



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Evaluation de la recherche du méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites

Mai 2016

Cet argumentaire est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

Abréviations et acronymes .....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
<b>1. Contexte .....</b>	<b>7</b>
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Travaux précédents réalisés par la HAS sur les encéphalites et méningites.....	7
1.3 Généralités sur les méningites bactériennes .....	7
1.4 <i>Neisseria meningitidis</i> .....	10
1.5 <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	11
1.6 Diagnostic des méningites à méningocoques ou à pneumocoques.....	12
1.7 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie .....	14
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>15</b>
2.1 Champ de l'évaluation .....	15
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse .....	15
2.3 Recueil du point de vue des professionnels .....	17
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>18</b>
3.1 Analyse de la littérature .....	18
3.2 Synthèse des réponses des parties prenantes.....	27
Conclusion .....	30
Annexe 1. Recherche documentaire.....	32
Annexe 2. Listes des tableaux et figures .....	34
Annexe 3. Réponses <i>in extenso</i> de parties prenantes .....	35
Références .....	57
Fiche descriptive .....	59

## Abréviations et acronymes

**CNP** .....Conseils nationaux professionnels

**CNRM** .....Centre national de référence des méningocoques

**EFNS** .....*European Federation of Neurological Societies*

**IIM** .....Infection invasive à méningocoques

**IIP**.....Infection invasive à pneumocoques

**InVS**.....Institut de veille sanitaire

**IV**.....intraveineux

**LCS**.....Liquide cébrospinal

**NABM** .....Nomenclature des actes de biologie médicale

**NICE** .....*National Institute for Health and Clinical Excellence* (agence d'évaluation en santé au Royaume-Uni)

**OMS**.....Organisation mondiale de la santé

**PCR** .....*Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne

**RCP** .....Résumé des caractéristiques du produit

**Rémic** .....Référentiel en microbiologie médical

**SPILF**.....Société de pathologie infectieuse de langue française

**UNCAM**.....Union nationale des caisses d'assurance maladie

## Résumé

### Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) et des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des méningites de suspicion bactérienne en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels de santé concernés. Ce travail est mené en vue de l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale, pris en charge par le système national d'assurance maladie en France.

### Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation qui comprend :

- la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche documentaire systématique ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés (infectiologie, biologie médicale, médecine d'urgence, pédiatrie) ;
- l'identification des cohérences entre ces données ainsi recueillies (recommandations de bonne pratique et position argumentée des organismes professionnels) et la demande ;

ces éléments étant synthétisés dans un argumentaire, soumis au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusion

Ce travail rapporte l'homogénéité entre d'une part, la demande et d'autre part, les conclusions des recommandations analysées et la position des organismes professionnels.

La HAS conclut que :

- la recherche dans le liquide cébrospinal (LCS) par amplification génique (PCR) des méningocoques et des pneumocoques trouve sa place dans le diagnostic et la prise en charge des méningites bactériennes lorsque l'examen direct du LCS est négatif et en l'absence de résultat de culture, ou lorsque la culture est négative quel que soit le résultat de l'examen direct ;
- la recherche du génome du méningocoque sur biopsies cutanées ou échantillon sanguin peut être réalisée dans certaines rares situations : sur lésions purpuriques en cas de suspicion de *purpura fulminans*, ou sur échantillon sanguin lorsque la PCR sur le LCS ou les autres examens sur le LCS ou les hémocultures n'ont pas permis d'identifier l'étiologie de la méningite, ou lorsque la ponction lombaire est impossible.

## Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale concernant le diagnostic des méningites bactériennes à méningocoques (*Neisseria meningitidis*) et à pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*).

Comme décrit dans la feuille de route (1), l'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche des bactéries *S. pneumoniae* et *N. meningitidis* par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des méningites de suspicions bactériennes en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels de santé concernés.

## 1. Contexte

### 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus notamment : des rapports d'activités des centres nationaux de références des pneumocoques et des méningocoques, des articles de l'encyclopédie médico-chirurgicale, des chapitres du référentiel français de la Société française de microbiologie, des chapitres de l'ouvrage de référence du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales.

### 1.2 Travaux précédents réalisés par la HAS sur les encéphalites et méningites

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ; et notamment sur la technique d'amplification génique (PCR) dans la recherche des agents infectieux responsables d'encéphalites ou de méningites.

La HAS a publié des travaux concernant les entérovirus, les virus *herpes simplex* (HSV) et les virus varicelle/zona (VZV). A l'issue de ces travaux, la HAS a émis des avis favorables à l'inscription sur la liste des actes pris en charge par le système national d'assurance maladie :

- de la détection du génome des virus *herpes simplex* et varicelle/zona par amplification génique dans le liquide cébrospinal de patient présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse (2) ;
- détection du génome des entérovirus dans le liquide cébrospinal par amplification génique obtenu lors de la ponction lombaire initiale dans les méningites aiguës d'étiologie incertaine (3).

### 1.3 Généralités sur les méningites bactériennes

Le terme de méningite correspond au développement d'une réaction inflammatoire dans l'espace méningé, le plus souvent d'origine infectieuse. De nombreux agents pathogènes peuvent être à l'origine de la méningite, dont le tableau de gravité est très variable. L'invasion de l'espace méningé par l'agent pathogène déclenche une réaction inflammatoire locale. Cette réaction est délétère pour le parenchyme cérébral en raison de phénomènes de nécrose purulente, d'ischémie et d'hypertension intracrânienne. Elle peut engendrer des séquelles et parfois un décès (4, 5).

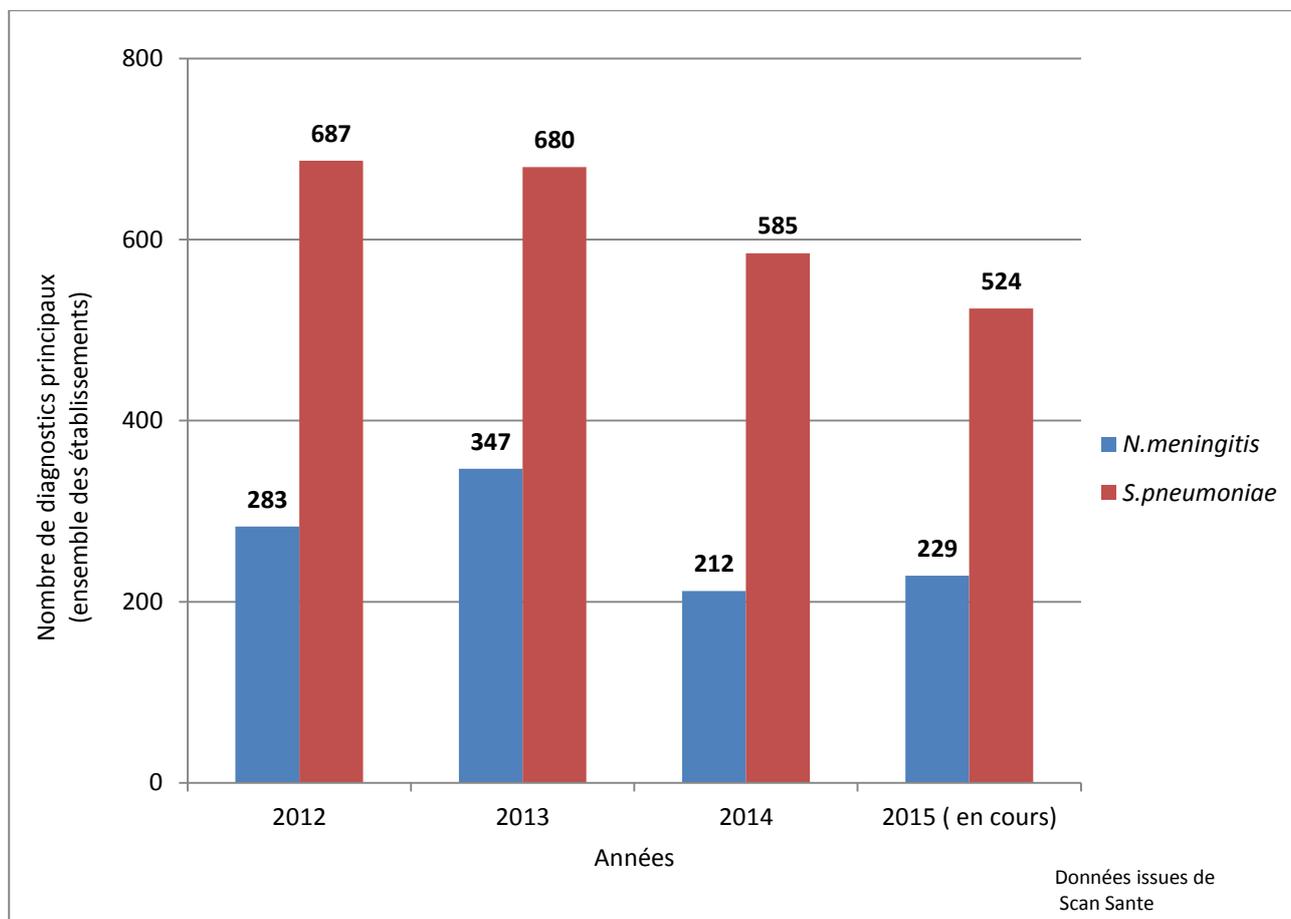
Les méningites virales sont les plus fréquentes avec notamment les méningites à entérovirus dont le pronostic est classiquement excellent (3, 5). Les méningites bactériennes sont moins fréquentes mais plus graves ; notamment les méningites purulentes constituant des urgences diagnostiques et thérapeutiques en raison de la mise en jeu du pronostic vital et fonctionnel (4, 5).

Les méningites bactériennes représentent, par an en France, environ 1 500 cas, avec une incidence plus élevée chez les enfants que chez les adultes, dont environ 300 décès (4, 5).

Parmi les principales bactéries responsables des méningites bactériennes, deux espèces sont à l'origine de plus de 80 % des cas : les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et les méningocoques (*Neisseria meningitidis*), avec respectivement plus de 700 et 400 cas par an en France (6, 7). Le nombre de méningites est stable au cours des dernières années selon les données issues de la plateforme de restitution des données des établissements de santé en France « Scan Santé »<sup>1</sup> (voir Figure 1). La fréquence des pathogènes varie en fonction de l'âge ; à titre d'exemple chez les 15-19 ans, *N. meningitidis* est l'étiologie principale, *S. pneumoniae* l'est pour les plus de 25 ans (6).

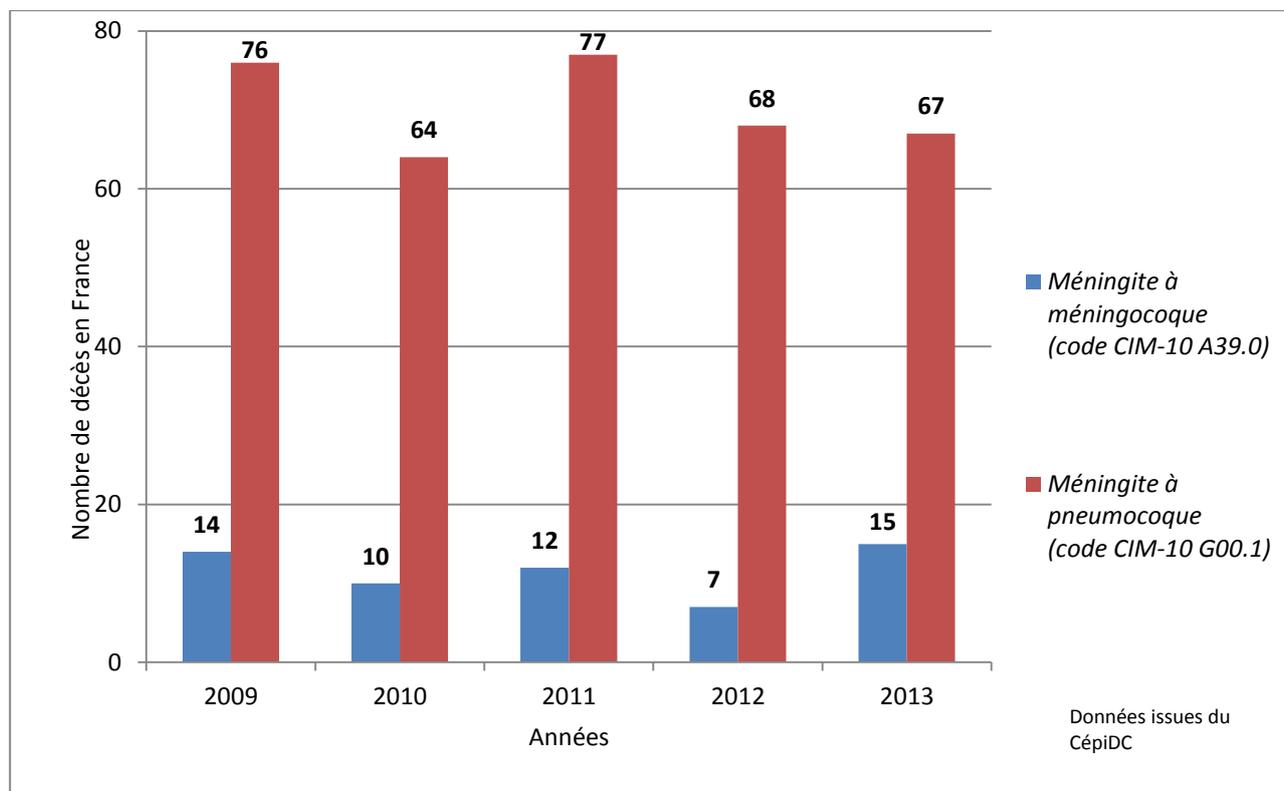
<sup>1</sup> <http://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes> consulté le 19/01/2016.

Figure 1. Nombre de diagnostics principaux de méningite à méningocoque et méningite à pneumocoque en France pour l'ensemble des établissements de 2012 à 2015<sup>1</sup>



L'évolution sans traitement antibiotique des méningites bactériennes est le décès du patient. Malgré l'application d'un traitement, la mortalité reste élevée. Elle est en effet de 20 % toutes étiologies confondues, avec pour le pneumocoque environ 30 % chez l'adulte et 10 % chez l'enfant, et pour le méningocoque de 5 à 20 % (4, 5, 7-9). A titre d'exemple, ces dernières années, le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès en France (CépiDc) relève par an une dizaine de décès dont l'origine est une méningite à méningocoque et environ 70 décès dont l'origine est une méningite à pneumocoque (voir Figure 2).

Figure 2. Nombre de décès par an en France de 2009 à 2013 dont l'origine est une méningite à méningocoque ou une méningite à pneumocoque<sup>2</sup>



Les séquelles sous traitement ne sont pas rares : environ 20 à 30 % dans le cas de méningites à pneumocoques et environ 5 % des cas pour les méningites à méningocoques, avec notamment une atteinte auditive (5).

Le traitement des méningites bactériennes repose sur une antibiothérapie bactéricide à bonne diffusion méningée instaurée le plus rapidement possible et associée dans certains cas de méningites purulentes à une corticothérapie parentérale. Les antibiotiques généralement utilisés appartiennent à la famille des  $\beta$ -lactamines avec des doses suffisamment élevées pour atteindre des concentrations efficaces dans le liquide cébrospinal (LCS).

Le traitement est administré en urgence en intraveineux (IV), après réalisation des hémocultures et de la ponction lombaire (sauf exception, notamment devant un *purpura fulminans* pré-hospitalier). Il faut noter que tout délai augmente le risque de décès ou de séquelles neurologiques. L'antibiothérapie de première intention des méningites à pneumocoques, ou à méningocoques repose sur la ceftriaxone ou le céfotaxime. Le choix de la molécule tient à l'épidémiologie des résistances et des concentrations qu'il est possible d'atteindre dans le LCS. Après documentation microbiologique devant des infections à méningocoques ou à pneumocoques, la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération peut-être remplacée par l'amoxicilline si l'antibiogramme montre une sensibilité (4, 5).

<sup>2</sup> CépiDC, <http://www.cephdc.inserm.fr/site4/> consulté le 02/02/2016 ; les données pour 2014 ne sont pas disponibles à la date de cette consultation.

## 1.4 *Neisseria meningitidis*

### 1.4.1 Généralités et données épidémiologiques

*Neisseria meningitidis* est une bactérie diplocoque Gram négatif strictement humaine. Elle est commensale du nasopharynx avec un portage asymptomatique d'environ 10 % dans la population générale (8). C'est un germe très fragile ne survivant pas dans le milieu extérieur (4).

Il existe 13 sérogroupes de *N. meningitidis*, dont six (A, B, C, Y, W-135 et X) sont les plus rencontrés dans le monde causant des infections invasives à méningocoques (IIM). En France, la répartition des souches est relativement stable d'une année sur l'autre ; le séro groupe B est prédominant avec environ deux tiers des cas et un quart pour le séro groupe C. Les sérogroupes W135 et Y sont rares (moins de 5 % des cas), et les sérogroupes A et X sont exceptionnels (8, 10).

Il faut noter que l'IIM est l'une des 31 maladies à déclaration obligatoire en France (11). Chaque année, on compte 600 à 700 cas d'IIM.

### 1.4.2 Expression clinique

Les manifestations cliniques classiques sont (4, 8) :

- une septicémie (méningococcémie) qui peut se compliquer par un *purpura fulminans* (environ un quart des cas d'IIM) ;
- une méningite à méningocoque associée ou non à une méningococcémie (environ trois quart des cas d'IIM).

La physiopathologie du *purpura fulminans* est un choc septique résultant de la capacité de l'endotoxine du méningocoque à induire une réponse inflammatoire massive (8).

Avant l'ère de l'antibiothérapie, la mortalité d'une IIM était proche de 100 %. Actuellement, elle est d'environ 20 % en présence d'un *purpura fulminans* et de 5 % en son absence (4). Les séquelles ne sont pas rares et compliquent environ 15 % des cas d'IIM avec notamment : des nécroses cutanées pouvant donner lieu à des amputations, des troubles neurologiques (surdité uni ou bilatérale, paralysie oculaire et faciale, atrophie cérébrale, déficit intellectuel) (8).

### 1.4.3 Diagnostic

Le diagnostic des méningites à méningocoques et des méningococcémies est évoqué sur la clinique. Il est confirmé par des examens de microbiologie (examen direct après coloration de Gram, culture et amplification génique) sur prélèvements pré-antibiothérapie (4). Le diagnostic est détaillé dans le chapitre 1.6 de ce document.

### 1.4.4 Traitements

L'élément majeur de la prise en charge d'une IIM est l'antibiothérapie à but curatif. Elle est administrée au patient qu'il ait reçu ou non un antibiotique avant son admission à l'hôpital. Le traitement antibiotique est administré au plus vite et sans attendre le résultat des examens biologiques. Le traitement est d'abord probabiliste puis adapté quand le diagnostic est confirmé par l'isolement de la bactérie (8). Devant une suspicion de méningite à méningocoque (examen direct du LCS positif avec observation de cocci Gram négatif), il peut être administré du céfotaxime à 200 mg/kg/jour en IV ou du ceftriaxone 75 mg/kg/jour en IV. Après documentation microbiologique, la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération utilisée dans le traitement probabiliste est maintenue à la même dose ou bien remplacée par l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/jour en IV. La durée du traitement est de quatre à sept jours en fonction de l'évolution de l'état du patient (4).

### 1.4.5 Mesures préventives

Dans le cas de *N. meningitidis*, la prise en charge ne se limite pas au patient infecté mais s'étend dans l'entourage de ce dernier, c'est-à-dire aux « contacts » tels qu'ils sont définis dans

l'instruction N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014. La prévention s'appuie sur une chimioprophylaxie utilisant la rifampicine en 1<sup>ère</sup> intention ou en cas de contre-indication, la ceftriaxone ou la ciprofloxacine ; et dans certain cas, sur la vaccination en fonction du séro-groupe de *N. meningitidis*. Cette prise en charge est détaillée dans l'instruction citée ci-dessus (12).

Il faut noter que le calendrier vaccinal de 2015 précise des indications plus larges que pour l'utilisation des vaccins disponibles contre les méningocoques. En effet, le vaccin méningococcique C conjugué est recommandé pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois. Le vaccin tétravalent conjugué ACYW135 est recommandé pour les personnes souffrant de certains déficits du système immunitaire détaillés dans le calendrier vaccinal. La vaccination contre les IIM de séro-groupe B est recommandée pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques notamment épidémique et d'hyperendémie (13).

## 1.5 *Streptococcus pneumoniae*

### 1.5.1 Généralités et données épidémiologiques

*Streptococcus pneumoniae* est un diplocoque à Gram positif encapsulé. C'est une bactérie du microbiote rhinopharyngée de l'homme qui colonise de 5 à 10 % des adultes et de 20 à 50 % des enfants, avec des variations saisonnières dont un pic hivernal (4, 9). *S. pneumoniae* est caractérisé par une capsule polysaccharidique qui permet de classer les pneumocoques en 91 sérotypes. Certains de ces sérotypes sont à la base de la vaccination.

Le pneumocoque est une bactérie capsulée, à multiplication extracellulaire. Outre sa capsule, qui s'oppose à la phagocytose, sa physiopathologie est liée notamment à la libération, lors de la lyse bactérienne, de composants qui vont entraîner une réponse inflammatoire intense participant aux lésions tissulaires et à la gravité de la maladie (9).

Chaque année, en France, il y a environ 6 000 à 9 000 cas d'infections invasives à pneumocoques (IIP).

### 1.5.2 Expression clinique

*S. pneumoniae* entraîne classiquement des infections des voies respiratoires ; il est l'étiologie majeure des pneumonies et des otites moyennes aiguës. Il est impliqué dans des infections neuroméningées et constitue la 1<sup>ère</sup> étiologie des méningites purulentes chez l'adulte. Il est admis que la méningite à pneumocoque résulte de l'extension d'un foyer contigu (otite, sinusite) ou d'une bactériémie (4).

Les facteurs de risques principaux associés à la survenue d'une infection à pneumocoque sont notamment (4, 9) :

- les déficits immunitaires humoraux, acquis ou congénitaux (infection VIH, hypogammaglobulinémie, myélome multiple) ;
- les neutropénies ;
- les déficits de clairance du pneumocoque en raison d'une affection intéressant la rate (asplénie, hyposplénie, drépanocytose, splénectomie) ;
- l'âge, inférieur à deux ans, supérieur à 65 ans ;
- les infections virales dont la grippe.

Les séquelles d'une infection neuroméningée à pneumocoque ne sont pas rares en particulier pour l'adulte chez qui la fréquence est comprise entre 30 et 50 %. Chez l'enfant, les séquelles sont moins fréquentes, de l'ordre de 15 %. Les principales séquelles chez l'adulte sont neurologiques avec notamment (9) :

- l'aphasie avec atteinte des paires des nerfs crâniens ;
- une atteinte auditive avec une hypoacousie modérée à profonde, unilatérale dans un tiers des cas ;
- des cas d'épilepsie chez l'enfant ;

- des troubles cognitifs dont des pertes de mémoires.

### 1.5.3 Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'une infection à pneumocoque repose sur la mise en évidence à l'examen direct et l'isolement en culture de *S. pneumoniae* à partir d'hémocultures, du LCS, du liquide pleural, du pus d'otite ou de sinusite et des expectorations. Cet isolement permet la réalisation d'un antibiogramme (4). La recherche d'ADN génomique de pneumocoque par amplification génique peut être réalisée en cas de méningite purulente dont la culture est négative (9). Le diagnostic des méningites est détaillé dans le chapitre 1.6 de ce document.

### 1.5.4 Traitements

Le traitement d'une infection à pneumocoque repose sur une antibiothérapie souvent probabiliste qui tient compte du foyer infectieux, de facteurs de risque comme la présence de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, ou de la présence de comorbidité ou de signe de gravité. A titre d'exemple, l'amoxicilline constitue le premier choix pour le traitement d'une pneumonie à pneumocoque documentée ou fortement suspectée.

Devant des signes cliniques de méningite, le traitement probabiliste doit être administré immédiatement après ponction lombaire, réalisée en vue de l'analyse cyto bactériologique et biochimique du LCS. L'antibiothérapie probabiliste est administrée au plus tard dans les trois heures après l'arrivée à l'hôpital. L'observation par examen direct de cocci Gram positif, fait suspecter une méningite à pneumocoque. Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, que l'examen direct soit positif ou non, repose sur des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, la céfotaxime à 300 mg/kg/j en IV ou la céftriaxone à 100 mg/kg/jour en IV. Après documentation microbiologique, la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération utilisée dans le traitement probabiliste est maintenue avec adaptation de la posologie ou bien remplacée par l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/jour en IV. Le choix du maintien ou non de la céphalosporine, de la posologie est en fonction de l'antibiogramme et de la sensibilité à l'amoxicilline du pneumocoque identifié. La durée du traitement est classiquement de 10 à 14 jours en fonction de l'évolution de l'état du patient (4, 9).

### 1.5.5 Mesures préventives

Les mesures préventives liées à un cas de méningite à pneumocoque n'incluent ni d'isolement, ni d'antibioprophylaxie et reposent essentiellement sur la vaccination (4, 9).

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France : un vaccin polysidique 23-valent (PPV23) et un vaccin conjugué 13-valent (PCV13). Selon le calendrier vaccinal de 2015, le PCV13 est recommandé pour l'ensemble des enfants de deux ans ; le vaccin PPV23 est recommandé pour les personnes de plus de cinq ans présentant un facteur de risque tel que notamment une infection VIH, une splénectomie, une insuffisance respiratoire ou cardiaque. Les schémas de vaccination sont détaillés dans le calendrier vaccinal (13).

## 1.6 Diagnostic des méningites à méningocoques ou à pneumocoques

Le diagnostic de méningite aiguë bactérienne comporte trois volets complémentaires (7) :

- affirmer la méningite ;
- assurer le diagnostic différentiel entre méningite bactérienne et méningite virale ;
- identifier la bactérie responsable.

Le diagnostic de méningite résulte essentiellement de l'analyse cyto bactériologique et biochimique du LCS. L'examen met en évidence une réaction inflammatoire (recrutement de cellules de l'inflammation, exsudat protéique) dans le compartiment méningé. Leur mode de présentation est variable, associant divers symptômes non spécifiques, conduisant à des retards diagnostiques (4).

Généralement, le diagnostic de méningite est retenu devant une pléiocytose (cytorachie > 4 éléments blanc par mm<sup>3</sup>), une hyperprotéinorachie (concentration > 0,4 g/L). Les anomalies du LCS peuvent être discrètes d'autant plus que la ponction lombaire a été réalisée à un stade précoce de la maladie. Il faut noter que de rares cas d'infection méningée à méningocoque associé seulement à la présence de bactérie sans autre anomalie ont été observés (4, 5, 14).

Différents examens sont nécessaires au diagnostic étiologique (4, 15) :

- l'aspect du LCS (clair/trouble...) ;
- l'analyse cytologique du LCS avec la formule leucocytaire (cytorachie exprimée en nombre de leucocytes par mm<sup>3</sup> de LCS et le type de leucocyte, prédominance de polynucléaires ou de lymphocytes) ;
- l'analyse biochimique avec la protéinorachie et la glycorachie interprétée en fonction de la glycémie ;
- l'analyse microbiologique avec un examen direct du LCS après coloration de Gram qui est systématiquement réalisée. L'observation d'une bactérie permet d'orienter le diagnostic en quelques minutes. La culture bactérienne est systématique, avec la réalisation d'un antibiogramme ; elle permet d'identifier en un à deux jours une bactérie et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques.

Devant une forte suspicion de méningite bactérienne malgré un examen direct négatif, un test immunochromatographique, permettant la détection du polysaccharide-C de la paroi des *S. pneumoniae*, peut être réalisé (5, 16).

L'amplification génique sur le LCS est utilisée dans le diagnostic en cas de forte suspicion de méningite bactérienne mais avec un examen direct négatif (7), ou un examen direct positif et une culture bactérienne négative (15). Il peut être mis en œuvre une PCR permettant la détection à la fois du génome du méningocoque et du pneumocoque, en les distinguant, ou bien la détection du génome et l'identification des différents sérogroupes de méningocoque. L'amplification génique est également utilisée en cas de forte suspicion d'IIM avec la réalisation d'une PCR méningocoque sur sang et/ou sur biopsie d'une lésion cutanée purpurique.

Il faut noter que le référentiel de microbiologie médicale de 2015 indique que la recherche de *N. meningitidis* et le géno-sérogroupe par amplification génique dans le LCS, le sang, les biopsies de lésions purpuriques sont indispensables mais ne se substituent pas à la culture bactérienne permettant de réaliser l'antibiogramme (15). Ce référentiel ne donne aucun élément sur ce dernier point pour *S. pneumoniae*.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) indique dans le « Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes » de 2014, que la part d'infections invasives à méningocoques ou à pneumocoques détectées par amplification génique (PCR) représente 27 % pour les cas déclarés dus à *N. meningitidis*, et 1 % pour les cas déclarés dus à *S. pneumoniae* (6).

Par ailleurs, une PCR positive à *N. meningitidis* est un des critères possibles de notification d'une infection invasive à méningocoque, qui est l'une des 31 maladies à déclaration obligatoire en France (12).

Il existe des kits commerciaux permettant d'identifier à la fois le génome de *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* ou bien les principaux sérogroupes de *N. meningitidis* simultanément.

Classiquement, pour *N. meningitidis*, le gène cible de l'amplification génique est *ctrA*. Ce gène est impliqué dans le transport de la capsule et il est conservé entre les différents sérogroupes (17).

Pour *S. pneumoniae*, les gènes cibles de l'amplification sont *ply* codant pour la pneumolysine ou le gène *lytA* de l'autolysine (9, 17).

Le Centre national de référence des méningocoques (CNRM) précise dans son rapport de 2014, la prise en charge classique sur le plan diagnostique (10). Le CNRM indique ainsi que « la détermination du séro groupe d'un méningocoque isolé [par culture] chez un patient atteint d'IIM est le

*complément indispensable de l'identification pour pouvoir instaurer la prophylaxie vaccinale des sujets contacts. Le sérogroupage est effectué par agglutination des corps bactériens avec des immun-sérums spécifiques qui sont les anticorps anti-capsulaires des méningocoques ».*

Le CNRM a mis au point une technique de diagnostic direct par amplification génique sur produit pathologique, permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué. Elle permet de détecter la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les groupes les plus fréquents dans les IIM (A, B, C, W, Y et X) (10). Pour la détection de différents sérogroupes, les gènes cibles codent la polymérase des sous-unités de la capsule. Ils sont spécifiques de chaque séro groupe. Pour les séro groupe A, B, C, W, Y et X, il s'agit respectivement des gènes *csaB*, *csb*, *csc*, *csw*, *csy* et *csxA* (18, 19).

Le CNRM indique dans le rapport annuel que « *toute souche ou tout matériel positif pour le méningocoque (échantillon clinique ou extrait d'ADN) doit être envoyé dans les meilleurs délais au CNRM pour typage complet. Le suivi des différents phénotypes et génotypes des souches invasives est essentiel pour détecter des liens entre différents cas, pour une alerte la plus précoce possible pour le contrôle du risque d'expansion épidémique d'un clone connu ou émergent ».*

## **1.7 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie**

L'amplification génique (PCR) pour les bactéries *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* n'est pas actuellement inscrite à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

A noter que cette technique est inscrite sur la liste complémentaire de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) G03 du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) via deux libellés, ce qui permet sa prise en charge lorsqu'elle est réalisée en établissement. Il s'agit des libellés N134 (« PCR classique ou temps réel qualitative simplex sur ADN infectieux (hors parasites et champignons) ») et N135 (« PCR classique ou temps réel quantitative simplex sur ADN infectieux (hors parasites et champignons) ») du sous-chapitre 14-02 de cette liste : « 14-02-Détection du génome infectieux (applicables aux détections de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques) ».

La NABM actuelle comprend un forfait (5231) et des actes (5292, 5278 et 5290) permettant la prise en charge de l'examen microscopique du LCS, de la culture bactérienne, de l'antibiogramme et du sérogroupage.

## 2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route (1), la procédure d'évaluation consiste pour ce sujet, en :

- la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique, identifiée par une recherche documentaire exhaustive ;
- le recueil du point de vue des professions de santé concernées par l'envoi d'un questionnaire à leurs organismes professionnels (CNP d'infectiologie, Société française de biologie clinique, CNP de médecine d'urgence et CNP de pédiatrie) et de la même manière, le recueil du point de vue des deux CNR (CNR des méningocoques et CNR des pneumocoques) ; cette interrogation portant notamment sur les indications de l'amplification génique pour *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*, sa place dans la stratégie de prise en charge des méningites bactériennes et ses conditions de réalisation ;
- l'analyse de cohérence entre les données ainsi recueillies et la demande.

### 2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le diagnostic par amplification génique (PCR) devant une suspicion de méningites bactériennes, probablement liées à *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae*.

### 2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

#### 2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seule la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique) a été recherchée. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 1) :

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline, Science direct</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche de janvier 2005 à janvier 2016, veille documentaire jusqu'à avril 2016

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 30 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille).

#### 2.2.2 Critères de sélection et sélection des documents identifiés

Une première sélection sur titre et résumé des 18 documents identifiés par les recherches sur base, a permis d'écarter les revues générales et les recommandations sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartés 14 documents.

Les quatre documents restant et les dix issus de la recherche complémentaire manuelle, qui sont tous des recommandations de bonne pratique, ont été retenus s'ils traitaient du diagnostic des méningites bactériennes et d'au moins une des bactéries (*N. meningitidis* ou *S. pneumoniae*) et renseignaient sur leur méthode d'élaboration.

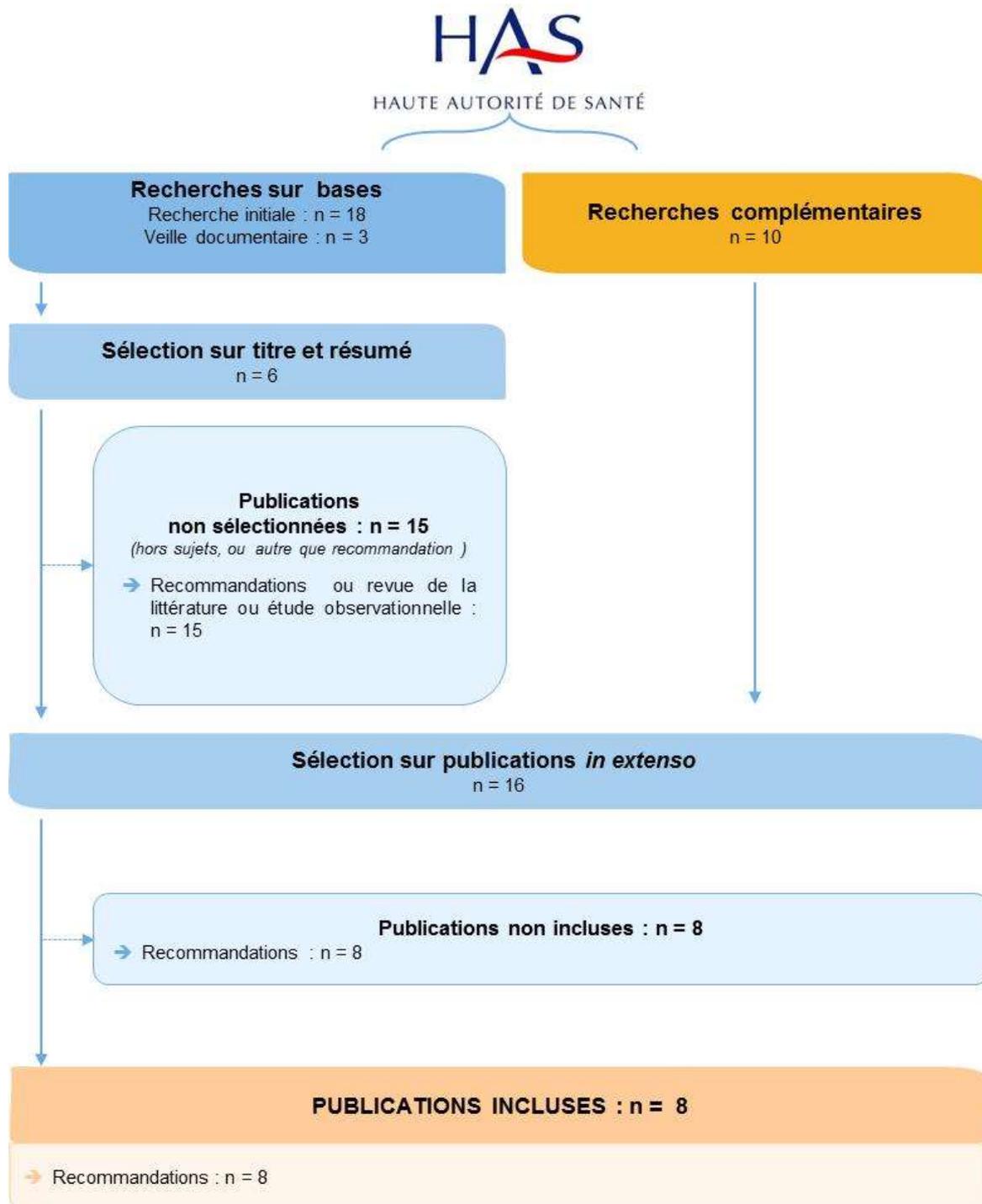
Cette seconde sélection a abouti *in fine* à retenir six recommandations de bonne pratique.

Deux autres recommandations ont été identifiées durant la veille documentaire. Répondant aux critères de sélection ci-dessus, elles ont été retenues.

Au final, huit recommandations de bonne pratique ont été sélectionnées pour analyse dans ce document.

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous (Figure 3).

Figure 3. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées



### 2.2.3 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des huit recommandations sélectionnées a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés pour ce sujet du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS<sup>3</sup>, et de la grille développée par le consortium *Agree*<sup>4</sup> (« grille *Agree II* »). Ces items adaptés sont énoncés dans le Tableau 2 présenté ci-dessous dans le chapitre 3.1.

## 2.3 Recueil du point de vue des professionnels

### 2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription de la détection génique *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae* dans le diagnostic des méningites bactériennes. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes, lorsque le CNP n'était pas constitué :

- la Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- le CNP de médecine d'urgence ;
- le CNP de pédiatrie.

Le Centre national de référence des méningocoques (CNRM) et le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) ont également été interrogés.

### 2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>5</sup>, dans le cas présent - pour les CNP (ou à défaut les sociétés savantes) - comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription de la recherche du génome de *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae* par amplification génique. **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>6</sup>.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 3) ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Pour ce qui est des CNR, ce sont leurs responsables qui ont été destinataires de ces documents.

Cette sollicitation a été envoyée le 8 mars 2016. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre le 4 avril et le 11 avril 2016. Les points de vue émis par les parties prenantes qui ont répondu, sont présentés *in extenso* en Annexe 3. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.2 de ce rapport.

<sup>3</sup> <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

<sup>4</sup> [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)

<sup>5</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences* ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

<sup>6</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.2.3), huit recommandations de bonne pratique ont été analysées (Tableau 2).

#### 3.1.1 Présentation des recommandations sélectionnées

L'ensemble des recommandations analysées traite des méningites bactériennes à *N. meningitidis* ; cinq traitent également des méningites à *S. pneumoniae*.

- Recommandations traitant de l'amplification génique à la fois pour *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* :
  - « *Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa, WHO guideline* », par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de 2014 (20) ;
  - « *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires, Conférence de consensus* » par la Société de pathologie infectieuse de langue française (Splif), de 2009 (21) ;
  - « *EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults* », par *The European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, de 2008 (22) ;
  - « *Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children* », par le *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, de 2010 (23) ; cette recommandation a été mise à jour en 2015 (24) ;
  - « *The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and the management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults* », par le *Royal college of emergency medicine UK*, de 2016 (25) ;
  - « *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis* », par l'*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, de 2016 (26).
- Recommandations ne traitant que de l'amplification génique pour *N. meningitidis* :
  - « *Guidelines for the Early Clinical and Public Health Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease)* », par le *Health Protection Surveillance Centre Ireland*, de 2012 (27) ;
  - « *Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK* », par la *Health Protection Agency (HPA)*, de 2012 (14).

La plupart de ces recommandations traitent principalement du traitement des méningites. Elles développent peu les chapitres dédiés au diagnostic ; et donc renseignent peu sur la place de l'amplification génique dans le diagnostic des méningites.

Cependant, cinq d'entre elles (14, 21, 23-27) énoncent des indications où des situations, plus ou moins explicites, devant lesquelles l'amplification génique pour *N. meningitidis* et/ou de *S. pneumoniae* est à réaliser. Ces situations sont détaillées dans le Tableau 2 et présentées ci-après dans le chapitre 3.1.3.

L'ensemble des recommandations traite de l'amplification génique sur le LCS. Quatre recommandations (14, 21, 23-25) mentionnent d'autres échantillons biologiques : le sang et/ou les biopsies cutanées.

Il faut noter que seules les recommandations du NICE et du Collège anglais des urgentistes (23-25) précisent la place de l'amplification génique dans le diagnostic et la positionne dans l'algorithme de prise en charge des méningites.

Les principales conclusions et recommandations des auteurs sont synthétisées dans le Tableau 2.

### 3.1.2 Qualité méthodologique des sept recommandations sélectionnées

Cinq des huit recommandations renseignent sur la réalisation effective d'une revue systématique de la littérature (20, 22-26) ; dont quatre (20, 23, 25, 26) précisant la période de recherche. Les trois autres ne sont pas explicites sur ce point, ou ne renseignent pas sur la réalisation d'une revue systématique de la littérature (14, 21, 27).

Seules les recommandations du Collège anglais de médecine d'urgence (25) et de la Société européenne de microbiologie et d'infectiologie (ESCMID) (26) mentionnent la force des recommandations concernant l'amplification génique. Les recommandations du NICE, du Collège anglais de médecine d'urgence et de la Société européenne de microbiologie et d'infectiologie (ESCMID) (23-26) mentionnent explicitement le niveau d'évidence des études retenues concernant le diagnostic par amplification génique.

Six des recommandations analysées présentaient une bonne qualité méthodologique (14, 20, 22-26) selon l'analyse réalisée avec la méthode décrite dans le chapitre 2.2.3. L'analyse de la qualité des recommandations figure dans le Tableau 2

### 3.1.3 Synthèse des recommandations analysées

#### ► Éléments sur l'utilité clinique de l'amplification génique de *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* sur le LCS devant un tableau de méningite

L'ensemble des huit recommandations sélectionnées cite l'amplification génique parmi les outils diagnostiques disponibles et efficaces pour le diagnostic des méningites bactériennes. Elles indiquent toutes que la technique d'amplification génique permet de détecter le génome de *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* dans le LCS.

Pour l'OMS, l'amplification génique est avec la culture, le test de référence pour le diagnostic des méningites bactériennes sur le LCS (20).

La recommandation de la SPILF indique que « *en cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif, il est proposé de réaliser une PCR méningocoque et une PCR pneumocoque [sur LCS]* » (21). Elle n'indique pas si les PCR sont à réaliser en parallèle et de façon concomitante avec la culture.

La SPILF rappelle qu'il est admis qu'environ 10 % des méningites bactériennes à méningocoques présentent un LCR « normal » sur le plan cytologique, et que l'administration précoce d'antibiotique réduit la sensibilité de l'examen de coloration de Gram (21).

La Fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) (22) rappelle également ces points et précise de plus, comme les recommandations de la *Health Protection Agency* du Royaume-Uni (HPA) (14) que la probabilité d'obtenir une culture du LCS négative est augmentée chez les patients ayant bénéficié d'un traitement antibiotique précoce par rapport aux patients qui n'en n'ont pas bénéficié.

La recommandation du *Health Protection Surveillance Centre Ireland* ajoute à ces éléments que « *la PCR est plus sensible que la culture avec ou sans pré-administration d'antibiotique* » et qu'elle permet de détecter des organismes non viables et peut rester positive jusqu'à 96 heures après le début de l'antibiothérapie (27).

Le Collège anglais de médecine d'urgence (25) indique que la PCR permet d'identifier l'agent infectieux en cause rapidement et particulièrement lorsqu'un traitement antibiotique précoce a été administré.

La Société européenne de microbiologie et d'infectiologie indique que la PCR sur le LCS présente une valeur additionnelle dans l'identification du pathogène notamment lorsque la culture et ou l'examen direct sont négatifs (26).

Il ressort de l'analyse des huit recommandations sélectionnées qu'un des intérêts de l'amplification génique pour *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* dans le LCS est sa capacité à détecter leur génome, même après une antibiothérapie initiée précocement qui réduirait les chances ou empêcherait d'obtenir une culture positive. Elle permet ainsi de diagnostiquer des cas qui ne l'auraient pas été avec la seule culture du LCS.

► **Éléments sur la place de l'amplification génique *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* sur le LCS dans le diagnostic des méningites de suspicion bactérienne**

La SPILF conditionne la réalisation d'une PCR sur le LCS à une forte suspicion de méningite bactérienne et à un examen direct négatif (21).

Les recommandations du NICE (23), actualisée en 2015 (24), indiquent que « *l'amplification génique (PCR) de N. meningitidis et de S. pneumoniae sur LCS doit être réalisée seulement si la culture du LCS est négative. Les échantillons de LCS prélevés jusqu'à 96h après admission à l'hôpital peuvent être utiles à la recherche de l'étiologie de la méningite* ». Il n'est pas précisé si la réalisation de la PCR est conditionnée au résultat de l'examen direct du LCS. La PCR sur le LCS est positionnée au niveau de la confirmation du diagnostic afin de confirmer le traitement antibiotique préalablement administré.

Le Collège anglais de médecine d'urgence (25) indique que la recherche du pneumocoque et du méningocoque par amplification génique sur le LCS devrait être réalisée devant toutes les suspicions de méningite bactérienne. Il place la PCR sur le LCS dans les recherches supplémentaires dans l'algorithme de prise en charge, et ne conditionne pas sa réalisation au résultat de la coloration au Gram ou de la culture.

La Société européenne de microbiologie et d'infectiologie recommande la PCR sur le LCS pour l'identification du pathogène lorsque la culture est négative (26).

Il faut noter que deux recommandations ; celles de la HPA (14) et du *Health Protection Surveillance Centre Ireland* (27) précisent qu'après une PCR positive pour *N. meningitidis* qu'un sérogroupage du méningocoque doit être réalisé également par PCR. Les sérogroupes mentionnés sont B, C, W135, Y et A.

Selon le Référentiel français de microbiologie médicale (Rémic), la place de la PCR est : « *en cas de forte suspicion de méningite bactérienne avec un examen microscopique négatif (Gram) ou un LCS à examen microscopique positif mais à culture négative de réaliser une PCR méningocoque, et pneumocoque* » (15).

Il ressort de l'analyse de ces recommandations que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite bactérienne. Elles ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative. Le sérogroupage de *N. meningitidis* intervient en seconde ligne après identification de la bactérie.

► **Éléments sur l'amplification génique *N. meningitidis* sur les autres échantillons biologiques : sang et biopsie cutanée**

Il ressort de l'analyse que l'amplification génique est techniquement réalisable sur le sang et les biopsies cutanées.

La recommandation du NICE, dans ses deux versions (23, 24), indique qu'il n'y a pas assez d'évidence pour évaluer les performances diagnostiques de la PCR à méningocoque sur le sang total en l'absence d'une septicémie chez l'enfant présentant une méningite. De plus, il n'y a pas d'évidence permettant de recommander la PCR sur échantillon cutané dans le diagnostic d'une IIM.

Les recommandations du Collège anglais de médecine d'urgence (25) indiquent que le recours à l'amplification génique augmente le taux de confirmation du diagnostic dans les infections à méningocoques. Elles précisent qu'il y a peu de données sur les performances diagnostiques de la PCR pneumocoque sur le sang pour le diagnostic d'une méningite à pneumocoque, et considère que cet examen peut être un outil supplémentaire pour retrouver l'étiologie de la méningite chez l'adulte.

Les autres recommandations mentionnent la PCR *N. meningitidis* sur le sang dans le cadre du diagnostic d'une IIM et devant une suspicion de septicémie (14, 21).

La SPILF (21) précise que « *la PCR pour le méningocoque, sur du sang prélevé sur EDTA et/ou sur une biopsie cutanée, permet le diagnostic en cas de forte suspicion de méningococcémie. Il est toutefois inutile de demander la PCR sur le sang plus de 18h après l'institution du traitement* ».

Le NICE indique qu'une PCR sur le sang doit être réalisée pour confirmer le diagnostic d'une infection à méningocoque et qu'une PCR négative sur le sang n'exclut pas une infection à méningocoque (23, 24).

Il ressort de l'analyse des recommandations que l'utilité clinique de l'amplification génique sur le sang et/ou biopsie n'est pas clairement démontrée dans le champ du diagnostic d'une méningite bactérienne. Uniquement devant une IIM, une PCR sur le sang et biopsie semble présenter une utilité clinique. Devant une méningite à méningocoque ou devant une méningite à pneumocoque chez l'adulte, une PCR sur le sang n'a pas d'utilité clinique clairement établie.

### 3.1.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

**Au final, l'ensemble des huit recommandations de bonne pratique sélectionnées retienne l'utilisation de l'amplification génique de *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* sur le LCS dans le diagnostic des méningites.**

Ces recommandations sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire à faible, ou sur avis d'experts, et seules deux sont gradées. Les recommandations ne renseignent généralement pas sur les conditions de réalisation. Quatre recommandations énoncent des indications précises et décrivent la place de ces techniques dans le diagnostic des méningites bactériennes.

Il ressort de l'analyse des recommandations :

- qu'un des intérêts de l'amplification génique pour *N. meningitidis* et de *S. pneumoniae* dans le LCS est sa capacité à détecter le génome de la bactérie, même après une antibiothérapie initiée précocement. Elle permet de diagnostiquer des cas qui ne l'auraient pas été avec la culture seule du LCS ;
- que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite. Elles ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative. Le sérogroupage de *N. meningitidis* intervient en seconde ligne après identification de la bactérie ;
- que l'utilité clinique de l'amplification génique sur le sang et/ou biopsie n'est pas clairement démontrée dans le champ du diagnostic d'une méningite bactérienne. Uniquement devant une IIM, une PCR sur le sang et biopsie semble présenter une utilité clinique. Devant une méningite à méningocoque ou devant une méningite à pneumocoque chez l'adulte, une PCR sur le sang n'a pas d'utilité clinique clairement établie.

**Tableau 2. Tableau descriptif des données extraites des recommandations avec analyse de leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des méningites bactériennes à *N. meningitidis* ou *S. pneumoniae***

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>2014, Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa, WHO guideline (20)</i>			
Recommandations émises par l'OMS pour le contrôle des épidémies de méningites en Afrique sub-Saharienne. Elles traitent de la gestion des épidémies et non de la prise en charge individuelle des cas de méningites.	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : revue systématique de la littérature, jusqu'en novembre 2013, précisions des liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : bonne, gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : bonne qualité méthodologique.</p> <p><b>Pertinence</b> : évaluations des tests diagnostiques identifiant les sérogroupes de <i>N. meningitidis</i> et de <i>S. pneumoniae</i> (agglutination sur latex, et immunochromatographie) rapides (avec la PCR et la culture pour test de référence « gold standard »). Ce n'est pas strictement une évaluation de l'amplification génique.</p>	Devant un résultat positif à un test diagnostique rapide, le résultat devrait être confirmé par amplification génique et/ou culture. (avis d'experts, recommandation forte).	Cette recommandation n'évalue pas strictement l'amplification génique. Cependant, elle place très clairement l'amplification génique et la culture comme méthodes de références combinées ou non.
<i>2009, Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires, Conférence de consensus de la société de pathologie infectieuse de langue française (21)</i>			
Recommandation de la SPILF, sur la prise en charges des méningites bactériennes, abordant le diagnostic, le traitement et le suivi.	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : pas de précisions claires sur les méthodes d'élaborations, et sur les liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : moyenne, non gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : faible qualité méthodologique, semble se fonder sur avis d'experts.</p> <p><b>Pertinence</b> : positionne clairement la place de l'amplification génique.</p>	<p>« En cas de forte suspicion de méningites bactériennes et d'examen direct négatif, il est proposé de réaliser une PCR méningocoque et une PCR pneumocoque [sur LCS] » (semble être sur avis d'experts, non gradée).</p> <p>Il est précisé que la mise en culture est systématique (semble être sur avis d'experts, non gradée).</p> <p>« La PCR pour le méningocoque, sur du sang prélevé sur EDTA et/ou sur une biopsie cutanée, permet le diagnostic en cas de forte suspicion de méningococcémie. Il est toutefois inutile de demander la PCR sur le sang plus de 18h après l'institution du traitement ». (semble être sur avis d'experts, non gradée).</p>	<p>Seule recommandation française.</p> <p>La qualité méthodologique est faible.</p> <p>Ne précise pas explicitement pour l'amplification génique sur quels éléments elle se fonde.</p> <p>Aucune mise à jour n'a été identifiée depuis 2009.</p> <p>Elle ne précise pas les sérogroupes à détecter.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>2008, EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults, The European Federation of Neurological Societies (22)</i>			
Recommandation de la Fédération européenne des sociétés savantes de neurologie, traitant de la prise en charge des méningites bactériennes communautaire chez les enfants et les adultes.	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : revue systématique de la littérature, aucune précision sur la période de recherche, aucune précision des liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : faible, non gradées concernant l'amplification génique.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : bonne qualité méthodologique, les méthodes ne sont pas détaillées.</p> <p><b>Pertinence</b> : faible, ne positionne pas clairement l'amplification génique dans la démarche diagnostique.</p>	<p>« La PCR est une méthode disponible » dont les intervalles des valeurs des performances diagnostiques sont précisées. « Elle permet de détecter notamment <i>N. meningitidis</i>, <i>S. pneumoniae</i> ». (non gradée).</p> <p>La PCR a largement remplacé les techniques rapides basées sur la détection d'antigène. (non gradée).</p>	<p>Recommandation européenne qui mentionne l'amplification génique comme technique disponible et spécifie des performances diagnostiques sans autres précisions.</p> <p>Elle n'indique pas s'il s'agit de rechercher toutes les étiologies simultanément ou pas, ni les sérogroupes à détecter en priorité.</p>
<i>2012, Guidelines for the Early Clinical and Public Health Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease), Health Protection Surveillance Centre Ireland (27)</i>			
Recommandation de l'Agence centrale de protection de la santé en Irlande traitant de la prise en charge clinique précoce et de la gestion de la santé publique devant des cas de méningites bactériennes.	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : précisées partiellement, ne renseigne pas les périodes de recherche ni les liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : bonne, non gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : qualité méthodologique moyenne, pas de commentaire sur le niveau d'évidence.</p> <p><b>Pertinence</b> : faible, ne positionne pas clairement l'amplification génique dans la démarche diagnostique, liste les différents éléments d'utilité de la technique.</p>	<p>« La PCR est utilisée couramment pour le diagnostic des IIM. La PCR présente une bonne sensibilité et spécificité ». « La PCR est plus sensible que la culture avec ou sans pré-administration d'antibiotiques ». (non gradée).</p> <p>Au Centre national irlandais de référence « une 1<sup>ère</sup> PCR pour le <i>N. meningitidis</i> est réalisée, suivie en cas de positivité par une PCR permettant d'identifier le séro groupe ». (non gradée).</p> <p>Aucune étude validant des performances diagnostiques sur lésion cutanée n'a été identifiée.</p>	<p>Recommandation irlandaise qui mentionne l'amplification génique pour notamment <i>N. meningitidis</i> et <i>S. pneumoniae</i> comme technique disponible et utilisée.</p> <p>Elle indique que la recherche du séro groupe intervient dans un second temps.</p> <p>Ne donne pas d'éléments explicites sur la PCR pour <i>S. pneumoniae</i>.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p>2010, <i>Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children</i>, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Paediatrics and Child Health missions par National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), (23, 24)</p>			
<p>Recommandation coordonnée par le NICE, de 2010 actualisée en 2015, traitant de la prise en charge des méningites bactériennes chez l'enfant.</p>	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : détaillée notamment sur la stratégie de recherche de sélection et d'actualisation (recherche de la littérature jusqu'en novembre 2014). Gestion des liens d'intérêts mentionnée.  <b>Clarté de présentation</b> : bonne, niveau d'évidence gradé, force de la recommandation non gradée.  <b>Qualité du rapport scientifique</b> : qualité méthodologique bonne.  <b>Pertinence</b> : positionne l'amplification génique sur le LCS, le sang et les échantillons cutanés dans le diagnostic des IIM.</p>	<p><b>LCS</b> : l'amplification génique (PCR) de <i>N. meningitidis</i> et de <i>S. pneumoniae</i> sur LCS doit être réalisée seulement si la culture du LCS est négative.  Les échantillons de LCS prélevés jusqu'à 96h après admission à l'hôpital peuvent être utiles à la recherche de l'étiologie de la méningite. (niveau évidence qualifié de « limité » sur la précision de la PCR sur le LCS). (non gradée).  <b>Sang</b> : une PCR sur le sang doit être réalisée pour confirmer le diagnostic d'une infection à méningocoque, une PCR négative sur sang n'exclut pas une infection à méningocoque. Il n'y a pas assez d'évidence pour évaluer la précision du diagnostic d'une méningite à méningocoque chez l'enfant par une PCR sur le sang total en l'absence d'une septicémie. (non gradée).  <b>Echantillon cutané</b> : il n'y a pas d'évidence permettant de recommander la PCR sur échantillon cutané dans le diagnostic d'une IIM. (non gradée).</p>	<p>La PCR sur le sang ou le LCS est positionnée clairement à la même place que la culture dans l'algorithme de prise en charge des méningites bactériennes au niveau de la confirmation du diagnostic pour adapter le traitement antibiotique préalablement administré.  Le niveau d'évidence est qualifié de bas en raison de la faible qualité des études disponibles.</p>
<p>2012, <i>Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK</i>, Health Protection Agency (HPA) (14)</p>			
<p>Recommandation traitant de la protection de la santé publique vis-à-vis des IIM en Grande-Bretagne. Aborde le diagnostic et la prévention (prophylaxie).</p>	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : pas de précision claire ni sur la méthode d'élaboration ni sur les liens d'intérêts.  <b>Clarté de présentation</b> : bonne, niveau d'évidence gradé, force de la recommandation non gradée.  <b>Qualité du rapport scientifique</b> : qualité méthodologique faible.  <b>Pertinence</b> : liste les différents tests diagnostiques mais ne les positionne pas clairement dans la démarche diagnostic.</p>	<p>Parmi les recherches menées par le laboratoire de biologie médicale, devant une infection à méningocoque, une PCR méningocoque sur le sang, et une PCR sur LCS doivent être réalisées (niveau d'évidence faible).  Si le résultat est positif une recherche du sérotype de <i>N. meningitidis</i> doit être réalisée avec B et C dans un premier temps puis W135, Y et A. (non gradée).</p>	<p>Se fonde sur un niveau d'évidence faible, ou n'en mentionne pas.  Aucune position claire de l'amplification génique n'est mentionnée.  <i>S. pneumoniae</i> est hors champ de cette recommandation, elle traite au sens large d'IIM.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>2016, The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and the management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults, Royal college of emergency medicine UK (25)</i>			
Recommandation traitant des méningites virales et bactériennes et des méningococcémies, sur leur prise en charge globale (diagnostique, traitement, suivi, prévention).	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : détaillée notamment sur la stratégie de recherche de sélection (recherche de la littérature jusqu'en 2014). Niveau de preuve et force de la recommandation gradée selon les standards internationaux (<i>AGREE II</i>). Pas de mention de gestion des liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : bonne, niveau d'évidence gradé, force de la recommandation gradée.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : qualité méthodologique bonne.</p> <p><b>Pertinence</b> : positionne clairement l'amplification génique sur le LCS, le sang. Fournit un algorithme de prise en charge.</p>	<p><b>Sang</b> : chaque patient pour lequel est suspecté une méningite ou une méningococcémie devrait bénéficier d'une recherche du pneumocoque et du méningocoque par amplification génique sur prélèvement sanguin (EDTA). (grade 1C, fortement recommandé, niveau d'évidence faible).</p> <p><b>LCS</b> : la recherche du pneumocoque et du méningocoque par amplification génique sur le LCS devrait être réalisée devant toutes les suspicions de méningites bactériennes. (grade 1C, fortement recommandé, niveau d'évidence faible).</p>	La PCR sur le sang ou le LCS est positionnée dans l'algorithme de prise en charge dans le cadre des « recherches supplémentaires ». Elles sont fortement recommandées.
<i>2016, ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (26)</i>			
Recommandation traitant des méningites bactériennes sur leur prise en charge globale (diagnostique, traitement, suivi, prévention).	<p><b>Méthode d'élaboration</b> : détaillée notamment sur la stratégie de recherche de sélection (recherche de la littérature jusqu'en 2014). Niveau de preuve et force de la recommandation gradée. Déclare l'absence de liens d'intérêts.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> : bonne, niveau d'évidence gradé, force de la recommandation gradée.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique</b> : qualité méthodologique bonne.</p> <p><b>Pertinence</b> : positionne l'amplification génique sur le LCS, en cas de culture négative. Fournit un algorithme de prise en charge.</p>	<p><b>LCS</b> : chez les patients présentant une culture négative l'étiologie peut être retrouvée par PCR (méningocoque et pneumocoque). (grade A niveau évidence 2, fortement recommandé, niveau d'évidence intermédiaire).</p>	Ne positionne pas de manière détaillée la PCR dans la prise en charge globale.

## 3.2 Synthèse des réponses des parties prenantes

Cinq des six parties prenantes ont répondu : le CNR des méningocoques, le CNR des pneumocoques, le CNP d'infectiologie, le CNP de médecine d'urgence et la Société française de biologie clinique. Cette dernière a sollicité comme expert le CNR des méningocoques et apporte donc la même réponse que ce dernier (en Annexe 3, n'est présentée que la réponse du CNR des méningocoques qui vaut pour les deux organismes). Le CNP de pédiatrie n'a pas répondu.

### 3.2.1 Indication et utilité clinique de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS

Les quatre réponses des parties prenantes vont dans le même sens ; l'indication de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS est une recherche étiologique devant une suspicion de méningite bactérienne.

Concernant la simultanéité de réalisation de la PCR méningocoque et pneumocoque ; l'ensemble des parties prenantes précise qu'il existe des éléments d'orientation, comme l'âge et la présentation clinique qui peuvent hiérarchiser la temporalité de réalisation de l'une ou l'autre PCR. Cependant, trois parties prenantes (les deux CNR et le CNP d'infectiologie) considèrent que ces éléments d'orientations ne sont pas formels et que les indications de la PCR méningocoque et pneumocoque sont les mêmes et qu'elles peuvent être réalisées simultanément. Le CNR des pneumocoques énonce notamment comme avantage d'une réalisation simultanée le gain de temps pour le délai de rendu du résultat (en journée, deux à trois heures contre quatre à six heures).

Le CNP de médecine d'urgence précise que devant un *purpura fulminans*, la PCR méningocoque est à privilégier en première intention. Il indique par ailleurs que : 1) le résultat positif à l'examen direct et 2) une culture négative, peuvent orienter quant à la réalisation de l'une ou l'autre PCR.

L'impact principal du résultat de la PCR est l'adaptation du traitement antibiotique initié dès le début de la prise en charge du patient. Les CNR précisent que le résultat permet également de prendre les mesures appropriées pour l'entourage du patient (éventuelle antibioprofylaxie en fonction du pathogène identifié).

Le CNR des méningocoques précise qu'un des intérêts de la PCR méningocoque est « *son rôle de rattrapage* » pour le diagnostic des méningites dont l'étiologie ne peut pas être établi par culture car le patient a bénéficié d'une antibioprofylaxie précoce. Il indique par ailleurs que la PCR contribue à l'amélioration de la surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoques.

### 3.2.2 Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS dans la démarche diagnostique d'une méningite et conditions de réalisation

L'ensemble des parties prenantes indique que la PCR méningocoque et pneumocoque est à réaliser devant une suspicion de méningite bactérienne et cela d'autant plus qu'il y a une notion d'antibiothérapie préalable précisent les CNP de médecine d'urgence et d'infectiologie et le CNR des pneumocoques.

Le CNP de médecine d'urgence précise qu'il ne faut pas prescrire systématiquement une PCR méningocoque et pneumocoque sur tous les LCS recueillis aux urgences pour toute suspicion de méningites bactérienne.

Trois parties prenantes conditionnent cette réalisation à deux situations :

- un examen direct du LCS négatif et en l'absence de résultat de culture ;
- une culture négative quel que soit le résultat de l'examen direct.

Le CNR des méningocoques précise que l'examen direct et la culture sont moins sensibles que la PCR. Il indique que la PCR ne remplace pas la culture qui reste indispensable à la prise en charge du patient, car lorsqu'elle est positive, elle permet la réalisation de l'antibiogramme. Elle permet également, dans le cadre de l'activité du CNR des méningocoques, la réalisation de test phénotypique pour la couverture vaccinale des souches circulantes.

L'ensemble des parties prenantes indique un délai de rendu du résultat court dans l'idéal inférieur à 24h, et précise que le délai doit être le plus court possible pour augmenter l'impact sur la prise en charge clinique. De plus, le CNR des pneumocoques indique que le diagnostic d'une méningite à pneumocoque conserve tout son intérêt quel que soit le délai.

Concernant le sérogroupage du méningocoque, le CNR des méningocoques et le CNP d'infectiologie, indiquent qu'il est indispensable aux mesures prophylactiques. Le CNR des méningocoques précise que : « *la PCR représente l'avantage de rapidité car le sérogroupage conventionnel par agglutination nécessite la culture du méningocoque sur un milieu spécifique pour le sérogroupage. Cela peut prendre 24 heures ; alors que la PCR méningocoque est réalisable immédiatement si le méningocoque est détecté avec un résultat disponible en deux heures. La détermination du groupe du méningocoque est indispensable pour la vaccination des sujets contacts. Selon l'épidémiologie actuelle en France, les sérogroupes B, C, Y et W doivent être recherchés en priorité* ».

### **3.2.3 Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur autres échantillons biologiques dans la démarche diagnostique d'une méningite**

Il ressort des réponses de parties prenantes que :

- selon le CNR des méningocoques, une PCR méningocoque sur biopsie cutanée doit être réalisée devant des lésions purpuriques ;
- selon l'ensemble des parties prenantes, la PCR méningocoque sur échantillon sanguin présente un intérêt pour le diagnostic lorsque : 1) la PCR sur le LCS ou les autres examens sur le LCS ou les hémocultures n'ont pas permis d'identifier l'étiologie de la méningite ; 2) lorsque la ponction lombaire est impossible.

Le CNP de médecine d'urgence précise que la PCR méningocoque sur le sang ne peut remplacer la PCR méningocoque sur le LCS.

Pour la PCR sur le sang pour le pneumocoque, le CNR des pneumocoques et le CNP d'infectiologie donnent des éléments indiquant que la technique nécessite des améliorations avant d'être utile au diagnostic étiologique.

### 3.2.4 Conclusion des réponses des parties prenantes

Au total, les positions des parties prenantes s'avèrent :

- être homogènes entre elles, avec la littérature analysée et avec la demande ;
- être en faveur de la détection du génome des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) et des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) dans le liquide cébrospinal par amplification génique devant une suspicion de méningite bactérienne.

Plus précisément, la réalisation simultanée de la PCR méningocoque et la PCR pneumocoque sur le LCS trouve son utilité clinique en complément de l'examen direct du LCS (coloration de Gram) et de la culture du LCS :

- en permettant la prise en charge du patient avec notamment l'adaptation de la posologie ;
- en permettant d'adapter la prise en charge de l'entourage (notamment par une éventuelle antibioprophylaxie) ;
- en permettant de « rattraper » le diagnostic des méningites, des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie précoce, qui ne peut alors être établi ni par examen direct ni par culture ;
- lorsque l'examen direct du LCS est négatif et en l'absence de résultat de culture ;
- lorsque la culture est négative quel que soit le résultat de l'examen direct.

La PCR méningocoque et la PCR pneumocoque ne remplacent pas la culture qui lorsque elle est positive est indispensable pour établir l'antibiogramme.

Les résultats de la PCR méningocoque et de la PCR pneumocoque doivent être obtenus idéalement dans un délai inférieur à 24 heures.

Concernant la PCR méningocoque sur les autres échantillons biologiques que le LCS :

- elle peut être réalisée sur des lésions purpuriques en cas de suspicion de *purpura fulminans* ;
- elle peut être réalisée sur échantillon sanguin car elle présente un intérêt pour le diagnostic d'une méningite lorsque 1) la PCR sur le LCS ou les autres examens sur le LCS ou les hémocultures n'ont pas permis d'identifier l'étiologie de la méningite ; ou 2) lorsque la ponction lombaire est impossible ;
- la PCR méningocoque sur ces autres échantillons biologiques ne remplace pas la PCR méningocoque sur le LCS.

La PCR pneumocoque sur échantillon sanguin dans le diagnostic d'une méningite à pneumocoque n'a pas pour l'instant d'application clinique.

## Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en septembre 2015, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant le diagnostic des méningites bactériennes à pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et à méningocoques (*Neisseria meningitidis*).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche de ces deux bactéries par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des méningites de suspicions bactériennes en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères de qualité méthodologique et la position argumentée des organisations professionnelles de santé concernées.

La synthèse des données est la suivante :

- les huit recommandations ici analysées sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire à faible, ou sur avis d'experts, et seule une recommandation est gradée. Les recommandations ne renseignent généralement pas sur les conditions de réalisation. L'ensemble des recommandations retiennent l'amplification génique et trois énoncent des indications précises et décrivent la place de ces techniques dans le diagnostic des méningites bactériennes. Elles sont donc homogènes entre elles et avec la demande (cf. chapitre 3.1.4) ;
- les points de vue des parties prenantes sont homogènes entre elles et plaident également pour l'utilisation de l'amplification génique (PCR) pour la recherche du génome des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) dans le diagnostic des méningites bactériennes (cf. chapitre 3.2.4).

Au total, il y a donc homogénéité entre la demande et les données recueillies au cours de ce travail (issues de l'analyse critique de la littérature synthétique et de la position argumentée des organismes professionnels et centres nationaux de références), en faveur de l'intérêt de la recherche du génome des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des méningites bactériennes.

De manière plus précise, la HAS conclut que la recherche dans le liquide cébrospinal (LCS) par amplification génique (PCR) des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et des méningocoques (*Neisseria meningitidis*) :

- trouve sa place devant une suspicion de méningite bactérienne à la suite de l'examen direct du LCS (coloration de Gram) et en complément de la culture cellulaire ; elle ne remplace pas ces examens ;
- permet de « rattraper » le diagnostic de méningite à pneumocoque ou méningocoque, qui ne peut pas être établi par l'examen direct ou la culture notamment chez des patients qui ont bénéficié d'une antibiothérapie antérieure à la ponction lombaire. Elle permet ainsi la prise en charge du patient (notamment adaptation de l'antibiothérapie) et de son entourage (éventuelle antibioprofylaxie),
- trouve son utilité clinique lorsque l'examen direct du LCS est négatif et en l'absence de résultat de culture ; ou lorsque la culture est négative quel que soit le résultat de l'examen direct.

Les résultats de la PCR méningocoque et de la PCR pneumocoque doivent être obtenus le plus rapidement possible, dans un délai inférieur à 24 heures.

Concernant la PCR méningocoque sur les autres échantillons biologiques que le LCS :

- elle peut être réalisée sur des lésions purpuriques en cas de suspicion de *purpura fulminans* ;
- elle peut être réalisée sur échantillon sanguin car elle présente un intérêt pour le diagnostic d'une méningite lorsque 1) la PCR sur le LCS ou les autres examens sur le LCS ou les hémocultures n'ont pas permis d'identifier l'étiologie de la méningite ; ou 2) lorsque la ponction lombaire est impossible.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le Tableau 3 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 21.

**Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline***

Type d'étude/sujet		Période
Termes utilisés		
<b>Méningite bactérienne</b>		01/2005 – 04/2016
Etape 1	(meningitis, bacterial/mot-clé sans son arborescence OR meningitis, meningococcal OR meningitis, pneumococcal)/de OR (meningitis AND (meningococcal OR pneumococcal OR streptococcus pneumoniae OR neisseria meningitid*))/ti,ab	
ET		
Etape 2	diagnosis/subheading OR diagnos*/ti,ab	
ET		
Etape 3	recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt	

de:descripteur ; ti:titre ; ab:résumé ; pt:type de document ; \*:troncature

### Sites consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier  
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF  
 Centre national de référence des méningocoques  
 Centre national de référence des pneumocoques  
 Centre national de référence *haemophilus influenzae*  
 Haute Autorité de santé - HAS  
 Ministère des affaires sociales et de la santé  
 Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF  
 Société française de biologie clinique - SFBC  
 Société française de médecine générale - SFMG  
 Société française de microbiologie - SFM  
 Société française de pédiatrie - SFP

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA  
 Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ  
 Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

*American Academy of Family Physicians - AAFP*  
*American Academy of Pediatrics - AAP*  
*American College of Physicians - ACP*  
*American Pediatric Association - APA*  
*American Pediatric Society - APS*  
*American Society for Microbiology - ASM*  
*Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada - AMMI*  
*Australasian Society for Infectious Diseases - ASID*  
*BMJ Clinical Evidence*  
*British Infection Association - BIA*  
*California Technology Assessment Forum - CTAF*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*  
*Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - CACMID*  
*Canadian College of Microbiologists - CCM*  
*Canadian Paediatric Society - CPS*  
*Canadian Society of Microbiologists - CSM*  
*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*  
*Centre for Clinical Effectiveness*  
*Centre for Reviews and Dissemination databases*  
*CMA Infobase*  
*Department of Health - DH*  
*European Neurological Society - ENS*  
*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID*  
*Euroscan*  
*Guidelines and Audit Implementation Network*  
*Guidelines and Protocols Advisory Committee*  
*Guidelines International Network - GIN*  
*Horizon Scanning Research & Intelligence Centre*  
*Infectious Diseases Society of America - IDSA*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS*  
*Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*  
*Medical Services Advisory Committee - MSAC*  
*National Electronic Library of Infection - NELI*  
*National Guideline Clearinghouse - NGC*  
*National Health and Medical Research Council - NHMRC*  
*National Health Services - NHS*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*  
*National Institutes of Health - NIH*  
*New Zealand Guidelines Group - NZGG*  
*New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*  
*NHS Evidence*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*  
*Paediatric Society of New Zealand*  
*Royal College of Paediatrics and Child Health - RCPCH*  
*Santé Canada*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Toward Optimized Practice - TOP*  
*Tripdatabase*  
*Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*  
*World Health Organization - WHO*

## **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en avril 2016 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

Une mise à jour a été effectuée sur *Medline* jusqu'en avril 2016.

## Annexe 2. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique.....	15
Tableau 2. Tableau descriptif des données extraites des recommandations avec analyse de leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des méningites bactériennes à <i>N. meningitidis</i> ou <i>S. pneumoniae</i> .....	23
Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i> .....	32
Figure 1. Nombre de diagnostics principaux de méningite à méningocoque et méningite à pneumocoque en France pour l'ensemble des établissements de 2012 à 2015 <sup>1</sup> .....	8
Figure 2. Nombre de décès par an en France de 2009 à 2013 dont l'origine est une méningite à méningocoque ou une méningite à pneumocoque .....	9
Figure 3. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées .....	16

### Annexe 3. Réponses *in extenso* de parties prenantes

#### Lettre d'accompagnement du questionnaire

## QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

EVALUATION DE L'AMPLIFICATION GÉNIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES MENINGITES À MENINGOCOQUE ET PNEUMOCOQUE EN VUE DE SON INSCRIPTION À LA NABM

Mars 2016

**L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position de votre organisation professionnelle ou de votre CNR quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la, la PCR méningocoque et la PCR pneumocoque dans le diagnostic des méningites. Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale des méningites.**

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les recommandations sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre. La liste des organismes consultés se trouve page 17 du rapport.

Les champs des encéphalites à HSV et VZV et des méningites à entérovirus ont déjà été traités dans des travaux précédents<sup>7</sup>. La HAS a rendu des avis favorable à l'inscription de la technique d'amplification génique (PCR) à la NABM pour la recherche du génome de ces virus dans les situations clinique détaillées dans les argumentaires.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **04/04/2016** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile

<sup>7</sup> Méningites à entérovirus : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739174/fr/evaluation-de-la-detection-du-genome-des-enterovirus-dans-le-liquide-cephalorachidien-par-amplification-genique-dans-les-meningites-rapport-d-evaluation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739174/fr/evaluation-de-la-detection-du-genome-des-enterovirus-dans-le-liquide-cephalorachidien-par-amplification-genique-dans-les-meningites-rapport-d-evaluation)  
Encéphalites à HSV et VZV : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite)

## Réponses du CNP de médecine d'urgence

### **A – Utilité clinique et indications de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**A1** Dans le champ des méningites, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR méningocoque et pneumocoque est indiquée sur le liquide cébrospinal (LCS) ?

*Syndrome méningé fébrile avec au moins 5 leucocytes/mm<sup>3</sup> dans le LCR, purpura fulminans (pour PCR méningocoque), confusion fébrile avec au moins 5 leucocytes/mm<sup>3</sup> dans le LCR*

Les indications de la PCR méningocoque et celles de la PCR pneumocoque sont-elles les mêmes ? Si non, précisez.

La recherche de ces bactéries par PCR est-elle toujours réalisée simultanément ?

Quelle est la pertinence clinique de cette recherche simultanée ? Existe-t-il des cas où cette recherche simultanée ne présente pas de pertinence clinique ?

**A2** *Non. L'existence d'un purpura justifie de ne faire dans un 1<sup>er</sup> temps que la PCR méningocoque, et de ne pas faire la PCR pneumocoque. De même, en cas de culture négative, un examen direct positif (coloration de Gram) permet de cibler une des 2 PCR (PCR pneumocoque en cas cocci Gram positif, PCR méningocoque en cas de cocci Gram négatif).*

*Non, la recherche de ces bactéries par PCR n'est pas toujours réalisée simultanément.*

*Il est pertinent de chercher simultanément ces 2 bactéries devant une méningite suspectée de nature bactérienne, si les cultures (LCS, sang) sont négatives et s'il n'y a pas d'argument clinico-biologique initial pour une des 2 bactéries (pas de purpura, pas de germe identifié à la coloration de Gram). S'il existe un purpura ou si l'examen direct (Gram) est positif, alors il n'est pas pertinent de réaliser d'emblée et simultanément la PCR sur les 2 bactéries.*

**A3** Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)

*Il n'y en a pas actuellement en médecine d'urgence, car les résultats de PCR ne sont pas rendus dans un délai compatible avec la prise en charge en urgence. La décision d'antibiothérapie et le choix du traitement anti-infectieux ne sont pas influencés dans les services d'urgence par les résultats de PCR. Ils peuvent l'être en revanche dans les services d'hospitalisation (modification de l'antibiothérapie et durée de traitement).*

## **B – Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS dans la démarche diagnostique**

*Il ressort de l'analyse des recommandations (cf. page 20 du rapport) que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite. Les conclusions des recommandations ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative.*

*N.B. : le Collège anglais de médecine d'urgence en 2016 recommande une PCR méningocoque et pneumocoque devant tout cas de méningites ; les recommandations française de la SPILF de 2009 et le Rémic de 2016 conditionnent leur réalisation aux résultats du Gram et ou de la culture.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant tous les tableaux cliniques de méningite (même un « tableau viral ») ? Précisez.**

**B1**

*Non, les PCR méningocoque et pneumocoque ne doivent pas être réalisées systématiquement devant tous les tableaux cliniques de méningite. Un tableau de méningite virale (suspecté par les signes cliniques, la cytologie, la coloration de Gram, les concentrations dans le LCS de protéines, glucose, lactate) ne justifie pas la réalisation de PCR méningocoque ni pneumocoque. Dans ce cas, si une PCR doit être réalisée, elle doit viser les virus responsables de méningites.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant toute suspicion de méningite bactérienne ; ou bien est-elle conditionnée aux résultats d'autres examens ?**

**Sa réalisation est-elle par exemple conditionnée au résultat de l'examen direct du LCS après coloration de Gram ?**

**Ou sa réalisation est-elle conditionnée au résultat de la culture ?**

**En d'autres termes, quelle est la place de la PCR méningocoque et pneumocoque par rapport à l'examen direct et la culture ?**

**B2**

*Non, les PCR méningocoque et pneumocoque ne doivent pas être réalisées systématiquement devant toute suspicion de méningite bactérienne. Elles sont conditionnées aux résultats de l'examen clinique (purpura), de l'analyse du LCS (coloration de Gram, protéines, glucose, lactate, culture) et des hémocultures.*

*En cas de suspicion de méningite bactérienne, les PCR sont justifiées quand les cultures (LCS, sang) s'avèrent négatives. Deux exceptions sont envisageables, dans lesquelles les PCR peuvent être faites plus tôt, c'est-à-dire avant le résultat des cultures :*

- *les méningites les plus graves (en particulier avec coma, empyème, choc septique) avec absence de germe à l'examen direct du LCS (coloration de Gram) ;*
- *la suspicion de méningite bactérienne chez un patient traité par antibiotique dans les 7 jours précédant la ponction lombaire.*

## **C – Conditions de réalisation de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**C1** Quel est le délai optimum de rendu du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque pour conserver et garantir l'utilité clinique ?

*Le plus tôt est le mieux.*

**C2** Existe-t-il un délai au-delà duquel le résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque ne présente plus d'utilité clinique ?

*Dix jours, correspondant au délai de prophylaxie de l'entourage en cas d'infection invasive à méningocoque.*

**C3** Actuellement, dans quelles situations et à quel moment de la prise en charge médicale intervient le sérogroupe du méningocoque par PCR ?

Par qui doit être réalisé cet examen ? (un laboratoire spécialisé comme le CNR ou celui qui a fait la PCR méningo-pneumo) ?

Quelles sont les conséquences du résultat sur la prise en charge médicale du patient et/ou des « contacts » ?

Quels sont les sérogroupe à rechercher en priorité ?

*Le sérogroupe du méningocoque ne concerne pas actuellement la médecine d'urgence.*

*La sérogroupe méningococcique par PCR doit pouvoir être fait par certains laboratoires de bactériologie (de CHU ou de gros CHG).*

*Le sérogroupe influence les modalités de vaccination des sujets contacts.*

*Le CFMU ne se prononce pas sur les sérogroupe à chercher en priorité.*

## **D – La PCR méningocoque et pneumocoque sur les autres échantillons que le LCS dans le diagnostic des méningites**

**Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite (à la place d'une PCR sur le LCS) ?**

**Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?**

**D1**

*La PCR méningocoque sur le sang ou une biopsie cutanée ne doit remplacer la PCR méningocoque sur le LCS qu'en cas d'impossibilité de prélever du LCS, et si les hémocultures s'avèrent négatives. Les prélèvements peuvent avoir été faits aux urgences et conservés dans les conditions adéquates, mais la demande de PCR doit émaner du service où est le patient quand les hémocultures s'avèrent négatives.*

*L'exception concerne le cas des patients ayant chacun des critères suivants : (i) tableau d'infection grave ; (ii) incertitude sur l'existence d'une méningite ; (iii) impossibilité de prélever le LCS ; (iv) traitement antibiotique dans les 24h précédant le prélèvement des hémocultures (risque d'hémoculture négative). Il semble ici légitime de demander une PCR sans attendre le résultat des hémocultures.*

**Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite en plus d'une PCR sur le LCS ?**

**Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?**

**D2**

*La PCR méningocoque sur le sang ou une biopsie cutanée n'est justifiée en plus d'une PCR sur le LCS que dans un second temps, si les prélèvements de LCS et les hémocultures ne permettent pas d'avoir une identification microbiologique de la cause de la méningite. Cette demande est faite par le service d'hospitalisation (service de maladies infectieuses, de réanimation ou de médecine), même si l'échantillon sur lequel la PCR est réalisée (sang, biopsie cutanée) peut avoir été prélevé aux urgences et conservé dans les conditions adéquates.*

**Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR pneumocoque sur le sang pour le diagnostic d'une méningite ? Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR pneumocoque sur le sang devant une méningite ?**

**D3**

*Le raisonnement est le même que pour la PCR méningococcique.*

*La PCR pneumocoque sur le sang ne doit remplacer la PCR pneumocoque sur le LCS qu'en cas d'impossibilité de prélever du LCS, et si les hémocultures s'avèrent négatives. Les prélèvements peuvent avoir été faits aux urgences et conservés dans les conditions adéquates, mais la demande de PCR doit émaner du service où est le patient quand les hémocultures s'avèrent négatives.*

*L'exception concerne le cas des patients ayant chacun des critères suivants : (i) tableau d'infection grave ; (ii) incertitude sur l'existence d'une méningite ; (iii) impossibilité de prélever le LCS ; (iv) traitement antibiotique dans les 24h précédant le prélèvement des hémocultures (risque d'hémoculture négative). Il semble ici légitime de demander une PCR sans attendre le résultat des hémocultures.*

*La PCR pneumocoque sur le sang n'est justifiée en plus d'une PCR sur le LCS que dans un second temps, si les prélèvements de LCS et les hémocultures ne permettent pas d'avoir une identification microbiologique de la cause de la méningite.*

**D4**

**Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur d'autres échantillons que le LCS sur la prise en charge du patient ? Quelle est la conséquence d'un résultat positif ou négatif sur la prise en charge médicale du patient ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)**

*L'impact des PCR méningocoque et pneumocoque est l'aide à la décision de modification de l'antibiothérapie probabiliste et de durée de l'antibiothérapie.*

## **REMARQUES LIBRES**

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR méningocoque et pneumocoque dans le diagnostic des méningites ?**

**R1**

*Il importe de diffuser les messages :*

*- qu'il ne faut pas demander systématiquement les PCR pneumocoque et méningocoque pour toute ponction lombaire faite aux urgences, ni pour toute suspicion de méningite bactérienne ;*

*- que la ponction lombaire peut permettre de conserver du LCR pour des demandes ultérieures de PCR pneumocoque ou méningocoque, qui seront faites en fonction des premières analyses du LCS (examen direct, chimie et cytologie, culture).*

**R2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Non*

## Réponses du CNP d'infectiologie

### **A – Utilité clinique et indications de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**Dans le champ des méningites, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR méningocoque et pneumocoque est indiquée sur le liquide cébrospinal (LCS) ?**

*Le diagnostic de méningite bactérienne est affirmé par définition par l'existence d'une pleiocytose au niveau du liquide cébrospinal (LCS). L'étiologie bactérienne est évoquée sur la formule (prédominance de polynucléaires neutrophyles) et sur les caractéristiques biochimiques du LCS (glycorachie, protéinorachie) ; elle est affirmée par l'identification d'un microorganisme par culture microbiologique du LCS et/ou par biologie moléculaire. L'identification par ces mêmes techniques d'un microorganisme responsable de méningite au niveau sanguin ou sur biopsie cutanée, en présence d'une anomalie du LCS et en l'absence de positivité des examens microbiologiques sur LCS, est très évocatrice de la responsabilité de ces microorganismes, bien qu'il ne l'affirme pas stricto sensu, avec certitude.*

*En cas de négativité de la culture, la positivité de l'examen direct permet d'évoquer la responsabilité de tel ou tel microorganisme, en fonction des différentes situations (cocci gram positif et pneumocoque ou streptocoque, cocci gram négatif et méningocoque, bacille gram positif et listeria, bacille gram négatif et Haemophilus influenzae le plus souvent). Dans la cohorte nationale COMBAT des méningites bactériennes communautaires de l'adulte, parmi les 379 premiers patients inclus, l'examen direct était positif chez 73 % des patients et négatif chez 27 %.*

*Il faut très certainement distinguer les examens de biologie moléculaires réalisés par les laboratoires de microbiologie hospitaliers de ceux réalisés par les CNR qui ne répondent pas aux mêmes missions et objectifs. Les présentes recommandations ne concernent que les laboratoires hospitaliers.*

**A1**

*Les résultats de l'identification d'un microorganisme par PCR sur LCS sont obtenus généralement dans un intervalle de 3 à 5 heures après la mise en route de la technique, dans un laboratoire équipé et disposant des ressources humaines adéquates. La PCR est plus sensible que la culture standard quand le patient a reçu une antibiothérapie préalable à la réalisation de la ponction lombaire. La PCR permet en plus de l'identification du microorganisme, de déterminer le sérotype des méningocoques et le sérotype des pneumocoques ; ceci peut permettre d'estimer la sensibilité du pneumocoque sur la base de ce qui est décrit par le CNR, certains sérotypes étant toujours à ce jour sensibles aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Les résultats de l'identification d'un microorganisme par culture à partir du LCS sont obtenus en 24 à 48h00 soit 21 à 45 heures plus tard que la PCR si les 2 examens sont effectués en parallèle. La culture permet par ailleurs de réaliser un antibiogramme et de mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI) permettant de classer le niveau de sensibilité des microorganismes. La PCR ne peut donc pas remplacer la culture standard.*

*Les recommandations actuelles de prise en charge des méningites bactériennes de l'adulte préconisent de fortes doses de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, en attendant la détermination de la CMI, dans l'hypothèse d'une moindre sensibilité des pneumocoques aux betalactamines. La pratique systématique d'une PCR en même temps que la mise en culture du LCS, indépendamment des résultats de l'examen direct pourrait permettre dans certaines situations de réduire plus rapidement la dose prescrite de betalactamines, quand le sérotypage par PCR apporte des arguments*

en faveur de la sensibilité du pneumocoque aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Cependant, compte tenu de la bonne tolérance des fortes doses de céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, il n'est pas certain que la PCR soit d'un apport majeur dans cette situation. Il faudrait de plus que le sérotypage du pneumocoque par PCR soit réalisé dans tous les laboratoires de microbiologie hospitaliers, ce qui n'est pas le cas, et que les résultats soient disponibles avant la fin du traitement antibiotique de la méningite.

La situation est différente en cas de négativité de l'examen direct. Un résultat de PCR identifiant précocement (3 à 5h) le microorganisme responsable de la méningite permet de **réduire le spectre** de l'antibiothérapie quand l'existence de facteurs de risque de méningite à listeria a conduit, conformément aux recommandations à associer l'amoxicilline +/-gentamycine aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; en effet, l'identification d'un pneumocoque conduit à arrêter l'association amoxicilline-gentamycine, alors que l'identification d'une Listeria conduit à arrêter la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. Cet arrêt précoce de l'antibiothérapie inutile limite les risques d'effets secondaires et la pression de sélection injustifiée de bactéries résistantes dans les écosystèmes. L'identification précoce par PCR d'un méningocoque permettrait de **réduire les doses** de céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération de façon anticipée par rapport aux résultats de la culture.

En dehors des CNR, il paraît donc :

- souhaitable de recommander la pratique d'une PCR sur LCR **en cas de négativité de la culture** (T 48h00) dans les situations où la PCR n'a pas été réalisée auparavant, quel que soit le résultat de l'examen direct ;
- raisonnable de recommander la pratique d'une PCR sur LCR dès l'ensemencement en culture standard (T0), **si l'examen direct est négatif, a fortiori si le patient a reçu des antibiotiques avant la réalisation de la ponction lombaire.**

Dans ces 2 situations, la pratique d'un sérotypage du pneumocoque par PCR pourrait permettre, dans certains cas, d'adapter les doses de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.

**Les indications de la PCR méningocoque et celles de la PCR pneumocoque sont-elles les mêmes ? Si non, précisez.**

**La recherche de ces bactéries par PCR est-elle toujours réalisée simultanément ?**

**Quelle est la pertinence clinique de cette recherche simultanée ? Existe-t-il des cas où cette recherche simultanée ne présente pas de pertinence clinique ?**

**A2**

*Il n'existe pas d'arguments formels pour orienter vers l'origine pneumococcique ou méningococcique d'une suspicion de méningite bactérienne, même s'il existe des éléments d'orientation tenant compte du contexte, de l'âge du patient et de la présentation clinique. Quand la PCR est réalisée à des fins d'identification microbiologique de l'agent infectieux responsable, la recherche de ces bactéries par PCR est réalisée simultanément.*

**Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif ?**

*(Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)*

**A3**

*Cf. réponse A1*

## **B – Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS dans la démarche diagnostique**

*Il ressort de l'analyse des recommandations (cf. page 20 du rapport) que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite. Les conclusions des recommandations ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative.*

*N.B. : le Collège anglais de médecine d'urgence en 2016 recommande une PCR méningocoque et pneumocoque devant tout cas de méningites ; les recommandations française de la SPILF de 2009 et le Rémic de 2016 conditionnent leur réalisation aux résultats du Gram et ou de la culture.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant tous les tableaux cliniques de méningite (même un « tableau viral ») ? Précisez.**

**B1** *En l'état actuel des connaissances, la PCR méningocoque et pneumocoque doit être effectuée que lorsque les éléments d'orientation (contexte, âge du patient et présentation clinique et analyse cytologique et biochimique du LCS) évoquent une méningite bactérienne.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant toute suspicion de méningite bactérienne ; ou bien est-elle conditionnée aux résultats d'autres examens ?**

**Sa réalisation est-elle par exemple conditionnée au résultat de l'examen direct du LCS après coloration de Gram ?**

**Ou sa réalisation est-elle conditionnée au résultat de la culture ?**

**En d'autres termes, quelle est la place de la PCR méningocoque et pneumocoque par rapport à l'examen direct et la culture ?**

**B2** *Cf. réponse A1.*

*« En dehors des CNR, il paraît donc :*

*- souhaitable de recommander la pratique d'une PCR sur LCR **en cas de négativité de la culture** (T 48h00) dans les situations où la PCR n'a pas été réalisée auparavant, quel que soit le résultat de l'examen direct ;*

*- raisonnable de recommander la pratique d'une PCR sur LCR dès l'ensemencement en culture standard (T0), **si l'examen direct est négatif, a fortiori si le patient a reçu des antibiotiques avant la réalisation de la ponction lombaire.***

*Dans ces 2 situations, la pratique d'un sérotypage du pneumocoque par PCR pourrait permettre, dans certains cas, d'adapter les doses de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. »*

## **C – Conditions de réalisation de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**Quel est le délai optimum de rendu du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque pour conserver et garantir l'utilité clinique ?**

**C1** *La durée du traitement antibiotique des méningites bactériennes à méningocoque et à pneumocoque est respectivement de 4 jours et de 14 jours. Les résultats de la PCR doivent donc être obtenus au plus tard le 4<sup>ème</sup> jour, idéalement dans les 24 heures. Plus le délai sera court, plus l'impact sur la prise en charge clinique sera important.*

**Existe-t-il un délai au-delà duquel le résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque ne présente plus d'utilité clinique ?**

**C2** *Cf. C1.*

**Actuellement, dans quelles situations et à quel moment de la prise en charge médicale intervient le sérogroupage du méningocoque par PCR ?**

**Par qui doit être réalisé cet examen ? (un laboratoire spécialisé comme le CNR ou celui qui a fait la PCR méningo-pneumo) ?**

**C3** **Quelles sont les conséquences du résultat sur la prise en charge médicale du patient et/ou des « contacts » ?**

**Quels sont les sérogroupe à rechercher en priorité ?**

*La détermination du sérogroupe du méningocoque est indispensable aux mesures prophylactiques. La réalisation du typage complet du méningocoque doit être effectuée par le CNR. Les sérogroupe pouvant faire l'objet de l'instauration d'une campagne de vaccination doivent être recherchés en priorité. (cf. Instruction n° DGS 2014)*

## **D – La PCR méningocoque et pneumocoque sur les autres échantillons que le LCS dans le diagnostic des méningites**

**Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite (à la place d'une PCR sur le LCS) ?**

**D1** **Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?**

*Oui, si la culture du LCS ou la PCR sur LCS sont négatifs ou n'ont pas pu être réalisées (PL contre indiquée) et que les hémocultures sont négatives.*

**Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite en plus d'une PCR sur le LCS ?**

**D2** **Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?**

*Oui, si le résultat de la PCR sur le LCS est négatif.*

**D3** Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR pneumocoque sur le sang pour le diagnostic d'une méningite ? Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR pneumocoque sur le sang devant une méningite ?

*Oui, si tous les autres examens microbiologiques sont négatifs. Cependant l'existence de faux positifs chez les porteurs chroniques de pneumocoque au niveau des voies aériennes complexifie l'interprétation des résultats (Rouphael N and coll ; Diagn Microbiol Infec Dis 2011 ;70 :452-4).*

**D4** Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur d'autres échantillons que le LCS sur la prise en charge du patient ? Quelle est la conséquence d'un résultat positif ou négatif sur la prise en charge médicale du patient ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)

*L'impact est le même que celui des résultats de la PCR sur LCS.*

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR méningocoque et pneumocoque dans le diagnostic des méningites ?

*Non.*

**R2** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

*Page 9, 3<sup>ème</sup> paragraphe : spécifier sur quoi porte l'exception.*

*Le texte ne mentionne pas le livre comportant les « Textes des experts de la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires, SPILF 2008), sur lesquels ont été fondés les recommandations de la conférence de consensus SPILF 2008.*

## Réponses du CNR des méningocoques (réponse identique pour la Société française de biologie clinique)

### **A – Utilité clinique et indications de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**A1** Dans le champ des méningites, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR méningocoque et pneumocoque est indiquée sur le liquide cébrospinal (LCS) ?

*Suspicion de méningite bactérienne aiguë.*

Les indications de la PCR méningocoque et celles de la PCR pneumocoque sont-elles les mêmes ? Si non, précisez.

La recherche de ces bactéries par PCR est-elle toujours réalisée simultanément ?

**A2** Quelle est la pertinence clinique de cette recherche simultanée ? Existe-t-il des cas où cette recherche simultanée ne présente pas de pertinence clinique ?

*Oui pour les indications.*

*Cependant, l'âge du patient peut renseigner sur le choix entre les deux PCR. Chez les bébés de moins de 6 mois, les deux PCR doivent être réalisées simultanément. Alors que chez un adolescent, la PCR méningocoque peut être réalisée en première intention.*

**A3** Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)

*Si le résultat est positif cela permet d'adapter le traitement et de prescrire rapidement les mesures préventives (dans le cas du méningocoque). De plus, la détection du méningocoque de certains sérogroupes (par exemple le méningocoque Y chez les adolescents) oriente vers l'exploration de la voie du complément à la recherche des déficits dans les composants tardifs du complément chez le patient et chez sa famille.*

## **B – Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS dans la démarche diagnostique**

*Il ressort de l'analyse des recommandations (cf. page 20 du rapport) que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite. Les conclusions des recommandations ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative.*

*N.B. : le Collège anglais de médecine d'urgence en 2016 recommande une PCR méningocoque et pneumocoque devant tout cas de méningites ; les recommandations française de la SPILF de 2009 et le Rémic de 2016 conditionnent leur réalisation aux résultats du Gram et ou de la culture.*

**B1** **La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant tous les tableaux cliniques de méningite (même un « tableau viral ») ? Précisez.**

*Oui. Selon les données du CNR, la majorité des cas de méningites à méningocoque qui ont été diagnostiqués seulement par PCR sur LCS présentaient un examen direct était négatif (ce dernier test est moins sensible que la PCR).*

**B2** **La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant toute suspicion de méningite bactérienne ; ou bien est-elle conditionnée aux résultats d'autres examens ?  
Sa réalisation est-elle par exemple conditionnée au résultat de l'examen direct du LCS après coloration de Gram ?  
Ou sa réalisation est-elle conditionnée au résultat de la culture ?  
En d'autres termes, quelle est la place de la PCR méningocoque et pneumocoque par rapport à l'examen direct et la culture ?**

*La PCR sur LCS doit être réalisé devant toute suspicion de méningite bactérienne indépendamment d'autres tests. La PCR est plus rapide et/ou plus sensible que la culture ou l'examen direct. Cependant, la PCR ne doit pas être proposée à la place de la culture. La culture doit être également réalisée car cette dernière demeure indispensable (lorsqu'elle est positive) à la réalisation de l'antibiogramme ainsi à la réalisation des tests phénotypique pour la couverture vaccinale des souches circulantes.*

## **C – Conditions de réalisation de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**C1** Quel est le délai optimum de rendu du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque pour conserver et garantir l'utilité clinique ?

*Moins de 24h.*

**Existe-t-il un délai au-delà duquel le résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque ne présente plus d'utilité clinique ?**

**C2** *Oui après 24h et si culture la est positive, la PCR n'a plus d'intérêt. Cependant, La PCR reste utile même tardivement car elle joue un rôle de technique de « rattrapage » du diagnostic. En particulier dans le contexte de l'utilisation fréquente d'une antibiothérapie précoce. Il faut cependant des prélèvements précoces (<24h après le début du traitement).*

**Actuellement, dans quelles situations et à quel moment de la prise en charge médicale intervient le sérogroupe du méningocoque par PCR ?**

**Par qui doit être réalisé cet examen ? (un laboratoire spécialisé comme le CNR ou celui qui a fait la PCR méningo-pneumo) ?**

**Quelles sont les conséquences du résultat sur la prise en charge médicale du patient et/ou des « contacts » ?**

**Quels sont les sérogroupes à rechercher en priorité ?**

**C3** *Le sérogroupe doit être réalisé immédiatement lorsque le méningocoque est détecté. La PCR représente ici un avantage de rapidité car la sérogroupe conventionnel par agglutination nécessite la culture du méningocoque sur un milieu spécifique pour le sérogroupe. Cela peut prendre 24h alors que la PCR est réalisable immédiatement si le méningocoque est détecté avec un résultat disponible en 2h.*

*La détermination du groupe du méningocoque est indispensable pour la vaccination des sujets contacts. Selon l'épidémiologie actuelle en France, les sérogroupes B, C, Y et W doivent être recherché d'abord.*

*Les PCR doivent être réalisées au plus près des malades dans les centres hospitaliers. Cependant, il faut insister ici que les prélèvements positifs (comme les souches isolées par culture) doivent être envoyés au CNR pour le typage complet et la surveillance épidémiologique.*

## **D – La PCR méningocoque et pneumocoque sur les autres échantillons que le LCS dans le diagnostic des méningites**

Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite (à la place d'une PCR sur le LCS) ?

Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?

**D1** *Oui, la PCR doit être réalisée sur des prélèvements sanguins et ou biopsies cutanées sur les lésions purpuriques. En effet, le méningocoque peut être isolé/déecté dans le sang car la bactériémie précède et accompagne la méningite. La PCR sur biopsie cutanée doit être réalisée si des lésions cutanées sont présentes. Ces prélèvements représentent un choix alternatif lorsque la PL n'est pas réalisable ou contre indiquée.*

Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite en plus d'une PCR sur le LCS ?

**D2** Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?

*Voir la réponse D1.*

Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR pneumocoque sur le sang pour le diagnostic d'une méningite ? Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR pneumocoque sur le sang devant une méningite ?

**D3** *Non.*

Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur d'autres échantillons que le LCS sur la prise en charge du patient ? Quelle est la conséquence d'un résultat positif ou négatif sur la prise en charge médicale du patient ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)

**D4** *Lorsque la PCR est positive sur d'autres échantillons (tel que le sang, les biopsies des lésions cutanées, liquide articulaire et liquide péricardique) cela permet de confirmer l'infection invasive à méningocoque ou à pneumocoque au même titre que la PCR sur LCS. Cela permet d'adapter le traitement et de guider les mesures préventives (pour le méningocoque).*

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR méningocoque et pneumocoque dans le diagnostic des méningites ?

Non

**R2** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

*La séparation de la méningite d'autres formes d'infections invasives à méningocoque (IIM) ne semble pas justifiée. Cette séparation risque de rendre l'argumentaire moins clair. Les IIM sont à déclaration obligatoire quel que soit la forme clinique (méningite, septicémie, arthrite, péricardite, endophtalmie...) selon des critères de définition des cas et des prélèvements à tester. Cela n'a pas été assez discuté/considéré dans l'argumentaire. De plus, la valeur ajoutée de la PCR dans l'amélioration de la surveillance épidémiologique des IIM n'a pas été abordée. Les documents inclus dans l'analyse étaient des recommandations des agences/organisations/sociétés avec peu ou pas de papiers originaux sur le choix de réaliser la PCR dans le LCS et les autres prélèvements.*

## Réponses du CNR des pneumocoques

### **A – Utilité clinique et indications de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS**

**Dans le champ des méningites, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR méningocoque et pneumocoque est indiquée sur le liquide cébrospinal (LCS) ?**

**A1**

*L'étiologie d'une **méningite bactérienne** doit être recherchée pour guider la prise en charge individuelle, mettre en place les mesures préventives individuelles et collectives le cas échéant, et pour en connaître l'épidémiologie et évaluer l'impact des mesures préventives mises en place, en particulier de la vaccination.*

*La PCR **pneumocoque** est indiquée :*

- en cas de suspicion de méningite bactérienne chez un sujet ayant reçu une antibiothérapie, car dans ce cas la PCR **est plus sensible** que la culture ;
- lorsque l'examen direct du LCS ne met pas en évidence de micro-organisme après coloration de Gram, surtout si la recherche d'antigènes solubles de pneumocoque par immunochromatographie est négative ;
- lorsque la culture du LCS est négative.

**Les indications de la PCR méningocoque et celles de la PCR pneumocoque sont-elles les mêmes ? Si non, précisez.**

**La recherche de ces bactéries par PCR est-elle toujours réalisée simultanément ?**

**Quelle est la pertinence clinique de cette recherche simultanée ? Existe-t-il des cas où cette recherche simultanée ne présente pas de pertinence clinique ?**

**A2**

*En cas de suspicion de méningite bactérienne, il n'existe pas d'arguments formels pour écarter l'origine pneumococcique ou méningococcique, même si l'on dispose d'éléments d'orientation comme l'âge ou la présentation clinique. La PCR méningocoque et la PCR pneumocoque ont par conséquent les mêmes indications.*

*La PCR méningocoque et la PCR pneumocoque peuvent être réalisées indépendamment l'une de l'autre selon les laboratoires, à l'aide de kits commerciaux ou de PCR « maison ». Pour le méningocoque, certains kits commerciaux permettent en outre la détermination des sérogroupes les plus fréquents.*

*La recherche simultanée des deux pathogènes présente en outre l'avantage :*

- d'un gain de temps pour le délai de rendu : il faut compter selon les méthodes utilisées entre 30 minutes et 1 heure pour l'extraction d'ADN puis entre 2 et 3 heures pour obtenir le résultat de la PCR. Une deuxième PCR consécutive ajoute entre 2 et 3 heures. Ces techniques ne sont le plus souvent disponibles qu'en journée ;
- gain de volume de LCS nécessaire (500 microlitres minimum pour un volume d'extrait d'ADN optimal).

**Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)**

*Le résultat de la PCR méningocoque a un impact sur la prise en charge du patient et celle de son entourage en raison des mesures de prévention à mettre en place le plus rapidement possible. En cas de résultat **positif** :*

- chimioprophylaxie individuelle ;
- mesures préventives pour l'entourage : chimiothérapie et/ou vaccination en fonction du **sérogroupe** ;
- réévaluation de la durée de traitement (4 à 7 jours).

*En ce qui concerne le pneumocoque, les kits PCR commerciaux ou « maison » utilisés par les laboratoires hospitaliers ne permettent pas à ce jour un diagnostic de la sensibilité aux antibiotiques, ni du sérotype. Par conséquent, le résultat de PCR pneumocoque n'a pas d'impact sur la prise en charge initiale probabiliste (dose et la durée de l'antibiothérapie, corticothérapie) proposée dans les recommandations de la SPILF (16). En effet, ces recommandations tiennent compte des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*

*Le CNR des pneumocoques, ainsi que certains laboratoires spécialisés, réalise le sérotypage par PCR qui permet d'identifier une quarantaine de sérogroupe/types de pneumocoques (Janoir C., Gutmann L., et Varon E. Centre National de Référence des Pneumocoques-Rapport d'Activité 2014. <http://cnr-pneumo.com>). En cas de méningite à culture négative, l'identification d'un sérotype de pneumocoque connu pour être régulièrement sensible aux bêta-lactamines peut permettre une réduction des doses et/ou de la durée de l'antibiothérapie.*

*La PCR pneumocoque et la PCR méningocoque permettent d'établir un diagnostic étiologique à visée **épidémiologique** quand la culture est en défaut. Les données de prévalence de ces deux pathogènes sont indispensables :*

- pour recommander le traitement probabiliste des méningites, le pneumocoque et le méningocoque étant encore à ce jour les deux étiologies principales des méningites bactériennes ;
- pour suivre l'impact de la vaccination pneumococcique et méningococcique.

**A3**

## **B – Place de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS dans la démarche diagnostique**

*Il ressort de l'analyse des recommandations (cf. page 20 du rapport) que la place de l'amplification génique sur le LCS pour le méningocoque et le pneumocoque se situe dans le champ d'une suspicion de méningite. Les conclusions des recommandations ne sont cependant pas homogènes sur la place exacte de la PCR : elles conditionnent ou pas sa réalisation à un examen direct négatif ou à une culture négative.*

*N.B. : le Collège anglais de médecine d'urgence en 2016 recommande une PCR méningocoque et pneumocoque devant tout cas de méningites ; les recommandations Française de la Splif de 2009 et le Rémic de 2016 conditionnent leur réalisation aux résultats du Gram et ou de la culture.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant tous les tableaux cliniques de méningite (même un « tableau viral ») ? Précisez.**

**B1** *Il est raisonnable d'envisager de réaliser une PCR méningocoque et pneumocoque s'il existe des **éléments en faveur d'une méningite bactérienne** (contexte, âge du patient, présentation clinique, et analyse cytologique et biochimique du LCS), **et en cas de notion d'antibiothérapie préalable**. Ceci nécessite de prélever au moins 500 microlitres de LCS dans un tube dédié au diagnostic par biologie moléculaire.*

**La PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS doit-elle être réalisée systématiquement devant toute suspicion de méningite bactérienne ; ou bien est-elle conditionnée aux résultats d'autres examens ?**

**Sa réalisation est-elle par exemple conditionnée au résultat de l'examen direct du LCS après coloration de Gram ?**

**Ou sa réalisation est-elle conditionnée au résultat de la culture ?**

**En d'autres termes, quelle est la place de la PCR méningocoque et pneumocoque par rapport à l'examen direct et la culture ?**

*La PCR méningocoque et pneumocoque doit être réalisée en cas de suspicion de méningite bactérienne :*

**B2** *- si l'examen direct du LCS après coloration de Gram est négatif et tant qu'on ne dispose pas du résultat de la culture en 24h ;  
- si la culture est négative en 24h, quel que soit le résultat de l'examen direct du LCS après coloration de Gram.*

*Sa place peut donc se situer à différentes étapes du diagnostic, en fonction des résultats, mais aussi des contraintes horaires de fonctionnement du laboratoire. En effet, il faut tenir compte de la durée de la technique d'extraction et de celle de la PCR elle-même (2h30 à 4 heures selon les méthodes d'extraction et de PCR utilisées) et du temps de présence des personnels compétents (ces techniques ne sont pas réalisées la nuit). A ce jour, les laboratoires hospitaliers ne disposent pas de kits simples à mettre en œuvre permettant un diagnostic par PCR de méningocoque et pneumocoque **en moins de 2 heures** au total (extraction d'ADN comprise), comme c'est le cas pour les entérovirus, par exemple.*

## C – Conditions de réalisation de la PCR méningocoque et pneumocoque sur le LCS

**Quel est le délai optimum de rendu du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque pour conserver et garantir l'utilité clinique ?**

*Il serait idéal de pouvoir rendre un résultat de PCR dans les 2 heures suivant l'analyse cytologique du LCS en cas de suspicion de méningite bactérienne.*

**C1**

*Toutefois, **en ce qui concerne le pneumocoque**, le résultat de la PCR à des fins d'identification n'a pas d'impact sur la prise en charge immédiate comme expliqué plus haut (cf. A3). Cependant, ce diagnostic étiologique conserve tout son intérêt épidémiologique, **quel que soit le délai de rendu**. De façon optimale, le résultat devrait être obtenu avant la sortie du patient pour figurer dans le compte-rendu d'hospitalisation.*

*Il faut distinguer le cas particulier du sérotypage de pneumocoque par PCR (CNRP) qui peut être utile pour l'exploration d'une méningite survenue chez un sujet vacciné, afin d'envisager un bilan immunitaire, par exemple en cas d'échec vaccinal. Le sérotypage par PCR est actuellement une méthode fastidieuse, qui repose sur une série de plusieurs PCR multiplexes (jusqu'à 9), dont la réalisation peut demander 2 à 3 jours. Dans ce cas, le résultat sera obtenu de façon différée.*

**Existe-t-il un délai au-delà duquel le résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque ne présente plus d'utilité clinique ?**

**C2**

*En ce qui concerne le pneumocoque le diagnostic étiologique d'une méningite conserve tout son intérêt épidémiologique, quel que soit le délai de rendu. Cf. C1.*

**Actuellement, dans quelles situations et à quel moment de la prise en charge médicale intervient le sérogroupe du méningocoque par PCR ?**

**C3**

**Par qui doit être réalisé cet examen ? (un laboratoire spécialisé comme le CNR ou celui qui a fait la PCR méningo-pneumo) ?**

**Quelles sont les conséquences du résultat sur la prise en charge médicale du patient et/ou des « contacts » ?**

**Quels sont les sérogroupe à rechercher en priorité ?**

*NA.*

## D – La PCR méningocoque et pneumocoque sur les autres échantillons que le LCS dans le diagnostic des méningites

**D1** Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite (à la place d'une PCR sur le LCS) ?

Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?

NA.

**D2** Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR méningocoque sur d'autres prélèvements que le LCS : sang ou sur biopsie cutanée pour le diagnostic d'une méningite en plus d'une PCR sur le LCS ?

Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR méningocoque sur le sang ou sur biopsie cutanée devant une méningite ?

NA.

**D3** Existe-t-il une utilité clinique à réaliser une PCR pneumocoque sur le sang pour le diagnostic d'une méningite ? Si oui, quelles situations cliniques exigent la réalisation de la PCR pneumocoque sur le sang devant une méningite ?

*En théorie, la PCR pneumocoque sur le sang peut aider au diagnostic étiologique si tous les examens microbiologiques du LCS et des hémocultures sont négatives.*

*Mais contrairement au LCS, la PCR pneumocoque dans le sang présente plusieurs difficultés :*

*- technique : le sang et ses différents éléments contiennent des inhibiteurs de PCR que les méthodes d'extraction parviennent plus difficilement, voire pas, à éliminer ; dans ce cas, la recherche est infructueuse et le résultat est ininterprétable ;*

*- sa sensibilité est moindre en raison d'une charge bactérienne plus faible ;*

*- d'interprétation : la présence d'un gène de pneumocoque dans le sang ne signe pas une infection : elle peut refléter simplement la présence dans le sang de bactéries non viables, voire être liée à une simple bactériémie chez **un porteur sain**. Ce d'autant que les gènes cibles utilisés jusqu'à ce jour dans les laboratoires hospitaliers pour la PCR pneumocoque (LytA le gène de l'autolysine A, ou Ply le gène de la pneumolysine) sont présents non seulement chez les pneumocoques mais aussi chez certains streptocoques oraux (*S. mitis*, *S. oralis* et *S. pseudo-pneumoniae*) qui constituent une part importante du microbiote rhino-pharyngé.*

*Une amélioration des cibles et des techniques d'amplification est encore nécessaire pour que la PCR pneumocoque dans le sang soit davantage utile au diagnostic étiologique des méningites bactériennes (Carvalho et al. J Clin Microbiol 2007;45:2460–6. Blaschke et al. Clinical Infectious Diseases 2011;52(S4):S331–S337).*

**D4**

**Quel est l'impact du résultat de la PCR méningocoque et pneumocoque sur d'autres échantillons que le LCS sur la prise en charge du patient ? Quelle est la conséquence d'un résultat positif ou négatif sur la prise en charge médicale du patient ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'antibiotique, arrêt des antibiotiques, modifications du traitement antibiotique, réalisation d'autres explorations...)**

*Cf. D3 et A3.*

## **REMARQUES LIBRES**

**R1**

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR méningocoque et pneumocoque dans le diagnostic des méningites ?**

*Aucunes.*

**R2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*1- Dans le chapitre 1.5.4 consacré au traitement des méningites à pneumocoque, la durée du traitement recommandée n'a pas été mentionnée.*

*2- Il me paraît utile de mentionner que le CNR des pneumocoques réalise, en cas d'infection invasive à culture négative, un sérotypage par PCR qui permet d'identifier une quarantaine de sérogroupes/types de pneumocoques. Cette technique s'avère utile pour l'exploration d'une infection invasive, en particulier d'une méningite, survenue chez un sujet vacciné, afin d'envisager un bilan immunitaire, par exemple en cas d'échec vaccinal. (Janoir C., Gutmann L., et Varon E. Centre National de Référence des Pneumocoques-Rapport d'Activité 2014. <http://cnr-pneumo.com>).*



cases in 2006 in Niger. Clin Infect Dis 2007;44(5):657-63.

20. World Health Organization. Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa. WHO guideline. Geneva: WHO; 2014.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144727/1/WHO\\_HSE\\_PED\\_CED\\_14.5\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144727/1/WHO_HSE_PED_CED_14.5_eng.pdf)

21. Société de pathologie infectieuse de langue française. 17e conférence de consensus en thérapeutique Anti-Infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte Long. Paris: SPILF; 2008.  
[http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/Meningites\\_consensus-long.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/Meningites_consensus-long.pdf)

22. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 2008;15(7):649-59.

23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Paediatrics and Child Health. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children. London: RCOG; 2010.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg102/evidence/full-guideline-134564941>

24. National Institute for Health and Care Excellence, Centre for Clinical Practice – Surveillance Programme. CG102: Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. Recommendation for Guidance Executive (post-consultation). Manchester: NICE; 2015.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102/resources/cg102-bacterial-meningitis-and-meningococcal-septicaemia-surveillance-review-decision-february-20153>

25. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. J Infect 2016;72(4):405-38.

26. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2016;In press.

27. Health Protection Surveillance Centre. Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease). Dublin: HPSC; 2012.  
<https://www.hpsc.ie/A-Z/VaccinePreventable/BacterialMeningitis/Guidance/FILE.12977.en.pdf>

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Mai 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Evaluer la recherche des bactéries <i>S. pneumoniae</i> et <i>N. meningitidis</i> par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des méningites de suspicions bactériennes en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels de santé concernés
Professionnel(s) concerné(s)	Professionnels impliqués dans la prescription de l'acte, notamment infectiologues, biologistes, urgentistes, pédiatres
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : la Société française de biologie clinique (SFBC) ; le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ; le CNP de médecine d'urgence ; le CNP de pédiatrie. Le Centre national de référence des méningocoques (CNRM) et le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP). Cf. chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2005 à avril 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Renée CARDOSO, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : mai 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Feuille de route (janvier 2016), avis HAS (mai 2016) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)