

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le dix-neuf, décembre, deux mille dix-neuf à Poitiers
par **Monsieur Laurent MOIZEAU**

Création d'une fiche d'aide à la décision sur le modèle de la factbox et accessible aux personnes à faible niveau de littératie en santé sur le vaccin conjugué anti-méningococcique C.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame la Professeure Virginie MIGEOT

Membres :
Madame la Professeur Marie-Christine PERAULT POCHAT
Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY
Madame la Docteure Anne-Laure HEINTZ

Directrice de thèse : Madame la Docteure Anne-Laure HEINTZ

Remerciements.

A Madame la Professeure Virginie MIGEOT, pour me faire l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, de la lire et de l'évaluer.

A Madame la Professeure Marie Christine PERAULT-POCHAT et Monsieur le Professeur Pascal PARTHENAY, pour me faire l'honneur d'avoir accepté de lire et de juger mon travail de thèse.

Au Docteur Anne-Laure HEINTZ, pour m'avoir accueilli au sein de son cabinet et m'avoir fait confiance dans la prise en charge de ses patients. Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse, et m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de celui-ci.

A ma mère, Brigitte, pour m'avoir offert la vie et montré que malgré l'adversité, il y aura toujours des lendemains joyeux possibles.

A mon père, Lucien, qui depuis 25 ans, me regarde grandir et m'épanouir depuis son nuage.

A mes frères et à mes amis d'enfance, pour tous ces moments partagés loin du monde médical et qui, pour sûr, m'ont permis de garder les pieds sur terre.

A ma femme Alexandra, pour avoir accepté d'unir nos vies, d'avoir nourri, porté et mis au monde notre fille Lucile, et de m'avoir supporté dans ce long processus qui est l'écriture d'une thèse.

A Lucile, pour avoir rapidement épargné le sommeil de son père et lui offrir depuis les plus beaux sourires qui existent, respiration essentielle dans toutes ses journées passées sur l'ordinateur.

Enfin, à mes amis de la faculté, à mes maitres de stage et tous ces médecins qui m'ont montré qu'une pratique humaniste était possible et d'avoir contribué à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

Abréviations et acronymes.

HCRL : Harding Center for Risk Literacy

GRADE : The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

menC : vaccin conjugué anti-méningococcique.

IIM-C : Infections invasives liées aux méningocoques de groupe C.

SUDOC : Catalogue du système universitaire de documentation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.

LS : Littératie en santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique.

DGS : Direction Générale de la Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

SPF : Santé Publique France

EI : Effet indésirable

Evl : Evènement indésirable.

FAD : Fiche d'aide à la décision

NTIC : Nouvelles Technologies de l'Information et de la communication.

PDA : Patient Decision Aids

IPDAS : International Patient Decision Aids Standarts.

RSL : Revue Systématique de la Littérature.

Table des matières

1. Introduction.....	6
2. Méthode	9
2.1. Définition et principe de la factbox.....	9
2.2. Littératie en santé.....	10
2.2.1..Définition.....	10
2.2.2..Moyen pour la prendre en compte.....	11
2.3. Méthode de recueil des données.....	12
2.4. Evaluation.....	13
3. Résultats.....	13
3.1. Données issues de la revue systématique de la littérature.....	13
3.2. Données issues des recommandations vaccinales française.....	15
3.2.1..Rapport du HCSP du 9 avril 2009.....	15
3.2.2..Avis du HCSP du 9 décembre 2016.....	19
3.3. Données épidémiologiques.....	21
3.3.1..De 1985 à 1991.....	21
3.3.2..De 1991 à 1997.....	22
3.3.3..De 1996 à 2011.....	22
3.3.4..Après 2011.....	23
3.3.5..Synthèse des données épidémiologiques.....	26
3.4. Sécurité du vaccin : données issues de la pharmacovigilance.....	27
3.4.1..Rapport de sécurité de l'ANSM.....	27
3.4.2..Données issues de la base de données européennes de pharmacovigilance.....	28
3.4.2.1. Pour la tranche d'âge de 2 – 24 mois.....	28

3.4.2.2. Pour la tranche d'âge des 12 – 17 ans.....	29
3.5. Exploitation des données en vue de la mise en place de l'outil.....	30
3.5.1..Exploitation des données de la RSL.....	30
3.5.2..Utilisation des données épidémiologiques.....	31
3.5.3..Utilisation des données de pharmacovigilance.....	32
3.5.4..Représentation des risques.....	33
3.6. Evaluation de l'outil.....	37
4. Discussion.....	37
4.1. Validité des données.....	37
4.1.1..Les assertions.....	37
4.1.2..Définitions des risques.....	38
4.1.2.1. Données épidémiologiques.....	38
4.1.2.2. Données de pharmacovigilances.....	40
4.1.2.3. Choix des tranches d'âge.....	42
4.2. Validité de la fiche d'aide à la décision.....	43
4.2.1..Comparaison aux outils existants.....	43
4.2.2..Autres exemples de FAD : les factboxes du Harding Center for Risk Literacy.....	45
4.3. Evaluation de l'outil.....	46
4.3.1..Forces et faiblesses.....	46
4.3.2..Méthodologie d'évaluation.....	48
5. Conclusion.....	49
6. Bibliographie.....	50

1. Introduction.

La vaccination est une intervention en santé qui consiste à inoculer à un individu tout ou partie d'un agent infectieux afin de le protéger contre celui-ci. De cette manière, la prévention de la survenue de l'infection chez cet individu est recherchée, ou, à défaut, la réduction de ses conséquences morbides. Cela définit la protection individuelle. Ainsi, l'individu protégé de l'infection ne pourra pas être vecteur de celle-ci. Au sein d'une population, plus le nombre d'individu vacciné est important et moins l'infection concernée peut se répandre, voir même être amenée à disparaître. Il s'agit de la protection de masse. En termes de santé publique, la vaccination apparaît donc comme un atout majeur de la lutte anti-infectieuse en permettant de réduire l'impact humain et financier d'un agent infectieux donné(1).

Les infections invasives liées à *Neisseria Meningitidis* du groupe C sont des maladies rares mais graves avec un fort taux de mortalité et de morbidité. Un vaccin est disponible depuis 2003(2). En 2010, la vaccination de tous les enfants âgés de 12 mois a été recommandée avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans révolus(3). Cependant, le taux de couverture vaccinale de la population française contre les IIM de séro groupe C restait faible autour de 50%(4). Parallèlement, des voix s'élevaient contre cette vaccination, l'accusant d'être responsable de plus d'effets secondaires potentiellement graves que de bénéfiques pour les populations(5). La confiance envers ce vaccin a été grevée par l'affaire du Méningitec. Des familles ont accusé des lots défectueux de ce vaccin d'être responsables de symptômes divers invalidants chez leurs enfants(6),(7) malgré l'avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament(8).

Nous comprenons ici que c'est la balance bénéfice-risque du vaccin qui est remise en cause et non le principe même de la vaccination, ainsi que la qualité de l'information qui leur est fournie, concordant avec le résultat d'études à ce

sujet(9),(10). Les recherches mises en place sur internet par les parents pour mieux s'informer peuvent les amener vers des sites renforçant la méfiance vaccinale et les mécanismes de théorie du complot(11).

Devant un accroissement de la défiance envers les vaccins, le ministère de la santé français a entrepris une consultation citoyenne sur la vaccination (CCV) afin de définir les grands axes pour améliorer la confiance envers les vaccins et la couverture vaccinale. Les recommandations du comité d'orientation de la CCV vont dans le sens d'une meilleure information de la population sur les vaccins, de manière transparente, à partir des données actualisées issues de la science. Une proposition de simplification du calendrier vaccinal avait alors été proposée, avec entre autres scénario, l'élargissement de l'obligation vaccinale à l'ensemble des 11 vaccins alors recommandés dans la petite enfance(12). C'est ce dernier scénario qui a été choisi par le gouvernement avec la loi du 30 décembre 2017 du plan financement de la sécurité sociale et est donc mis en œuvre à partir du 1^{er} janvier 2018(13). Le conseil scientifique du Collège National des Généralistes Enseignants, dans un communiqué, a souligné la contradiction entre la mise en place d'une obligation vaccinale et les principes actuels d'éthique de l'autonomie et de l'approche centrée patient. Il proposait la mise en place d'une approche scientifique avec des études d'efficacité et de balance bénéfices-risques propre à chaque vaccin, et à partir de cela construire un dialogue entre le patient et son professionnel de santé(14).

Depuis la loi du 4 mars 2002 dite loi Kouchner(15), être informé sur son état de santé et les procédures concernant celle-ci est un droit du patient. Il s'impose donc au médecin comme une contrainte : celle d'informer ses patients, renforçant ainsi les obligations déontologiques du 6 mars 1995(16).

La relation médecin-patient doit donc répondre à de nouveaux standards, et le médecin s'approprier de nouvelles manières d'être en relation avec les patients. Du modèle paternaliste de la relation médecin-malade, elle évolue vers des modèles où le point de vue des patients trouve leur place à l'égal de celui du médecin, comme le modèle de la décision médicale partagée(17).

Elle est l'aboutissement d'un processus amenant à une plus grande participation des patients à leur prise en charge et aux décisions prises concernant leur santé.

Cependant, il apparaît que la moitié de la population européenne ne dispose pas des capacités nécessaires pour comprendre une information basique en santé(18). Se pose donc ici une difficulté : comment fournir au patient une information compréhensible et transparente afin qu'il puisse prendre une décision concernant sa santé ?

Les travaux effectués par Gerd Gigerenzer, l'ABC Research Group et le Harding center For Risk Literacy de l'Institut Max Planck proposent une solution par la création d'outils d'aide à la décision (OAD) selon le modèle de la « factbox », résumé graphique de la balance bénéfice-risque d'une intervention en santé(19),(20).

Disposer d'un outil pour discuter la balance bénéfice-risque du vaccin contre la méningite C, d'une manière simple, rapide et compréhensible au cours d'une intervention brève permettrait-il de réduire la défiance vaccinale en permettant au patient de se sentir mieux informé, et plus en capacité de prendre une décision pour lui ou son enfant ?

L'objectif de ce travail de thèse est la mise en place de l'outil, selon le modèle de la « factbox » ou fiche d'aide à la décision (FAD) concernant la réalisation de la vaccination contre les infections invasives à méningocoques C (IIM-C), étape préalable nécessaire pour répondre à notre hypothèse de travail.

2. Méthodologie.

2.1. Définition et principes de la « Factbox ».

La factbox est un outil permettant de comparer deux options différentes concernant une intervention en santé, en l'occurrence ici la décision de réaliser ou non, pour soi ou son enfant, la vaccination contre la méningite C.

Elle répond à 6 grands principes, définis par le Harding Center for Risk Literacy(21):

- C'est un résumé des bénéfices et des risques pertinents, sans formulation de recommandations.
- Les éléments influençant l'interprétation des données doivent être formulés.
- Le résumé est formulé sous la forme affirmative ou interrogative.
- Le résumé doit comparer des effets similaires entre les deux interventions, à partir de données dont le niveau de fiabilité suit les recommandations du GRADE.
- Les données sont exprimées selon la même échelle de grandeur. Notamment, les fréquences seront exprimées en valeurs absolues, les variables continues sous la forme de moyenne ou de médiane, les données non quantifiables sous la forme d'une affirmation faisant un état des lieux des connaissances.
- L'ancienneté des données doit apparaître, de même que la date de dernière mise à jour de la « factbox ».

Dans le cadre de notre travail, il a été sélectionné les données permettant de répondre aux questions suivantes :

- Le vaccin conjugué anti-méningococcique C (menC) est-il efficace pour réduire la morbi-mortalité des infections invasives liées aux

méningocoques du groupe C par rapport à l'absence de vaccination ? En France notamment ?

- Quels évènements indésirables graves ont été rapportés en lien avec ce vaccin ? A quelle fréquence surviennent-ils ?

Le sens de la recherche favorisera les données probantes concernant la protection individuelle fournie par le vaccin.

2.2. Littératie en Santé

2.2.1. Définition.

L'organisation mondiale de la santé définit la littératie en santé (LS) comme « *les compétences cognitives et sociales qui déterminent la motivation et la capacité des individus à accéder, comprendre et utiliser une information dans le sens de la promotion de la santé.*

Elle implique un certain niveau de connaissance, de compétences et de confiance en soi pour agir afin d'améliorer sa santé personnelle et celle de son entourage en modifiant son mode de vie et sa condition d'existence. Ainsi, la littératie en santé signifie plus qu'être capable de lire une brochure et d'en restituer le contenu.

La littératie en santé, en améliorant l'accès à l'information en santé et la capacité des personnes à l'utiliser, est essentielle au concept d'« empouvoirement ». Elle est en soi dépendante du niveau global de littératie.

Un faible niveau de littératie peut affecter la santé des individus, en limitant directement le développement personnel social et culturel, de même qu'elle entrave le développement de sa littératie en santé. »(22) [traduction libre].

En 2012, une revue de la littérature de Sorensen et Al(23) relevait 17 définitions différentes et 12 modèles conceptuels de la littératie en santé. A partir de ses recherches, il a défini un modèle intégratif autour de 4 types de compétences :

- Accéder à l'information
- La comprendre
- Evaluer la pertinence de celle-ci
- L'appliquer dans le sens du maintien ou de l'amélioration de sa santé.

Ces 4 compétences se déclinent à leur tour dans 3 thématiques :

- Les soins médicaux et le système de santé (en lien avec des problématiques médicales).
- La prévention des maladies (en lien avec des facteurs de risques).
- La promotion de la santé (en lien avec les déterminants sociaux et environnementaux des maladies).

D'après le modèle de Sorensen, notre outil se situe donc dans la première thématique, c'est-à-dire la capacité à intégrer et comprendre une problématique médicale et de décider pour sa santé en fonction de celle-ci.

En effet, il s'agit d'interpeller le patient sur une problématique médicale : comprendre et évaluer une information concernant la balance bénéfice risque du menC et prendre une décision dans l'intérêt de sa santé.

2.2.2. Moyens pour la prendre en compte.

Un faible niveau de littératie impacte négativement la relation médecin-patient et sa participation aux programmes d'éducation en santé, tel que l'ont décrit RICHARD C. et LUSSIER MT(24).

Ces mêmes auteurs décrivent, dans le chapitre consacré à ce sujet de l'ouvrage la communication professionnelle en santé(25), comment la prendre en compte.

Un guide, rédigé conjointement par Santé Publique France (SPF) et la Chaire Interdisciplinaire de Recherche en Littératie et Inclusion (CIRLI), sous la direction de

Julie RUEL et Cécile ALLAIRE, décrit les précautions à prendre dans la rédaction de document d'information en santé(26).

Afin d'évaluer l'accessibilité de notre document, nous avons utilisé la liste de vérification présente dans ce guide.

Les phrases simples, comprenant seulement un sujet, un verbe et un complément sont à privilégier. Les verbes doivent être conjugués au présent. Le vocabulaire utilisé doit être constitué de mots simples, courts, non ambigus, connus du grand public.

Afin de faciliter la compréhension des données, nous avons privilégié les données exprimées en fréquence ou chiffres absolus, facilitant leur expression sous la forme d'un diagramme populationnel à icône, plus facilement compréhensible, tant par les professionnels de santé que par les « profanes ».

2.3. Méthode de recueil des données.

Dans un premier temps, nous nous sommes basés sur la revue systématique de la littérature effectuée conjointement avec Ribollet F en 2019 (données non encore publiée) qui a évalué l'état des connaissances concernant l'efficacité du menC chez des individus âgés de 5 mois à 24 ans.

Cette RSL a fourni un faisceau d'études épidémiologiques définissant l'efficacité du vaccin. Elle ne nous a pas permis de retrouver des données quantitatives permettant d'illustrer les risques d'infections invasives à méningocoque de groupe C adaptées au contexte épidémiologique français, de même pour les risques en lien avec le vaccin.

Nous avons donc effectué une recherche documentaire complémentaire, arrêtée au 09 septembre 2019 afin de bénéficier de données publiées ultérieurement à ce travail de recherche, et élargie aux avis d'experts en langue française afin de

bénéficiaire des données épidémiologiques françaises et de pharmacovigilances. Nous avons utilisé les mots-clés « méningites à méningocoque », « méningite C », « infection invasive à méningocoque », « vaccin conjugué contre la méningite C », « Neisvac », « Menjugate » sur SUDOC, la Base de Données en Santé Publique, le site de Santé Publique France, le site du Haut Conseil de Santé Publique, l'ANSM et le système EUDRAvigilance.

Nous avons retenu les documents des recommandations vaccinales françaises, de même que les données épidémiologiques françaises nationales et de pharmacovigilance française et européenne.

L'objectif de cette recherche documentaire complémentaire était de bénéficier des données ayant justifié l'inclusion du menC dans le calendrier vaccinal français, de contextualiser les données internationales dans le contexte français afin de pouvoir les utiliser dans notre FAD, dans une logique de transparence vis-à-vis du patient ou de son parent.

Nous avons utilisé les données épidémiologiques françaises antévaccinales pour faire ressortir le risque d'avoir une méningite en France sans vaccination ; les données de pharmacovigilance pour faire ressortir le risque en lien avec la vaccination.

2.4. Evaluation

L'outil sera évalué en utilisant les critères de l'IPDAS définis en 2005(27).

3. Résultats.

3.1. Données issues de la revue systématique de la littérature.

Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé en double aveugle (ECR) ou méta-analyse d'ECR permettant d'évaluer contre placebo l'impact de la mise en place de la

vaccination conjuguée contre le méningocoque C (menC) sur la morbi-mortalité des infections invasives à méningocoques C (IIM-C).

Les données disponibles actuellement vont dans le sens d'une efficacité du vaccin pour prévenir la survenue d'une IIM-C avec persistance d'une immunité suffisante au moins à moyen terme, si cette vaccination est réalisée dans l'enfance et chez le nourrisson.

Dans cette situation, la réalisation d'une dose de rappel à l'adolescence permettrait de rendre l'immunisation durable. De la même manière, la réalisation d'une première injection unique à l'adolescence permet d'obtenir une protection durable.

Dans les pays ayant mis en place un programme de vaccination contre la méningite C et ayant obtenu une couverture vaccinale supérieure à 80 %, l'incidence des IIM-C et donc la morbi-mortalité de celle-ci a fortement diminué, jusqu'à 90 % pour certains pays, et ce dans les deux ans suivant l'introduction de la vaccination.

Les schémas étaient variables d'un pays à l'autre : de trois doses dans l'enfance avec un rappel à l'adolescence (Angleterre), à une dose au cours de la deuxième année de vie (Pays-Bas).

A l'issue de cette RSL, Il apparait donc que

- le vaccin est efficace pour réduire la morbi-mortalité en lien avec les IIM-C. Il n'existe pas de données de haut niveau de preuve pour quantifier cette efficacité. Notamment, la RSL ne nous permet de bénéficier de données applicables au contexte épidémiologiques français.
- le profil de sécurité semble plutôt favorable, sans quantification du risque de survenue d'effets ou évènements indésirables grave en lien avec la vaccination, en dehors du risque de choc anaphylactique de 1 pour 500 000.

3.2. Données issues des recommandations vaccinales françaises.

Le HCSP a produit 2 avis concernant la vaccination systématique par le menC. L'un en juin 2009 ayant conduit à la généralisation de la vaccination pour les nourrissons âgés entre 12 et 24 mois, avec une dose de rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus. Le second répond à une saisine par la Direction Générale de la Santé (DGS) en 2016 ayant abouti à une modification de cette recommandation vaccinale.

3.2.1. Rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 9 avril 2009(28)

Ce rapport a abouti à un avis modifiant le calendrier vaccinal et introduisant la recommandation d'une vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, avec réalisation d'une dose de rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus. L'objectif principal de cette stratégie est l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante dans cette classe d'âge pour entraîner une immunité de groupe et une protection des nourrissons de moins de 12 ans, principalement concernés par les IIM-C. Ces recommandations issues de ce rapport sont basées sur les données épidémiologiques françaises, l'analyse des données internationales et une analyse coût-efficacité. Nous nous proposons d'analyser ces différentes données.

- Données épidémiologiques.

Au niveau national, le document identifie 3 périodes d'âge à risque avec une incidence supérieure à 0,5/100 000 sur la période de 2003 – 2007 :

- 2,07 pour 100 000 chez les moins de 1 an, avec une létalité de 18%, soit 84 cas pour 15 décès.
- 1,12 pour 100 000 entre 1 et 4 ans, avec une létalité de 12,22%, soit 180 cas pour 22 décès.

- 0,86 pour 100 000 entre 15 et 19 ans, soit 174 cas. Elle ne décrit pas la létalité pour cette tranche d'âge. La létalité pour la tranche d'âge des 15 – 29 ans est de 17%.

La survenue d'épidémie localisée (Puy de Dôme et Sud-Ouest de la France notamment) en 2002 avait amené la mise en place de campagnes de vaccination par le menC ciblée sur les 2 mois-19 ans, avec à chaque fois l'obtention d'une couverture vaccinale importante, entre 76% et 86%.

Il est noté que dans ces départements, l'incidence a fortement diminué voire était nulle en 2008. Cela va dans le sens d'une efficacité du vaccin pour réduire l'incidence des IIM-C en contexte épidémique.

Il est également noté que les épidémies d'IIM-C connaissent une évolution cyclique. Au moment de l'écriture de ce rapport, le dernier pic épidémique avait eu lieu en 2002, avec depuis une tendance à la baisse. L'émergence en 2007 et 2008 d'un nouveau clone invasif de Méningocoque de séro groupe C leur faisait suspecter la survenue d'un nouveau pic épidémique dans les années à venir.

- Données sur la sécurité du vaccin.

Les campagnes vaccinales menées dans le Puy de Dôme n'ont pas amené de fiche de déclaration d'effet indésirable, malgré les 350 000 doses administrées.

Les données internationales de pharmacovigilance répertorient un taux de notification d'effet indésirable de 6,2 pour 100 000 doses vaccinales, avec un taux de notification d'effet indésirable grave (c'est-à-dire ayant conduit à une hospitalisation) de 2,1 cas pour 100 000 doses administrées.

Le profil des effets indésirables est considéré comme principalement transitoire et bénin : réactions locales chez 50 % des sujets vaccinés, irritabilité chez 80 % des nourrissons.

Le taux de réaction anaphylactique – à considérer comme un effet indésirable grave – est estimée à moins de 1 pour 10 000.

- Données internationales.

Le rapport se base sur les données issues des expériences mises en place au Royaume-Uni, Espagne, Québec et Hollande dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-contre.

Pays	Incidence en 1999 (pour 100 000)	Date d'introduction du vaccin	Incidence en 2006 (Pour 100 000)	Schéma utilisé	Cas d'échec vaccinal déclaré	Taux de couverture vaccinal obtenu.
Royaume-Uni	1,840	1999	0,053	Primovaccination (PV) par 3 doses (2,3 et 5 mois), 2 doses (5 et 11 mois) et 1 dose de rattrapage progressivement élargie à l'ensemble des 1 – 25 ans .	53 dont 4 décès.	Supérieur à 85% toutes classes d'âge confondue
Espagne	0,879	2000	0,107	PV à 3 doses (2, 4, 6 mois) et rattrapage à 1 dose après 1 an, jusqu'à 6 ou 19 ans.	NR	Entre 90 et 95%
Québec	7,84 (2001)	2001	3,63 (2002)		7	81% (en 2001)
Hollande	0,523	2002	0,025	Une dose à 14 mois.	NR	94%

On retrouve donc à chaque fois une baisse flagrante et importante de l'incidence des IIM-C avec cependant persistance de la survenue de cas, notamment chez certains individus vaccinés, selon un phénomène restant marginal, mais cohérent avec les données attestant un épuisement de l'immunité acquise par le vaccin à moyen terme, notamment si il est réalisé précocement.

Ces données sont cohérentes avec les travaux plus récents de Ribollet F.

- Analyse coût-efficacité.

Le seul scénario coût/efficace retenu a été celui consistant en la réalisation d'une injection unique chez les grands nourrissons (entre 12 et 24 mois) avec obtention d'une couverture vaccinale de 80 % et la réalisation d'une dose de rattrapage pour les 3 à 24 ans, avec l'obtention d'une couverture vaccinale de 50% pour cette tranche d'âge.

Nous retenons de ce document synthétisant la morbidité en lien avec les IIM-C.

Ils nous permettent de retenir un taux indicatif de séquelles compris entre 6,35% et 19,64% pour les moins de 18 ans, et entre 8,19% et 28,37% pour les plus de 18 ans.

3.2.2. Avis du HCSP relatif à la vaccination conjuguée contre le méningocoque du 9 décembre 2016(29)

Il fait suite à une nouvelle saisine du HCSP par la DGS afin de disposer d'éléments nouveaux concernant l'immunisation contre les IIM C par vaccins conjugués monovalent et tétravalent.

Cet avis reprend les nouvelles données épidémiologiques françaises et internationales publiées après le dernier rapport.

- Efficacité de la mise en œuvre des recommandations vaccinales : données épidémiologiques françaises.

La stratégie de vaccination systématique des 12 à 24 mois avec rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans mise en œuvre n'a pas permis l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante dans cette tranche d'âge. De plus, il est observé la résurgence d'un nouveau cycle épidémique avec notamment l'accroissement de l'incidence des IIM-C chez les moins de 12 mois jusqu'en 2014 non concernés par la vaccination systématique, passant de 0,88/100 000 (2010) à 2,42/100 000 (2014). L'effet attendu d'une immunité de groupe n'est pas survenu, très certainement du fait d'une insuffisance de couverture vaccinale, notamment chez les principaux vecteurs (les 15 – 24 ans).

Cependant, dans les tranches d'âges concernés par la vaccination, la survenue d'un nouveau cycle épidémique n'a pas été constatée, laissant supposer un effet de protection individuelle de la vaccination. L'incidence est en effet restée stable dans cette tranche d'âge.

L'avis reprend des données non publiées de Santé Publique France, estimant qu'entre 96 et 306 cas sur la période 2011 et 2013 sont survenus à cause d'une vaccination insuffisante, dont 11 à 45 en seraient décédés.

- Données internationales : persistance de l'immunité et échec vaccinal.

Peu importe la stratégie vaccinale utilisée et le pays concerné, il est constaté une rapide décroissance de l'immunité acquise par la vaccination si celui-ci est réalisé chez le nourrisson. Parallèlement, plus la vaccination est réalisée tardivement, plus l'immunité persiste longtemps.

Au Québec, en Espagne et en France, on retrouve un taux annuel de survenue d'échec vaccinal respectivement de 2 cas par an, 1,8 cas par an et 2 cas par an.

L'échec vaccinal a concerné principalement des enfants âgés entre 1 et 4 ans. Il n'est pas noté de décès ou de purpura fulminans parmi les cas d'échec vaccinal signalé.

- Conclusion de l'avis.

Le HCSP insiste sur la nécessité de vacciner la population adolescente et de jeunes adultes, soit la mise en œuvre effective des recommandations de 2009.

Tant qu'une immunité de groupe n'aura pas été acquise, elle préconise la vaccination des nourrissons avec une dose à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois, en accord avec les nouvelles AMM des vaccins disponibles. Il était prévu que cette stratégie vaccinale soit réévaluée annuellement en fonction de l'évolution de l'épidémiologie.

3.3. Données épidémiologiques (BEH et Santé Publique France).

3.3.1. De 1985 à 1991(30),(31).

L'incidence des méningococcies diminue sur cette période passant de 1,55/100 000 à 0,76/100 000. Elle concerne pour presque moitié les moins de 12 mois (46,5%), et dans 86,5 % des cas des individus de moins de 25 ans. Le sérotype C représente 25,8% des méningococcies répertoriées.

Il survient un purpura fulminans dans 24% des cas. Les séquelles neurologiques et la surdité concernent 3 à 5 % des cas. La létalité est de 10 %.

L'évolution clinique des IIM-C est détaillée et entraîne dans 12,9% des cas le décès, dans 6% des cas des séquelles.

3.3.2. De 1991 à 1997(32).

Sur cette période, l'incidence des méningococcies est toujours à la baisse passant de 1/100 000 en 1991 à 0,66/100 000 en 1997.

Nous ne disposons pas de données analytiques complémentaires dans cette étude.

3.3.3. Thèse de Julien Varennes(33) : données épidémiologiques de 1996 à 2011.

Son travail a porté sur l'impact de l'introduction du menC sur l'incidence des IIM-C. L'analyse principale compare l'incidence des IIM-C sur la période de 2007 à 2008 à l'incidence sur la période 2010 – 2011. Il y a intégré les données épidémiologiques issues des déclaration obligatoires et des données du centre de référence sur les méningocoques depuis 1996, en distinguant 2 tranches d'âges : les moins de 12 mois et les 1 à 24 ans.

L'INSEE recense en moyenne 800 000 naissances par an en France sur cette même période. A partir de cette approximation, il a donc été possible de calculer les incidences pour ces tranches d'âges année par année.

Pour la tranche d'âge des moins de 12 mois, sur la période allant de 1996 à 2009, on retrouve une incidence moyenne de 2,09/100 000, comparable à celle retrouvée dans le rapport du GTV d'avril 2009, bien que la période analysée soit plus longue. On note une létalité moyenne de 18,7%.

Pour la tranche d'âge des 1 – 24 ans, sur la période allant de 1996 à 2009, on retrouve une incidence de 0,463/100 000 avec une létalité moyenne de 12,6 %. L'incidence est globalement plus faible que celle retrouvée dans ce même rapport. Elle inclut cependant une période plus longue, et surtout inclus également les cas survenus entre 5 et 14 ans, beaucoup plus rares dans cette tranche d'âge.

En ce qui concerne les résultats de son travail de recherche, il note une diminution significative de l'incidence des IIM-C entre 2007-2008 et 2010-2011. Son travail ne permet pas de conclure à un effet en lien avec le vaccin, cette diminution ayant déjà commencé avant l'introduction de la recommandation.

3.3.4. Après 2011.

- Characteristics and change in invasive IMD epidemiology in France 2006-2015(34).

On retrouve la notion de 3 groupes d'âge à risque :

Les moins de 12 mois, incidence de 1,56/100 000 sur cette période.

Les 1 à 4 ans, incidence de 0,60/100 000.

Les 15 – 24 ans, incidence de 0,44/100 000.

On retrouve un taux de létalité autour de 10,4% avec un taux de séquelles de 5,7%.

En se basant sur des données non publiées de Santé Publique France, les auteurs estiment que l'importance du nouveau cycle épidémique a permis d'être diminuée grâce à la mise en œuvre même incomplète de la vaccination systématique, notamment que 260 cas auraient pu être évités grâce à la vaccination.

Également, ils estiment que si le taux de couverture vaccinale de 85% avait été atteint dès la première année dans la population cible – les 1 – 24 ans – seulement 60 cas seraient survenus dans cette même tranche d'âge, sur la période de 2011 à 2014 (soit 20 cas par an).

En rapportant aux données démographiques, cela correspondrait à une incidence résiduelle de 0,104/100 000 pour les 1 – 24 ans.

- Données épidémiologiques de Santé Publique France de 2015 à 2017(35),(36),(37).

Elles sont résumées dans le tableau suivant. Nous avons choisi de nous focaliser sur les 3 tranches d'âges déjà considérées comme ayant une incidence plus élevée sur la période 2003 – 2007.

	2015			2016			2017		
	Moins de 12 mois.	1 – 4 ans.	15 – 24 ans.	Moins de 12 mois.	1 – 4 ans.	15 – 24 ans.	Moins de 12 mois.	1 – 4 ans.	15 – 24 ans.
Nombre de cas	14	16	26	24	28	11	15	10	28
Incidence estimée (pour 100 000)	1,84	0,497	0,341	3,24	0,348	0,143	2,07	0,324	0,36
Taux de purpura fulminans (%)	43	31	46	32	35	32	NC	NC	NC
Létalité (%)	7	6	19	17	15	0	7	0	7

On retrouve un taux de mortalité global toutes tranches d'âge confondues pour les IIM-C en 2017 de 23%.

On constate donc une incidence restée forte chez les moins de 1 an. Pour les 2 autres tranches d'âges, l'incidence de la maladie est maintenant faible, inférieure à 0,50/100 000.

3.3.5. Synthèse des données épidémiologiques.

L'ensemble des données épidémiologiques françaises anté- et post-vaccinales disponibles dans les différentes sources retrouvées sont cohérentes entre elles.

Elles identifient 3 groupes d'âge à risque, c'est-à-dire avec une incidence supérieure à 0,50/100 000 : les moins de 12 mois, les 1-4 ans et les 15-24 ans.

Le profil évolutif des IIM-C est variable d'une année sur l'autre, dépendante du clone circulant. On retrouve un taux de purpura fulminans entre 23 et 46%. La létalité varie entre 10 et 18%. Alors que le taux de purpura fulminans apparaît comme similaire d'une tranche d'âge à une autre, la mortalité semble être plus importante chez les nourrissons de moins de 1 an, qui se situe plus souvent proche de 20%.

Avec un faible niveau de preuve, l'introduction d'une vaccination systématique par une dose de menC des grands nourrissons avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus a permis de diminuer la morbi-mortalité des IIM-C dans cette classe d'âge, malgré une couverture vaccinale insuffisante.

Elle n'a effectivement pas subi de nouveau cycle épidémique, à l'inverse des moins de 12 mois qui n'ont pas pu bénéficier de l'immunité de groupe espéré.

Ces données sont cohérentes avec les effets constatés dans les autres pays ayant mis en place des programmes de vaccination systématique par le menC.

3.4. Sécurité du vaccin : données issues de la pharmacovigilance

3.4.1. Rapport de sécurité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (37)

Ce rapport publié en juin 2019 a pour but d'évaluer la sécurité des vaccins inclus dans l'extension de l'obligation vaccinale jusqu'à l'âge de 6 ans.

Le menC faisant partie de ses vaccins, ce rapport nous permet d'accéder à une synthèse des données de pharmacovigilance concernant l'année 2018 et la période antérieure (2011-2017).

Le rapport estime à environ 400 000 nourrissons âgés entre 0 et 23 mois inclus par an ayant reçu le menC, sur la période allant de 2012 et 2017, soit environ 2,4 millions de doses administrées.

Sur cette période, on retrouve la survenue de 88 effets indésirables dont 36 graves. Est considéré comme grave un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Le principal effet secondaire grave était de la fièvre (5 cas). Les autres types d'effets indésirables n'étaient pas décrits.

Le taux de notification d'effet indésirable était de 3,9 cas pour 100 000 enfants vaccinés, toute gravité confondue. Le taux de notification d'effet indésirable grave était de 1,6 pour 100 000 enfants vaccinés.

L'étude menée sur le premier semestre 2018 ne montre pas de tendance à la modification du profil de tolérance pour le menC.

3.4.2. Données issues de la base de données européennes de pharmacovigilance(38)

L'outil d'accès utilisé répertorie l'ensemble des évènements déclaré comme survenue après la prise d'un médicament, sans préjuger du lien de cause à effet. Il s'agit donc d'évènement indésirable. Elle est incrémentée par les notifications des professionnels de santé et les patients ou leurs parents.

Au 09 septembre 2019, elle répertorie 7559 évènements indésirables en lien avec le menC dont 6 497 en Europe et 591 en France.

3 profils d'effets indésirables ressortent :

- Les Evl d'ordre généraux et au niveau du site d'injection.
- Les troubles neurologiques.
- Les troubles des tissus cutanés et sous-cutanés.

La principale tranche d'âge concernée par les Evl sont les 2 mois – 2 ans avec 72,1% des déclarations.

Le nombre d'Evl considérés comme graves s'élevait à 4 158 sur 7 559, respectant le même profil décrit ci-contre.

Nous avons mené une analyse plus fine des rapports de pharmacovigilances pour l'année 2018 pour les tranches d'âge 2-24 mois et 12 – 17 ans (tranches d'âges proposées par le moteur de recherche de la base de données). Nous avons également considéré uniquement les rapports de pharmacovigilance issus de pays européens, et considérés comme graves.

3.4.2.1. Pour la tranche d'âge des 2 à 24 mois.

On répertorie 98 rapports d'évènement indésirable en lien avec le menC. Après analyse des rapports fournis, seulement 89 sont en lien avec le menC. Sur ces 89

Evl, seulement 28 étaient rapportés après la réalisation du menC seul. 82% des déclarations ont été effectuées par des professionnels de santé.

Parmi les 61 restant, 36 des Evl déclarés étaient associés avec le vaccin associant la rougeole, les oreillons et la rubéole (dont 3 associaient également la varicelle).

Les autres associations vaccinales retrouvaient les vaccins de la petite enfance obligatoire en France (Infanrix Hexa, Hexyon, Prevenar). Dans 7 cas, le menC était associé à plus de deux autres vaccins.

Les principaux types d'évènements indésirables concernaient :

- Les troubles d'ordre général et réaction au site d'injection (principalement fièvre, irritabilité, maux de tête), avec 25,8% des déclarations.
- Les troubles d'ordre neurologique avec 36% des déclarations dont 25,8% pour les convulsions fébriles. On retrouve également 5 troubles du développement relatés, 2 paralysies faciales, un syndrome de Guillain-Barré.
- Les troubles d'ordre cutané, essentiellement érythème polymorphe et lésions pétéchiales, avec 13,5% des déclarations.

Des réactions allergiques y figurent également avec notamment la description d'un choc anaphylactique et d'un bronchospasme, n'ayant pas entraîné le décès.

On note également la déclaration de 2 décès, effectuée par des professionnels de santé. Ces décès ne sont pas survenus après l'injection du menC seul.

3.4.2.2. Pour la tranche d'âge des 12 – 17 ans.

On note 22 Evl graves déclarés en Europe pour cette tranche d'âge, dont 7 font suite à l'injection conjointe d'autres vaccins (3 avec le Gardasil, 2 avec le DTpCa, 1 avec le PREVENAR et 1 avec le vaccin contre la varicelle). La déclaration était faite dans 72,7 % des cas par un professionnel de santé.

On retrouve le même profil d'évènements indésirables que dans la tranche d'âge des 2-24 mois, à l'exception des troubles cutanés, remplacés par les troubles hématologiques :

- 45,5% de troubles d'ordre général ou réaction au point d'injection, principalement de la fièvre, de la fatigue et impression de mal-être.
- 22,7% de troubles d'ordre neurologique.
- 13,6% de troubles hématologiques (1 cas de thrombopénie, 1 cas de neutropénie et 1 cas syndrome lymphoprolifératif auto-immun)

Il n'y est pas décrit de décès. On retrouve 2 réactions allergiques, principalement cutané.

On constate que le profil d'évènements et d'effets indésirables survenant après une injection par le menC est comparable entre le rapport de sécurité de l'ANSM et les données issues de la base de données européennes.

A défaut de données européennes concernant le nombre d'enfants vaccinés pour les différentes tranches d'âges considérées, il ne nous est pas possible de définir un taux de notification d'évènements indésirables graves en population européenne.

3.5. Exploitation des données en vue de la mise en place de l'outil.

L'outil sera composé de deux volets, l'un s'appliquant à la catégorie d'âges des nourrissons, le second s'appliquant à la catégorie d'âge des 15 – 19 ans et non vacciné antérieurement.

3.5.1. Utilisation des données issues de la revue systématique de la littérature.

Nous reprenons les conclusions de la RSL de RIBOLLET F. sous forme d'assertion dont l'énoncé sera formulé le plus clairement possible, soit :

- Le vaccin protège contre la méningite C. Les bébés vaccinés auront besoin d'un rappel vers 15 ans (pour les moins de 12 mois)/Se vacciner maintenant, c'est protéger les bébés contre cette maladie (pour les 15-19 ans).
- La méningite C n'existe presque plus dans les pays où le vaccin est beaucoup utilisé

Afin de souligner le fait que le menC ne protège contre qu'un seul type de méningite, nous rajouterons :

- Il ne protège pas contre toutes les méningites. D'autres vaccins existent pour cela.

3.5.2. Utilisation des données épidémiologiques

Afin de représenter le risque d'être atteint IIM-C dans ces deux populations, nous reprendrons leurs incidences cumulées en période anté-vaccinale, soit :

- Pour les moins de 12 mois : 2,08/100 000. Afin de mieux représenter le risque, nous le rapporterons à une population de 800 000, soit 16,64 pour 800 000. Enfin, afin de faciliter la compréhension, nous retenons le chiffre absolu de 17, soit un risque de 17 pour 800 000.
- Pour les 15-19 ans : 0,86 pour 100 000. Afin de mieux représenter le risque, nous le rapporterons à une population de 1 000 000, soit 8,6 pour 1 000 000. Enfin, afin de faciliter la compréhension, nous retenons le chiffre absolu de 9 pour 1 000 000.

En ce qui concerne le risque de décéder d'une méningite C, nous retenons le taux de 20 pour 100 cas d'IIM-C, soit :

- Un risque de 3,4 pour 800 000 pour les moins de 12 mois, arrondi à 3.
- Un risque de 1,8 pour 1 000 000 pour les 15-19 ans, arrondi à 2.

En ce qui concerne le risque de développer un purpura fulminans, nous retenons un taux de 1 pour 3 cas d'IIM-C, soit :

- Un risque de 5,6 pour 800 000 pour les moins de 12 mois, arrondi à 6.
- Un risque de 3 pour 1 000 000 pour les 15 – 19 ans.

Considérant qu'un purpura fulminans peut conduire au décès mais que tous les décès en lien avec les IIM-C ne font pas suite à un PF, nous incluons un cas de PF dans les décès, soit un risque de PF sans décès :

- De 5 pour 800 000 pour les moins de 12 mois.
- De 2 pour 1 000 000 pour les 15-19 ans.

Nous estimons comme nul le risque de contracter une IIM-C, d'en garder des séquelles ou d'en mourir après une vaccination par le menC, même si cela reste possible comme nous l'avons décrit précédemment.

Afin de faire ressortir cette subtilité une assertion accompagnera le document précisant la persistance d'un risque théorique :

Un risque théorique d'attraper une méningite C persiste. Cela est surtout vrai pour les enfants de 1 à 4 ans.

3.5.3. Utilisation des données de pharmacovigilances.

On peut constater que le nombre d'EvI déclarés pour les 2-24 mois est quantitativement plus important que pour les 12 – 17 ans. Il s'agit cependant de la classe d'âge la plus concernée par la vaccination.

A partir de nos données, il ne nous est pas possible d'affirmer que le vaccin est mieux toléré chez les 12 – 17 ans que les 2 – 24 mois.

Pour définir le risque de subir un effets indésirables graves du vaccin, nous considérerons un taux identique pour nos tranches d'âges d'intérêt dans le cadre de la réalisation de notre outil d'aide à la décision.

Deux données nous paraissent exploitables :

- Le taux de notification d'effets indésirables graves issu du rapport sur la sécurité des vaccins obligatoires de l'ANSM, soit 1,6 pour 100 000 nourrissons vaccinés
- Le taux de notification d'effets indésirables graves issu du rapport de 2009 sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de groupe C du Groupe de Travail sur la Vaccination (GTV) du HSCP, soit 2,1 pour 100 000 doses administrées.

Nous optons pour celle issue du document de l'ANSM. Elle seule concerne un taux de notification pour nombre d'enfants vaccinés. Nous reprendrons ce taux pour les deux tranches d'âge concernées par notre FAD, soit :

- Pour les moins de 1 ans, 12,8 pour 800 000 enfants vaccinés, soit 13 pour 800 000.
- Pour les 15 – 19 ans, 16 pour 1 000 000.

3.5.4. Représentation du risque.

Nous avons choisi de comparer les risques par une interface numérique, selon une adaptation du modèle proposé par le Harding Center for Risk Literacy.

Dans une case, nous représenterons le risque d'être atteint d'une IIM-C, d'en garder des séquelles et d'en mourir avec et sans le vaccin. Dans l'autre case, en parallèle, nous décrirons le risque d'être victime d'un effet secondaire grave du vaccin.

Nous avons utilisé un code couleur pour renforcer la compréhension des chiffres :

- Le jaune figure la survenue d'un événement péjoratif sans conséquence à long terme (être victime d'une IIM-C ou d'un EI/Evl grave du vaccin).
- Le rouge figure la survenue d'un événement péjoratif avec conséquence à long terme (être victime d'un purpura fulminans).

- Le bleu foncé figure la survenue des décès.

- Les événements positifs sont figurés en vert.

Le résultat est disponible ci-dessous.

Me faire vacciner contre la méningite C ?

OUI ou NON ?

(J'ai entre 15 et 19 ans et n'ai jamais été vacciné pour cela)

Ça marche ?

- Le vaccin **protège** contre la méningite C. Se vacciner maintenant, c'est protéger les bébés contre cette maladie.
- La méningite C **n'existe presque plus** dans les pays où le vaccin est beaucoup utilisé.
- Il **ne protège pas contre toutes les méningites**. D'autres vaccins existent pour cela.

Données de bonne qualité

C'est quoi **mon risque** d'attraper la méningite C **sans** le vaccin ?

Sur **1 000 000** personnes :

9 l'attraperont

2 garderont un handicap (amputation, retard mental)

2 décèderont.

Et **avec** le vaccin ?

0*

Données de qualité moyenne

Le vaccin, il est **dangereux** ?

Sur **1 000 000** de personnes :

16 feront un effet indésirable important (réactions allergiques, convulsion fébrile)

0 garderont de séquelle.

0 décèderont.

Données de faible qualité

*Il persiste un risque théorique. Cela est surtout vrai pour les 1 à 4 ans.

Vacciner mon enfant contre la méningite C

OUI ou NON ?

(Il a moins de 12 mois)

Ça marche ?

- Le vaccin **protège** contre la méningite C. Les bébés vaccinés auront besoin d'un rappel vers 15 ans.
- La méningite C **n'existe presque plus** dans les pays où le vaccin est beaucoup utilisé.
- Il **ne protège pas contre toutes les méningites**. D'autres vaccins existent pour cela.

Bon niveau de preuve

C'est quoi **le risque pour mon bébé** d'attraper la méningite C **sans** le vaccin ?

Sur **800 000** bébés :

17 auront une méningite C

6 garderont un handicap (amputation, retard mental)

3 décèderont.

Et **avec** le vaccin ?

0*

Niveau de preuve moyen

Le vaccin, il est **dangereux** ?

Sur **800 000** bébés :

16 feront un effet indésirable important
(réaction allergique, convulsion fébrile)

0 garderont des séquelles.

0 décèderont.

Niveau de preuve faible.

*Un risque théorique d'attraper une méningite C persiste. Cela est surtout vrai pour les 1 à 4 ans.

3.6. Evaluation de l'outil.

L'International Patient Decision Aid Standards Collaboration est un groupe de chercheurs dont l'objectif est de définir les critères permettant d'évaluer la qualité des outils d'aide à la décision utilisable par le patient.

En ce qui concerne le contenu, notre FAD recoupe 13 items sur 23.

En ce qui concerne le processus de développement, notre FAD recoupe 12 item sur 20.

La partie évaluation en pratique n'ayant pas été réalisée, elle ne rentre pas dans le cadre d'évaluation de notre outil.

4. Discussion.

Nous avons donc créé deux fiches d'aides à la décision à partir de données issues d'une revue systématique de la littérature, rapportée aux données épidémiologiques françaises et une revue de la pharmacovigilance : l'une concernant les nourrissons de moins de 12 mois et l'autre les adolescents et jeunes adultes âgés entre 15 et 19 ans.

4.1. Validité des données

4.1.1. Les assertions.

Elles sont le résultat d'une revue de la littérature sur l'efficacité et la sécurité du vaccin menC dans la prévention des IIM-C. Par référence au guide du HCRL, la revue systématique de la littérature, avec les méta-analyses de données, représente le plus haut niveau de preuve.

A défaut de méta-analyse disponible pour définir l'impact du menC en réduction de morbi-mortalité des IIM-C, nous nous sommes donc basés sur les données issues de cette revue systématique de la littérature.

Elle synthétise les résultats d'études essentiellement épidémiologiques, montrant une diminution importante de l'incidence des IIM-C après la mise en place d'une

vaccination systématique des nourrissons avec rattrapage pour les autres classes d'âges, sous réserve de l'obtention d'une couverture vaccinale suffisante.

Il apparaît un lien fort entre la mise en place de la vaccination et la diminution de l'incidence des IIM-C. Nous avons vu que l'épidémiologie des IIM-C connaissait une évolution cyclique, et donc la diminution d'incidence pourrait s'expliquer par la simple évolution naturelle des épidémiologies d'IIM-C.

Cependant, devant un même effet constaté dans plusieurs pays géographiquement éloignés (Brésil, Canada, Royaume-Uni, Italie), la persistance de la baisse d'incidence après l'introduction et le maintien des programmes de vaccinations, l'imputabilité du menC dans l'effet constaté est forte. D'autant plus que des essais contrôlés randomisés versus placebo ou autres vaccins montrent une immunogénicité importante et durable si l'on respecte la réalisation d'injection de rappel pendant l'enfance ou l'adolescence.

Notons que nous faisons apparaître la nécessité d'une nouvelle vaccination à l'adolescence pour les nourrissons vaccinés. Cette notion n'est pas présente dans les recommandations françaises actuelles. Nous nous basons pour cela sur l'étude de KHATAMI A et al.(40) de 2011 ayant montré une forte décroissance des taux de séroprotection à la fin de l'enfance malgré un schéma de vaccination similaire à celui choisi en France. Comme le soulignent les auteurs, la prévalence du portage nasopharyngé augmentant à cette période-ci, un rappel est justifié pour continuer à protéger l'individu contre cette maladie, qui pourra aussi de cette manière participer à l'immunité de groupe.

4.1.2. La définition des risques.

4.1.2.1. Données épidémiologiques.

Les données épidémiologiques utilisées proviennent essentiellement des données disponibles via Santé Publique Française, à partir des données issues de la déclaration obligatoire dont relève la découverte de cas d'IIM-C.

Le risque de biais est essentiellement celui d'un biais d'information. En effet, bien que le caractère obligatoire de la vaccination puisse laisser penser à une exhaustivité dans la déclaration des cas, une étude d'évaluation quantitative de la surveillance des IIM-C par la méthode de capture-recapture effectuée en 2005(41) montrait une exhaustivité de 92% de la déclaration obligatoire.

Rapporté à notre méthode, cela revient à sous-estimer le risque d'IIM-C.

Cependant, eu égard à la fréquence de survenue des IIM-C dans les populations observées et le faible taux de non déclaration, l'impact reste marginal sur notre calcul de risque et nous avons donc choisi de ne pas le prendre en compte.

Nous avons également vu que l'incidence connaît une évolution cyclique. Annuellement, le risque de contracter une IIM-C pour nos populations concernées évolue.

Dans une logique de simplification, nous avons donc choisi de considérer un risque unique correspondant à une moyenne des incidences relevées sur une période de 13 ans, en acceptant ce risque.

Cette stratégie permet de faire ressortir un risque global, non dépendant de l'évolution cyclique des épidémies d'IIM-C, plus cohérent avec une logique de vaccination généralisée.

Nous avons choisi de considérer comme nul le nombre de personne vaccinée contractant une IIM-C, en précisant qu'un risque minime persistait, et ce en accord avec les données probantes à notre disposition.

Afin de définir le risque de contracter une IIM-C avec et sans le vaccin, nous aurions pu nous baser sur le taux d'efficacité du vaccin de 97% défini par screening method en 2004 par Trotter et Al(42) au Royaume Uni. C'est-à-dire que dans une population de personne vaccinée, on observe une réduction d'incidence de 97 %, soit une incidence résiduelle théorique de 0,51 pour 800 000 et 0,27 pour 1 000 000 (respectivement pour les moins de 12 mois et les 15-19 ans), si on se base sur nos données épidémiologiques.

Nous aurions pu le faire figurer sous la forme « <1 ». Cependant, dans la logique de rendre accessible l'outil aux personnes avec une faible de niveau de littératie et numératie, nous avons estimé que le symbole inférieur n'était pas compréhensible par tous et pouvait donc fausser la compréhension des données exposées.

4.1.2.2. Données de pharmacovigilance.

Nous avons choisi de définir le risque de subir un effet indésirable du vaccin à partir des données de la base de pharmacovigilance française, et du travail de synthèse de l'ANSM.

Cette stratégie permet le recueil de données de sécurité post-commercialisation. L'intérêt réside dans le fait que la population concernée est généralement plus grande que celles présentes dans les études et permet donc de faire éventuellement ressortir des effets qui n'auraient pas été signalés. De plus, une étude de Golder et Al.(43) en 2016 a montré que les études publiées déclaraient généralement moins d'effets secondaires par rapport aux essais non publiés.

Cela peut permettre d'expliquer en partie la différence entre les données plutôt rassurantes de la revue systématique de la littérature retrouvant principalement des effets secondaires non graves mais fréquents et les données de pharmacovigilance retrouvant la survenue d'effets secondaires graves à un taux non négligeable du fait de la taille de la population à laquelle s'adresse le vaccin.

Cependant un biais majeur à l'utilisation de données de pharmacovigilance est un biais d'information lié à la sous-notification des effets indésirables. En effet, une revue systématique de la littérature de Hazell et Shakir(44) réalisée en 2006 a trouvé un taux de sous-notification médian de 97% tout effet confondu. Lorsque seulement les effets secondaires considérés comme grave étaient retenus, le taux de sous-notifications des effets indésirables diminuait à au mieux 80%. Cela reste relativement haut.

Le rapport de l'ANSM reconnaît les biais en lien avec la sous-notification des effets indésirables dans le calcul du taux de survenue d'effets secondaires, en signalant qu'il ne peut s'agir d'une incidence et donc fréquence en population.

Nous aurions pu prendre en compte cette donnée et appliquer une augmentation de 80% au taux de notification.

Cependant cette donnée date de 2006 et des mesures ont été mises en œuvre afin d'augmenter ce taux de notification, notamment en facilitant les déclarations via les Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication (site internet dédié et application mobile) avec une certaine efficacité(45).

Aussi, les vaccins étant un médicament source de méfiance de la part de la population, on peut penser que la survenue d'un effet secondaire grave sera plus à même d'être signalé.

Il résulte donc un fort niveau d'incertitude concernant la fréquence de survenue d'effets secondaires en population générale.

Dans ce contexte, nous avons choisi d'en rester aux données actuellement disponibles en les considérant d'un faible niveau de qualité.

Il convient donc de rester vigilant sur l'évolution des données de la pharmacovigilance concernant ce vaccin et de faire évoluer notre FAD en fonction de celle-ci.

4.1.2.3. Choix des tranches d'âge.

L'outil devait être initialement proposé pour les tranches d'âge de 0 à 24 ans. Nous avons choisi de nous concentrer sur les moins de 12 mois et les 15 – 29 ans. De ce fait nous occultons les 1 à 14 ans, pour plusieurs raisons.

D'abord, nous avons choisi de fractionner les différentes tranches d'âge et proposer deux fiches d'aide à la décision, l'épidémiologie différant d'une classe d'âge à une autre. Considérer une seule tranche d'âge aurait effacé ce phénomène. Cela aurait

abouti à une mauvaise restitution des risques pour les différentes tranches d'âges. Comme nous l'avons vu, les IIM-C connaissent des pics épidémiologiques avant 12 mois, entre 1 et 4 ans et entre 15 – 19 ans. Prendre l'incidence globale chez les 0 à 24 ans aurait amené à sous-estimer le risque dans ces tranches d'âges.

Nous n'avons pas créé de fiche d'aide à la décision spécifique pour les 1 à 4 ans du fait de la couverture vaccinale actuelle. Au 31 décembre 2018, 78,6% des nourrissons de 24 mois et 75,7% des 2 à 4 étaient vaccinés contre les IIM-C. De plus, on comptait 75,7% de nourrissons de 5 mois vaccinés à cette même date. Presque deux ans après l'extension de l'obligation vaccinale, nous avons donc supposé que l'atteinte d'une protection vaccinales satisfaisante dans cette tranche d'âge pouvait être considérée comme bonne. La mise en place d'une FAD pour cette tranche d'âge nous semblait donc moins pertinente.

Créer un outil pour les 15-19 ans restait pertinent du fait du faible taux de vaccination dans cette tranche d'âge, alors qu'elle se pose comme la deuxième tranche d'âge à risque. Également, obtenir une couverture vaccinale satisfaisante dans cette tranche d'âge permettrait une immunité de groupe suffisante pour alléger le calendrier vaccinal des nourrissons. Cela va dans le sens des dernières recommandations vaccinales françaises à ce sujet.

Nous avons également réalisé une FAD pour les moins de 12 mois malgré l'extension de l'obligation vaccinale. En effet, le principe de décision médicale partagée est altéré par l'obligation légale à vacciner son enfant. Vacciner son enfant devient une contrainte imposée par la loi et non plus pleinement un choix fait dans le sens de sa santé.

La FAD garde pour nous malgré tout un intérêt. Malgré l'obligation vaccinale, l'acte de vacciner se fera toujours avec le consentement des parents qui accepteront la réalisation du geste, surtout viendront en consultation avec le matériel nécessaire pour l'injection. La décision revient donc toujours aux parents. Il nous paraissait important de bénéficier d'une FAD pour discuter de la pertinence d'injecter ou non le

vaccin à leur enfant. De plus, l'obligation légale de vacciner ne dédouane pas le médecin de son devoir d'information envers ses patients.

4.2. Validité de la fiche d'aide à la décision.

4.2.1. Comparaison aux outils existants.

A notre connaissance, notre FAD construite sur le modèle de la factbox est la seule existante en langue française concernant la vaccination par le menC en prévention des IIM-C.

Il existe des fiches d'information concernant ce sujet. Elles visent à informer les individus sur les IIM-C et l'intérêt de réaliser la vaccination pour soi ou son enfant, en se basant sur les dernières recommandations vaccinales. En visant une information des parents, elles cherchent à lui donner les éléments nécessaires pour l'amener à vacciner son enfant. Elles se présentent donc comme un moyen de partager la décision avec son patient ou ses parents.

Pour exemple, nous avons analysé celles de infovac.fr(46) et celle de vaccination-info-service.fr(47), deux sites d'informations grand public sur la vaccination.

Leurs contenus sont globalement chargés en écriture, et la plupart des phrases utilisées ont une structure plus complexe que « sujet-verbe-complément », diminuant l'accessibilité des données aux personnes avec une faible niveau de littératie.

Ils insistent sur le caractère grave et mortelle en quelques heures des IIM-C, avec un pronostic restant pessimiste malgré l'amélioration de la technique médicale et de la coordination des services d'urgence.

Les données quantitatives utilisées empruntent des formats différents : expression du nombre de cas d'IIM-C en chiffre absolu, et non rapportés à une population alors que le risque de survenue d'une réaction allergique est exprimé sous la forme d'une proportion. Ainsi, les individus utilisant ce support, en comparant les « 300 cas d'IIM-C par an » au « 1 cas pour 450 000 vaccinés » peuvent être amené à surestimer le

risque d'IIM-C pour son enfant, et sous-estimé le risque d'effets secondaires graves. Cela altère donc la perception de la balance bénéfice-risque par l'individu qui utiliserait cette fiche d'information

Gigerenzer et Al.(48) ont montré en 2008 que ce procédé pouvait également amener les professionnels de santé – médecin compris – à cette perception biaisée. Il ne paraît pourtant pas déraisonnable de penser qu'il s'agit d'individus avec un haut niveau de littératie et de numératie en santé.

Les sources de leurs données ne sont pas répertoriées, à l'exception des informations concernant l'épidémiologie des IIM-C (Santé Publique France) et le calendrier vaccinal.

Les sources de financement sont institutionnelles pour le site vaccination-info-service.fr. Elles ne sont pas précisées pour le site infovac.fr. Par l'analyse des fiches de déclaration d'intérêt des auteurs du site, il semblerait que les auteurs du site y opèrent à titre bénévole – aucun ne déclare avoir bénéficié de revenu de la part d'infovac. Cependant, à l'exception d'une autrice, ils déclarent tous des liens d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique, notamment des laboratoires produisant des vaccins.

Nous ne remettons pas en cause ici la probité intellectuelle et scientifique des auteurs. Cependant, la dénonciation de l'influence de big pharma est en argument fréquemment mis en avant dans les mouvements anti-vaccinaux.

Aussi, notre FAD n'a été réalisée sans aucune aide institutionnelle ni provenant de l'industrie pharmaceutique. Les seuls revenus des auteurs de ce travail sont issus de leur activité libérale et universitaire.

Nous avons également cherché à produire une fiche la plus objective possible, à partir des dernières données issues de la science et construite dans le sens d'une accessibilité maximale.

Notre FAD apporte donc une solution complémentaire et inédite au professionnel de santé soucieux de partager la décision avec ses patients à partir des dernières données probantes issues de la science et indépendantes.

4.2.2. Autres exemples de FAD : le Harding Center For Risk Literacy.

Le Harding Center For Risk Literacy est un institut de recherche allemand travaillant dans le sens de la promotion d'une information en santé plus transparente. Pour cela, ils développent des FAD sous la forme de factbox sur plusieurs thématiques sanitaires, dont la vaccination. Elles sont disponibles en langue allemande ou anglaise.

Elles mettent en comparaison une population vaccinée à une population non vaccinée (ayant ou non reçu un placebo) et compare l'occurrence des maladies et leurs principales complications entre ces deux populations, puis la survenue des principaux effets secondaires des vaccins étudiés.

Notre approche est donc différente. Nous avons en effet choisi de comparer le risque d'être atteint d'une IIM-C dans une population non exposée au vaccin à celui d'être victime d'un effet indésirable grave du vaccin, couplée à des assertions. Il s'agit pour nous de la solution d'information la plus transparente réalisable à partir des données issues de notre revue de la littérature et recherche complémentaire effectuées dans le cadre de nos travaux de thèse.

Ils utilisent un bref résumé pour synthétiser les données présentes dans leurs factboxes sans formuler de recommandations. Ce résumé vient soutenir la compréhension par l'individu des données exposées.

Nous n'avons pas opté pour cette solution, y préférant l'usage d'un code couleur. Le code couleur utilisée permet de faciliter la compréhension par le lecteur de la fiche de la qualité de l'évènement relaté. Cela fait partie des recommandations pour la

mise en place de fiche d'aide à la décision accessible aux individus avec une faible niveau de littératie.

Nous n'avons pas retrouvé de données afin de savoir si notre approche est supérieure à celles mise en place par le HCRL.

4.3. Evaluation de l'outil.

4.3.1. Forces et faiblesses.

En ce qui concerne le contenu, les points positifs sont que la FAD permet de décrire :

- 2 décisions possibles : se vacciner ou non. Ce point est moins pertinent pour la fiche concernant les nourrissons du fait de l'obligation vaccinale pour cette tranche d'âge.
- avec précision la population concernée.
- les risques propres à chaque solution en utilisant la même échelle.
- les étapes de la prise de décision : il marche ? Mon risque d'IIM-C avec et sans le vaccin ? Mon risque d'effets secondaires importants.

Un des points négatifs est l'absence de support visuel multiple pour décrire les différents risques.

Cette option avait été envisagée dans un premier temps, en utilisant la forme d'un diagramme populationnel à icône. Le format graphique est en effet identifié comme un des meilleurs moyens pour faciliter la compréhension d'un risque(49).

Cependant, cela nécessitait de représenter 800 000 et 1 000 000 d'icônes dans un même tableau logeant au maximum dans le quart d'une feuille A4, soit un rectangle d'environ 70x50mm

Pour la tranche d'âge des moins de 12 mois, cela implique de faire rentrer 4000 icônes dans le sens de la longueur et 200 dans le sens de la largeur. Sans prendre en compte les espaces nécessaires entre chaque icône, on obtient une taille de

0,25x0,0175mm, soit une taille inférieure à un pixel. On obtiendrait donc un cadre en nuance de gris (si on utilise des icônes noirs sur un fond blanc). De plus les icônes de couleurs signalant les individus victimes d'une méningite ou d'un effet secondaire deviendraient invisibles.

Également, notre FAD ne permet pas au lecteur de considérer ses valeurs, croyance et représentation dans la prise de décision de se vacciner ou non :

- Qu'est-ce qui est plus important pour lui ?
- Se protéger d'une maladie rare mais grave au prix d'un risque d'effet indésirable au moins aussi fréquent mais moins grave ?
- Tolérer un risque faible de contracter une IIM-C plutôt que de s'exposer aux effets indésirables du vaccin ?

Nous avons choisi de ne pas l'inclure dans la FAD en elle-même, dans une logique de simplification. Ces interrogations seront à aborder par le médecin généraliste lors de la discussion avec son patient.

En ce qui concerne le processus de développement, les principaux items non validés concernent l'implication des patients/usagers du système de santé dans l'élaboration de la FAD. Cette implication concerne tant leur présence dans l'élaboration des événements à considérer dans la FAD, que dans la validation de celle-ci.

Impliquer les patients paraît comme optionnel dans le guide proposé par le HCRL. Ici, nous avons présupposé les besoins en information des patients à partir des recherches préliminaires effectuées dans le cadre de ce travail de thèse, ainsi que sur les expériences professionnelles des auteurs. Nous avons estimé cela comme suffisant pour définir l'orientation des questions posées dans la FAD.

4.3.2. Méthodologie de l'évaluation

Deux axes apportent des limites à notre travail.

Premièrement, l'évaluation de notre outil s'est basée sur les critères IPDAS qui constitue aujourd'hui une référence permettant de définir la qualité des outils d'aide à la décision.

Ces critères ont été définis à l'issue d'une procédure DELPHI regroupant plus de 100 professionnels de santé, experts et patients, représentant 14 nationalités différentes. Cela confère donc à ces critères une crédibilité importante. Il est à noter que la majorité des participants étaient anglosaxons, membres du Commonwealth.

Sa transférabilité aux contextes français n'a pas été évaluée. Cela constitue donc une limite à notre travail.

Cependant, en l'absence d'équivalent en langue française, nous nous sommes basés sur ces critères.

Deuxièmement, il n'a pas été évalué en pratique courante notamment pour définir :

- Son acceptabilité par les professionnels de santé
- Son accessibilité pour les personnes ayant un faible niveau de littératie en santé.
- Son impact sur la confiance vaccinale et sur la couverture vaccinale.

Notre travail de thèse portant sur la création de l'outil à partir d'un travail de revue systématique de la littérature, complétée par une revue de la pharmacovigilance n'a pas cherché à explorer ces questions.

Des travaux de recherches ultérieurs sont à mettre en place afin de définir l'apport de notre fiche d'aide à la décision dans ses différents points.

5. Conclusion.

Ce travail a permis de créer le premier outil d'aide à la décision en langue française concernant la vaccination sur le modèle de la « factbox ». Il concerne la vaccination par le vaccin conjugué anti-méningococcique du groupe C pour les nourrissons de moins de 12 mois et les jeunes adultes de 14 à 19 ans. Des travaux de recherches ultérieurs permettront de définir sa pertinence en usage clinique courant.

6. Bibliographie

1. Canoui E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. Rev Mal Respir. janv 2019;36(1):74-81.
2. Fiche info - NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69261547>
3. MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SOLIDARITÉ ET DE LA FONCTION PUBLIQUE MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. 2010 mai p. 249-50.
4. Stahl J-P, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Lery T, Lepetit H, et al. Vaccination against meningococcus C. vaccinal coverage in the French target population. Médecine Mal Infect. févr 2013;43(2):75-80.
5. Docteurdu16. DE LA MEDECINE GENERALE, seulement de la médecine générale: Méningite C : des éléments pour décider ou non de vacciner. Par CMT. [Internet]. DE LA MEDECINE GENERALE, seulement de la médecine générale. 2011 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <http://docteurdu16.blogspot.com/2011/11/meningite-c-des-elements-pour-decider.html>
6. La bien étrange affaire du vaccin Méningitec®, ses «métaux lourds» et ses «nanoparticules» – Association française des malades de la thyroïde [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/05/11/la-bien-etrange-affaire-du-vaccin-meningitec-ses-metaux-lourds-et-ses-nanoparticules/>
7. VACCIN MENINGITEC: 550 FAMILLES AU CŒUR D'UNE AFFAIRE TROUBLANTE - MAITRE EMMANUEL LUDOT - AVOCAT - SITE OFFICIEL - avocat reims [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.emmanueludot.fr/78-vaccin-meningitec-550-familles-au-coeur-d-une-affaire-troublante>
8. Méningitec : pas de risque pour les personnes vaccinées - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-pas-de-risque-pour-les-personnes-vaccinees-Point-d-Information>
9. Mendel-Van Alstyne JA, Nowak GJ, Aikin AL. What is 'confidence' and what could affect it?: A qualitative study of mothers who are hesitant about vaccines. Vaccine. oct 2018;36(44):6464-72.
10. Ward JK. Rethinking the antivaccine movement concept: A case study of public criticism of the swine flu vaccine's safety in France. Soc Sci Med. juin 2016;159:48-57.
11. Nugier A, Limousi F, Lydié N. Vaccine criticism: Presence and arguments on French-speaking websites. Médecine Mal Infect. févr 2018;48(1):37-43.
12. Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>
13. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 - Article 49. 2017-1836 déc 30, 2017.

14. Comment améliorer la couverture vaccinale : concertation ou obligation ? Juin 2017 [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/comment_ame liorer_la_couverture_vaccinale_concerta/
15. Code de la santé publique - Article L1111-2. Code de la santé publique.
16. Article 35 - Information du patient [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-35-information-patient>
17. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician–patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med.* sept 1999;49(5):651-61.
18. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* déc 2015;25(6):1053-8.
19. Schwartz LM, Woloshin S. The Drug Facts Box: Improving the communication of prescription drug information. *Proc Natl Acad Sci.* 20 août 2013;110(Supplement_3):14069-74.
20. Wegwarth O, Gigerenzer G. Improving Evidence-Based Practices Through Health Literacy—Reply. *JAMA Intern Med.* 1 août 2014;174(8):1413.
21. McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O. A Simple Tool for Communicating the Benefits and Harms of Health Interventions: A Guide for Creating a Fact Box. *MDM Policy Pract.* juill 2016;1(1):238146831666536.
22. World Health Organisation. Health Promotion Glossary. 1998 p. 20.
23. (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European, Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* [Internet]. déc 2012 [cité 23 août 2019];12(1). Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-80>
24. Richard C, Lussier M-T. La littératie en santé, une compétence en mal de traitement. *Pédagogie Médicale.* mai 2009;10(2):123-30.
25. Claude Richard, Marie-Thérèse Lussier. La littéracie en santé. In: *La Communication professionnelle en santé. Deuxième.* Montréal, Québec.: PEARSON; 2016. p. 518-39. (ERPI Médecine).
26. Ruel J, Allaire C, Santé publique France, Université du Québec en Outaouais, Chaire interdisciplinaire de recherche en littératie et inclusion. *Communiquer pour tous: guide pour une information accessible.* Saint-Maurice: Santé publique France; 2018.
27. Holmes-Rovner M, Moumjid N, Llewellyn-Thomas H, O’Kane M, Thomson R, Stacey D, et al. International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration [Internet]. [cité 20 nov 2019] p. 3. Disponible sur: http://ipdas.ohri.ca/IPDAS_checklist.pdf
28. HCSP. Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 avr [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=72>

29. HCSP. Vaccination antiméningococcique C [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 déc [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>
30. Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Direction Générale de la Santé, Méningite à méningocoques. Déclaration obligatoire, BEH n°19/1986, p. 73-74.
31. Brassier N, Lepoutre A, Guibourdenche M, Moyse C, Riou JY. Meningococcal meningitis and meningococemia : epidemiological study, France (1985–1991). *Médecine Mal Infect. avr 1995*;25(4):584-92.
32. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Direction Générale de la Santé, Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria Monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1997. Evolution 1991-1997, BEH : p. 57.
33. Varenne J. Évaluation à 2 ans de l'introduction de la vaccination de masse anti-méningococcique C sur l'incidence des infections invasives à méningocoques en France [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine; 2013.
34. Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006–2015. *J Infect. juin 2017*;74(6):564-74.
35. InVS, Bilans annuels, Les infections invasives à méningocoques en 2015.
36. Santé Publique France, direction des maladies infectieuses, Centre National de Référence des méningocoques, Insituts Pasteurs, Les infections invasives à méningocoques en 2016.
37. Santé Publique France, direction des maladies infectieuses, Centre National de Référence des méningocoques et *Haemophilus Influenzae*, Insituts Pasteurs, Les infections invasives à méningocoques en 2017.
38. ANSM. Premier rapport de sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants d'âge compris entre 0 et 23 mois [Internet]. p. 48. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans-Point-dInformation>
39. European database of suspected adverse drug reaction reports [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>
40. Khatami A, Peters A, Robinson H, Williams N, Thompson A, Findlow H, et al. Maintenance of Immune Response throughout Childhood following Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccination in Early Childhood. *Clin Vaccine Immunol. déc 2011*;18(12):2038-42.
41. Berger F, Parent du Châtelet I, Bernillon P et Gallay A. Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005 – Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à trois sources. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 43 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr.
42. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *The Lancet. juill 2004*;364(9431):365-7.
43. Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. Ioannidis JP, éditeur. *PLOS Med. 20 sept 2016*;13(9):e1002127.

44. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2006;12.
45. Des techniques efficaces pour _augmenter le recueil de donnees d'effets indésirables, *La Revue Prescrire*, tome 30, n°325, nov 2010.
46. Hau I, Dommergues MA, Cohen R. Vaccins contre les infections à méningocoques C. Infovac-France. Disponible sur : <https://www.infovac.fr/vaccination/maladies-evitables/meningocoques>.
47. Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>
48. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *8*(2):45.
49. Paling J. Strategies to help patients understand risks. *BMJ.* 27 sept 2003;327(7417):745-8.