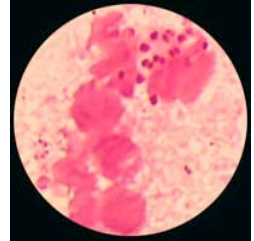


***Neisseria meningitidis* (méningocoque)**

Auteurs : S. Dahyot, M. Pestel-Caron, A. Le Monnier, JM. Rolain

Structure

- Cocci à Gram négatif, disposés en diplocoques, aspect en "grain de café"
- Aérobie strict
- Immobile, non sporulé
- Capsule polysaccharidique (à l'origine de 12 sérogroupes ; A, B, C, Y, W135, ...)
- +/- intra leucocytaire

**Physiopathologie – Pouvoir pathogène***Germe très fragile, ne survivant pas dans le milieu extérieur*• **Réservoir :**

- strictement humain
- habitat : rhinopharynx de l'homme (portage asymptomatique chez 5 à 10 % de la population générale) = commensal occasionnel et non pathogène strict
- transmission : inter-humaine directe par voie aérogène à partir des sécrétions rhino-pharyngées (toux, parole...), à la faveur d'un contact étroit (<1 m et > 1h)

• **Manifestations cliniques :****1- Infections invasives à méningocoque (IIM) : rares mais graves +++**

- **bactériémie** (méningococcémie) : +/- associée à un **purpura** pouvant être **fulminans** (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie) et à un choc septique rapide et sévère, mortel dans 30% des cas

- **méningite cérébro-spinale** (purulente)

→ Séquelles (15%) : nécrose cutanée ± amputation, troubles neurologiques

→ **URGENCE** diagnostique et thérapeutique

- autres localisations (plus rares): **arthrite, péricardite...**

2- Formes non invasives (localisées) :

- **rhino-pharyngite,**
- **pneumonie...**

• **Physiopathologie :** incubation de 2 à 10 jours

- colonisation du rhinopharynx (adhésion via pili et capsule) → portage asymptomatique +++ ou rhinopharyngite
- l'acquisition d'un méningocoque est rarement suivie d'une IIM. Les facteurs de survenue sont liés à la **bactérie** (virulence de la souche) et/ou liés à l'**hôte** (altération des défenses immunologiques, en particulier altération de la voie du complément, et état de la muqueuse respiratoire [infection survenant après une virose])
- dans de rares cas : translocation sanguine → résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang → méningococcémie +/- purpura **fulminans**
- traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le LCR → méningite
- atteinte d'autres organes à partir du sang → arthrite, péricardite ...

- **Epidémiologie**

- En France :

Incidence faible et stable depuis 10 ans avec une létalité des IIM entre 8 et 10%.

Infection affectant surtout les sujets jeunes (deux pics : petite enfance et 15-24 ans), de façon sporadique. Survenue de cas groupés et/ou de poussées épidémiques liées à des souches hypervirulentes.

Prédominance en France des sérogroupe B et C (>80% des cas). Augmentation récente de la proportion du sérogroupe Y (10% des IIM en 2014)

- Incidence élevée des IIM en Afrique sahélienne et subsaharienne (« ceinture méningitique »), avec des poussées épidémiques liées au sérogroupe A pendant la saison sèche.

Diagnostic

Le diagnostic étiologique des IIM comporte l'**isolement** et l'**identification** de la bactérie, la détermination du **sérogroupe** et le **typage** des souches. Une IIM est confirmée par la présence de méningocoques dans un site anatomique normalement stérile (établie par isolement des bactéries en culture ou mise en évidence de leur présence par des méthodes moléculaires ou immunologiques).

- **Prélèvements (à acheminer rapidement au laboratoire)**: LCR, hémoculture, biopsie cutanée (lésions purpuriques), liquide articulaire/pleural/péricardique

- **Examen direct**: après coloration de Gram, particulièrement contributif sur LCR, mais peu sensible

- **Culture**: *l'ensemencement doit être rapide (germe très sensible à la chaleur et au froid)*

- germe **exigeant**, nécessitant des milieux de culture enrichis : **gélose au sang cuit** (+++), gélose au sang, incubés à 37°C sous 5% de CO₂ → croissance rapide en 24 à 48h

- croissance possible sur Mueller-Hinton sans CO₂ (moins exigeant que le gonocoque)

- oxydase + et catalase +

- identification des colonies par:

 - spectrométrie de masse MALDI-TOF,

 - galerie API NH® (Glucose +, Maltose +, γGT+)

- **Sérogroupe**:

- indispensable afin d'instaurer la prophylaxie vaccinale des sujets contacts

- à partir de colonies sur gélose : agglutination avec des anticorps anti-capsulaires

- **Diagnostic direct par PCR sur prélèvement : détection d'ADN de méningocoque et détermination du sérogroupe (génogroupage)** : intérêt en cas de culture négative (notamment si antibiothérapie préalable au prélèvement), mais ne se substitue pas à la culture qui est indispensable à l'antibiogramme

- **Antigènes solubles sur prélèvement**: fiabilité discutable, technique abandonnée

- **Antibiogramme** : *bactérie généralement sensible à la plupart des antibiotiques*

- effectué sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de mouton

- tester au minimum : une pénicilline (G ou A), une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime), chloramphenicol, rifampicine et ciprofloxacine

- détection de la résistance à haut niveau aux pénicillines par production de β-lactamase (rare) : technique chromogénique (test à la nitrocéphine®)

- détection de la sensibilité diminuée aux pénicillines (~ 30% des souches en France) avec un disque d'oxacilline 5 µg. Si le diamètre OXA est <18 mm, confirmer la sensibilité diminuée aux β-lactamines par la détermination des CMI (*Rq: ces souches restent pleinement sensibles aux C3G*)

Toute souche ou matériel positif pour le méningocoque doit être envoyé au CNR pour typage complet

• **Caractérisation des souches : phénotypage et génotypage par le CNR**

Le méningocoque est une bactérie hautement variable, capable naturellement de transformation et recombinaison. Le suivi des phénotypes et génotypes des souches invasives est essentiel pour la détection des liens entre différents cas d'IIM.

1) **Phénotypage**: reconnaissance immunologique par des Ac de certaines structures de la surface bactérienne :

- antigènes de capsule → 12 **sérogroupe** (**A, B, C, Y, H, I, J, L, X, Z, 29E, W135** ; en gras les plus fréquents en cas d'IIM)

- protéines de la membrane externe (porines) :

PorB → **sérotypes**

PorA → **sérosous-types**

→ L'ensemble détermine la formule antigénique de la souche. Exemple de formule antigénique :

B :14:P1.7,16 (souche hyperendémique dans les années 2000 en Seine-Maritime de sérogroupe B ; sérotype 14 ; sérosous-type P1.7,16).

2) **Génotypage**: technique de typage moléculaire, utilisée pour la surveillance épidémiologique des IIM.

Méthode de référence = *Multi Locus Sequence Typing (MLST)*, méthode très discriminante basée sur le polymorphisme de séquence de gènes domestiques → classement des souches selon leur sequence-type (ST) et leur appartenance à des complexes clonaux (CC).

Traitement

Le traitement des différentes formes d'IIM repose sur un seul schéma thérapeutique : C3G initialement à dose méningée, puis adaptation à réception de l'antibiogramme. D'après la conférence de consensus de la SPILF (2008) pour les méningites:

• Tt de 1^{ère} intention d'une méningite bactérienne avec examen direct du LCR positif à cocci à gram négatif:

- **Cefotaxime** (IV)

- Ou **Ceftriaxone** (IV)

• Tt d'une méningite bactérienne après documentation à méningocoque:

- CMI Amoxicilline < 0.1 mg/l: **Amoxicilline** ou maintien de la **C3G** (IV)

- CMI Amoxicilline ≥ 0.1 mg/l: **Cefotaxime** ou **Ceftriaxone** (IV)

→ **Durée de traitement: 4 à 7 jours** (plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable)

Prévention

DECLARATION OBLIGATOIRE DES CAS D'IIM A L'ARS

1) **Prévention secondaire: mise en place autour d'un cas d'IIM**

Objectif : éradication du portage de la souche virulente chez les sujets contacts pour prévenir les cas secondaires. Repose sur l'antibioprophylaxie et la vaccination (si vaccin existant pour sérogroupe en cause).

• Antibioprophylaxie → *Protection immédiate et à court terme*

A administrer dans les plus brefs délais (dans les **24 à 48 heures** après le diagnostic, au plus tard dans les **10 jours**)

- **Rifampicine** par voie orale, pendant 2 jours

- en cas de contre indication ou de résistance documentée à la rifampicine (exceptionnelle):

Ceftriaxone par voie injectable en dose unique,

ou **Ciprofloxacine** par voie orale en dose unique

- Vaccination → *Protection à plus long terme mais retardée*

Pour les sujets contacts appartenant à la communauté de vie du malade. Le plus rapidement possible, et dans un délai de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade.

Vaccins disponibles en fonction du sérotype du cas index d'IIM :

- IIM C :

à partir de 2 mois : vaccin polysidique **conjugué monovalent C**

- IIM A :

nourrissons de 6 à 11 mois révolus : vaccin polysidique **non conjugué bivalent A+C**

à partir de 12 mois : vaccin polysidique **conjugué tétravalent ACYW135**

- IIM Y ou W135 :

à partir de 12 mois : vaccin polysidique **conjugué tétravalent ACYW135**

- IIM B : vaccination non recommandée pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIMB, mais recommandée pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques (épidémie et hyperendémie). Il n'existe pas de vaccin polysidique contre les souches du sérotype B car le polyside B est similaire à un antigène présent sur les cellules neurales humaines.

Bexsero = vaccin adsorbé contenant 3 antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche associés aux vésicules de membranes externes. Administrable à partir de 2 mois.

2) Prévention primaire:

- **Recommandations générales** : vaccin monovalent **conjugué C**, schéma à 1 dose :

- chez le nourrisson âgé de 12 mois

- extension systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus

- **Recommandations particulières** : vaccin tétravalent **conjugué ACYW135** et vaccin contre les IIM de **sérotype B** :

- pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

- si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW135 ou un vaccin polysidique non conjugué A + C, un délai de trois ans est recommandé avant de la vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué