



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



UNIVERSITÉ DE NANTES

Physiopathologie des infections à méningocoques

Master Sciences du médicament

UE Microbiologie-Pathologies

9 février 2023

- Dr Eve Tessier PHC
- Service de Bactériologie et des contrôles microbiologiques
- CHU de Nantes
- eve.tessier@chu-nantes.fr

Neisseria meningitidis

- Diplocoque Gram – « en grain de café »
- Aérobie strict
- Oxydase et catalase +
- Capsulé
- Adapté à l'homme, commensal des muqueuses / rhinopharynx (portage asymptomatique)

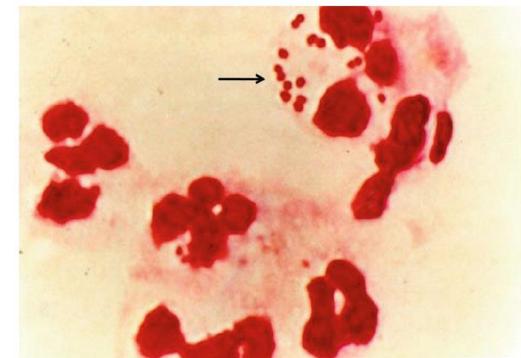
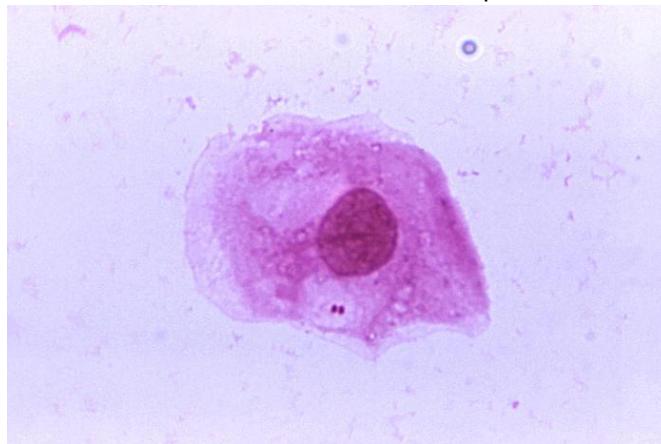


Fig. 2.
Intracellular gram-negative diplococci and leukocytes in the CSF from a patient with meningoococcal meningitis. The arrow denotes diplococci in proximity and within leukocytes. (Copyright© 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved).

Rouphael et al, *Methods Mol Biol.* 2012



Transmission

Bactérie strictement humaine → réservoir = Homme
5 à 15 % de porteurs sains.

Transmission : par contact direct (courte distance, < 1 m)
Aérienne, gouttelettes de Pflügge (salive)
Associé à des expositions proches et répétées

Pas de méningocoque dans l'environnement

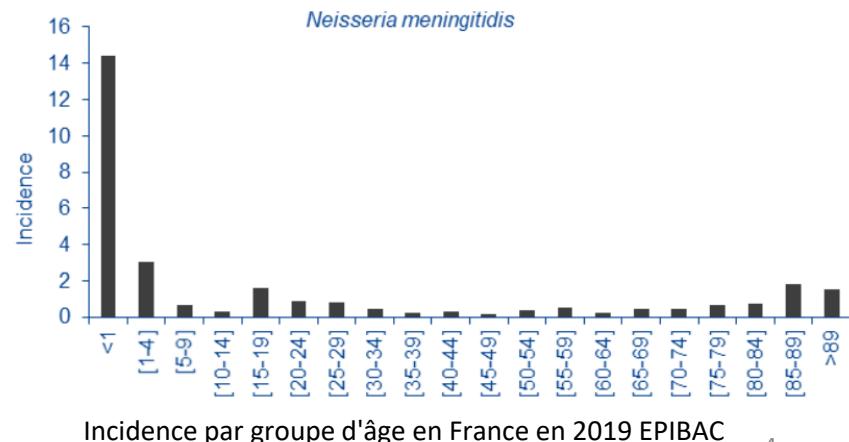
Maladie à déclaration obligatoire à l'ARS

Clinique : IIM

- Méningite
- *Purpura fulminans*
- Choc septique d'apparition brutale, d'évolution rapide, très sévère.
- Mortalité des infections invasives : 10-15 %, (40% en cas de *purpura fulminans*)
- 20% des survivants gardent des séquelles définitives.
- Sujets jeunes (2/3 <5 ans, souvent <25 ans)



Recognition and Management of Acute Purpura Fulminans: A Case Report of a Complication of *Neisseria meningitidis* Bacteremia Monitoring



Clinique : IIM

- Autres présentations :
 - arthrites septiques
 - Infections pulmonaires
 - infections oculaires (chambre antérieure)
 - péricardites
 - infection du liquide pleural
 - infection du liquide péritonéal ...

Epidémiologie

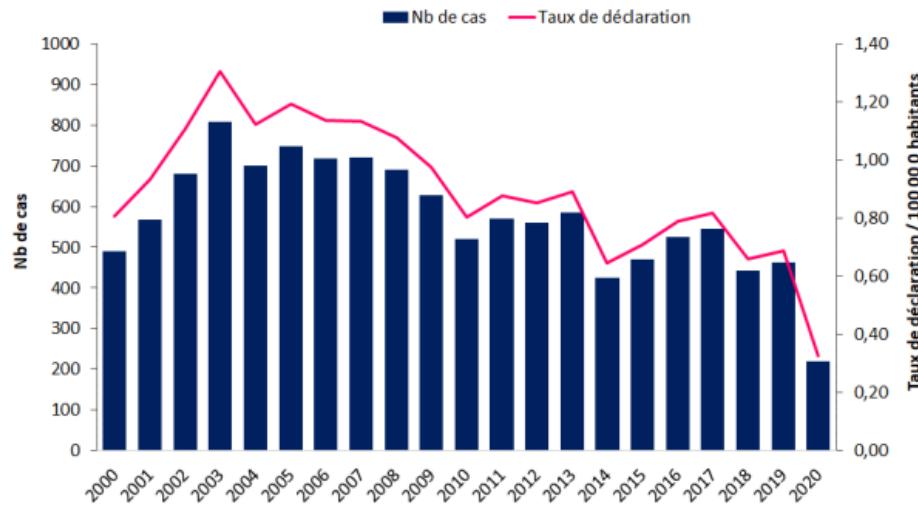


Figure 1 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 2000-2020

Infections invasives à méningocoque (IIM) :
Augmentation en période hivernale

En 2019 en France :
529 infections invasives
dont 300 méningites.

En 2021 en France :
141 infections invasives
dont 78 méningites.

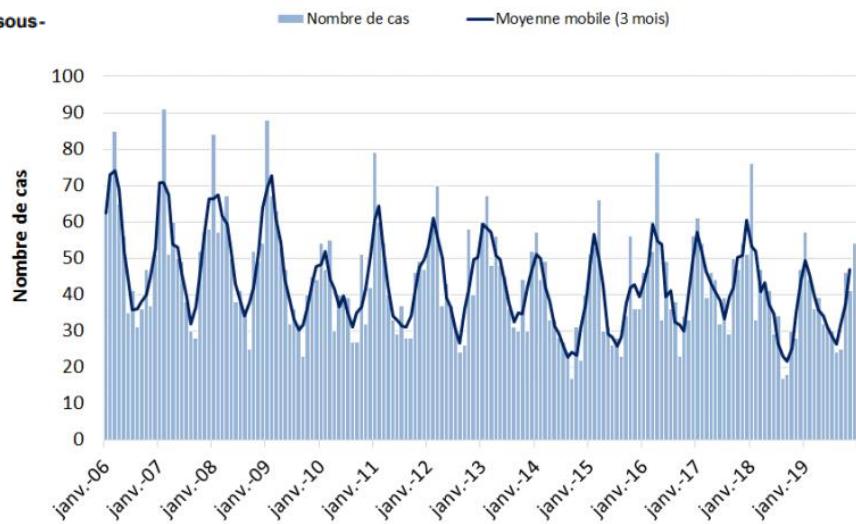


Figure 2 : Évolution mensuelle des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque, France, 2006-2019

Epidémiologie : impact du confinement

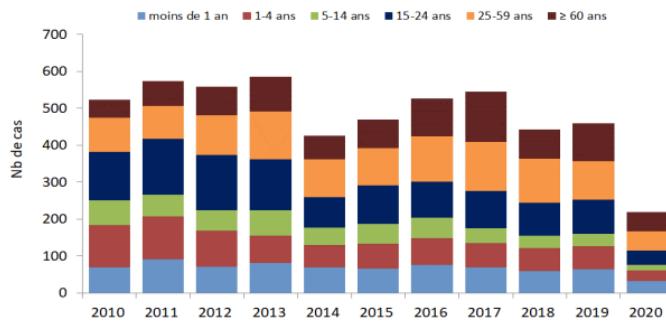


Figure 4 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2010-2020

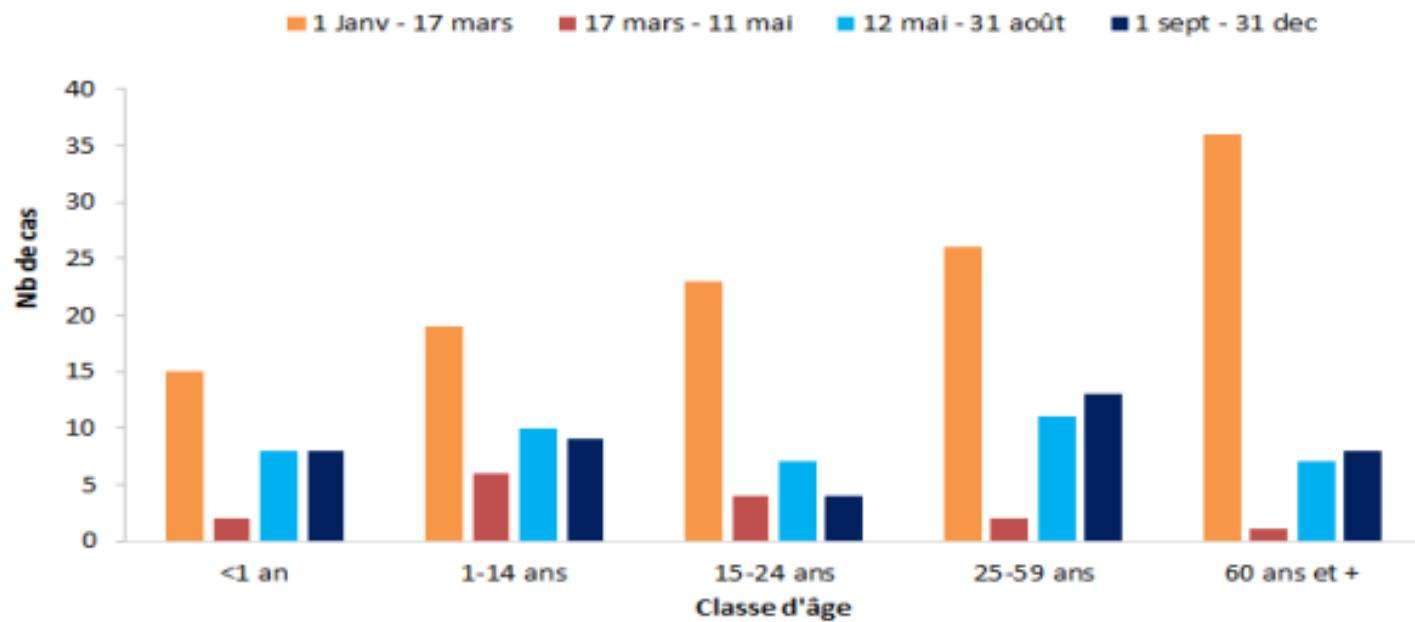
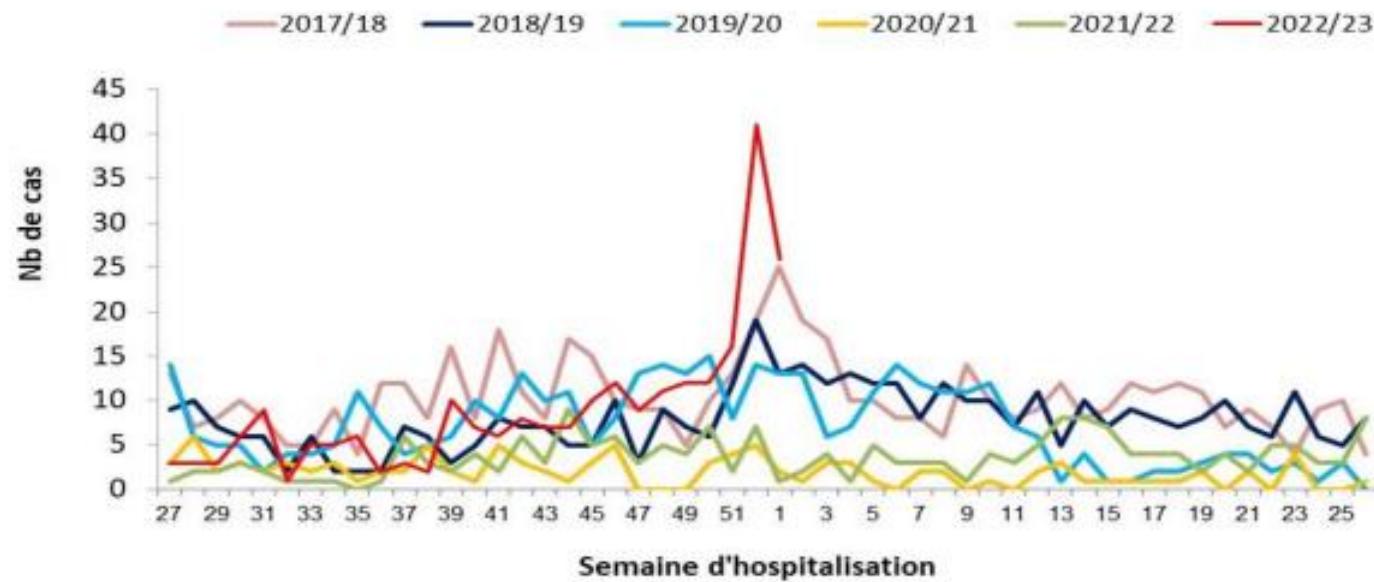


Figure 5 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2020

Epidémiologie : impact du port du masque

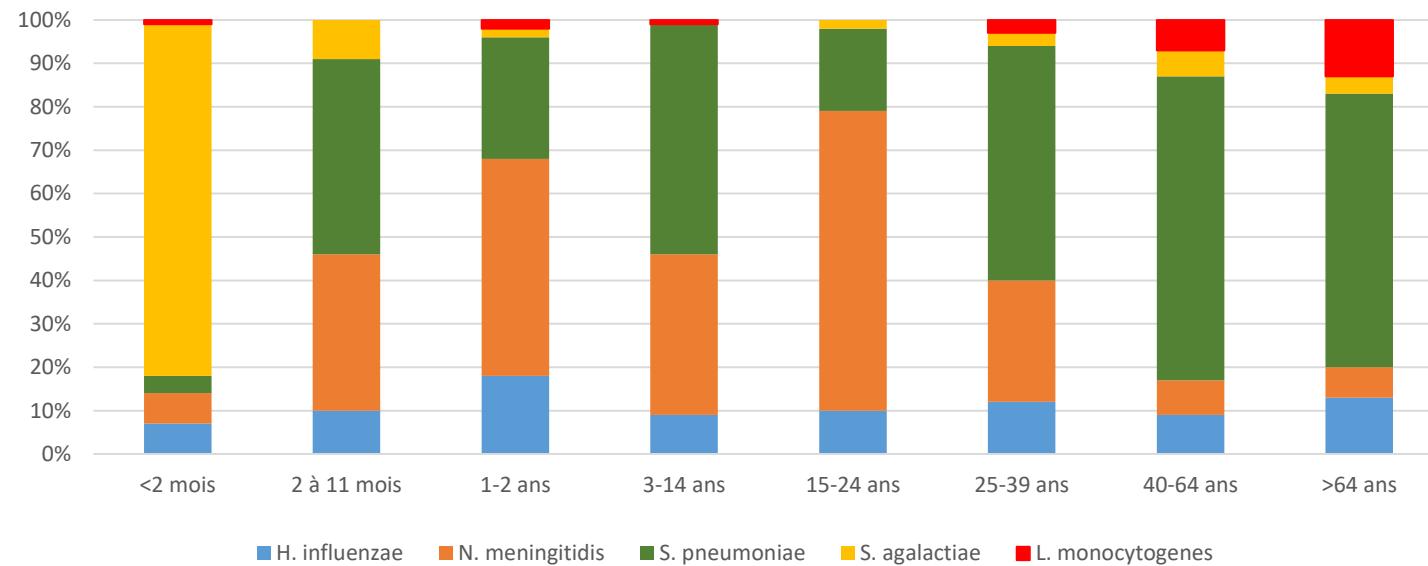
Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par semaine et par saison

Décembre 2022 : données non consolidées



Méningites bactériennes : étiologie en fonction de l'âge

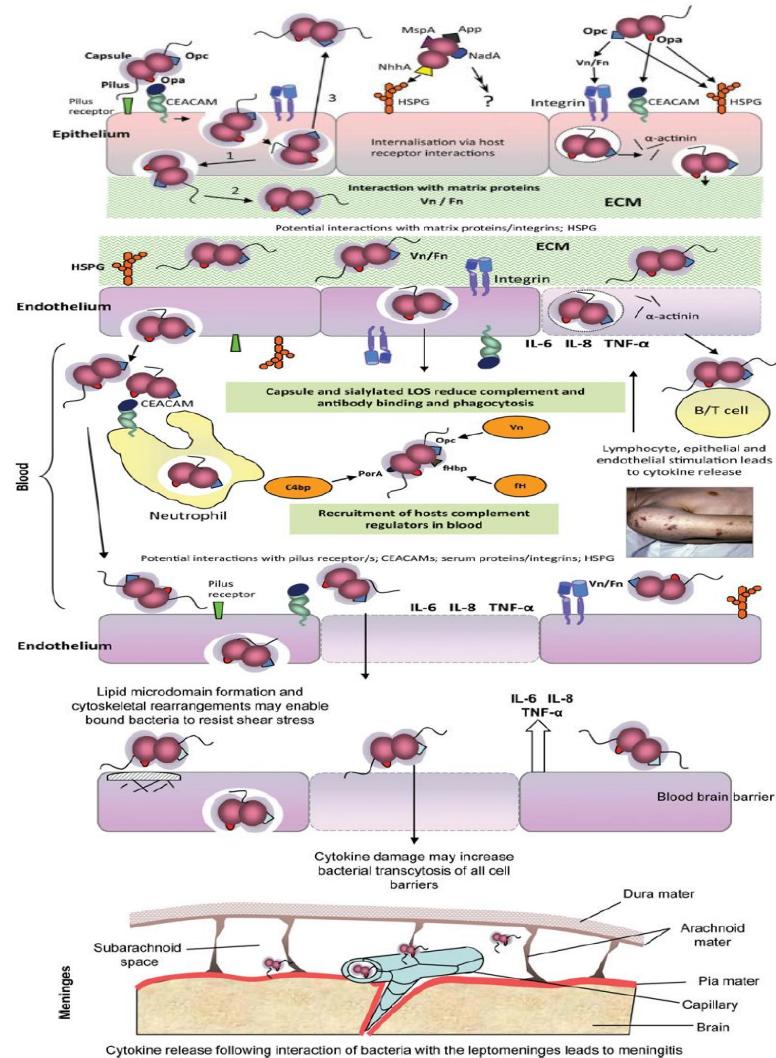
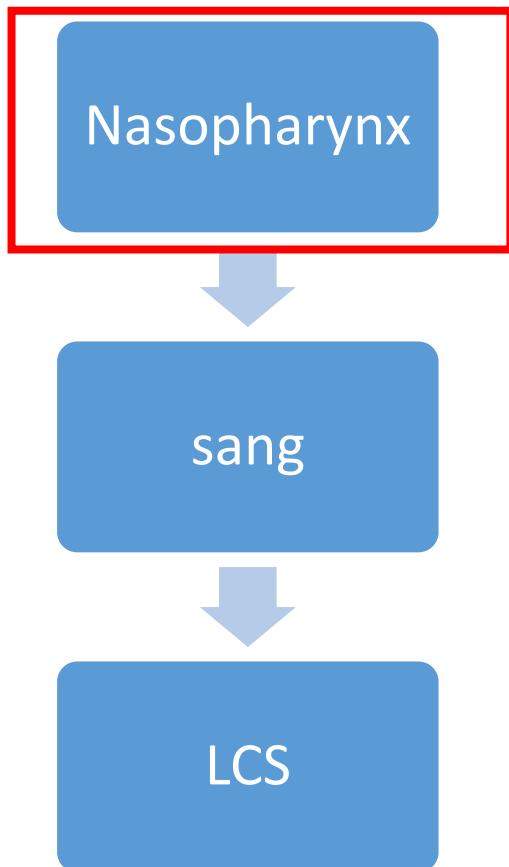
Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge, Epibac, France métropolitaine 2019.



Traitement/prophylaxie

- Traitement : C3G (cefotaxime, ceftriaxone) pas souches de sensibilité diminuée, pas de beta lactamase.
- Prophylaxie : rifampicine pour les sujets contacts
- Vaccins
- Inutile :
 - désinfection des locaux ayant abrité le malade (méningocoque très fragile, ne survit pas dans le milieu extérieur)
 - fermeture d'établissement
 - dépistage systématiques des gorges....

Etapes menant aux IIM



IIM : infections invasives à méningocoque

- Facteurs liés à la souche
 - Résistance aux défenses immunitaires
 - Survie
 - Adhérence
- Facteurs liés à l'hôte
 - Inné:
 - Déficits immunitaires
 - Age
 - Acquis :
 - Altération des barrières
 - Altération de la réponse immunitaire
 - Vaccination

Colonisation du naso-pharynx

- Portage asymptomatique au niveau ORL : environ 10% de la population.
- Bactérie particulièrement bien adaptée à son hôte
- Origine de la transmission : gouttelettes ou contact avec fluides contaminés
- Croit sur les cellules épithéliales produisant le mucus
- Environnement poly microbien (microbiote)

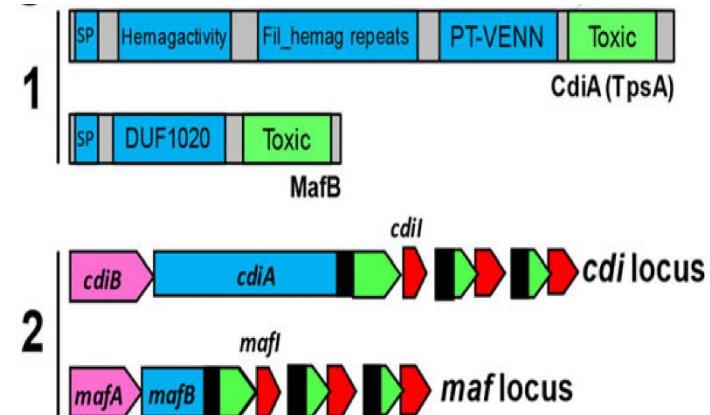
Adaptation de *N. meningitidis* au nasopharynx

- Système de capture du fer (faibles concentrations en fer du mucus)
- Utilisation de plusieurs sources de carbone :
 - Glucose
 - pyruvate
 - lactates (retrouvé dans le mucus lors d'états inflammatoires locaux)
- Toxines polymorphes : lutte contre le microbiote local
- Prophage MDA φ :augmente le taux de colonisation.
- Production d'IgA protéases
- Pompe d'efflux MtrCDE : efflux des peptides antimicrobiens.

Toxines polymorphiques

- Toxines sécrétées impliquées dans la compétition entre bactéries.

- Domaine N terminal conservé, domaine C terminal portant l'activité toxique, plusieurs terminaisons possibles : C terminal cassettes (CT-cassettes) → variations antigéniques d'une souche à une autre.
- Protéine immunitaire protectrice : protège de l'auto intoxication et des toxines produites par d'autres bactéries, gène associé à la partie toxinique.
- Deux familles : codées par les loci *maf* et *tps* codant pour les toxines MafB et CdiA (TpsA)
- Capacité à coopérer ou à être en compétition entre elles en fonction des CT-cassettes.

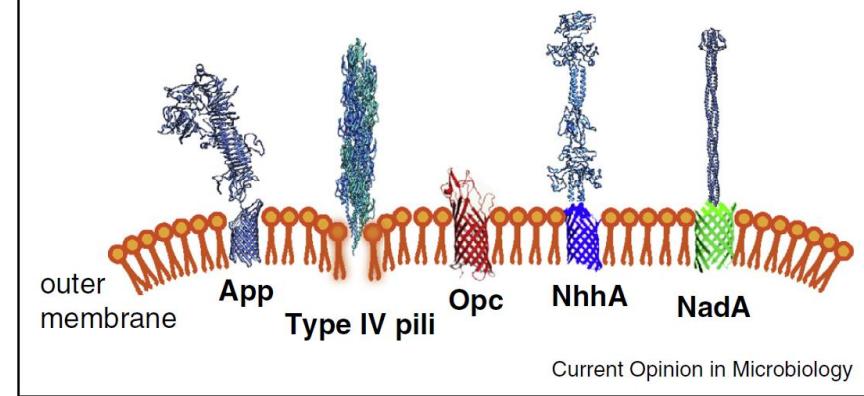


Coureuil et al. 2019

MDA φ

- Elément mobile : transmission horizontale par transduction (phage)
- Associé aux infections invasives: MDA : Meningococcal Disease Associated island, 8kb
- Augmente la biomasse de méningocoque et donc augmente les probabilité d'un passage de la barrière de l'épithélium.

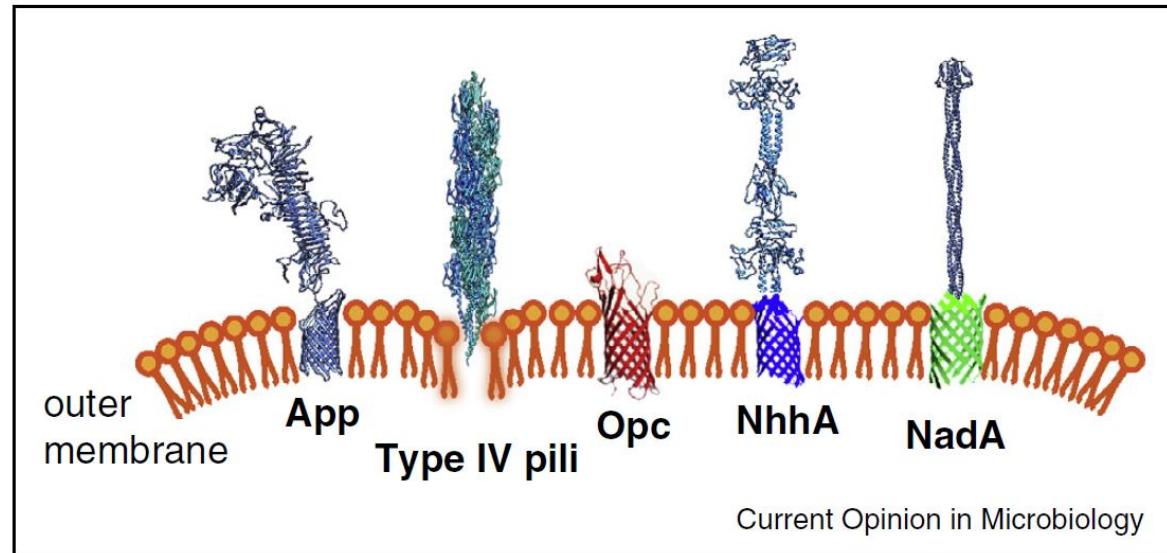
Adhésines



Current Opinion in Microbiology

- Adhésines majeures :
- Pilus de type 4
 - Extension et rétractation rapide, sous unité de piline assemblées en structure hélicoïdale.
 - Première interaction avec les cellules épithéliales du nasopharynx
 - Egalement adhérence aux cellules endothéliales et érythrocytes
 - Récepteur cellulaire = CD46
- Opa Opc : Opacity proteins :
 - Opa : retrouvé chez méningocoque et gonocoque, plusieurs gènes, variations antigéniques.
 - Opc : uniquement méningocoque, un seul gène
 - Récepteur cellulaire de Opa = CEACAM : augmente lors d'inflammations
 - Récepteur cellulaire de Opc = CD66

Adhésines



Schematic illustration of *Neisseria meningitidis* outer membrane proteins involved in colonization. App (adhesion and penetration protein); Type IV pili; Opc (opacity protein C); NhhA (*Neisseria hia/hsf* homologue); NadA (*Neisseria* adhesin A).

- Adhésines mineures :

- NadA : Neisserial Adhesin A : 30% des isolats pathogènes, 5% des isolats commensaux.
 - Système de répression nadR, levé en situation d'infection
- NhhA (*Neisseria hia* homologue A), App (adhesion and penetration protein), and MspA (meningococcal serine protease A)

Composant du vaccin
Bexsero® ou 4CMenB

Adhésines

D.J. Hill and others

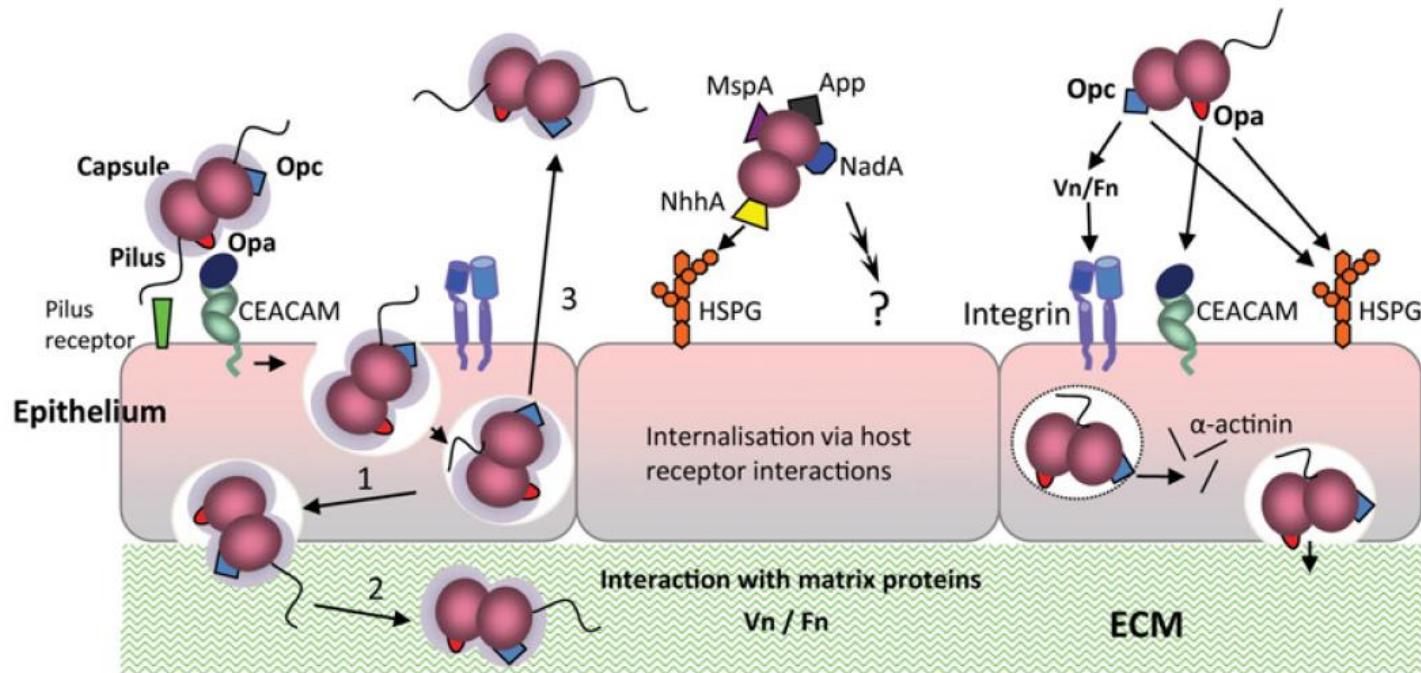


Figure 4 Schematic overview of meningococcal interactions at the epithelial barrier of the nasopharynx and the mode of barrier penetration

Changement d'expression des gènes lors de l'adhésion

Phénomène ON/OFF :

Rétraction des pili et diminution de la capsule

Augmentation des protéines d'adhésion contact.

Adhésion intime

Internalisation

Meningococcal gene expression during adhesion to epithelial cells 1561

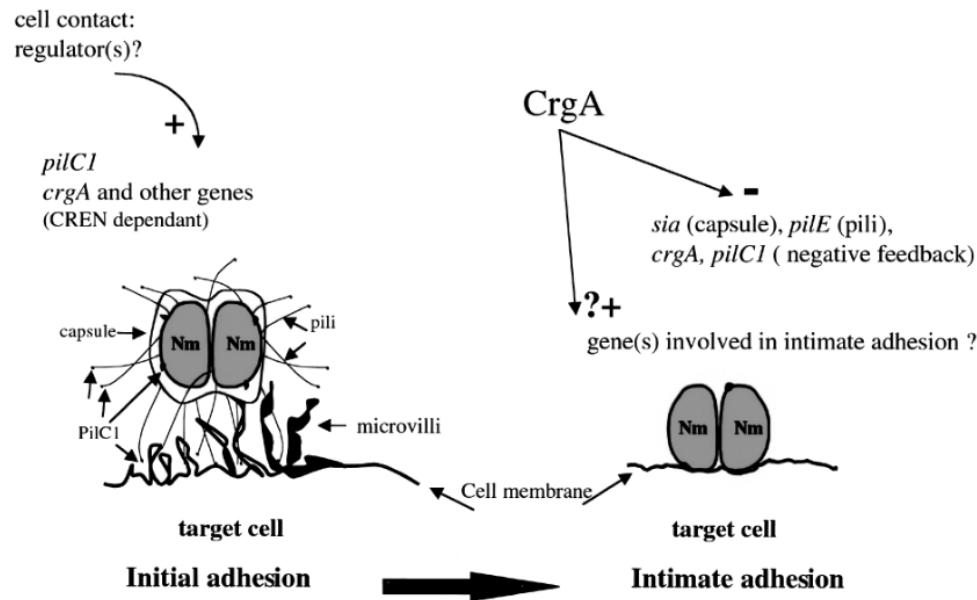
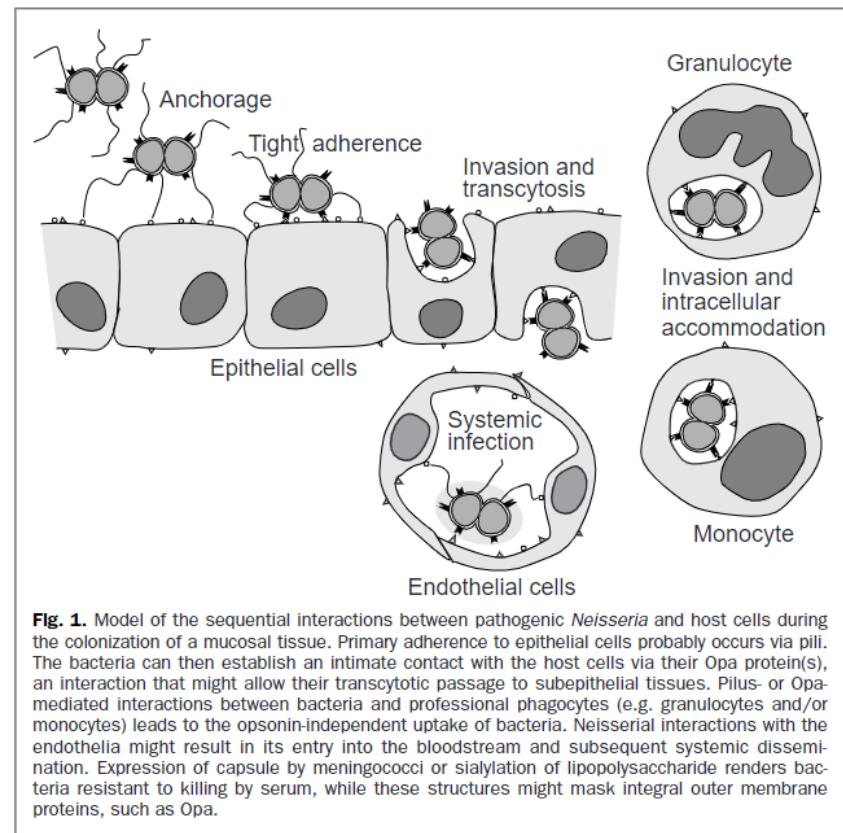


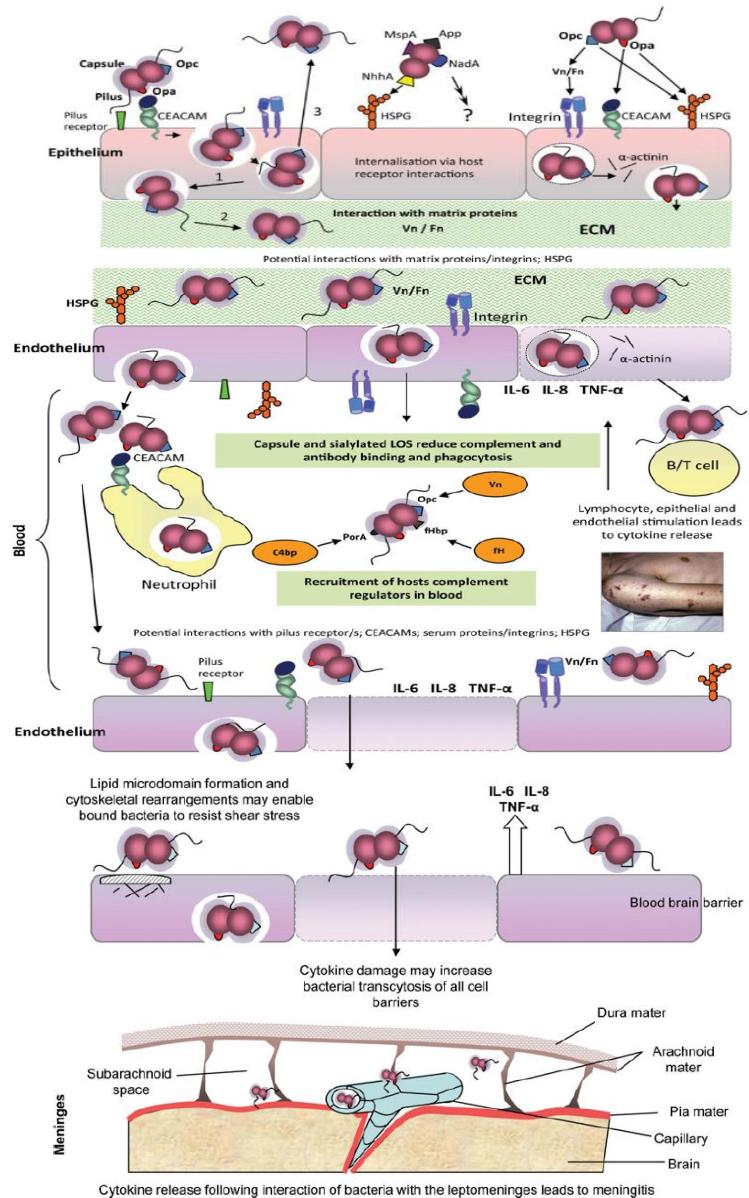
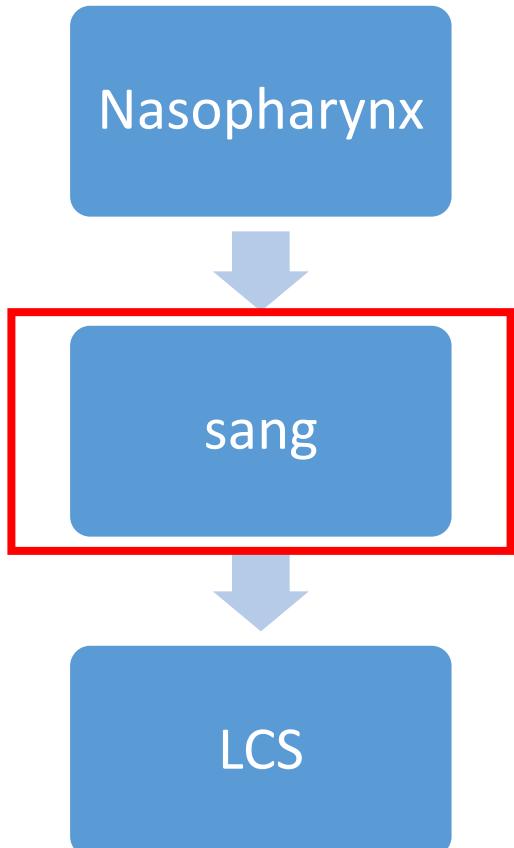
Fig. 5. A proposed model for the mechanism of action of CrgA in modulating gene expression during Nm-cell interaction. Contact of Nm with epithelial cells induces *pilC1* and *crgA* expression via the CREN element. Once *crgA* is induced, it represses expression of *pilE* and *sia*. Pili and capsule then disappear, unmasking the structures involved in intimate adhesion. CrgA could also activate expression of gene(s) involved in intimate adhesion. The target cell undergoes signal transduction and microvilli disappear during intimate adhesion.

Invasion du flux sanguin

- Translocation via les cellules de l'épithélium : internalisation des bactéries puis transit dans des vésicules intracellulaires : Opa et Opc (Outer membrane protein)
- Infections virales, conditions climatiques : impacte le risque de dissémination, par augmentation du récepteur cellulaire CEACAM (cible de Opa)



Etapes menant aux IIM



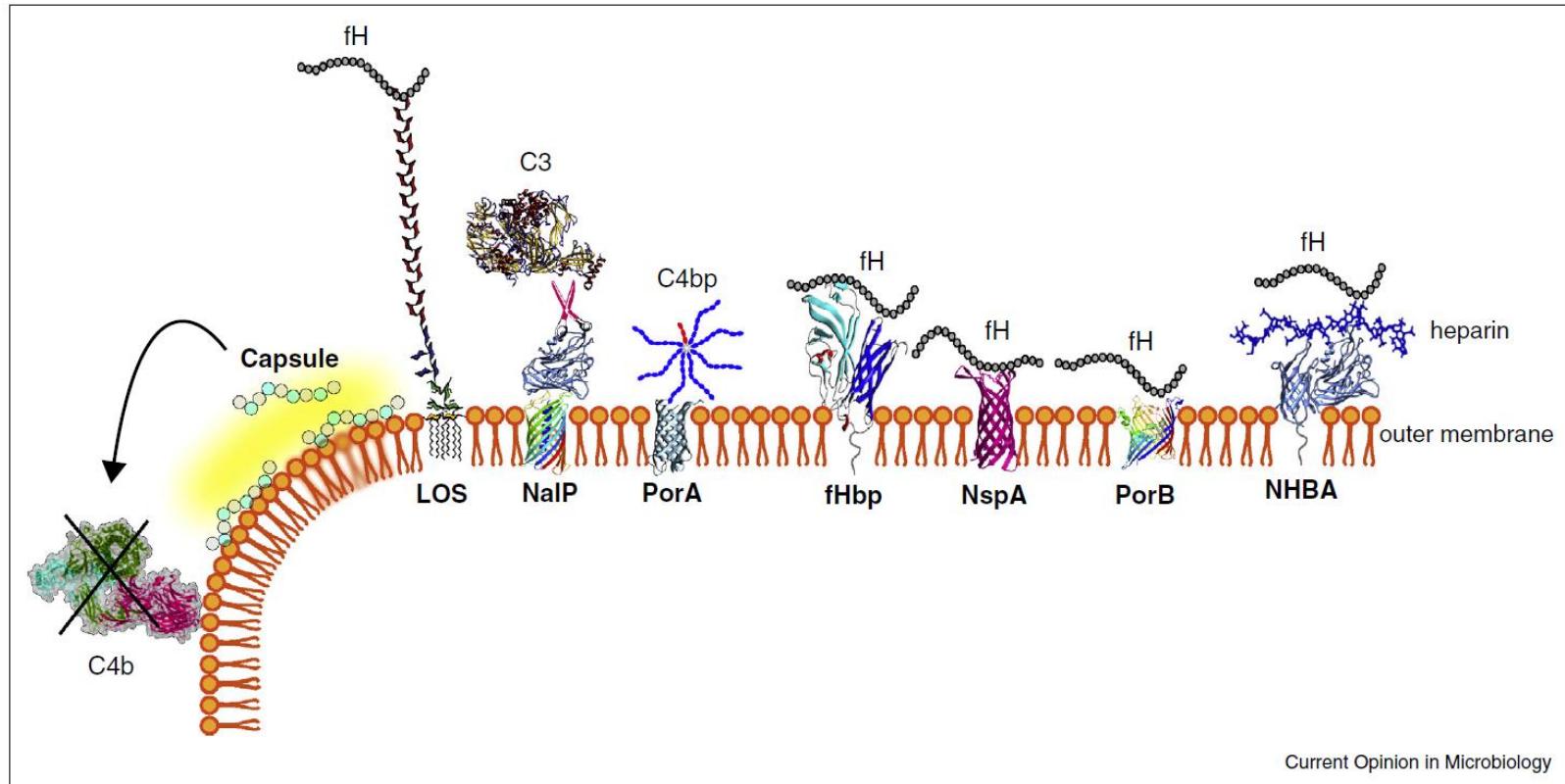
Survie dans les fluides extracellulaires : bactériémies

- Etape indispensable aux IIM :
 - pas de passage direct du rhinopharynx vers les espaces méningés
- Survie : dépend de la capacité à trouver des nutriments (fer) et à résister aux systèmes de défense de l'hôte.
- Capture du fer :
 - TbpA et TbpB : Transferrin binding proteins
 - HbpA et HbpB : Lactoferrin binding proteins
 - Système de transport avec hème : HmbR et HpuAB
- Résistance au complément :
 - Capsule +++, fixation du facteur H
- Type IV pilus : adhérence aux cellules endothéliales.

Résistance au complément

- Voie alterne du complément inhibée par :
 - FHbp : factor H binding protein
 - Capsule (LOS)
 - NspA (*Neisseria* surface protein A)
 - PorB2 (Porin B2) : active TLR2 et l'apoptose cellulaire
 - NHBA (Neisserial heparin binding antigen)
 - Voie classique (C1) inhibée par :
 - Capsule : limite le dépôt de C4b et la formation de complexe immun
 - PorA : lie C4bp, inhibiteur de la voie classique du complément
 - NalP : Sérine protéase coupant le C3 avec un décalage de 4 acides aminés par rapport au clivage naturel : C3a plus court et C3b plus long qui se dégrade, donc moins de dépôt de C3b naturel sur la bactérie.
 - → moins de formation de complexes d'attaque membranaire
- 

Résistance au complément



Schematic illustration of *Neisseria meningitidis* outer membrane proteins interacting with complement components. Capsule (capsular polysaccharide); LOS (lipooligosaccharide); NalP (*Neisseria* autotransporter serine protease); porA (porin A); fhbp (factor H binding protein); NspA (*Neisseria* surface protein A); porB2 (Porin B); NHBA (*Neisseria* heparin binding antigen).

Synthèse favorisée par une augmentation de température.

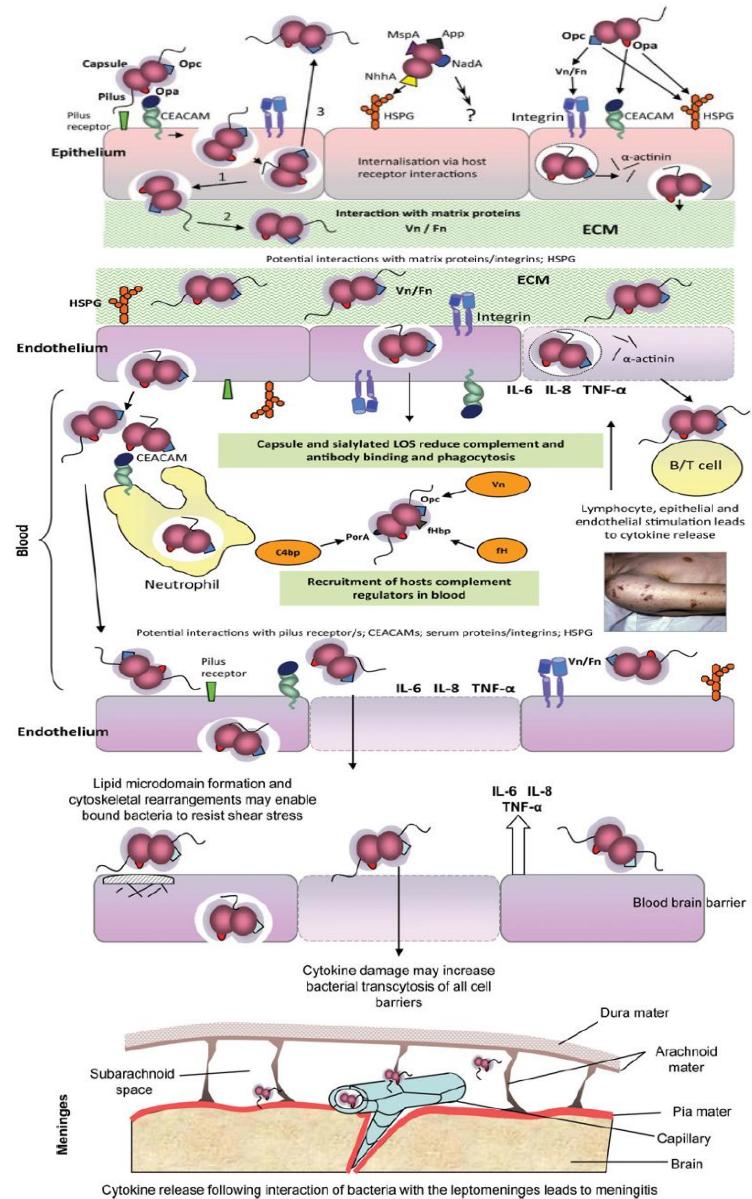
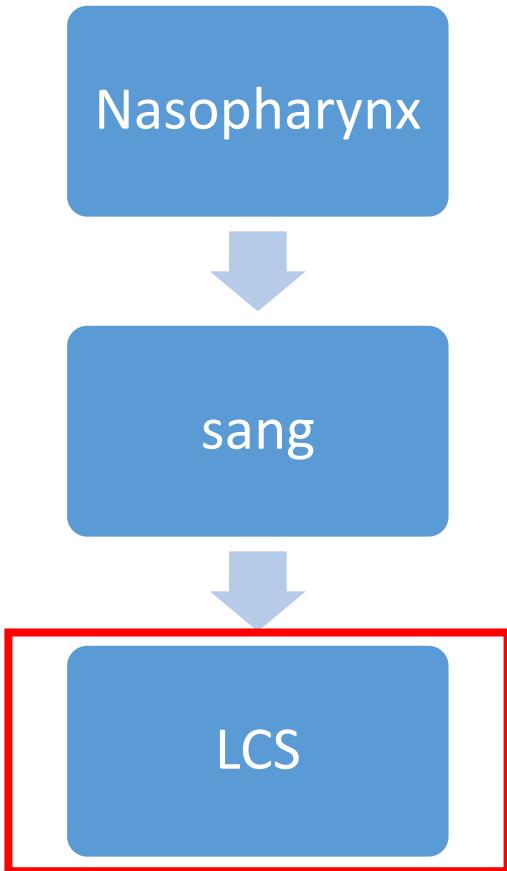
Capsule

- Polysaccharides
- Inhibition de la phagocytose
- Inhibition de l'opsonisation et de la liaison des Ac
- Bloque la bactéricidie du complément (voie alterne et classique).
- Augmente la transmission (résistance à la dessiccation)
- Acide sialique pour les méningocoques B, C, W et Y : dissimulation, en particulier pour serogroupe B : l'acide sialique structurellement identique à la NCAM humaine ➔ immunogénicité faible
- Régulées par des systèmes d'expression ON/OFF.

LOS

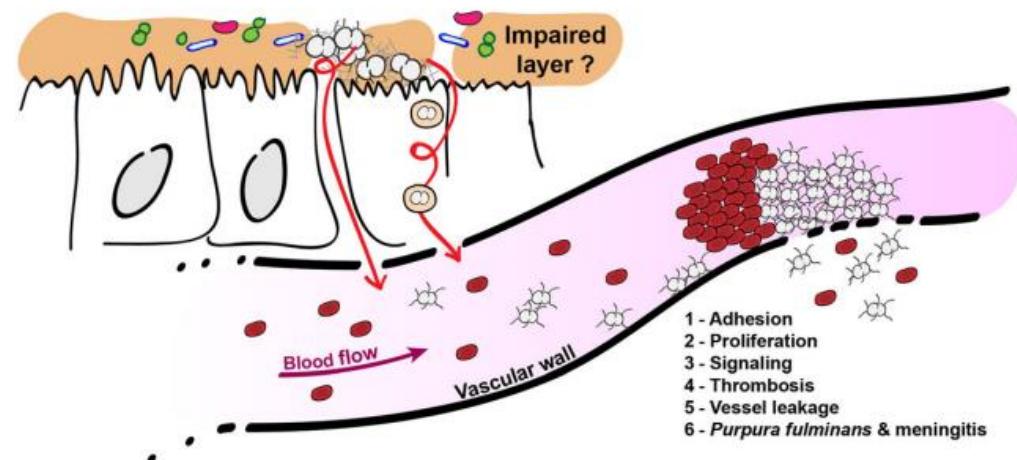
- LOS = endotoxine = lipooligosaccharide
- Contient le lipide A, responsable de la toxicité
- Variations de phase et antigéniques.
- Cible cellulaires : cellules de l'immunité innée : monocytes, cellules dendritiques, TLR4
- Souches libérant de façon brutale des fragments de membrane externe riches en LOS → induction de voies de signalisations dépendante du TLR4 → cascades inflammatoire (complément, bradykinines, cytokines pro-inflammatoires : TNF α et IL-6, ROS, NO)
- La réaction inflammatoire à haut niveau peut endommager les cellules endothéliales et les capillaires.
- Corrélation entre la quantité de LOS et la gravité du tableau clinique

Etapes menant aux IIM



Colonisation des cellules endothéliales

- Prérequis pour la virulence de *N. meningitidis*, indispensable au maintient d'une bactériémie
- Formation de microcolonies à la surface apicale de l'endothélium capillaire (Rate, peau, foie, rein, cœur, cerveau...)
- Rétraction des cellules endothéliales, endommagement des capillaire, hémorragies, thrombi intra luminal, CIVD, nécrose tissulaire...
- → purpura fulminans, défaillance hémodynamique et polyviscérale menaçant le pronostique vital.



Coureuil et al. 2019

Survie dans les fluides extracellulaires : Méningites

- Retrouvé dans le LCS
- Franchissement de la barrière hémato cérébrale :
- Inflammation au niveau vasculaire à l'origine du recrutement de PNN, passage des PNN facilité par les cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6 et IL-8) , augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée, facilitant le passage des bactéries et la production d'un œdème méningé.
- Une fois dans le LCS : milieu favorable au développement de *N. meningitidis*, peu de moyens de défense de l'hôte.
- Inflammation locale, recrutement de PNN, œdème cérébral, hypertension intra crânienne.

IIM : infections invasives à méningocoque

- Facteurs liés à la souche
 - Facteurs liés à l'hôte
-
- Résistance aux défenses immunitaires
 - Survie
 - Adhérence
- Iné:
 - Déficits immunitaires
 - Age
 - Aquis :
 - Altération des barrières
 - Altération de la réponse immunitaire
 - Vaccination

Facteurs liés à l'hôte : l'âge

6 premiers mois :
protection par les
anticorps maternels

- Immaturité du système immunitaire chez l'enfant < 1 an
- Augmentation des cas chez le patient âgé

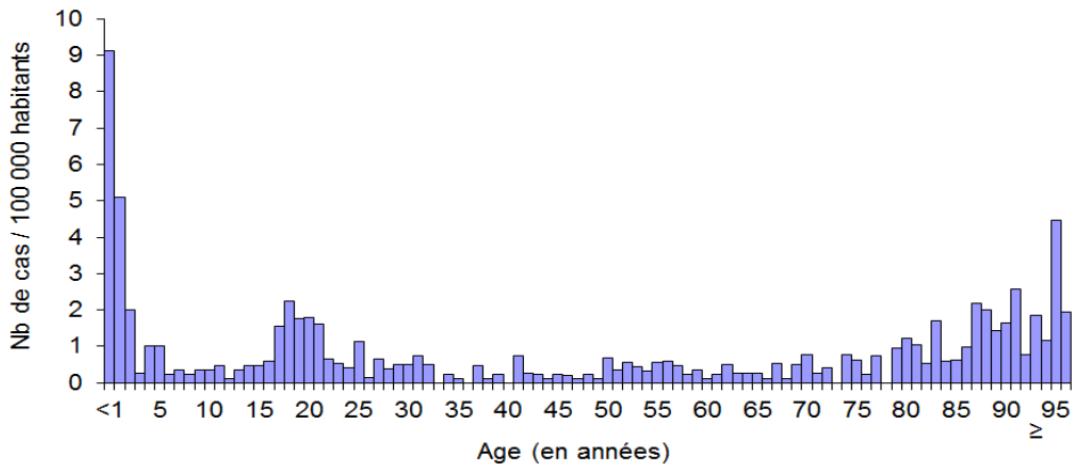


Figure 3 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2019

Facteurs liés à l'hôte

- Déficits immunitaires :

- Déficits en protéines du complément
 - Déficits en properdine (risque *250)
- Déficits innés ou acquis en immunoglobulines
- SNP touchant les TLR2, TLR4 et le récepteur NOD2 : augmentation du risque
- SNP sur le TLR9 : meilleure réponse immunitaire en cas d'invasion méningée

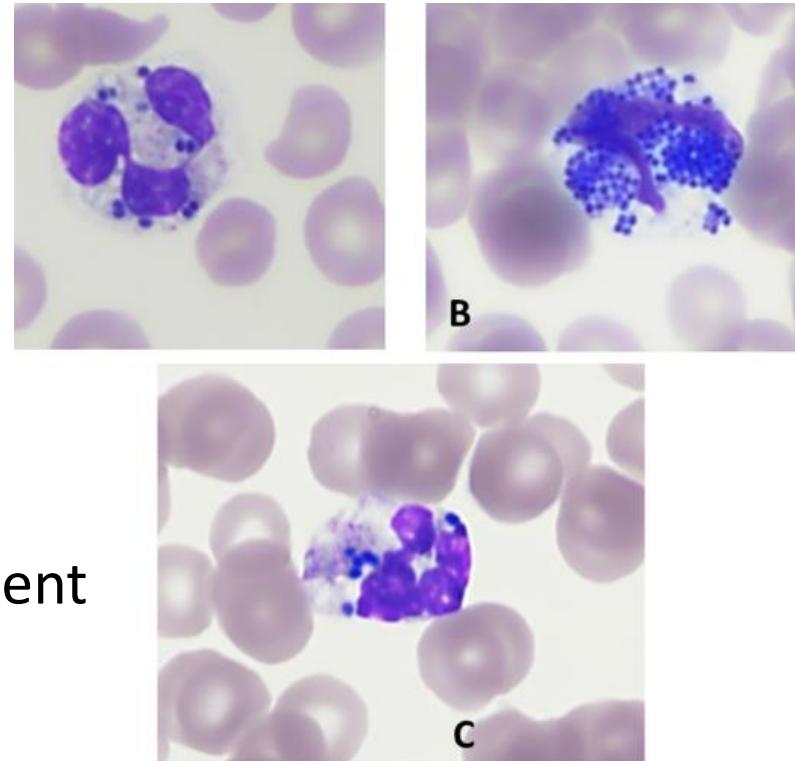


Figure 1. Bacteria of diplococcal appearance inside peripheral blood neutrophils.

Facteurs liés à l'hôte

- Conditions climatiques, tabagisme, polluants environnementaux : irritations des VAS
- Infections virales :
 - Grippe +++, adenovirus, virus parainfluenza, rhinovirus, VRS, mycoplasmes
 - Destruction de l'épithélium cilié
 - Neuraminidase virale pourrait agir sur la capsule et favoriser l'adhésion
 - Diminution du chimiotactisme
 - Diminution de l'activité phagocytaire
 - Inflammation

Capsule

- 12 sérogroupes décrits (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z)
- Sérogroupes A, B, C, Y, W135 et X impliqués dans les infections. Les autres sérogroupes et les souches non capsulées peuvent donner des infections dans de très rares cas (immunodéprimés)

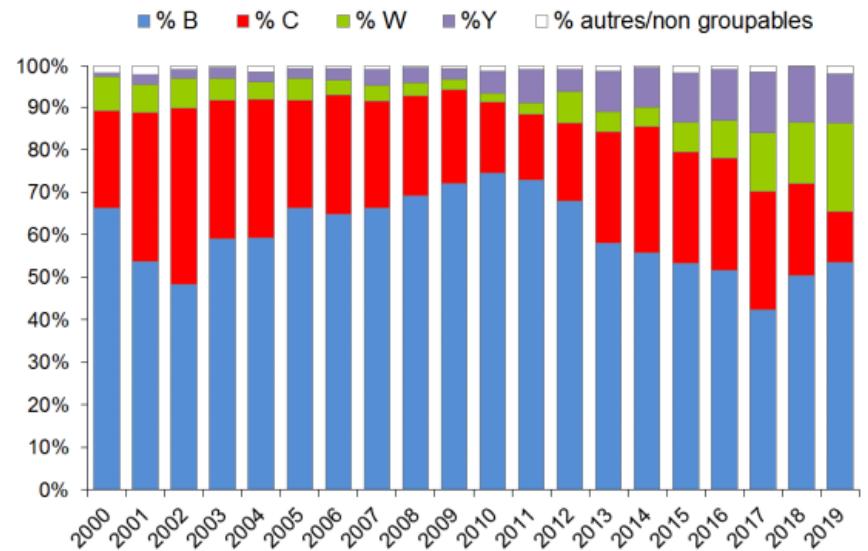


Figure 5 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupue, France entière, 2000-2019

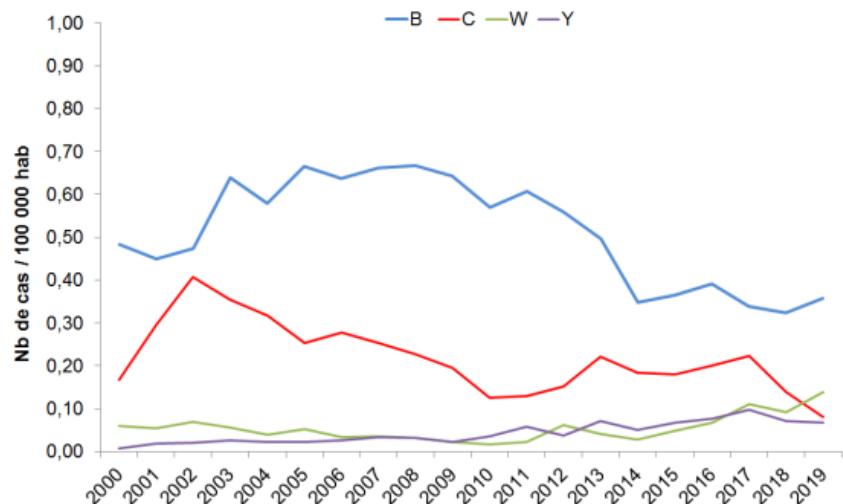


Figure 6 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019

Serogroupes

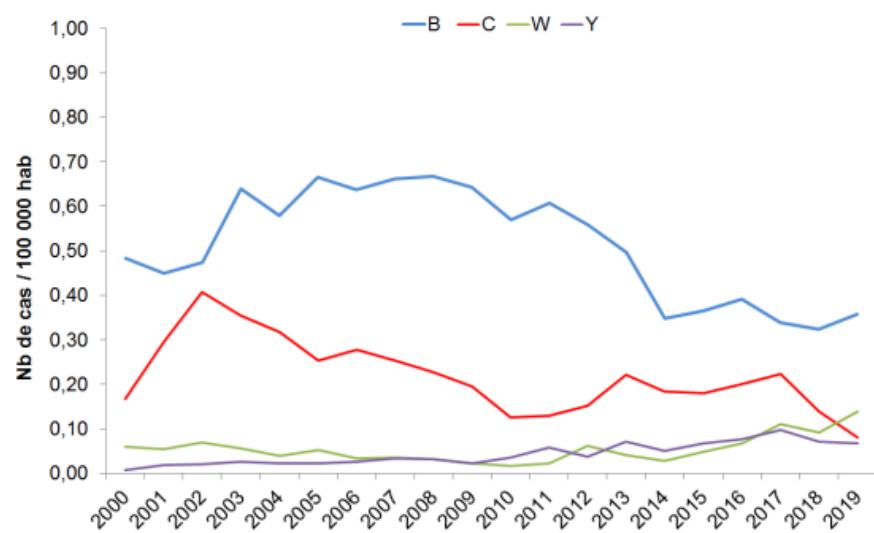


Figure 6 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000-2019

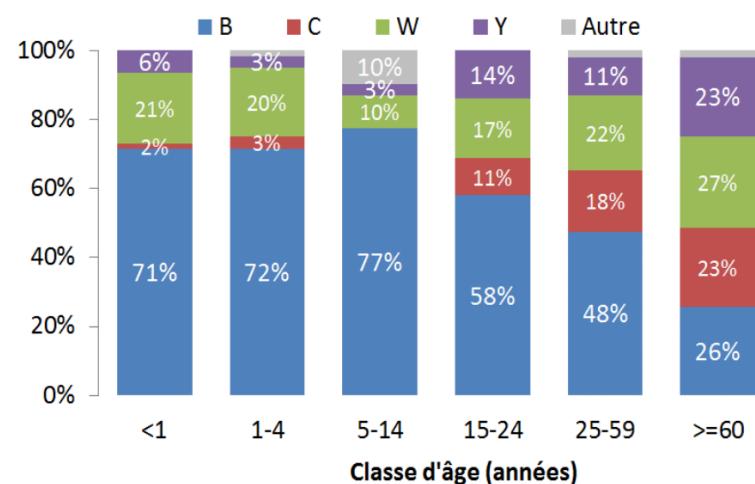


Figure 7 : Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2019

Sérogroup C et vaccination

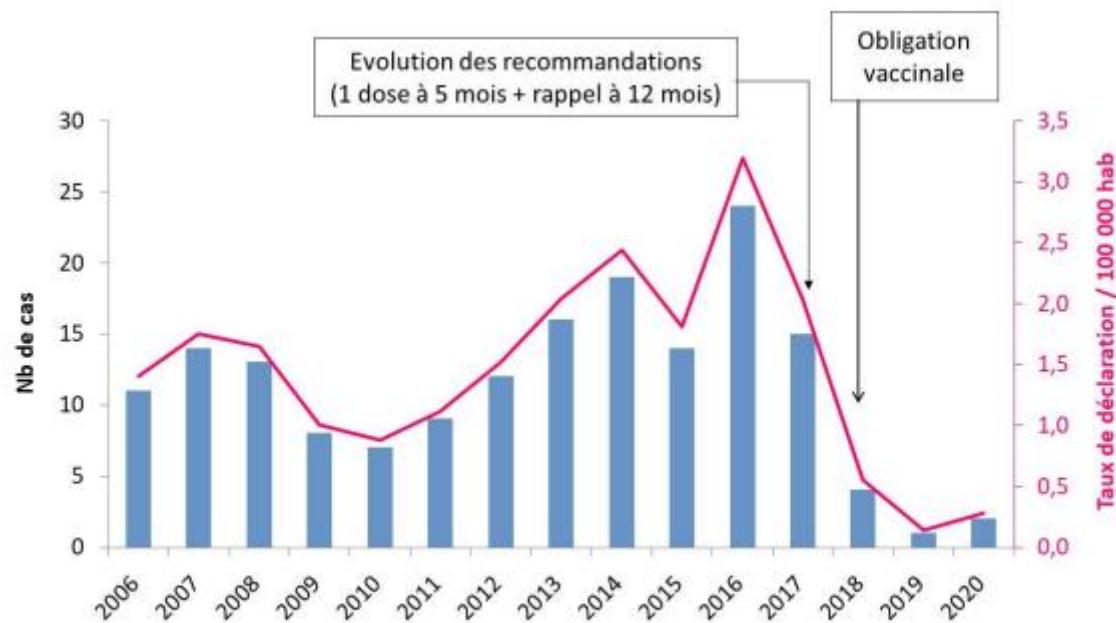


Figure 10 : Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'un an, 2006-2020

Sérogroupe B et vaccination

- Vaccination recommandée depuis avril 2022 à 3 mois, 5 mois et rappel à 12 mois.
- Bexsero®
- Contient des antigènes protéiques recombinants : fHbp (Factor H binding protein), NadA (Neisserial Adhesin A), NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen) combiné à la protéine porA.
- Adjuvant : hydroxyde d'aluminium

Immunisation contre les serogroupes circulants

- Immunisation vis-à-vis des souches encapsulées en portage → protection contre les souches du même serogroupe.
- Les populations sont plus fortement immunisées contre le type de souches associées à leur zone géographique
- et plus sensibles aux souches invasives importées (ex : IIM au retour de la Mecque)

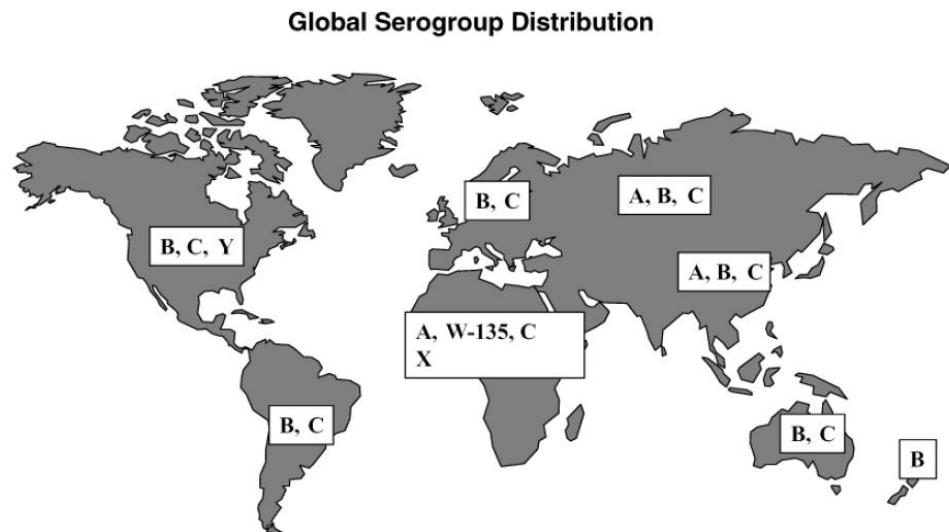
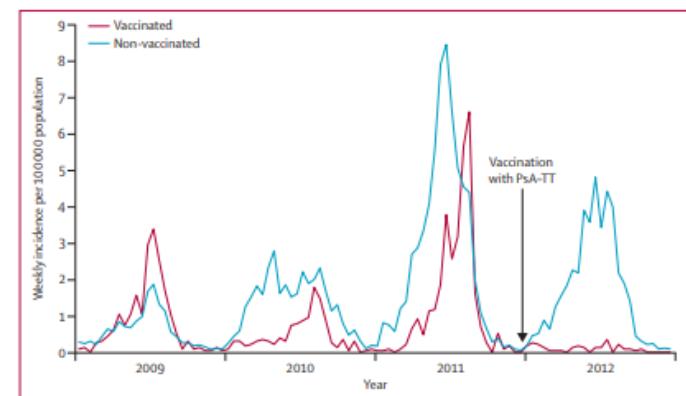


Fig. 3.
Worldwide serogroup distribution of invasive meningococcal disease. (FEMS Microbiol Rev; used with permission).

Rouphael et al, *Methods Mol Biol.* 2012

Vagues épidémiques

- Cas sporadiques en France
- Ceinture africaine de la méningite, ou ceinture de Lapeyssonnie, du Sénégal à l'Ethiopie, vagues épidémiques en saison sèche, la plus grande en 1996-1997, 25 000 décès, souche de sérogroupe A.
- L'épidémie débute à la saison sèche en particulier avec des vents de sable amenés par l'harmattan, asséchant la barrière muqueuse. Elle se stoppe à la saison humide
- Diminution depuis la vaccination par l'OMS/ PATH contre le sérogroupe A à partir de 2010.



Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study, D M Daugla et al, Lancet 2014

Facteurs liés à la souche : Complexes clonaux

- Très grande diversité des souches retrouvées en portage
- Seul quelques complexe clonaux responsables de la majorité des IIM

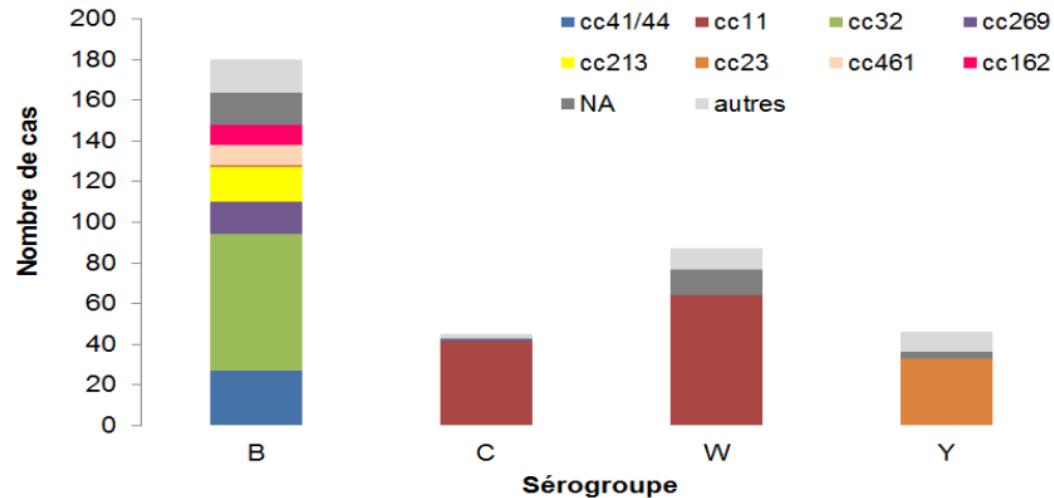


Figure 15 : Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupe identifiés par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, France entière, 2019

Santé publique France, données de 2019

Complexes clonaux

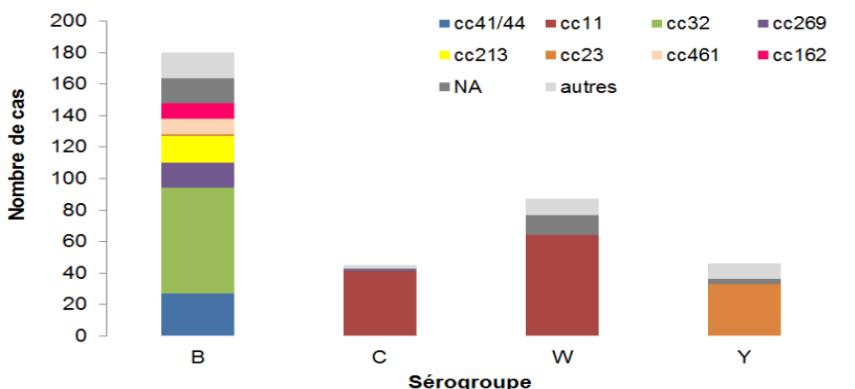


Figure 15 : Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, France entière, 2019

- Certains CC plus impliqués dans les IIM :
- CC41-44 : ST-41 plus souvent associé aux IIM B et ST-44 plus prédictif d'un portage
- Seul 0.1 % du génome sujet à variation :
 - Meilleur métabolisme permettant de développer le caractère invasif : meilleure résistance au stress oxydatif, multiplication plus efficace en situation d'infection.

Merci de votre attention



L'essentiel

Souches portage/IIM	Hôte
<ul style="list-style-type: none">• Métabolisme (capture du fer)• Protection vis-à-vis du complément• Capsule• Adhésine : pili de type IV, Opa/Opc• Système de régulation on/off• LOS	<ul style="list-style-type: none">• Infections virales• Inflammation• Déficits immunitaires (complément++)• Immunisation contre les souches portées• Vaccination : sérogroupe B/sérogroupe ACYW135