquement le flacon puis prélever 0,5 millilitres du produit reconstitué. Il est normal que tout le liquide présent dans le flacon ne soit pas prélevé. Après reconstitution mais avant l'injection au patient, il est nécessaire de vérifier que la solution est transparente, incolore à jaune clair, sans particules étrangères. De plus, il faut vérifier qu'il n'y ait pas de bulle d'air dans la seringue avant d'injecter (RCP Menveo, 2010).

Le Menveo® peut être coadministré avec les vaccins contre l'hépatite, A, l'hépatite B, la fièvre jaune, la fièvre typhoïde, l'encéphalite japonaise, la rage, le méningocoque B, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et le papillomavirus. Pour les autres vaccins, aucune étude n'a été réalisée.

La conservation doit se faire au réfrigérateur entre 2°C et 8°C avant reconstitution. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement mais il reste stable pour une durée de 8 heures à une température maximale de 25°C.

Le deuxième vaccin quadrivalent ayant reçu son AMM en 2012 est le **NIMENRIX®**. Il est composé de polysides issus des sérogroupes suivants : A, C, W, et Y du méningocoque, associé à l'anatoxine tétanique inactivée. L'anatoxine tétanique est issue de la toxine de la bactérie *Clostridium tetani*, elle procure au vaccin son pouvoir immunogène. Le Nimenrix® peut être administré aux nourrissons **à partir de 6 semaines**, aux enfants et aux adultes.

L'injection se fait en intra-musculaire, soit dans la partie antérolatérale de la cuisse pour les nourrissons de moins d'un an, soit en intra-musculaire au niveau du muscle deltoïde de l'épaule à partir d'un an, les doses de rappel se font tous les 10 ans (RCP Nimenrix, 2012).

Le vaccin est conditionné sous forme de poudre blanche et d'un solvant transparent et incolore pour solution injectable, conditionné dans une seringue préremplie. Il contient une dose de 0,5 millilitres. Pour reconstituer le vaccin, il faut vider la totalité du contenu de la seringue préremplie de solvant, dans le flacon rempli de poudre. Agiter ensuite le contenu du flacon énergiquement, vérifier l'absence de toute particule étrangère et tout changement d'aspect de la solution avant administration.

A partir d'un an, il peut être coadministré avec les vaccins contre l'hépatite A, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le pneumocoque, la grippe, la coqueluche, le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, *Haemophilus influenzae*. Entre 9 et 25 ans, il peut être coadministré avec le vaccin contre le papillomavirus. Le site d'administration doit toujours être différent lorsque 2 vaccins sont coadministrés (RCP Nimenrix, 2012).

Avant la reconstitution, la conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Après la reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement mais il reste tout de même stable pendant 8 heures à une température maximale de 30°C (RCP Nimenrix, 2012).

Le dernier vaccin à avoir obtenu son AMM en 2020, est le **MENQUADFI®**. Il est composé de polysides issus des sérogroupes suivants : A, C, W et Y du méningocoque. Il est conjugué à l'anatoxine tétanique. Il peut être administré chez les nourrissons **à partir de 12 mois**, chez les enfants et les adultes. Les données à propos des doses de rappel ne sont pas encore disponibles, mais il est inscrit dans le RCP que les anticorps persistent au minimum pendant 7 ans. L'injection se fait en intra-musculaire, au niveau du muscle deltoïde de l'épaule (RCP Menquadfi, 2020).

Il est conditionné sous forme d'une solution injectable transparente et incolore contenue dans un flacon en verre, contenant une dose de 0,5 millilitres. Dans le conditionnement on retrouve aussi une seringue à usage unique avec 2 aiguilles. Avant d'injecter, il faut prélever 0,5 millilitres de la solution et vérifier qu'il n'y ait pas de bulle d'air dans la seringue (RCP Menquadfi, 2020).

De 12 à 23 mois, le Menquadfi® peut être coadministré aux vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'hépatite B, *Haemophilus influenzae*, le pneumocoque et le méningocoque B. De 10 à 17 ans, le Menquadfi® peut être coadministré avec le vaccin contre le papillomavirus. Les sites d'injections doivent toujours être différents en cas de co-administration de 2 vaccins (RCP Menquadfi, 2020).

La conservation se fait au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, en revanche le vaccin possède une stabilité de 72 heures à une température maximale de 25°C (RCP Menquadfi, 2020).

2.3. Les vaccins dirigés contre le sérogroupe B :

2.3.1. Généralités :

Le vaccin contre le méningocoque B a mis plus de temps à se développer puisque contrairement à tous les autres vaccins polysaccharidiques efficaces, le polysaccharide B n'induit pas de réponse immunitaire efficace. Il a donc fallu trouver une autre stratégie permettant d'induire une réponse immunitaire.

Après plusieurs études menées, il a été constaté que l'induction d'anticorps contre le polysaccharide capsulaire B risquait d'endommager les structures retrouvées à la surface de certaines cellules humaines. Cela s'explique par une forte ressemblance entre le polysaccharide B et l'acide polysialique (PSA) situé à la surface des cellules neuronales humaines. Par conséquent, cela pourrait induire une réaction auto-immune avec la destruction de ces cellules neuronales. C'est pourquoi, l'hypothèse la plus probable pour expliquer l'inefficacité d'un vaccin contenant le polysaccharide B, est que le système immunitaire aurait développé une tolérance au polysaccharide B, comme mécanisme permettant d'éviter une réaction auto-immune en raison du mimétisme entre les composants.

Avant 2013, il n'existait aucun vaccin dirigé contre le méningocoque B en France. Le seul qui possédait une AMM était un vaccin Norvégien (le MenBvac®) qui fût importé une fois en France à titre exceptionnel, lors d'une épidémie due à des souches hypervirulentes (Massignani et al. 2019).

La formulation des vaccins actuels comprend trois antigènes recombinants (figure 18) : Neisserial Heparin Binding Antigen ou NHBA, Factor H Binding Protein ou fHbp et Neisserial Adhesin A ou NadA. Pour améliorer l'immunogénicité et la couverture potentielle des souches, un 4^{ème} antigène est ajouté : Por A 1.4, présent sur des vésicules de membrane externe du méningocoque (OMV).

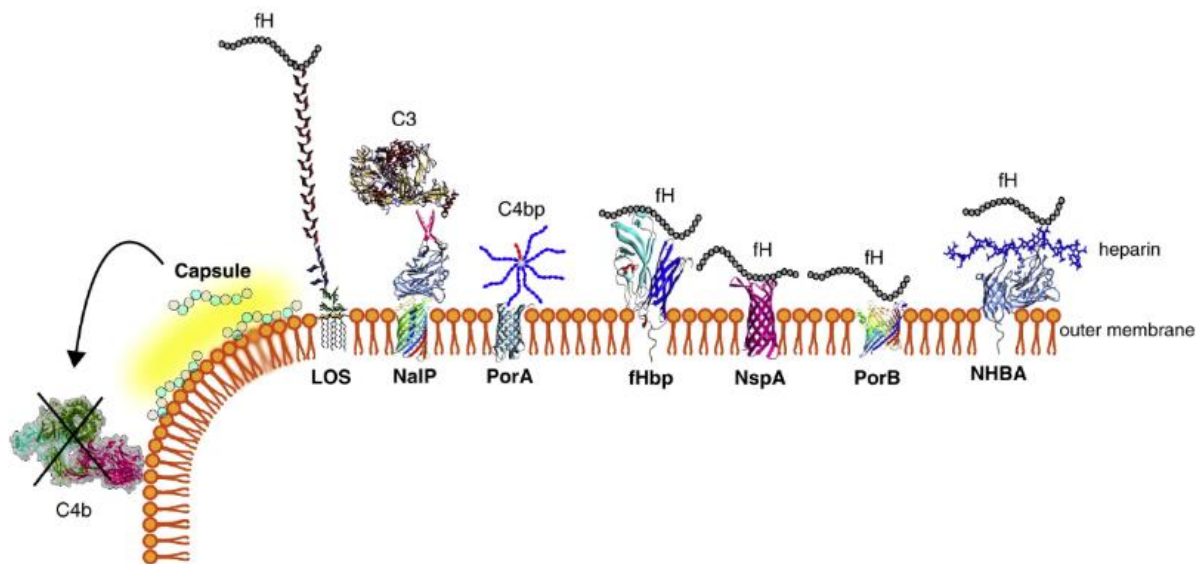


Figure 18 : Représentation schématisque des antigènes de surface de *Neisseria meningitidis* (Pizza et Rappuoli 2015)

Cette formulation résulte de nombreuses études génomiques sur le méningocoque, permettant de déterminer la variation des séquences de protéines individuelles, au sein d'une population de souches naturelles de *N. meningitidis*. Ces études ont mis en évidence, le fait que les antigènes cités au-dessus, n'auraient pas pu entrer seuls dans la composition d'un vaccin. Il est nécessaire de les associer ensemble pour induire une large couverture vaccinale.

La fHbp est une protéine de liaison au facteur H, étant lui-même un inhibiteur de la voie alterne du complément. La fHbp est située au niveau de l'enveloppe de la bactérie, c'est un facteur de virulence important et une cible pour les anticorps bactéricides fonctionnels (McNeil et al. 2013).

Le NHBA est une lipoprotéine, capable de se lier à l'héparine et à l'héparane sulfate. Elle est utilisée dans les vaccins car la liaison à l'héparine joue un rôle dans la survie du méningocoque chez l'Homme (McNeil et al. 2013).

Le NadA est un auto-transporteur qui assure l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales par la bactérie, il n'est pas présent dans toutes les souches de *N. meningitidis* (Masignani et al. 2019).

L'OMV est une vésicule de membrane externe, c'est-à-dire un petit sac lipidique présent à la surface de la bactérie et qui est libéré naturellement de la membrane lors de la croissance bactérienne.

Ce sac lipidique exprime majoritairement l'antigène PorA 1.4, c'est pourquoi il a été choisi pour faire partie de la composition des vaccins dirigés contre le méningocoque B (Masignani et al. 2019).

2.3.2. Les vaccins disponibles aujourd'hui :

Il existe aujourd'hui deux vaccins protéiques recombinants dirigés contre le méningocoque B : le Bexsero® et le Trumenba®.

Le **BEXSERO**® ayant obtenu son AMM en 2013, est composé de trois antigènes protéiques recombinants, non spécifiques : fHbp, NadA, et NHBA ; et d'un antigène spécifique de l'OMV : PorA P1.4 (RCP Bexsero, 2013). D'après les premières études, le Bexsero® serait capable de couvrir 89% des souches de méningocoques B circulant en France (HAS 2014).

Il peut être administré chez le nourrisson **à partir de l'âge de 2 mois**. L'injection se fait en intra-musculaire et de préférence sur la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de moins d'un an, puis à partir d'un an au niveau du muscle deltoïde de l'épaule (RCP Bexsero, 2013).

Il est présenté sous forme de suspension injectable blanche opalescente, contenue dans une seringue préremplie d'une dose de 0,5 millilitres. Il n'existe pas de contre-indication si ce n'est une hypersensibilité à une des substances.

Le Bexsero® peut être administré au même moment que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, *Haemophilus influenzae*, la poliomyélite, l'hépatite B, le pneumocoque, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle ainsi que les autres sérogroupes de méningocoque. Dans ce cas, les sites d'injection doivent être différents.

En revanche, si cela est possible, il est préférable de ne pas administrer le Bexsero® en même temps qu'un autre vaccin en raison de l'important risque de fièvre, de sensibilité au point d'injection, de changement d'habitudes alimentaires ou d'irritabilité (RCP Bexsero, 2013).

Le vaccin se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Durant la conservation, un dépôt blanchâtre peut se former dans la seringue, il est donc important d'agiter la seringue avant de procéder à l'injection pour obtenir une suspension homogène (RCP Bexsero, 2013).

Le **TRUMENBA**® ayant obtenu son AMM en 2017, est composé de deux variants d'un antigène de fHbp, sachant que chaque souche de *N. meningitidis* n'exprime qu'un seul variant de la protéine fHbp. Il peut être administré chez les enfants **à partir de 10 ans**, l'injection se fait en intra-musculaire au niveau du muscle deltoïde.

Le vaccin est présenté sous forme de suspension liquide blanche dans une seringue préremplie contenant une dose de 0,5 millilitres. Les antigènes fHbp sont des lipoprotéines recombinantes produites dans des cellules d'*Escherichia coli* par une technique d'ADN recombinant et adsorbés sur du phosphate d'aluminium (RCP Trumenba, 2017).

L'injection doit se faire uniquement en intramusculaire au niveau du muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Il n'existe pas de contre-indication mis à part une hypersensibilité à l'un des composants ou une affection fébrile aiguë au moment de l'administration.

Le Trumenba® peut être coadministré avec des vaccins combinés contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique, un vaccin coquelucheux acellulaire, un vaccin poliomyélitique inactivé, un vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain et un vaccin anti méningococcique tétravalent. Dans le cas d'une co-administration, les sites d'injections doivent être différents (RCP Trumenba, 2017).

Le vaccin se conserve au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Durant la conservation, un dépôt blanchâtre peut se former dans la seringue, il est donc important d'agiter la seringue avant de procéder à l'injection pour obtenir une suspension homogène (RCP Trumenba, 2017).

Tableau VI : Tableau de comparaison des deux vaccins anti-méningocoque B (RCP Trumenba, 2017 ; RCP Bexsero, 2013) :

	Bexsero®	Trumenba®
Composition	▪ Protéine de fusion recombinante NHBA de <i>N. meningitidis</i> groupe B (50 microgrammes) ▪ Protéine recombinante NadA de <i>N. meningitidis</i> groupe B (50 microgrammes) ▪ Protéine de fusion recombinante fHbp de <i>N. meningitidis</i> groupe B (50 microgrammes) ▪ Vésicule de membrane externe (OMV) de <i>N.meningitidis</i> groupe B (25 microgrammes)	▪ fHbp de la sous-famille A de <i>N. meningitidis</i> de sérotype B (60 microgrammes) ▪ fHbp de la sous-famille B de <i>N. meningitidis</i> de sérotype B (60 microgrammes)
Indications	Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre les infections invasives à méningocoque de sérotype B	Immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans contre les infections invasives à méningocoque de sérotype B
Remboursement	Remboursé à 65% par la sécurité sociale jusqu'à 2 ans	Remboursé à 65% par la sécurité sociale à partir de 10 ans et jusqu'à l'âge adulte

3. Les recommandations vaccinales de la HAS :

Les recommandations vaccinales, quelles qu'elles soient, évoluent au fil des années. Le calendrier vaccinale est publié chaque année avec les nouvelles recommandations. Cette évolution varie en fonction des résultats épidémiologiques, c'est une affaire de santé publique. Pour le méningocoque, plus les années passent et plus la vaccination s'élargit à tous les sérogroupes comme le montre le tableau VII (Calendrier vaccinale, 2024-2025).

Tableau VII : Tableau représentant l'évolution des stratégies vaccinales concernant les infections invasives à méningocoque de sérogroupes B et ACWY (HAS, 2024)

Années de mise en place	Vaccination contre le séro groupe C	Vaccination contre les sérogroupes A, C, W et Y	Vaccination contre le séro groupe B
2010	Recommandation d'une dose pour les nourrissons de 12 à 24 mois Rattrapage jusqu'à 24 ans		
2012		Recommandation d'une dose et d'un rappel tous les 3 à 5 ans pour les personnes à risques	
2013			Recommandation vaccinale pour les personnes à risque ou en cas d'hyperendémie
2016	Recommandation de 2 doses chez le nourrissons à partir de 5 mois et rappel à 12 mois Rattrapage jusqu'à 24 ans		
2018	Obligation de 2 doses chez le nourrissons à partir de 5 mois et rappel à 12 mois Recommandation de rattrapage jusqu'à 24 ans par dose unique		
2019		Recommandation vaccinale en cas d'hyperendémie due au séro groupe W	
2020			Recommandation vaccinale en 2 doses pour les nourrissons à 3 mois, 5 mois et rappel à 12 mois
2025		Obligation de la vaccination par 1 dose à 6 mois et un rappel à 12 mois Recommandation chez les 11 à 14 ans avec rattrapage possible de 15 à 24 ans révolus.	Obligation de la vaccination en 2 doses à 3 mois et 5 mois chez le nourrisson avec rappel à 12 mois

3.1. Stratégie de vaccination contre le méningocoque C :

L'obligation vaccinale des nourrissons contre le méningocoque C (Neisvac®) a permis une chute des cas d'IIM C. De plus, grâce aux gestes barrières durant la pandémie de COVID, les infections ont continuées de chuter. En 2022, il y a eu une recrudescence de cas par les autres sérogroupes, mais les IIM C sont restées très faibles. Cela peut s'expliquer par une bonne couverture vaccinale et donc une bonne immunité de groupe qui s'est installée au fur et à mesure des années comme le montre le tableau VIII. La couverture vaccinale la plus élevée se trouve chez les enfants de 24 mois et en deuxième position chez les enfants de 5 mois. Si la couverture vaccinale reste élevée, l'incidence des IIM C devrait rester faible dans les années à venir (Santé publique France, 2022).

Tableau VIII : Tableau représentant les proportions de personnes vaccinées contre le méningocoque C depuis 2010 (Santé publique France, 2023).

Période	5 mois	24 mois	2 à 4 ans	5 à 9 ans	10 à 14 ans	15 à 19 ans	20 à 24 ans
-	68,2%	66,1%	52,3%	31,4%	22,5%	9,4%	-
Au 31/12/16	-	70%	68,1%	58,3%	34,8%	25,1%	12,2%
Au 31/12/17	35,5%	72,6%	72,3%	65,4%	39,6%	28,4%	15,3%
Au 31/12/18	75,8%	78,6%	75,7%	70,3%	45,8%	31,9%	18,6%
Au 31/12/19	84,9%	84,5%	78,2%	72,9%	52,9%	34,8%	20,7%
Au 31/12/20	88%	89,9%	80,8%	75,3%	59,2%	37,8%	23,6%
Au 31/12/21	88,7%	91,4%	83%	77,4%	64,6%	40,6%	26,9%
Au 31/12/22	88,8%	92,7%	85%	78,5%	68,9%	43,8%	29,1%

Les deux vaccins monovalents dirigés contre le méningocoque C peuvent être administrés aux nourrissons à partir de l'âge de 2 mois d'après le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : Vaccins disponibles dirigés contre le séro groupe C du méningocoque (HAS, 2024)

Sérogroupe	Vaccins disponibles	Indications	Dates d'AMM	Prix public TTC
Vaccins monovalents dirigés contre le sérogroupe C	MENJUGATE® (GSK) conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Chez les nourrissons à partir de 2 mois	1 ^{ère} autorisation en 2001	19,79€
	NEISVAC® (Pfizer) conjugué à l'anatoxine tétanique	Chez les nourrissons à partir de 2 mois	1 ^{ère} autorisation en 2003 puis modification du schéma vaccinal en 2015	

La vaccination anti-méningococcique pour le séro groupe C est obligatoire pour tous les nourrissons nés après le 1^{er} janvier 2018 avec une première dose à l'âge de 5 mois et une deuxième dose à l'âge de 12 mois. Ce qu'il faut retenir c'est qu'il est nécessaire d'avoir un délai de 6 mois minimum entre les 2 injections.

La dose des 12 mois peut être coadministrée avec la première injection de Priorix®, vaccin dirigé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Pour les nourrissons, enfants et adultes n'ayant pas été vacciné avant 12 mois, une dose unique de rappel est disponible et recommandée de 12 mois jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, c'est-à-dire jusqu'à la veille des 25 ans (HAS, 2024).

3.2. Stratégie de vaccination contre le méningocoque B :

Le séro groupe B du méningocoque est particulier car son polysaccharide de surface est structurellement proche d'une molécule d'adhésion des cellules neuronales NCAM-1, présentes chez l'homme. Ainsi, si ce polysaccharide était utilisé dans les vaccins, l'organisme pourrait potentiellement développer des auto-anticorps responsables de la destruction des cellules du soi (Lewis et al, 2014).

Les IIM B touchent principalement les nourrissons dans les 2 premières années de vie, c'est pourquoi le Bexsero® a été introduit dans le calendrier vaccinal en 2022. Cette vaccination est fortement recommandée mais n'est pour le moment, pas obligatoire.

La couverture vaccinale pour 1 dose de Bexsero® a été estimée à 49% à l'âge de 8 mois chez les nourrissons nés en 2022. Le recul n'est pour le moment pas assez important pour faire des conclusions. Il est tout de même important de constater que les IIM B chez les nourrissons ont diminués entre 2019 et 2022 alors qu'elles ont augmentés chez les 15-24 ans.

La vaccination anti-méningococcique pour le sérogroupe B est obligatoire depuis janvier 2025, chez tous les nourrissons avec une première dose à l'âge de 3 mois, une deuxième dose à l'âge de 5 mois et une troisième à l'âge de 12 mois comme décrit dans le tableau X. Ces recommandations ont été mises en place car le sérogroupe B du méningocoque touche principalement les enfants dans les 2 premières années de vie. Ce qui est important de retenir, c'est qu'il doit s'écouler 2 mois entre la première et la deuxième dose, et 6 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose.

Il est possible de coadministrer ces doses avec les autres vaccins du calendrier vaccinal, en respectant la volonté des parents et du médecin traitant.

Tableau X : Tableau récapitulant les recommandations vaccinales en France contre le méningocoque B (HAS, 2021)

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	3 doses dont la première à 3 mois et la deuxième à 5 mois	2 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons de 6 à 11 mois	2 doses	2 mois minimum	Une dose au cours de la 2 ^{ème} année à 2 mois minimum de la dernière dose de primovaccination
Nourrissons de 12 à 23 mois	2 doses	2 mois minimum	Une dose à un intervalle de 12 à 23 mois de la dernière dose de primovaccination
Enfants de 2 à 10 ans	2 doses	2 mois minimum	Besoin on établi
A partir de 11 ans	2 doses	1 mois minimum	Besoin non établi

La HAS préconise un remboursement pour tous les adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans. Cette préconisation a été acceptée en avril 2025, le Bexsero sera donc remboursé par l'assurance maladie chez les jeunes entre 15 et 24 ans souhaitant se faire vacciner (HAS, 2025).

3.3. Stratégie de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y :

La vaccination contre les sérogroupes A, C, W et Y est recommandée pour les personnes à risque et elle est devenue obligatoire chez les nourrissons depuis janvier 2025. Il existe déjà vaccins tétravalents comme dans le tableau XI ci-dessous, dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y.

Tableau XI : Tableau récapitulant les vaccins disponibles dirigés contre les sérogroupes A, C, W et Y (HAS, 2021)

Sérogroupes concernés	Vaccins disponibles	Indications	Dates d'AMM
Vaccins tétravalents (A, C, W et Y)	Menveo® (GSK) conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	A partir de 2 ans	1 ^{ère} autorisation en 2010 puis extension en 2012
	Nimenrix® (Pfizer) conjugué à l'anatoxine tétanique	A partir de 6 semaines	1 ^{ère} autorisation en 2012 et extension en 2016
	Menquadfi® (Sanofi) conjugué à l'anatoxine tétanique	A partir de 12 mois	18 novembre 2020, 1 ^{ère} autorisation de l'EMA (agence européenne du médicament)

La HAS souhaite rendre obligatoire la vaccination tétravalente chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination dirigée uniquement contre le séro groupe C. La vaccination tétravalente est devenue obligatoire chez les nourrissons depuis janvier 2025 avec pour schéma vaccinal : une dose unique à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Le maintien d'une première dose avant l'âge de 1 an se justifie par le fait que l'incidence des infections par le séro groupe W est élevée pour cette tranche d'âge. En effet, durant l'année 2023, le taux d'infection par le séro groupe W a été multiplié par 2,5 par rapport à l'année 2022. De plus, le séro groupe W est responsable de cas graves avec un taux de létalité en 2023 de 19% (Santé publique France, 2024).

En revanche, la première dose se fera à 6 mois et non à 5 mois, comme c'est le cas dans les recommandations pour le séro groupe C. Cela va permettre de conserver un schéma à 2 doses ainsi qu'une protection précoce (HAS, 2024).

En effet, selon l'AMM du vaccin Nimenrix®, si le schéma vaccinal débute à 5 mois alors il est nécessaire d'administrer 2 doses et une dose de rappel à 12 mois. Tandis qu'un schéma commençant à 6 mois nécessite une dose de primovaccination suivi d'une dose à 12 mois. Cela s'explique par le fait que les anticorps de la mère disparaissent aux alentours des 6 mois de l'enfant pour laisser place aux anticorps du nourrisson (RCP Nimenrix, 2021).

Outre les nourrissons, la HAS préconise la recommandation de la vaccination tétravalente chez les adolescents de 11 à 14 ans ainsi qu'un rattrapage pour les 15 à 24 ans (HAS, 2024).

3.4. Les recommandations particulières :

Les nourrissons et les adultes jusqu'à 24 ans, peuvent être concernés par ces vaccins, mais ce ne sont pas les seuls. Les personnes suivantes à risque de développer une IIM sont par conséquent éligibles à la vaccination : les personnes immunodéprimées, les personnes ayant été en contact avec un cas initial, les personnes travaillant dans un laboratoire de recherche spécifique du méningocoque, les voyageurs ; notamment lors du pèlerinage de La Mecque ; et les personnes faisant partie d'une population où plusieurs cas d'IIM ont été détectées (HAS, 2024).

3.4.1. Personnes à risque élevé de développer une IIM :

La vaccination contre les sérogroupes A, B, C, W et Y est recommandée pour les personnes à risque de développer une IIM. Cette situation concerne notamment les patients immunodéprimés, souffrant d'un déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuse d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Dans ces situations, il est recommandé de faire une dose de rappel tous les 5 ans par un vaccin quadrivalent (**Nimenrix®**, **Menveo®** ou **Menquadfi®**) et un vaccin monovalent dirigé contre le séro groupe B (**Bexsero®** ou **Trumenba®**) (HAS, 2024).

Si la personne a déjà reçu une dose de vaccin, il est alors recommandé d'attendre 3 ans avant de faire un rappel. Puis ce sera un rappel tous les 5 ans. De plus, il est préférable pour l'entourage de se faire vacciner pour permettre une protection maximale des personnes fragiles (Vaccination info service, 2023).

3.4.2. Les professionnels de santé :

Pour les professionnels de santé travaillant dans un laboratoire de recherche et plus spécifiquement un laboratoire de recherche sur le méningocoque, il est recommandé de faire une dose de rappel tous les 5 ans par un vaccin quadrivalent (**Menveo®**, **Nimenrix®** ou **Menquadfi®**) et une dose de rappel par un vaccin monovalent dirigé contre le séro groupe B (**Bexsero®** ou **Trumenba®**).

3.4.3. Voyageurs :

La vaccination contre le méningocoque, est recommandée chez les personnes voyageant dans les zones de fortes endémies telle que dans la « ceinture de la méningite », située en Afrique (figure 20). Cette « ceinture » se compose de la zone de savane au Sahel, et du Sénégal à l’Ethiopie.



Figure 19 : Carte de l’Afrique mettant en évidence la ceinture de le méningite (OMS, 2015)

Les vaccins recommandés dans ces circonstances sont :

- Pour les nourrissons âgés de plus de 6 semaines : vaccin polysidique conjugué A, C, W et Y (**Nimenrix®**, **Menveo®** ou **Menquadfi®**).
- Pour les nourrissons de 2 à 13 mois, en cas d’épidémie due au méningocoque du groupe C : vaccination par un vaccin monovalent (**Neisvac®** ou **Menjugate®**) ou quadrivalent (**Nimenrix®**, **Menveo®** ou **Menquadfi®**).
- Pour les personnes se rendant dans une zone fortement touchée pour y exercer leur activité de professionnel de santé ou de protection des réfugiés : vaccins polysidiques conjugués A, C, W, et Y (**Nimenrix®**, **Menveo®** ou **Menquadfi®**).

Pour les personnes qui font un pèlerinage en Arabie Saoudite, la vaccination anti-méningococcique par un vaccin quadrivalent (**Nimenrix®**, **Menveo®** ou **Menquadfi®**) est obligatoire pour obtenir un visa. Elle doit être attestée par un certificat international de vaccination, qui est d’une durée limitée en fonction du vaccin utilisé (Vaccination info service 2023).

4. La vaccination à l'officine :

4.1. Généralités :

4.1.1. Définitions :

D'après l'OMS (organisation mondiale de la santé), la vaccination consiste à protéger une personne d'une infection en lui administrant un vaccin pour qu'elle puisse développer des anticorps. La pharmacopée européenne, décrit les vaccins comme des préparations composées d'antigènes et ayant la capacité une fois injectés à l'homme, de développer une immunité.

Le but, est que l'organisme puisse se défendre et éliminer le pathogène si il est amené à entrer en contact avec ce dernier. Ainsi, la vaccination permet de prévenir une éventuelle infection par un micro-organisme et par conséquent de limiter la gravité des symptômes. De plus, la vaccination permet de diminuer la transmission des pathogènes à d'autres personnes. Ainsi, en se vaccinant, on se protège soi-même mais on protège aussi les autres.

Grâce à la vaccination de masse, plusieurs pathologies mortelles ont été quasiment éradiquées de la planète telle que la poliomyélite, la variole... Une estimation des décès évités grâce à la vaccination a été réalisée. Il semblerait que 3,5 à 5 millions de décès par an seraient évités grâce à la vaccination (OMS).

Au niveau économique, c'est l'investissement le plus rentable en matière de santé.

4.1.2. Le calendrier vaccinal :

L'article L. 3111-1 du code de la santé publique expose que « *la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis de la Haute autorité de santé* ».

Le calendrier vaccinal est mis à jour tous les ans et récapitule les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de l'âge. Il stipule les vaccinations générales pour toute personne en bonne santé mais aussi les vaccinations spécifiques à certaines situations comme pour les personnes à risque de complications, les personnes immunodéprimées ou les personnes étant exposées aux pathogène.

La commission technique des vaccinations (CTV) est chargée de préparer les délibérations du collège de la HAS relatives aux missions de la HAS en matière de vaccination. Ces délibérations peuvent porter sur les recommandations vaccinales, sur le calendrier vaccinal et sur les mentions minimales obligatoires des campagnes publicitaires portant sur des vaccins.

La CTV est composée de différents experts spécialisés dans différentes disciplines telles que l'infectiologie, la pédiatrie, l'épidémiologie... Ces experts vont publier une déclaration publique d'intérêt qui sera actualisée chaque année (HAS, 2023).

NB : Les recommandations vaccinales liées à des voyages ou séjour à l'étranger ne sont pas publiées dans le calendrier vaccinal, elles font l'objet d'un avis spécifique du HCSP (haut conseil de la santé publique) actualisé chaque année et qui sera publié dans le BEH (bulletin épidémiologique hebdomadaire).

4.1.3. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre – indications :

Rappels sur les précaution d'emploi :

Il faut éviter de vacciner un patient chez qui il existe une infection aiguë ou une maladie fébrile > 38°C. Il est plus prudent de patienter quelques jours car les effets indésirables de la vaccination pourrait aggraver l'état général du patient.

D'autre part, il est important pour une femme de savoir si elle est enceinte ou si elle a un projet de grossesse car tous les vaccins ne peuvent pas être administrés pendant la grossesse. Pour ce qui concerne les vaccins contre le méningocoque, l'administration est possible même si une grossesse est en cours (CRAT, 2023).

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé d'avoir à sa disposition un traitement médical approprié pour le cas où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique après son administration.

Une syncope peut survenir après toute vaccination, voire avant, en particulier chez les adolescents. C'est ce qu'on appelle une réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Rappels sur les principaux effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés chez les nourrissons de moins de 2 ans sont

- Une réaction locale au site d'injection avec apparition d'un érythème
- Une fièvre transitoire aux alentours de 38°C
- Une irritabilité, des pleurs

Chez les nourrissons et les enfants, il est possible de retrouver :

- Une diminution de l'appétit
- Une somnolence
- Des troubles digestifs
- Des arthralgies.

Tandis que chez les adolescents et les adultes, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont :

- Une douleur au point d'injection
- Une sensation de malaise
- Des nausées
- Des céphalées
- Des arthralgies et des myalgies

Rappels des contre-indications à la vaccination :

- Allergie grave connue à l'un des composants du vaccin
- Réaction allergique grave lors d'une précédente injection du même vaccin
- Vaccin vivant atténué (ROR, BCG, rotavirus, varicelle, zona, fièvre jaune et dengue) contre-indiqué en cas d'immunosuppression congénitale ou acquise et en cas de grossesse (Vaccination info service, 2018).

Pour rappels, les patients ayant un antécédent **d'allergie grave à l'œuf** ne doivent pas se faire vacciner contre la **fièvre jaune**, la **grippe** ou l'**encéphalite à tiques** car ces vaccins sont cultivés sur œufs de poule. Si cette vaccination est obligatoire pour le patient, alors elle sera réalisée à l'hôpital selon une méthode particulière dite « d'accoutumance » : elle consiste en plusieurs injections de doses répétées et progressivement croissantes, administrées sous surveillance pour habituer l'organisme du patient aux traces d'œufs contenues dans le vaccin (vaccination info service, 2023).

4.2. Rôles du pharmacien d'officine dans la vaccination :

4.2.1. Les début de la vaccination par les pharmaciens :

Avant 2019, les pharmaciens d'officine n'étaient pas autorisés à vacciner. Or en 2019, cette décision a été prise lors du vote pour la loi de financement de la sécurité sociale. Avant de prendre cette décision, deux années d'expérimentation de la vaccination antigrippale ont eu lieu dans les deux régions suivantes : la Nouvelle Aquitaine et l'Auvergne Rhône Alpes, pour la saison 2017-2018 puis dans les deux suivantes : l'Occitanie et les Hauts de France, en 2018-2019.

Cette expérimentation a permis à quasiment un million de Français d'être vacciné par leur pharmacien contre la grippe saisonnière. Le pharmacien d'officine est un acteur majeur de santé publique car c'est un professionnel de santé de proximité, disponible rapidement pour répondre aux besoins des patients.

En revanche, pour avoir le droit de vacciner contre la grippe saisonnière, les pharmaciens ont dû suivre une formation théorique et pratique pour l'acte vaccinal. Cette formation étant bien sûr adaptée à une officine et donc à des locaux assez restreints en termes de place.

Ce qui a motivé cette décision, c'est notamment le plan priorité prévention qui met en avant le fait de multiplier les opportunités de se faire vacciner pour élargir au mieux la couverture vaccinale (Ministère de la Santé et de la prévention, 2024).

Après l'autorisation de vacciner contre la grippe par les pharmaciens, s'en est rapidement suivi la vaccination contre le COVID19 d'après le décret du 4 mars 2021. Les pharmaciens et les préparateurs ou préparatrices en pharmacie sont habilités à vacciner contre le COVID19 uniquement si ils ont été formés. Ils peuvent vacciner les enfants à partir de 5 ans et les adultes, ainsi que les femmes enceintes et les patients immunodéprimés (Ordre national des pharmaciens, 2021).

Lors de cette période de COVID19, les pharmaciens ont eu un rôle important et ont assumés des flux importants de patients, de part la réalisation de la vaccination, des test antigéniques et de la délivrance des médicaments associés.

4.2.2. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine :

Le pharmacien est le professionnel de santé que les personnes viennent voir en premier quand ils ont des interrogations. Ces interrogations peuvent notamment concerner la vaccination. Aussi, il est important de bien maîtriser ce sujet pour apporter des réponses claires et précises aux patients.

De plus, il existe un intérêt majeur au niveau de la santé publique puisqu'une immunité de groupe est recherchée. Pour cela, il est nécessaire que les professionnels de santé, soient les plus nombreux possibles pour vacciner le maximum de personne, d'un âge minimal de 11 ans pour ce qui concerne les pharmaciens.

Aujourd'hui, les professionnels de santé autorisés à vacciner selon le calendrier vaccinal sont les médecins, les infirmiers, les pharmaciens, les sage-femmes, les étudiants en 3^{ème} cycle d'études de médecine ou de pharmacie.

Une couverture vaccinale élevée permet de diminuer les infections et donc de protéger les patients les plus à risques de complications (Clément, 2021).

Les vaccins concernés par ces nouvelles dispositions sont les vaccins faisant partis du calendrier vaccinal (annexe n°6) (Service publique, 2024).

4.2.2.1. L'administration des rappels vaccinaux

Depuis le 7 novembre 2022, les pharmaciens d'officine sont habilités à vacciner les patients à partir de 11 ans avec tous les vaccins présents dans le calendrier vaccinal, en suivant évidemment les recommandations officielles. Le seul cas où ils ne sont pas autorisés à le faire, concerne les vaccins vivants atténués tels que les vaccins contre la dengue, la fièvre jaune, la rubéole, les oreillons, la rougeole, le rotavirus, la poliomyélite par voie orale,

la varicelle et le zona, chez une personne immunodéprimée. Dans ce cas, le patient devra prendre rendez-vous avec son médecin (Info gouv 2022).

Lorsqu' un patient se présente à l'officine avec une ordonnance pour un vaccin, le pharmacien doit facturer le vaccin et l'acte d'injection si c'est lui qui le réalise. En revanche, il faut toujours laisser le choix au patient entre le pharmacien, le médecin ou un autre professionnel de santé pour effectuer l'injection (Ameli, 2023).

Si le patient vient à la pharmacie directement avec le vaccin, alors dans ce cas le pharmacien ne facturera que l'acte d'injection. La responsabilité du pharmacien entre en jeu puisqu'il est impossible de prouver que le patient a bien respecté la chaîne du froid.

Le rôle du pharmacien n'est pas seulement d'injecter un vaccin, c'est aussi de conseiller le patient et de vérifier qu'il soit bien éligible à cette vaccination. Le pharmacien se doit d'être vigilant notamment lorsqu'il est en face d'une femme en âge de procréer. Son rôle est de s'assurer qu'une grossesse n'est pas en cours ou qu'il n'y a pas de projet pour le mois à venir, puisqu'en effet, certains vaccins sont contre-indiqués chez la femme enceinte tel que le vaccin contre la rubéole, les oreillons, la rougeole, la varicelle.

Pour se faire, le pharmacien doit s'appuyer sur le calendrier vaccinal [annexe n°6] qui regroupe toutes les recommandations chez les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Il est mis à jour tous les ans. Le pharmacien doit aussi vérifier les indications présentes dans l'AMM et les indications thérapeutiques remboursables des vaccins (*exemple : le Bexsero® n'est remboursé que jusqu'à l'âge de 2ans*) (Ameli, 2023).

Le rôle de conseil du pharmacien, s'applique principalement vis-à-vis des effets indésirables que les vaccins peuvent entraîner. Le pharmacien se doit également de redonner tous les conseils vis-à-vis des règles d'hygiènes pour limiter le risque infectieux notamment en période d'épidémie. Enfin, il doit également vérifier que le patient est à jour dans ses rappels vaccinaux, grâce à son carnet de vaccination ou son carnet de santé. Si ce n'est pas le cas, le pharmacien doit lui rappeler les risques encourus s'il ne fait pas ses rappels vaccinaux (Ameli 2023).

4.2.2.2. La prescription des rappels vaccinaux :

Depuis août 2023, les pharmaciens sont autorisés à prescrire les vaccins présents dans le calendrier vaccinal chez les enfants à partir de 11 ans, chez les adultes et les personnes âgées.

Il existe une démarche à suivre dans le cas où le patient vient à l'officine sans prescription médical d'un vaccin :

- 1) Vérifier l'éligibilité du patient pour la prise en charge d'un ou de plusieurs vaccins en suivant le calendrier vaccinal, et vérifier l'indication de l'AMM ainsi que les indications thérapeutiques remboursables
- 2) Télécharger le bon de prise en charge du vaccin sur amelipro.fr
- 3) Compléter le bon de prise en charge qui servira de prescription et de justificatif auprès de la sécurité sociale
- 4) Facturer via la norme de facturation, le vaccin ainsi que l'injection (Ameli 2023).

Cette démarche est possible, uniquement si le pharmacien a suivi et validée la formation pour la vaccination.

Vis-à-vis de la vaccination contre le méningocoque, le rôle du pharmacien sera primordial pour déceler les patients éligibles et donc leur proposer une vaccination adéquate. Les professionnels de santé travaillant dans un laboratoire, les patients immunodéprimés ; c'est-à-dire les patients atteints par le VIH, sous chimiothérapie ou sous immunosuppresseurs ; les patients voyageant notamment dans la ceinture de la méningite ou allant effectuer un pèlerinage à La Mecque, sont éligibles à cette vaccination.

Les situations où le rôle du pharmacien en tant que prescripteur sera fondamental dans la prévention des IIM sont nombreuses, les pharmaciens sont en première ligne.

5. Discussion :

5.1. Les principaux chiffres en France :

A la suite du COVID, il a été constaté plusieurs pics d'IIM notamment lors de la saison hivernale de l'année 2022 à 2023. Les derniers chiffres sont ceux de l'année 2023, avec 560 cas déclarés au total, soit une augmentation de 72% par rapport aux chiffres de 2022.

Le séro groupe le plus fréquemment retrouvé reste le séro groupe B avec 240 cas en 2023, et une incidence élevée chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 à 4 ans. Mais, il existe également un pic pour les jeunes adultes de 15 à 24 ans (Santé publique France, 2024).

Le séro groupe le plus fréquemment retrouvé après le séro groupe B, c'est le séro groupe W, avec 160 cas déclarés en 2023 pour 19 cas déclarés en 2014. De plus, les souches sont plus virulentes, avec une létalité de 19% en 2023. Ce taux de létalité est beaucoup plus élevé que pour les autres séro groupes (Santé publique France, 2024).

En 3^{ème} position, se trouve le séro groupe Y, qui continue également de s'expandre avec 130 cas déclarés en 2023 (Santé publique France, 2024).

Pour le séro groupe C, comme décrit précédemment, les cas ont chutés à partir de la mise en place de l'obligation vaccinale en 2018. La recommandation vaccinale était déjà en place depuis 2010. Depuis, les taux sont restés stables et le nombre de cas n'a fait que diminuer. Même en période post COVID, les chiffres n'ont pas changés, probablement grâce à l'immunité de groupe qui s'est installée au fur et à mesure des années, ce qui n'est pas le cas pour les autres séro groupes.

Un phénomène particulier a été observé ces dernières années, c'est l'augmentation des IIM dans la classe d'âge 15 à 24 ans dans un premier temps, puis une augmentation des cas dans la classe des personnes âgées de plus de 65 ans. Ce phénomène s'est produit en France, mais aussi en Angleterre notamment avec le séro groupe B.

5.2. Stratégies de vaccination en France :

Pour les méningocoques A, C, W et Y le schéma vaccinal est d'une dose à 6 mois suivit d'une dose de rappel à 12 mois. Ce schéma est obligatoire pour les nourrissons depuis le 1^{er} janvier 2025. De plus la HAS recommande un rappel entre 11 et 14 ans avec un rattrapage possible entre 15 et 24 ans révolu (HAS, 2025).

Pour le méningocoque B, le schéma vaccinal est d'une dose à 3 mois, une dose à 5 mois et une dose de rappel à 12 mois. Ce schéma est obligatoire depuis janvier 2025. De plus la HAS recommande de vacciner les jeunes adultes entre 15 et 24 ans révolu, cette vaccination est remboursée par l'assurance maladie depuis avril 2025 (HAS, 2025).

Pour déterminer de nouvelles stratégies vaccinales, le gouvernement observe plusieurs critères tels que :

- L'épidémiologie des IIM
- La faisabilité de mise en place du vaccin
- La capacité à induire une immunité collective
- Un rapport bénéfices/risques favorable
- Un rapport coût/efficacité acceptable (Martín-Torres et al. 2021)

5.3. Stratégies de vaccination en Angleterre :

Les vaccins conjugués contre le méningocoque de séro groupe C ont été les premiers vaccins contre le méningocoque C à être développés et commercialisés dans les années 1999 à 2000. Le Royaume-Uni a été le premier pays à introduire la vaccination systématique avec le vaccin conjugué contre le méningocoque C en novembre 1999.

A l'époque, un calendrier de vaccination avait été mis en place avec une injection à 2 mois, à 3 mois, à 4 mois et un rattrapage comprenant 2 doses pour la tranche d'âge 5 à 11 mois. Pour les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans, la calendrier vaccinal préconisait une injection unique. Cette campagne de vaccination comprenait les 3 vaccins conjugués contre le méningocoque C à cette période, c'est-à-dire : Méningitec®, Menjugate® et Neisvac®. Elle a permis une importante réduction des cas confirmés d'IIM de séro groupe C dans les tranches d'âges immunisés au Royaume-Uni.

Le taux moyen de couverture vaccinale dans la population était de 81% contre 92 à 97% chez les adolescents, passant de 67 décès en 1999 à 5 décès en 2001 (Bröker et al, 2016).

En septembre 2015, le Royaume-Uni propose gratuitement la vaccination contre le méningocoque B à tous les nourrissons avec un schéma en 2 doses à 2 mois et à 4 mois, suivi par un rappel à 12 mois. Durant les 10 premiers mois du programme, les cas de méningococcémie de séro groupe B ont diminués quasiment de moitié, l'efficacité après les 2 premières doses était de 82,9%. Ce programme place donc le Royaume-Uni, comme le premier pays à introduire la vaccination contre le séro groupe B.

Les études montrent que 92,5% des enfants avaient terminés leur schéma vaccinal primaire, c'est-à-dire en 2 doses, avant leur premier anniversaire et que 87,9% des enfants avaient reçu leur 3 doses avant l'âge de 2 ans.

Les résultats sur la réduction de l'incidence des méningococcémies de séro groupe B, se sont élevés à 75% avec 63 cas observés contre 253 attendus pour une cohorte combinant toutes les tranches d'âges d'enfants éligibles à la vaccination. Quant à l'efficacité estimée, du vaccin contre les souches de méningocoque du groupe B évitables par la vaccination chez les enfants ayant reçu trois doses, elle était de 71,2 %. Pour avoir une bonne efficacité vaccinale, il est nécessaire que la couverture vaccinale soit élevée (Ladhani et al, 2020).

Les études ont démontrées que le rappel à l'âge de 12 mois protégeait contre la méningococcie de sérotype B pendant au moins 2 années. Cette donnée est particulièrement importante car la charge la plus élevée de méningococcie de sérotype B au Royaume-Uni survient au cours des trois premières années de vie.

A cette même période, en 2015, l'Angleterre décide de remplacer la vaccination contre le sérotype C par la vaccination tétravalente contre les sérotypes A, C, W et Y. Une des motivations principales de ce changement, a été de mettre en place une immunité collective contre ces sérotypes et notamment contre les souches hypervirulentes et mortelles du sérotype W. L'objectif était d'instaurer cette vaccination pour la tranche d'âge précédant celle, où le taux d'infection est le plus élevé (Martín-Torres et al. 2021).

5.4. Le calendrier vaccinal des pays Européens :

De nombreux pays possèdent des similitudes en matière de vaccination avec la France, comme le montre la figure N°20. En revanche, la France n'est pas encore au même niveau sur la vaccination tétravalente contrairement à d'autres pays tels que l'Angleterre, les Pays-Bas, l'Espagne ou encore l'Italie.

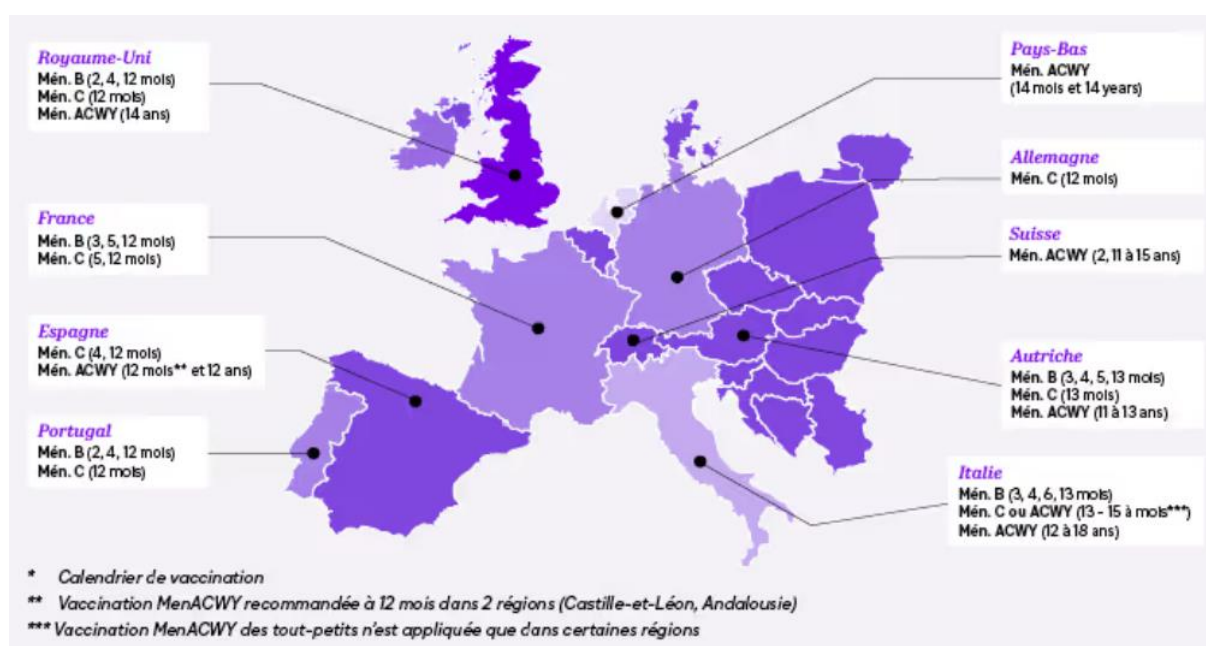


Figure 20 : Recommandations vaccinales anti-méningococciques des pays Européens et de l'Angleterre (Sanofi 2022)

Un grand nombre de pays européens ne possèdent pas d'obligation vaccinal tels que la Finlande, les Pays-Bas ou encore la Suède. En revanche leur couverture vaccinale est très satisfaisante et suffisante pour éviter l'émergence des pathologies (Vaccination info service, 2023).

6. Conclusion :

Les IIM sont des infections encore très présentes dans le monde, avec une recrudescence des sérogroupes W et Y. Mais les autres sérogroupes tels que le B et le C sont encore présents dans plusieurs pays. En revanche, grâce à l'obligation vaccinale contre le séro groupe C et la recommandation vaccinal contre le séro groupe B, il est observé une nette diminution des cas, notamment en France. Cette pathologie infectieuse touche toute la population mondiale et ce peu importe la classe d'âge. L'épidémiologie des IIM varie de façon imprévisible pour la majorité des pays du monde (Martín-Torres et al. 2021).

Ce qui est certain, c'est qu'il est difficile de démontrer l'efficacité des vaccins récemment ajouté au calendrier vaccinal, car la pandémie de COVID a faussé les données épidémiologiques de l'année 2020 jusqu'à l'année 2022. D'après les dernières données, une nette augmentation des cas d'infections invasives à méningocoque est observée, ce qui pourrait s'expliquer par une baisse de l'immunité due aux gestes barrières tel que le port du masque pendant presque deux années. Ces gestes barrières ont empêchés tout contact entre les micro-organismes et le système immunitaire, ainsi le renouvellement des anticorps n'a pas pu s'effectuer et l'organisme est devenu plus sensible aux infections.

Globalement, la circulation des différents sérogroupes de méningocoques est géographiquement variable. Il est par conséquent, nécessaire de continuer à surveiller l'épidémiologie du méningocoque dans chaque pays du monde, ce qui permettra au final d'adapter au mieux les stratégies vaccinales.

Dans le calendrier vaccinal Français, la seule obligation vaccinale concernait le séro groupe C jusqu'à ce début d'année 2025. En effet, l'obligation vaccinale pour les nourrissons, concerne dès à présent le séro groupe B et les sérogroupes A, W et Y. L'obligation de se faire vacciner par un vaccin tétravalent est intéressante car elle permet de protéger les individus contre 4 sérogroupes différents (A, C, W , Y) et ainsi d'éviter l'ajout d'une 3^{ème} vaccination dirigée contre le méningocoque, puisque le séro groupe C (Neisvac®) sera inclus.

De plus, la vaccination tétravalente sera débutée dès l'âge de 6 mois, permettant d'obtenir une protection précoce. En cas de retard, la vaccination demeure tout de même possible. Cette vaccination est obligatoire pour l'entrée en collectivité des enfants. En revanche, le rôle du pharmacien sera secondaire dans ces nouvelles recommandations puisqu'il n'est pas autorisé à vacciner les enfants de moins de 11 ans. Cependant, le rôle de prévention reste primordial pour informer les autres professionnels de santé ainsi que les parents de nourrissons, de ces dernières recommandations.

L'avantage aujourd'hui pour les pharmaciens, c'est d'être des professionnels de santé de proximité. C'est-à-dire qu'ils connaissent bien leur patientèle et qu'ils suivent leur parcours. Cela confirme que leur droit de vaccination et de prescription est indispensable pour améliorer la couverture vaccinale du pays et donc améliorer l'immunité de groupe.

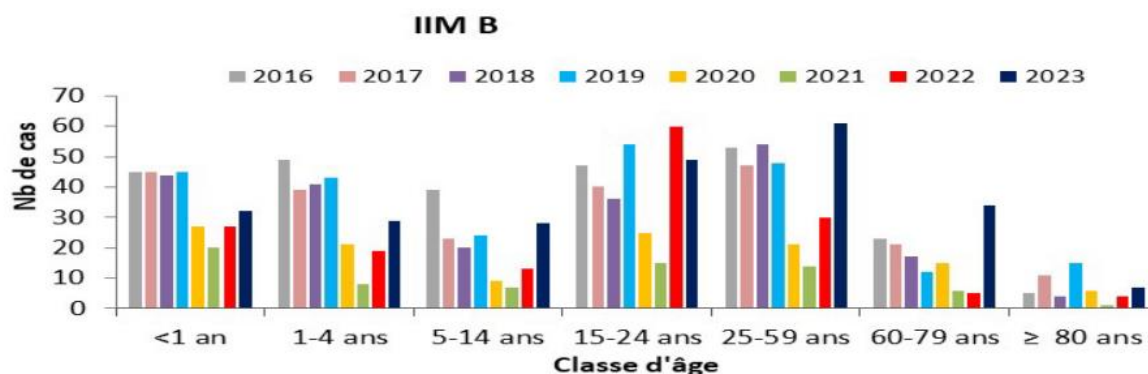
Annexes :

Annexe N°1 : Fiche de notification obligatoire des infections invasives à méningocoques

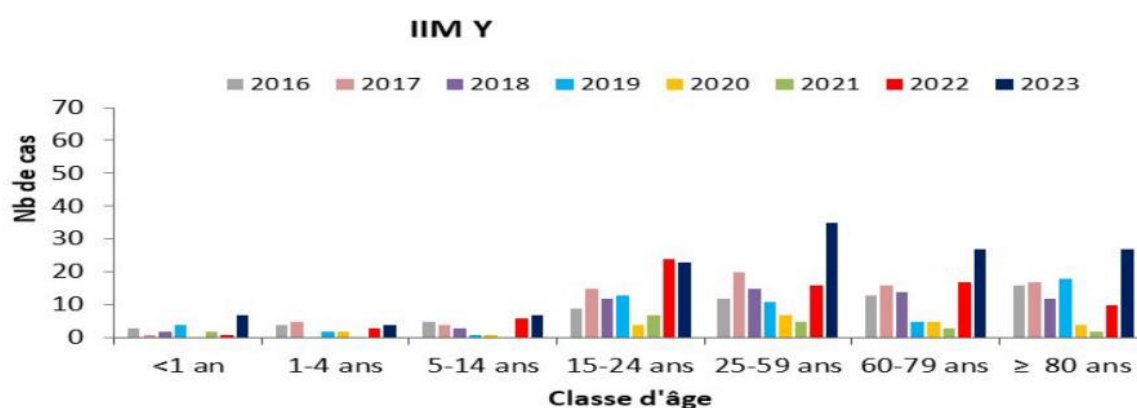
République française			
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire Infection invasive à méningocoque Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.	
Initiale du nom : ☐ Prénom : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____		Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____	
Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS)		Date de la notification : _____	
Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____ ou âge : _____		Code postal du domicile du patient : _____	
Confirmation du diagnostic :			
- Culture positive dans : ☐ sang ☐ LCS ☐ lésion cutanée purpurique ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal ☐ chambre antérieure de l'œil			
- PCR positive dans : ☐ sang ☐ LCS ☐ lésion cutanée purpurique ☐ articulaire ☐ pleural ☐ péricardique ☐ péritonéal ☐ chambre antérieure de l'œil			
- Présence de diplocoques Gram – au direct : ☐ oui ☐ non ☐ non recherché			
- LCS évocateur de méningite bactérienne purulente : ☐ oui ☐ non ☐ non recherché			
- Purpura fulminans : ☐ oui ☐ non Signes de choc : ☐ oui ☐ non Eléments purpuriques cutanés : ☐ oui ☐ non			
Sérotype : ☐ A ☐ B ☐ C ☐ X ☐ Y ☐ W ☐ autre, préciser : _____ ☐ non groupé			
Hospitalisation (phase aiguë) : Date : _____ Hôpital : _____			
Le patient avait-il reçu un traitement antibiotique avant les premiers prélèvements biologiques : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu			
Si oui, s'agit-il d'une injection antibiotique précoce pour suspicion de purpura fulminans : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu			
Statut vaccinal : le sujet est-il vacciné par un vaccin antiméningococcique : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas			
Si oui : ☐ conjugué C		Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____	
☐ méningocoque B		Date dernière injection : _____ Nombre total de doses reçues : _____	
☐ conjugué ACYW135		Date dernière injection : _____	
☐ A+C		Date dernière injection : _____	
☐ ACYW135		Date dernière injection : _____	
Évolution : ☐ guérison ☐ décès ☐ séquelles, préciser : _____			
Prophylaxie des sujets contacts	Nom de l'antibiotique/du vaccin : _____	Collectivité : nombre de personnes : _____	Entourage proche : nombre de personnes : _____
Chimio-prophylaxie	_____	_____	_____
Vaccination	_____	_____	_____
Type de contacts	_____	☐ crèche ☐ milieu scolaire ☐ autre, préciser : _____	☐ famille ☐ amis
Autres cas dans l'entourage : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, pour chaque autre cas, indiquer l'âge, la date d'hospitalisation et le département de résidence			
Cas n°1 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____		Cas n°2 : âge (en années) : _____ date d'hospitalisation : _____ département : _____	
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) : Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____		Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	
ARS (signature et tampon)			

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, D 3113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

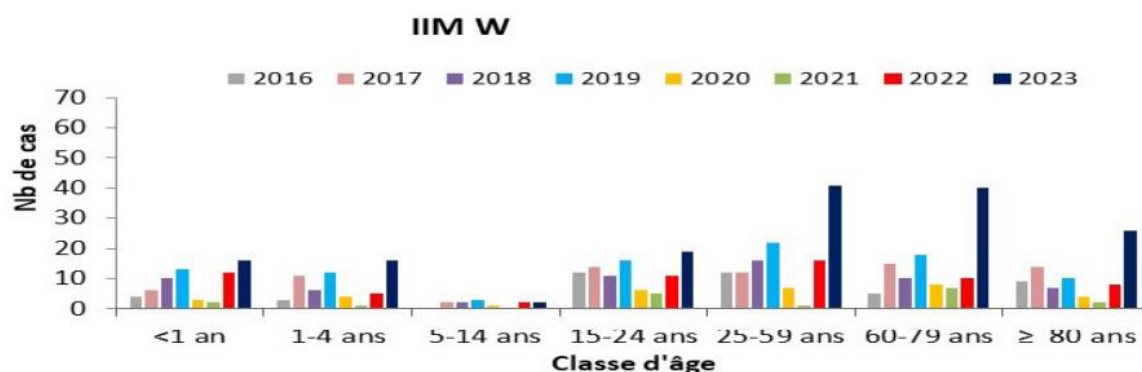
Annexe 2 : Incidence des infections invasives par le sérogroupes B dans les différentes classes d'âges :



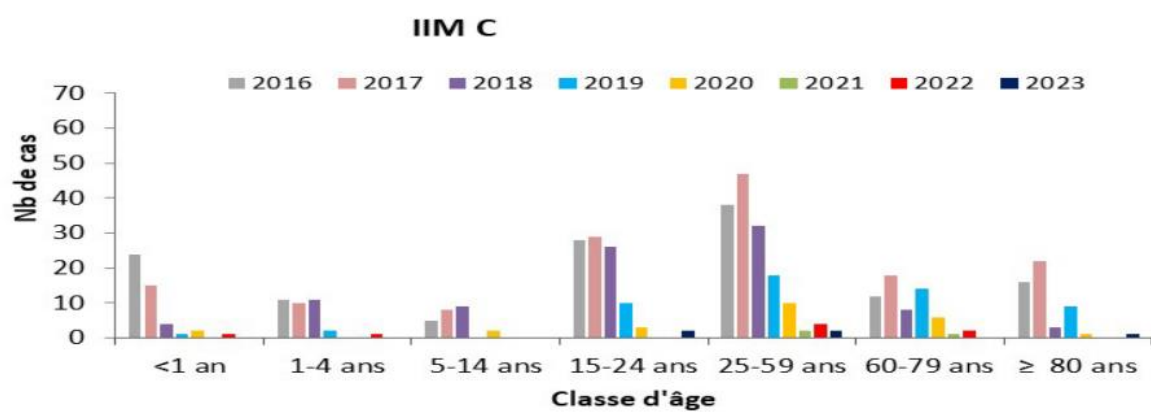
Annexe 3 : Incidence des infections invasives par le sérogroupes Y dans les différentes classes d'âges :



Annexe 4 : Incidence des infections invasives par le sérogroupes W dans les différentes classes d'âges :



Annexe 5 : Incidence des infections invasives par le sérogroupes C dans les différentes classes d'âges :



Annexe 6 : Calendrier vaccinal simplifié 2025 :

2025 Simplified vaccination schedule  RÉPUBLIQUE FRANÇAISE <i>Liberté Égalité Fraternité</i>  Santé publique France														
Appropriate age	Mandatory vaccinations for infants									6 years	11-13 years	14 years	25 years	65 years +
	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months	11 months	12 months	16-18 months					
BCG														
DTP and Whooping cough													Every 20 years	Every 10 years
Hib														
Hepatitis B														
Pneumococcus														
MMR														
Meningococcus ACWY														
Meningococcus B														
Rotavirus														
HPV														
Influenza														Every year
COVID-19														Every year
Shingles														
RSV														75 years +

Références bibliographiques :

- Acevedo, Reinaldo, Xilian Bai, Ray Borrow, Dominique A. Caugant, Josefina Carlos, Mehmet Ceyhan, Hannah Christensen, et al. 2019. « The Global Meningococcal Initiative Meeting on Prevention of Meningococcal Disease Worldwide: Epidemiology, Surveillance, Hypervirulent Strains, Antibiotic Resistance and High-Risk Populations ». *Expert Review of Vaccines* 18 (1): 15-30. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1557520>.
- « Actualité - Rifampicine : conduites à tenir dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement ». 2024. ANSM. juin 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/rifampicine-conduites-a-tenir-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement>.
- AEMIP. 2022. « Neisseria meningitidis ». 27 septembre 2022. http://aemip.fr/?page_id=3649.
- Ali, Asad, Rabab Zehra Jafri, Nancy Messonnier, Carol Tevi-Benissan, David Durrheim, Juhani Eskola, Florence Fermon, et al. 2014. « Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease ». *Pathogens and Global Health* 108 (1): 11-20. <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.0000000126>.
- Ameli. 2023. « mémo vaccination à l'officine ».
- ARS Auvergne Rhône Alpes. 2022. « Le méningocoque B : symptômes, risques et prévention ». 10 août 2022. <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/le-meningocoque-b-symptomes-risques-et-prevention>.
- Baylac-Paouly, B. 2017. « L'histoire du vaccin contre la méningite à méningocoques A (1963-1973), une entreprise collaborative ». *feuilles de Biologie*.
- Biomerieux. 2015. « ETEST® ». bioMérieux France. juin 2015. <https://www.biomerieux.fr/fr/diagnostic-clinique/etestr>.
- Bröker, Michael, Francesco Berti, et Paolo Costantino. 2016. « Factors contributing to the immunogenicity of meningococcal conjugate vaccines ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 12 (7): 1808-24. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1153206>.
- « Campagne de vaccination en officine contre la Covid-19 ». 2021. CNOP. mars 2021. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/campagne-de-vaccination-en-officine-contre-la-covid-19>.
- « CA-SFM ». 2024.
- CHU Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire de. s. d. « Le Méningocoque ». CHU de Montpellier : Site Internet. Consulté le 5 janvier 2023. <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemes-et-de-la-vaccination/le-meningocoque>.
- Clément, PIEL. 2021. « Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y ».
- Collège des enseignants de médecin intensive réanimation. Chapitre 47.
- CRAT, Le. 2023. « Vaccin méningocoque – Grossesse – Le CRAT ». 26 avril 2023. <https://www.lecrat.fr/9577/>.
- Deuren, Marcel van, Petter Brandtzaeg, et Jos W. M. van der Meer. 2000. « Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management ». *Clinical Microbiology Reviews* 13 (1): 144-66.
- DGS. 2018. « Prophylaxie des infections invasives à méningocoques ».
- European centre for disease prevention and control. 2021. « Invasive Meningococcal Disease - Annual Epidemiological Report 2021 ».
- « Femmes enceintes ». 2018. 26 mars 2018. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Personnes-exposees-a-des-risques-specifiques/Femmes-enceintes>.
- HAS. 2014. « Commission de transparence du Bexsero ».
- . 2021. « Recommandations vaccinales du Bexsero ».

- . 2023. « Commission technique des vaccinations ». Haute Autorité de Santé. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations.
- Hill, Darryl J., Natalie J. Griffiths, Elena Borodina, et Mumtaz Virji. 2010. « Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease ». *Clinical Science (London, England : 1979)* 118 (Pt 9): 547-64. <https://doi.org/10.1042/CS20090513>.
- Info gouv. 2022. « Élargissement de la liste des vaccins réalisables en pharmacie ». info.gouv.fr. 2022. <https://www.info.gouv.fr/actualite/elargissement-de-la-liste-des-vaccins-realises-en-pharmacie>.
- « Infos vaccin | MesVaccins ». s. d. Consulté le 29 mars 2024. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/69-menomune>.
- institut pasteur. 2015. « Méningites à méningocoques ». Institut Pasteur. 6 octobre 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>.
- L. Lapeyssonie. 1963. « La méningite cérébrospinale en Afrique ».
- Ladhani, Shamez N., Nick Andrews, Sydel R. Parikh, Helen Campbell, Joanne White, Michael Edelstein, Xilian Bai, Jay Lucidarme, Ray Borrow, et Mary E. Ramsay. 2020. « Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England ». *New England Journal of Medicine* 382 (4): 309-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901229>.
- Legifrance, 2018. 2018. « Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque ». 2018. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=43909>.
- Lewis, Lisa A, et Sanjay Ram. 2014. « Meningococcal disease and the complement system ». *Virulence* 5 (1): 98-126. <https://doi.org/10.4161/viru.26515>.
- Lucidarme, Jay, Dorothea M. C. Hill, Holly B. Bratcher, Steve J. Gray, Mignon du Plessis, Raymond S. W. Tsang, Julio A. Vazquez, et al. 2015. « Genomic Resolution of an Aggressive, Widespread, Diverse and Expanding Meningococcal Serogroup B, C and W Lineage ». *The Journal of Infection* 71 (5): 544-52. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.07.007>.
- M. Sadarangani et A. J. Pollard. s. d. « « Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, no 2, p. 112-124, févr. 2010, doi: 10.1016/S1473- 3099(09)70324-X. »
- Manuel MSD. 2023. « Sepsis et choc septique - Réanimation ». Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/r%C3%A9animation/sepsis-et-choc-septique/sepsis-et-choc-septique>.
- Marchal, Sandrine. 2006. « La méningite à méningocoque ».
- Martinón-Torres, Federico, Muhamed-Kheir Taha, Markus Knuf, Victoria Abbing-Karahagopian, Michele Pellegrini, Rafik Bekkat-Berkani, et Véronique Abitbol. 2021. « Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations ». *Pathogens and Global Health* 116 (2): 85. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1972663>.
- Masignani, Vega, Mariagrazia Pizza, et E. Richard Moxon. 2019. « The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology ». *Frontiers in Immunology* 10 (avril):751. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00751>.
- McNeil, Lisa K., Robert J. Zagursky, Shuo L. Lin, Ellen Murphy, Gary W. Zlotnick, Susan K. Hoiseth, Kathrin U. Jansen, et Annaliesa S. Anderson. 2013. « Role of Factor H Binding Protein in *Neisseria Meningitidis* Virulence and Its Potential as a Vaccine Candidate to Broadly Protect against Meningococcal Disease ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR* 77 (2): 234-52. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00056-12>.
- Ministère de la Santé et de la, Ministère de la Santé et de la, et Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024. « Généralisation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine ». Ministère de la Santé et de la Prévention. 28 janvier 2024. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/generalisation-de-la-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-par-les>.

- OMS. s. d. « Vaccins et vaccination ». Consulté le 29 mars 2024. <https://www.who.int/fr/health-topics/vaccines-and-immunization>.
- Peterson, Meagan E, You Li, André Bitá, Annick Moureau, Harish Nair, Moe H Kyaw, Raquel Abad, et al. 2019. « Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey ». *Journal of Global Health* 9 (1): 010409. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010409>.
- Pizza, Mariagrazia, et Rino Rappuoli. 2015. « Neisseria Meningitidis: Pathogenesis and Immunity ». *Current Opinion in Microbiology* 23 (février):68-72. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.006>.
- R. C. Read. 2014. « Neisseria Meningitidis; Clones, Carriage, and Disease ». *Clinical Microbiology and Infection* 20 (5): 391-95. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12647>.
- RCP Bexsero. s. d. « Fiche info - BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 25 janvier 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64493883>.
- RCP Menjugate. 2021. « Résumé des caractéristiques du produit - MENJUGATE 10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin conjugué méningococcique groupe C - Base de données publique des médicaments ». 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63301248&typedoc=R>.
- RCP Menquadfi. s. d. « Fiche info - MENQUADFI, solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A,C,W et Y - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 25 janvier 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63064137#>.
- RCP Menveo. s. d. « Fiche info - MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 25 janvier 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68046787>.
- RCP Neisvac. 2021. « Résumé des caractéristiques du produit - NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé) - Base de données publique des médicaments ». 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69261547&typedoc=R>.
- RCP Nimenrix. s. d. « Fiche info - NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 25 janvier 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69241562#>.
- RCP Trumenba. s. d. « Fiche info - TRUMENBA, suspension injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments ». Consulté le 25 janvier 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65802140>.
- Sanofi. 2022. « La course contre la méningite est lancée ». 2022. <https://www.sanofi.com/fr/magazine/votre-sante/la-course-contre-la-meningite-est-lancee>.
- Santayana, Carmen Pardo de, Myint Tin Tin Htar, Jamie Findlow, et Paul Balmer. 2023. « Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review ». *Epidemiology & Infection* 151 (janvier):e57. <https://doi.org/10.1017/S0950268823000328>.
- Santé publique France. 2023a. « Données de couverture vaccinale méningocoque C par groupe d'âge ». 25 avril 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-meningocoque-c-par-groupe-d-age>.
- . 2023b. « Infections invasives à méningocoque ». 24 janvier 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>.
- . s. d.-a. « Bilan épidémiologique de 2019 ».
- . s. d.-b. « Infections invasives à méningocoque en France : bilan annuel 2020 ». Consulté le 21 novembre 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a>

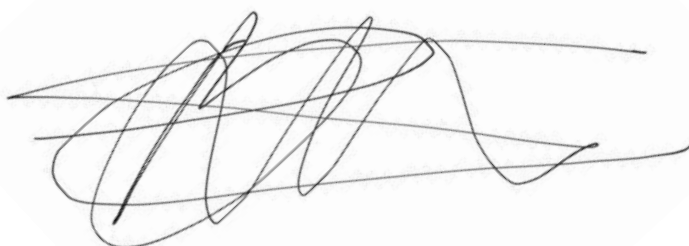
- prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-bilan-annuel-2020.
- Santé publique France 3. s. d. « EPIBAC ». Consulté le 5 janvier 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/articles/epibac>.
- Santé publique France 2022. s. d. « Infections invasives à méningocoques 2022 ».
- Service public. s. d. « Qui a le droit de faire un vaccin ? » Consulté le 19 août 2024.
<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33924>.
- Stephens, David S. 2007. « Conquering the Meningococcus ». *FEMS Microbiology Reviews* 31 (1): 3-14. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00051.x>.
- vaccination info service. 2023. « Contre-indications à la vaccination ». 20 septembre 2023.
<https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Contre-indications-a-la-vaccination>.
- Vaccination info service. 2023a. « Méningites et septicémies à méningocoques ». vaccination info service. 26 septembre 2023. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>.
- . 2023b. « Vaccins d’hier à aujourd’hui ». 31 janvier 2023. <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>.
- Vaccination info service. 2023. « Politique vaccinale à l’étranger ». 13 décembre 2023.
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-reglementaires/Politique-vaccinale/Politique-vaccinale-a-l-etranger>.
- Vandekerkove, M., G. Causse, L. Lapeyssonnie, et R. Faucon. 1969. « Sensibilité aux sulfamides des méningocoques du sérotype A. » *Bulletin of the World Health Organization* 41 (6): 843-50.
- World Health Organization. 2020. « Control of epidemic meningitis in countries in the African meningitis belt, 2019 », avril 2020.
- World health organization 2. s. d. « Defeating Meningitis by 2030 ». Consulté le 4 janvier 2023.
<https://www.who.int/initiatives/defeating-meningitis-by-2030>.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Bachelier Fanny,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21604930

N° Thèse : 15

Nom et Prénom : Bachelier Fanny

Sujet : Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des infections invasives à méningocoque

.....
.....

Tours, le : 3avril2025

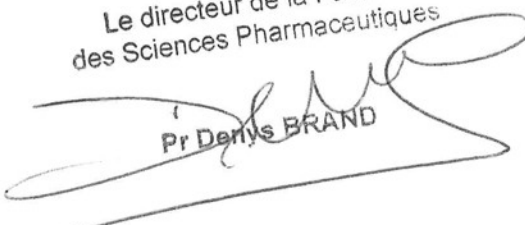
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

P. Lanotte



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Pr Denis BRAND

<u>NOM, PRENOMS de l'étudiant :</u> BACHELIER Fanny Noëlla Gisèle N° : 15
<u>TITRE DE LA THESE :</u> Rôle du Pharmacien d'officine dans la prévention des infections invasives à Méningocoques
<u>RESUME DE LA THESE :</u> Les infections invasives à méningocoque (IIM) restent un problème majeur de santé publique avec 560 cas déclarés en 2023. En dehors de la prophylaxie par antibiothérapie, la prévention des IIM s'appuie sur la vaccination. Il existe plusieurs vaccins anti-méningococciques dirigés contre différents sérogroupes dont certains ont récemment été ajoutés au calendrier vaccinal en France. Des changements récents dans la réglementation permettent dorénavant aux pharmaciens d'officine de contribuer à la prévention de ces infections par la vaccination. Pour cela, les pharmaciens ont été autorisés à prescrire et à injecter certains vaccins chez les adultes et les enfants à partir de 11 ans. Les objectifs de ce travail de thèse sont de faire le point sur l'importance de ces IIM dans le monde et en France, de s'intéresser à la prévalence de ces infections et de suivre l'évolution des sérogroupes en lien avec la vaccination et de faire le point sur les différents vaccins disponibles et leur présence dans le calendrier vaccinal. Le rôle et la place du pharmacien d'officine dans la prévention des IIM sera discuté.
<u>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :</u> <i>Neisseria meningitidis</i>, sérogroupes, infections invasives à méningocoque, nouvelles recommandations vaccinales, nouvelles missions du pharmacien d'officine
<u>JURY :</u> PRESIDENT : Mr BRAND Denys - Doyen de la faculté de pharmacie de Tours – Professeur d'université DIRECTEUR DE THESE : Mr LANOTTE Philippe - Professeur d'université – Praticien hospitalier – Service de Bactériologie – CHU de Tours MEMBRES : Dr Zoha MAAKAROUN– Médecin pédiatre infectiologue et responsable du centre de vaccination – CHU Tours Dr Manon LECOMTE – Pharmacien d'officine – Tours
<u>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :</u> Jeudi 3 avril 2025, Université de Tours, UFR Pharmacie