

Infections à méningocoques en Suisse: changements épidémiologiques, cliniques et de prophylaxie

Drs STÉPHANE EMONET^{a,b}, RITA BORN^c et Pr JACQUES SCHRENZEL^{b,d}

Rev Med Suisse 2018; 14: 1781-4

Depuis quelques années, l'épidémiologie des infections sévères à méningocoques évolue en Europe et en Suisse. La prévalence des sérogroupes Y et W a augmenté, avec des tableaux cliniques moins classiques qu'auparavant: pneumonies, pharyngites, arthrites. Une souche hypervirulente de *Neisseria meningitidis* du séro-groupe W s'est propagée en Europe et en Suisse, avec un potentiel épidémique non négligeable comme en témoigne son caractère clonal. Dans ce contexte, les recommandations vaccinales pour les groupes à risque ont et vont encore évoluer vers l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués.

Meningococcal infections in Switzerland: changes in epidemiology, clinical manifestations and prophylaxis

In the last decade, the epidemiology of meningococcal infections in Switzerland and Europe has changed. The prevalence of Y and W serogroups augmented, with more atypical clinical manifestations such as pharyngitis, pneumonia and arthritis. A hypervirulent clonal serogroup W strain of Neisseria meningitidis has emerged in Europe and Switzerland, with a noticeable potential for epidemics as evidenced by its clonality. In this context, vaccinal recommendations for risk groups have and will continue to evolve towards the use of novel conjugated vaccines.

INTRODUCTION

La méningite à méningocoques a été décrite dans sa forme épidémique par le Dr Gaspard Vieusseux (1746-1814) à Genève. «La maladie se manifeste, en janvier 1805, dans une famille composée d'une femme et de trois enfants; deux de ces derniers sont atteints et meurent en moins de 24 heures. Quinze jours après, elle se montre dans une famille du voisinage composée du père, de la mère et de cinq enfants. Parmi ces derniers, 4 sont atteints et succombent après 14 à 15 heures de maladie. Enfin un jeune homme, demeurant dans la maison attenante, est frappé, et il meurt dans la nuit, ayant le corps violet. La maladie disparaît au mois de mai, après avoir fait trente-trois victimes. (...) Nous ne doutâmes pas que ce ne fût une fièvre maligne contagieuse, contre laquelle on

devait prendre les plus grandes précautions». ¹ A cette époque où l'on était désarmé contre le méningocoque et témoin d'épidémies meurtrières de ce type, les lobbies «antivaccins» auraient eu bien de la peine à voir le jour! L'antibioprophylaxie postexposition et la vaccination des groupes à risque a eu raison des vellétés épidémiques du méningocoque en Europe. L'arrivée des antibiotiques a fait chuter la mortalité des maladies invasives à méningocoques (MIM) de 70-90% à 10-15%, avec cependant un taux de séquelles compris entre 10-20% chez les survivants. ² Afin de soutenir les recommandations de vaccination, la surveillance épidémiologique et microbiologique de ce pathogène est en place dans toute l'Europe, représentée en Suisse par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et le Centre national des méningocoques (CNM). Depuis 2010, on remarque un changement notable dans l'épidémiologie et les manifestations cliniques des MIM motivant une adaptation des recommandations de vaccination. Le but de cet article est de décrire ces changements qui influencent déjà nos pratiques.

MICROBIOLOGIE ET ÉPIDÉMOLOGIE

Neisseria meningitidis est une bactérie aérobie qui se présente sous forme de coques Gram négatif en grains de café. Son principal facteur de virulence est sa capsule polysaccharidique qui détermine également son séro-groupe, dont les plus courants sont A, B, C, W et Y. En dehors de toute épidémie, environ 4-16% de la population sont porteurs de ce germe au niveau pharyngé. ²⁻⁴ L'interaction entre portage et maladie invasive est encore mal comprise, mais il semblerait que le germe puisse évoluer durant la colonisation pharyngée avec une émergence accidentelle de souches variantes et virulentes. ⁵ Par ailleurs, une angine précède régulièrement les MIM, et l'on pense qu'une infection virale favoriserait l'invasion locale puis systémique par le méningocoque. Ce dernier peut également être l'unique agent étiologique de la pharyngite. ⁶⁻⁹ Enfin, les facteurs de l'hôte ont bien entendu une grande importance dans l'apparition et la sévérité de la maladie. Le **tableau 1** décrit les facteurs de risque pour développer une MIM.

Traditionnellement en Suisse sévissent les sérogroupes B et C. Ce dernier a été à l'origine d'une épidémie en Gruyère au début des années 2000, motivant l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque de séro-groupe C, ¹⁰ avec un retour aux incidences habituelles de ce pathogène trois ans plus tard. ¹¹ Après quelques années de cette stratégie de vaccination, l'incidence d'autres sérogroupes a augmenté, jusqu'à dépasser celle du séro-groupe C (**figure 1**). Une excellente

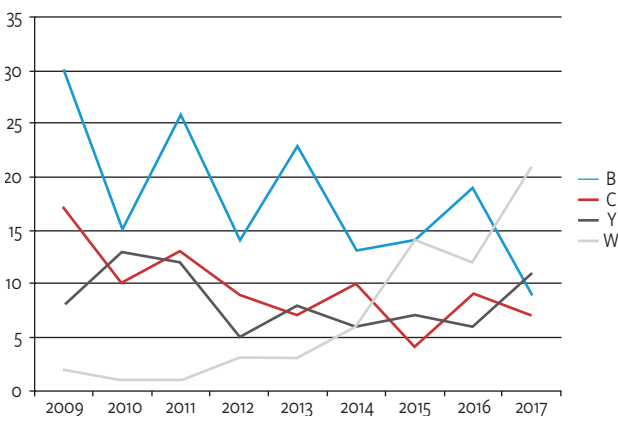
^aService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, Av. du Grand-Champsec 86, 1950 Sion, ^bCentre national des méningocoques, HUG, 1211 Genève 14, ^cDivision des maladies transmissibles, Office fédéral de la santé publique, Schwarzenburgstrasse 153, 3097 Liebefeld,

^dLaboratoire de bactériologie, HUG, 1211 Genève 14
stephane.emonet@hopitalvs.ch | rita.born@bag.admin.ch
jacques.schrenzel@hcuge.ch

TABLEAU 1		Groupes à risque de maladie invasive à méningocoque (MIM)
Facteurs de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> • Asplénie • Déficits en facteurs du complément • Traitement par éculizumab (anti-C5) • Déficits en protéine S ou C • Déficits en lectine 	
Facteurs d'exposition	<ul style="list-style-type: none"> • Personnel de laboratoire de bactériologie • Voyageurs dans zone endémique (ceinture de la méningite en Afrique, pèlerinage du Hajj...) • Recrues • Contacts d'un cas de MIM 	

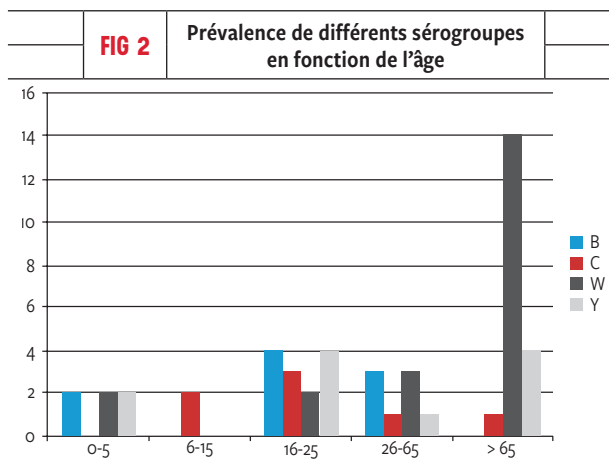
FIG 1 Evolution des sérogroupes impliqués dans des maladies invasives à méningocoques

Evolution des sérogroupes des souches de *N. meningitidis* impliqués dans des maladies invasives à méningocoques (MIM) et analysés par le Centre national suisse des méningocoques (www.meningo.ch). Les sérogroupes Y et surtout W deviennent bien plus fréquents.



description de l'évolution de l'épidémiologie des MIM entre 2007 et 2016 est disponible dans le bulletin de l'OFSP du 29 janvier 2018 (www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/publikationen/bag-bulletin.html).¹²

L'augmentation d'incidences des sérogroupes Y en 2010-2011 et W durant ces 4 dernières années a quelque peu modifié notre appréhension des infections à méningocoques, puisqu'elle s'est accompagnée d'un changement de clinique, avec davantage de présentations atypiques (tout particulièrement respiratoires),¹³⁻¹⁵ et plus de cas survenant dans une tranche de la population jusqu'alors épargnée (> 65 ans) (figure 2). L'importance de ces sérogroupes est très certainement sous-estimée, puisque ne sont déclarées et répertoriées que les MIM, dont la définition se limite aux matériels normalement stériles comme le sang, le LCR et le liquide synovial. Ainsi donc, le potentiel épidémique des atteintes respiratoires à méningocoques des sérogroupes Y ou W n'est ni connu ni investigué à l'heure actuelle. Pourtant, de nombreux experts préconisent de considérer les atteintes respiratoires à méningocoques comme des maladies invasives, et d'appliquer les mesures de prophylaxie postexposition de la même manière que lors de méningites.² Cette attitude est cohérente, à condition bien entendu que l'on se trouve devant une souche encapsulée d'un séro-groupe «classique» (ABCWY), retrouvée



(Source: Centre national des méningocoques (www.meningo.ch)).

comme seul agent pathogène d'un prélèvement respiratoire, et en présence d'une pneumonie bien établie.

En Suisse, les souches de méningocoques impliqués dans des infections invasives en 2017 sont sensibles à tous les antibiotiques classiquement testés, sauf la pénicilline (50% S, 27% I et 23% R) et les macrolides (96% S).

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES

N. meningitidis peut être à l'origine de divers tableaux cliniques, avec des évolutions diamétralement opposées, qui dépendent à la fois du type de souche et des particularités de l'hôte. Le tableau 2 répertorie les diverses atteintes cliniques des méningocoques et leur fréquence relative.

Le tableau de *purpura fulminans*, plus fréquent avec la souche hypervirulente W, est en partie expliqué par sa capacité à libérer des morceaux de sa paroi externe contenant l'endotoxine.¹⁶

Alors que nous sommes prompts à suspecter le méningocoque lors de méningite ou de *purpura fulminans*, nous ne pensons pas à l'évoquer face à un patient fébrile depuis deux mois, avec quelques taches sur la peau et des arthralgies. On pensera alors avec raison à une maladie de Still. Pourtant, les hémocultures sont indispensables dans l'investigation de ce genre de tableau clinique, puisqu'elles permettent de diagnostiquer une endocardite subaiguë ou une méningococcémie chronique pour laquelle l'utilisation de stéroïdes serait catastrophique.¹⁷ Comment un germe aussi virulent peut-il causer une bactériémie chronique? Comme toujours il s'agit d'une interaction entre la bactérie et son hôte. Concernant la bactérie, il existe une mutation bien décrite dans la structure du lipide A (lpxL1) rendant ces souches beaucoup moins immunogènes.¹⁸ S'agissant de l'hôte, il semble qu'un déficit en C6-C7 favorise des tableaux plus «chroniques» de cette infection.¹⁹

La pneumonie est une manifestation fréquente (> 20%) des infections à méningocoques des groupes Y et W.²⁰ Cette infection est définie par la présence d'une clinique et d'une radiologie claires de pneumonie aiguë sans autre pathogène mis en évidence qu'un méningocoque encapsulé, dans le sang ou

TABLEAU 2

Diverses manifestations cliniques possibles lors d'infection à méningocoques

Fréquences relatives lors d'infection à méningocoques: ^aclassique, ^bfréquent, ^coccasionnel.

Manifestations cliniques	Sérogroupe, fréquence relative ^{a,b,c}
Méningite	Tous ^a
Méningococcémie isolée	Tous ^b , W ^a
Pneumonie (pharyngite)	Tous ^c , Y/W ^b
<i>Purpura fulminans</i>	Tous ^c , W hypervirulent ^b
Arthrite purulente	Tous ^c , Y/W ^b
Gastroentérite	W ^c
Urétrite (épidémies récentes homosexuels)	C/W ^c , aussi non groupable, tous ST-11
Myocardite	Tous, rare
Méningococcémie chronique	B/C, rare
Cellulites, fasciite nécrosante	Y/W, rare

(mais le diagnostic est alors seulement probable) dans les prélèvements respiratoires ou pleuraux.^{13,14} Le tableau clinique ne diffère pas des pneumonies bactériennes communautaires d'autres étiologies. La pneumonie à méningocoques est une maladie grave, puisqu'elle est accompagnée d'une méningococcémie dans environ un quart des cas et grevée d'une mortalité similaire à celle de la méningite (environ 16%).²

NEISSERIA MENINGITIDIS W HYPERVIRULENT

Le suivi simple des sérogroupes ne permet pas d'identifier correctement une souche clonale épidémique, puisque différentes souches peuvent être du même sérogroupe. Ajouter à ceci qu'une même souche peut changer (*switcher*) de capsule et passer d'un sérogroupe à un autre,²¹ et l'intérêt d'une description plus détaillée des souches deviennent évidents. C'est pourquoi, les centres nationaux européens effectuent la typisation des souches invasives par Multilocus Sequence Typing (MLST). Cette méthode moléculaire permet d'identifier des souches similaires en les regroupant en complexe clonal (CC) ou «sequence type» (ST). Le **tableau 3** indique les ST les plus fréquemment retrouvées en Suisse en 2017 (données CNM) et les sérogroupes auxquels elles sont liées.

Depuis 2009, un méningocoque du sérogroupe W (ST-11) s'est répandu dans le Royaume-Uni puis dans le reste de l'Europe. Cette souche est décrite comme clonale (finetype porA 5,2: FetA 1-1:ST-11) et hypervirulente, à l'origine de tableaux sévères parfois fulminants (50% des cas: septicémie), mais aussi de présentations atypiques (pneumonie, arthrite, épiglottite, symptômes gastro-intestinaux).^{22,23} Initialement, on pensait qu'il s'agissait de la souche du Hajj décrite en 2000, mais l'analyse plus poussée par séquençage du génome complet a démontré qu'elle provenait d'une origine différente.²⁴ Il s'agit en fait d'un ancien sérogroupe C qui a changé sa capsule vers W.²¹ On peut même se demander si cette souche n'a pas été «sélectionnée» par la large vaccination contre le sérogroupe C dans toute l'Europe ces dernières années. La Suisse est l'un des pays les plus touchés en Europe par cette souche

TABLEAU 3

Epidémiologie des infections invasives à méningocoques en Suisse en 2017

Différentes souches (définies ici par leur «sequence type») ont été impliquées dans l'épidémiologie des infections invasives à méningocoques en Suisse en 2017 (Source: CNM). Une souche peut changer de capsule, tout en gardant son identité génétique (et donc son sequence type).
* typisé par MLST (Multilocus Sequence Typing).

Sérogroupes	Sequence type (ST)*
B	7 différents ST
C	ST-11 (71%), 1 ST3327, 1 ND
W	ST-11 (100%), souche clonale
Y	ST-23 (55%), 4 autres ST

hypervirulente, avec déjà quelques cas d'infections fulminantes, mais surtout d'infections respiratoires (pneumonies). Ces dernières sont pourtant nettement sous-estimées dans nos statistiques qui ne tiennent compte que des souches invasives.

PRÉVENTION: VACCINATION ET PROPHYLAXIE POSTEXPOSITION

Parallèlement aux changements épidémiologiques décrits ci-dessus, de nouveaux vaccins contre les méningocoques sont arrivés sur le marché européen. Un vaccin quadrivalent composé d'oligosides des capsules de ACWY conjugués à une protéine de *Corynebacterium diphtheriae* induisant une bonne réponse immunitaire, est disponible depuis quelques années en Suisse (Menveo). Le développement d'un vaccin efficace contre le sérogroupe B s'est révélé plus compliqué, puisque l'acide sialique de la capsule du sérogroupe B est également présent chez l'homme et n'induit donc (heureusement!) pas d'immunité. Le Bexsero, le nouveau vaccin efficace contre le méningocoque du sérogroupe B, est le premier vaccin développé par «reverse vaccinology» (séquençage complet du génome, expression de ses protéines et choix des protéines les plus immunogènes/bactéricides sur modèle animal). Il est composé de protéines recombinantes, présentes dans la paroi de tous les méningocoques: NHBA (*Neisserial heparin binding antigen*), NadA (*Neisseria adhesin A*) et fHbp (*factor H binding protein*).

Suite à l'augmentation des cas de MIM dus à la souche clonale ST-11 de méningocoque W, le Royaume-Uni a modifié dès 2015 son programme national de vaccination des enfants en introduisant le Bexsero (2, 4 et 12 mois) et le Menveo (9 ans) en plus de la vaccination habituelle contre le méningocoque du groupe C. Ils ont pu démontrer que le Bexsero avait, logiquement, une efficacité croisée sur d'autres sérogroupes que le B, y compris la nouvelle souche hypervirulente W.²⁵ Plusieurs pays européens ont alors modifié leur schéma de vaccination en raison de l'augmentation d'incidences de la souche hypervirulente de méningocoque W et certains experts rêvent déjà d'un contrôle total des infections à méningocoques.^{26,27}

Le plan de vaccination suisse, mis à jour en mars 2018,²⁸ recommande uniquement la vaccination complémentaire contre le méningocoque du sérogroupe C à un an et à l'adolescence, ainsi que pour les recrues. La vaccination par Menveo y est recommandée pour les personnes à risque accru de

MIM, le personnel des laboratoires de bactériologie, les voyageurs dans des zones d'endémie et les contacts d'un cas de MIM de sérotype A, C, W ou Y. Le Bexsero n'est ni disponible ni recommandé en Suisse pour l'instant. Nos autorités travaillent cependant déjà sur de nouvelles recommandations qui devraient être disponibles d'ici la fin de l'année 2018.

La chimioprophylaxie postexposition des contacts proches de patients infectés par des souches encapsulées de méningocoques est recommandée tant aux Etats-Unis qu'en Europe et en Suisse, sur la base d'une évidence limitée par le petit nombre de cas secondaires.^{3,29} Elle est basée sur l'utilisation de ciprofloxacine ou de rifampicine (si < 15 ans ou allergie aux quinolones) dans les 48 heures (jusqu'à 10 jours) après l'exposition. Le méningocoque reste parfaitement sensible à ces deux substances en Suisse, malgré quelques cas décrits de résistance, y compris chez nos proches voisins.^{30,31} Leur utilisation devrait être limitée strictement aux indications reconnues: en particulier les personnes vivant sous le même toit (risque relatif = 1200 à 2000).¹⁰ Seul le personnel médical impliqué dans une intubation ou une réanimation avec exposition claire et sans masque devrait recevoir une chimioprophylaxie, en raison du très faible taux d'attaque lors d'autres types d'exposition (0,8/100000 personnel soignant).³²

CONCLUSION

L'épidémiologie et la clinique des infections à méningocoques ont évolué ces dernières années en Europe et en Suisse.

L'émergence d'une souche clonale hypervirulente du sérotype W est inquiétante, ceci d'autant plus que son impact est probablement sous-estimé par notre système de déclaration. Toutefois, malgré ces nouvelles souches, l'incidence globale des maladies invasives à méningocoques en Suisse reste globalement faible, en constante diminution depuis l'épidémie due au sérotype C en 2000.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les méningocoques ne causent pas uniquement des méningites. Il faut aussi les évoquer, *après avoir écarté des causes beaucoup plus fréquentes*, lors de pneumonies, arthrites et fièvre sans piste
- Suite aux changements épidémiologiques récents, les recommandations de vaccination pour les personnes à risque d'infection invasive à méningocoque ont été modifiées: un vaccin quadrivalent conjugué (Menveo®) doit être utilisé, y compris pour les rappels
- En dehors des groupes à risque les recommandations de vaccination contre le sérotype C n'ont pas changé: première dose à un an puis à l'adolescence, ainsi qu'à l'école de recrues. Toutefois, ces recommandations sont en cours de révision et vont encore évoluer
- L'adage affirmant qu'il n'y a pas d'infection à méningocoque après 50 ans n'est plus valable

1 Vieusseux. Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. Journal de Médecine de Corvisart.

2 Vossen M, Mitteregger D, Steininger C. Meningococcal pneumonia. Vaccine 2016;34:4364-70.

3 Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD004785.

4 van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA, et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults: a cross-sectional and longitudinal cohort study. Clin Microbiol Infect 2017;23:573 e1-7.

5 Klughammer J, Dittrich M, Blom J, et al. Comparative genome sequencing reveals within-host genetic changes in *Neisseria meningitidis* during invasive disease. PLoS One 2017;12:e0169892.

6 Allen LN. Mild meningococcaemia, pyrexia protocols and a problematic public health response. BMJ Case Rep 2014;2014.

7 Domingo P, Barquet N, Cayla JA. Sore throat, antibiotics, and progression to meningococcal disease. Lancet 1995;345:460.

8 Mattila PS, Carlson P. Pharyngolaryngitis caused by *Neisseria meningitidis*. Scand J Infect Dis 1998;30:198-200.

9 Pether JV, Scott RJ, Hancock P. Do meningococci cause sore throats? Lancet 1994;344:1636.

10 Office fédéral de la santé publique. Prévention des infections invasives à méningocoques. Bull OFSP

2001;46:893-901.

11 Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les méningocoques du sérotype C. Directives et recommandations de l'OFSP, Mai 2006.

12 **Office fédéral de la santé publique. Maladies invasives à méningocoques 2007-2016. Bull OFSP 2018;5:12-19.

13 Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, De Groote MA, Baddour LM. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. Clin Infect Dis 2000;30:87-94.

14 Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. Clin Infect Dis 2003;37:1639-42.

15 Apicella MA. Extrameningeal complications of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection. Clin Infect Dis 2004;38:1638-9.

16 Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. J Exp Med 1973;138:1156-67.

17 Wenzel M, Jakob L, Wieser A, et al. Corticosteroid-induced meningococcal meningitis in a patient with chronic meningococemia. JAMA Dermatol 2014;150:752-5.

18 Persa OD, Jazmati N, Robinson N, et al. A pregnant woman with chronic meningococcaemia from *Neisseria meningitidis* with *lpxL1*-mutations. Lancet 2014;384:1900.

19 Clough JD, Clough ML, Weinstein A,

et al. Familial late complement component (C6, C7) deficiency with chronic meningococemia. Arch Int Med 1980;140:929-33.

20 Sall O, Stenmark B, Glimaker M, et al. Clinical presentation of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 1995 to 2012. Epidemiol Infect 2017;145:2137-43.

21 Mustapha MM, Marsh JW, Krauland MG, et al. Genomic investigation reveals highly conserved, mosaic, recombination events associated with capsular switching among invasive *Neisseria meningitidis* serogroup W sequence type (ST)-11 strains. Gen Biol Evol 2016;8:2065-75.

22 Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. Clin Infect Dis 2015;60:578-85.

23 Campbell H, Parikh SR, Borrow R, et al. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. Euro Surv 2016;21.

24 *Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. Vaccine 2016;34:1515-23.

25 Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent

Neisseria meningitidis W strain, England. Emerg Infect Dis 2016;22:309-11.

26 Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, et al. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. Euro Surv 2018;23.

27 Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? Clin Microbiol Infect 2016;22(Suppl. 5):S103-12.

28 Office fédéral de la santé publique. Plan de vaccination suisse 2018. Accessible par internet: www.bag.admin.ch/plandevaccination

29 *Telisinger L, Waite TD, Gobin M, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. Clin Infect Dis 2015;60:578-85.

30 Vaccia P, Fazio C, Neri A, et al. *Neisseria meningitidis* antimicrobial resistance in Italy, 2006-2016. Antimicrob Agents Chemother 2018; epub ahead of print.

31 Wu HM, Harcourt BH, Hatcher CP, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. N Engl J Med 2009;360:886-92.

32 Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. Lancet 2000;356:1654-5.

* à lire

** à lire absolument