

Fiche espèce BACTERIOLOGIE

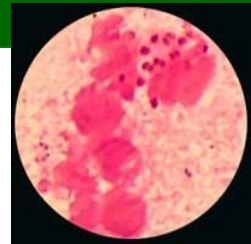
AEMIP 2020

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, W, ...)
- +/- 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 temporaire 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 (environ 500 cas/an) 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 20% des cas
- **Méningite cérébro-spinale** (purulente) : début brutal avec syndrome méningé franc

→ **Létalité** d'environ 10% (jusqu'à 20% en cas de purpura *fulminans*)

→ **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) → portage asymptomatique +++

L'acquisition d'un méningocoque est rarement suivie d'une IIM. Les facteurs de survenue d'une IIM 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 alterne 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 (via capsule) 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 de 10% (20% en cas de purpura *fulminans*). Infection affectant surtout les sujets jeunes (deux pics : petite enfance et 15-24 ans), de façon sporadique, avec un pic annuel en février/mars.

Survenue de cas groupés et/ou de poussées épidémiques liées à des souches hypervirulentes.

Quatre sérogroupes majoritaires en France : B (40-50%), C (20-30%), W (10-15%) et Y (10-15%).

- Incidence élevée des IIM en **Afrique** sahélienne et subsaharienne (« ceinture méningitique »), avec des poussées épidémiques liées au séro groupe **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, cette dernière analyse étant réalisée exclusivement par le Centre National de Référence. Une IIM est confirmée par la présence de méningocoque 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)** En fonction de la présentation clinique : LCR, hémoculture, biopsie cutanée (lésions purpuriques), liquide articulaire/pleural/péricardique...

• **Examen direct**: après coloration de Gram, particulièrement contributif sur LCR, mais peu sensible (positif dans seulement 48 à 62% des cas).

• **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** (+++), croissance possible sur gélose au sang (moins exigeant que le gonocoque), incubés à 37°C sous 5% de CO₂

- croissance rapide en 24 à 48h

- oxydase + et catalase +

- identification des colonies par: spectrométrie de masse MALDI-TOF ou galerie API NH[®] (Glucose +, Maltose +, γGT+)

• **Sérogroupe**:

Indispensable afin d'instaurer la prophylaxie vaccinale des sujets contacts

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

- ou à partir du prélèvement (cf. ci-dessous)

• **Diagnostic et génogroupage par amplification génique (PCR)** directement à partir du prélèvement: Détection **d'ADN de méningocoque** et détermination du **génogroupe** en ciblant les plus fréquents (B, C, Y, W).

Intérêt en cas de culture négative (notamment si antibiothérapie préalable au prélèvement), mais ne se substitue pas à la culture qui est indispensable pour obtenir l'antibiogramme.

• **Etude de la sensibilité aux antibiotiques** : (recommandations du CA-SFM)

Bactérie généralement sensible à la plupart des antibiotiques

- Détermination de **CMI** par bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotique (E-test[®]) sur gélose **Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval** et 20 mg/L de β-NAD (**MH-F**).

- Test d'au minimum une pénicilline (G ou A), une C3G injectable (ceftriaxone ou céfotaxime) et la rifampicine.

- Détection de la résistance à haut niveau aux pénicillines par production de β-lactamase (exceptionnelle) par technique chromogénique (test à la nitrocéphine[®])

- Souche de sensibilité diminuée à la Pénicilline G si CMI>0.125mg/L et résistante si CMI > 1mg/L.

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.

2 systèmes de typage sont utilisés : immunologique (phénotypage) et génétique (génotypage).

1. Phénotypage: reconnaissance immunologique par des anticorps (Ac) de certaines structures de la surface bactérienne :

- Capsule → **sérogroupe** (12 existants : **A, B, C, Y, H, I, J, L, X, Z, 29E, W** ; en gras ceux associés aux cas d'IIM)

- Protéines de la membrane externe (porines) :

PorB → **sérotypes**

PorA → **sérosous-types**

→ L'ensemble sérogroupe : sérotype : sérosous-type détermine la **formule antigénique** de la souche. Exemple de formule antigénique : **B:14:P1.7,16** (souche hyper-endémique dans les années 2000 en Seine-Maritime de sérogroupe B ; sérotype 14 et sérosous-type P1.7,16).

2. Génotypage:

Méthode de référence = *Multi Locus Sequence Typing (MLST)*, analyse du polymorphisme de plusieurs *loci* chromosomiques. Méthode très discriminante basée sur le polymorphisme de séquence de 7 gènes domestiques ;

→ Classement des souches selon leur **Sequence Type (ST)** regroupés en **Complexes Clonaux (CC)**.

Exemple de la souche **B:14:P1.7,16 / ST32 – CC32**

Méthode complétée depuis peu par l'analyse comparative des génomes complets des souches.

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 l'actualisation 2017 de 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:

- **Ceftriaxone** (IV) *privilegiée car action démontrée sur portage rhinopharyngé* ou **Cefotaxime** (IV)

+ **Dexaméthasone** chez l'adulte (contre-indication chez l'enfant et l'immunodéprimé)

- en cas d'allergie aux bêta-lactamines : **Ciprofloxacine** ou **Rifampicine**

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

- CMI Amoxicilline < 0,125 mg/l: **Amoxicilline** ou maintien de la **C3G** (IV)

- CMI Amoxicilline ≥ 0,125 mg/l: **Cefotaxime** ou **Ceftriaxone** (IV)

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

Dexaméthasone : à débiter le plutôt possible et au plus tard dans les 12h après la première dose d'antibiotique, et seulement pendant **4j**

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 séro groupe en cause).
+ Précautions complémentaires de type gouttelettes, levées 24 heures après le début d'une antibiothérapie active sur le portage nasopharyngé.

- Antibioprophylaxie des sujets contacts → *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 de l'entourage → *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 dernier contact avec le cas index.

Selon le séro groupe du cas index (*voir tableau récapitulatif des vaccins à la fin de la fiche*):

- C : vaccin conjugué C
- A, Y ou W : vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W
- B : vaccin Bexsero® non recommandé pour les sujets contacts de cas sporadiques, mais recommandé pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques (épidémie et hyper-endémie)

Rq : Il n'existe pas de vaccin polysidique contre les souches du séro groupe B car le polyside B est peu immunogène et similaire à un antigène présent sur les cellules neurales humaines.

2. Prévention primaire:

- **Recommandations générales** : vaccin monovalent **conjugué C**

Depuis le 01/01/2018, vaccination obligatoire des nourrissons à 5 mois puis rappel à 12 mois.

Schéma à 1 dose possible chez le nourrisson âgé de 12 mois, avec extension systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

- **Recommandations particulières** : vaccin tétravalent **conjugué ACYW** et vaccin contre le **séro groupe B** :

- fragilité particulière (déficit en fraction terminale du complément, asplénie...)
- personnel de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque
- séjour en Afrique sahélienne/sub-saharienne et pèlerinage à la Mecque (vaccin ACYW)

Tableau des vaccins antiméningococciques disponibles

Sérogroupe	Type de vaccin	Nom	Remarques
C	conjugué monovalent	Neisvac® Menjugate®	Recommandés dans le calendrier vaccinal pour les 5 mois - 24 ans (Neisvac®) ou 12 mois-24 ans (Menjugate®) Dès 2 mois autour d'un cas d'IIM
ACYW	conjugué tétravalent	Menveo®	AMM dès l'âge de 2 ans
		Nimenrix®	AMM dès l'âge de 6 semaines
B	Contient: - 3 antigènes protéiques recombinants (non spécifiques d'une souche) - associés à des vésicules de membrane externe	Bexsero®	Utilisé autour d'un cas d'IIM B uniquement dans situations spécifiques Dès 2 mois Couvre environ 80% des souches de séro groupe B circulant en France