



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

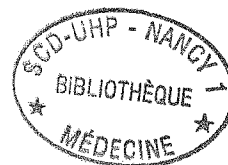
LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julie LHOSTE épouse CHAIX

Le 12 décembre 2006

LES MENINGITES PURULENTES COMMUNAUTAIRES DE L'ENFANT.

Etude rétrospective de 1998 à 2003 de deux cohortes : à Dakar, Sénégal et à Nancy, France.

Examineurs de la thèse :

M. Pierre Monin	Professeur de pédiatrie	Président
M. Christian Rabaud	Professeur de maladies infectieuses et tropicales	} Juges
M. François Feillet	Professeur de pédiatrie	
M. Emmanuel Raffo	Docteur en médecine	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PRÉVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BÜRLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A.)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A.)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A.)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A.)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A.)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A.)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A.)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A.)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A.)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre MONIN

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous avons été très heureux de pouvoir travailler au sein de votre service et avons pu bénéficier de votre enseignement et de celui de vos collaborateurs.

Nous vous sommes très reconnaissants de la confiance que vous avez pu nous accorder et de l'attention que vous avez pu porter à la question de notre avenir professionnel et personnel.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies infectieuses et Maladies tropicales

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Le regard d'un médecin spécialisé en Maladies infectieuses et tropicales nous paraissait indispensable étant donné le sujet de cette thèse. Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement en antibiothérapie hospitalière. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Juge

Monsieur le Professeur François FEILLET

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos conseils et votre aide concernant la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Emmanuel RAFFO

Neuropédiatre

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Le regard d'un médecin spécialisé en Neuropédiatrie nous paraissait important étant donné le sujet de notre travail. Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement au lit du malade. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur MORALI

Vous nous avez accueilli chaleureusement dans votre service et nous avez permis d'apprendre à vos côtés les bases de la Gastroentérologie, de l'Hépatologie et de la Nutrition Pédiatrique.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude la plus sincère.

A ma famille,

*A Pierre-Antoine, mon amour, mon soutien de tous les jours.
A ta vitalité et à ta tendresse, au bonheur de vivre à tes côtés.*

A nos enfants, Elouan et Albane, notre joie de vivre au quotidien.

A mes parents, pour l'amour qu'ils me portent et pour l'aide qu'ils ont su m'apporter chaque jour et dans les moments difficiles.

A mon frère, Arnaud et à ma soeur Mathilde, pour tous les bons moments partagés et pour leur soutien tout au long de mes études médicales.

A ma grand-mère, Magali, pour notre complicité, à tous les instants que nous pouvons vivre ensemble.

A mes grands-parents malheureusement trop tôt disparus.

A mes beaux parents, à Grany, à Benoit, à Camille et Renaud, à Damien et Aline, à Pauline: vous avez su m'accueillir à bras ouverts au sein de votre grande et belle famille. Je suis très heureuse de pouvoir partager tant de bons moments avec vous tous.

A toute ma famille, à mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.

A mes amis,

A Murielle et Sébastien, Alice et Cyril, Nathalie et Walter, Julie et Pedro, Carine et Manu, Adil, Anne-lise et Mathieu, Marine, Marie, Xavier et Marianne avec qui nous avons partagé les joies de l'internat à Nancy.

A Emmanuelle et Philippe, Brieuc et Bergliot, Riva et Harold, Mathilde, Manu et Virginie, Nicolas pour leur amitié de longue date, toujours aussi forte.

Aux médecins de Paris, Nancy, Dakar, et Nouméa,

Au plaisir que j'ai eu en travaillant à leurs cotés et pour l'amour du métier et le respect des patients qu'ils ont su me transmettre.

A l'ensemble du personnel de l'Hôpital d'Enfants et de la Maternité régionale de Nancy,

J'ai eu le plaisir de pouvoir travailler avec vous, je vous remercie pour la sympathie dont vous m'avez témoigné.

Aux enfants,

Ceux que j'ai pu soigner et ceux ou j'ai échoué. Vous resterez toujours dans mon cœur.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

Introduction p.19

La méningite purulente communautaire de l'enfant p.20

I. Généralités p.20

1. Définition
2. Historique
3. Epidémiologie
4. Physiopathologie

II. Signes cliniques p.28

1. Forme commune enfant et adolescent
2. Forme néonatale
3. Forme du nourrisson
4. Forme récidivante
5. Forme décapitée

III. Examens complémentaires p.30

1. Analyse du LCR
2. Bilan standard
3. Imagerie
4. Surveillance et évolution

IV. Diagnostic étiologique p.34

1. Méningite à méningocoque
2. Méningite à haemophilus influenzae
3. Méningite à pneumocoque
4. Méningite à streptocoque b
5. Méningite à listéria monocytogenes
6. Méningite à staphylocoque
7. Méningite à entérobactérie : E.coli ou salmonelle
8. Méningite à bacille gram négatif : bacille pyocyanique
9. Méningite purulente sans germe décelable

V. Traitement p.41

1. Traitement curatif
 - 1.1. Principe de l'antibiothérapie
 - 1.2. Traitement adjuvant
 - 1.3. Indications
 - 1.4. Utilisation du chloramphénicol
 - 1.5. Corticothérapie associée
2. Traitement préventif
 - 2.1. Réseau de surveillance des méningites bactériennes
 - 2.2. Chimio prophylaxie de contact
 - 2.3. Vaccination
 - 2.4. Modification des facteurs de risque comportementaux

VI. Evolution p.55

1. La guérison
2. Le décès
3. Complications générales
4. Complications neurologiques
5. Séquelles neurologiques après la guérison
6. Facteurs pronostics

Cohorte sénégalaise p.62

I. Matériels et méthodes p.62

1. Critères d'inclusions
2. Critères d'exclusions
3. Recueil de données

II. Résultats p.63

1. Résultats épidémiologiques
2. Résultats cliniques
3. Biologie du LCR
4. Bactériologie du LCR
5. Traitement
6. Evolution

Cohorte nancéenne p.75

I. Matériels et méthodes p.75

1. Critères d'inclusions
2. Critères d'exclusions
3. Recueil de données

II. Résultats p.76

1. Résultats épidémiologiques
2. Résultats cliniques
3. Biologie du LCR
4. Bactériologie du LCR
5. Traitement
6. Evolution

Discussion p.86

I. Résultats épidémiologiques p.86

1. Incidence hospitalière
2. Répartition des cas selon l'année
3. Répartition selon la période de l'année
4. Répartition selon le sexe
5. Répartition selon l'âge
6. Répartition selon le terrain

II. Données cliniques p.90

1. Délai d'hospitalisation
2. Durée d'hospitalisation
3. Signes cliniques

III. Composition du LCR p.91

1. Cellulorachie
2. Biochimie
3. Bactériologie

IV. Traitement p.94

1. Antibiothérapie de 1^{ère} intention
2. Sensibilité aux antibiotiques des différents germes
3. Antibiothérapie préalable à l'hospitalisation
4. Corticothérapie
5. Prophylaxie

V. Evolution p.100

1. Evolution globale
2. Mode évolutif en fonction de l'âge
3. Mode évolutif selon le délai d'hospitalisation
4. Mode évolutif en fonction du germe
5. Mode évolutif en fonction de l'hémogramme
6. Facteurs pronostics

Conclusion p.106

Bibliographie p.108

Annexes p.118

1. Modèle expérimental de méningite à pneumocoque : mécanisme des lésions cérébrales, p.118.
2. 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse : les méningites purulentes communautaires, 7 février 1996, Saint Etienne, p. 119.
3. Guidelines nord américaines pour la prise en charge des méningites bactériennes, 2004, p. 127.
4. Prophylaxie des infections à méningocoques, circulaire DGS/SDSC n°2002-400 du 15 juillet 2002, p.132.
5. Principales complications neurologiques des méningites bactériennes : imagerie, p.139.

Permis d'imprimer p.140

INTRODUCTION

Les méningites purulentes constituent une urgence médicale majeure, touchant avec prédilection les enfants. Pathologies fréquentes, elles restent actuellement un problème de santé publique dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique où elles sont responsables de séquelles majeures et d'une lourde mortalité. En Europe, la politique vaccinale vise à réduire la fréquence de cette pathologie à forte morbidité malgré des soins adaptés.

L'étiologie des méningites purulentes de l'enfant est constituée principalement par trois germes : l'*haemophilus influenzae b*, le méningocoque et le pneumocoque. D'autres germes peuvent être rencontrés en fonction de l'âge (nouveau-né), du terrain (immunodépression), et de circonstances particulières (méningites iatrogènes). On observe des modifications constantes de l'épidémiologie des méningites purulentes : la vaccination contre l'*haemophilus influenzae b* a réduit l'incidence de ce germe en Europe, par ailleurs on assiste depuis plusieurs années à l'émergence de souches de pneumocoques à sensibilité diminuée et il survient toujours des épidémies de méningites à méningocoques notamment en Afrique.

Notre travail consiste en une étude rétrospective des cas de méningites purulentes communautaires hospitalisées à l'hôpital principal de Dakar pour la cohorte sénégalaise et à l'Hôpital d'Enfants Brabois et à la Maternité A. Pinard de Nancy pour la cohorte française. Le but est épidémiologique.

Quelles sont les fréquences des différents germes, quel est le taux de mortalité, quelles sont les séquelles à distance ? Nous essaierons de voir s'il existe des différences significatives entre nos deux cohortes. A l'issue de ce travail, nous tenterons d'établir quelques recommandations pour une prise en charge optimale des méningites bactériennes de l'enfant dans les pays en voie de développement afin notamment de réduire la mortalité qui reste préoccupante.

LA MENINGITE PURULENTE COMMUNAUTAIRE DE L'ENFANT.

I. GENERALITES

I.1. Définition

Une *méningite* est un processus inflammatoire généralement d'origine infectieuse atteignant les méninges et entraînant des modifications des constantes biologiques du liquide céphalorachidien (LCR).

Une *méningite purulente* est une suppuration diffuse à pyogènes des méninges (arachnoïdite) s'accompagnant d'une turbidité du LCR qui contient des polynucléaires altérés en grand nombre.

Une *méningite communautaire* est acquise en dehors de l'hôpital.

I.2. Historique

La première description clinique date de 1806 par Vieusseux. En 1843 Rillet et Barthes isolèrent les méningites aiguës et tuberculeuses. Pasteur décrit en 1876 des bactéries susceptibles d'induire des infections diverses. Le méningocoque est découvert en 1887. En 1891, Quinke rend la ponction lombaire (PL) systématique dans la prise en charge des méningites permettant une avancée importante pour le diagnostic et la thérapeutique. Le premier traitement proposé est la sérothérapie (sérum anti-méningococcique en 1906 puis sérum anti-pneumococcique). Les premiers sulfamides sont synthétisés en 1935. L'utilisation large des antibiotiques date de 1950 permettant d'améliorer significativement le pronostic.

I.3. Epidémiologie

Les méningites purulentes restent l'une des infections bactériennes les plus graves et les plus fréquentes de l'enfant. En France, l'incidence annuelle des méningites purulentes communautaires était estimée à 2,25 cas pour 100.000 habitants en 1993 [1] et à 2,53 cas pour 100.000 habitants en 2003 [2]. L'OMS et la banque mondiale ont calculé que les méningites purulentes frappent chaque année 426.000 enfants de moins de 5 ans et entraînent la mort de 85.000 d'entre eux [3]. Ces chiffres sont sous estimés car ils ne prennent pas en compte les épidémies alors que l'épidémie de méningite à méningocoque en Afrique de l'Ouest en 1996 a été à elle seule responsable de plus de 300.000 cas et de 30.000 morts [3]. Dans les pays en voie de développement, cette pathologie est responsable d'une forte mortalité, environ 50%, et d'un taux élevé de séquelles chez les survivants, de 25 à 50% [4]. Le petit enfant est préférentiellement atteint. Environ 25% des nourrissons présentant une septicémie développent une méningite [5]. Une prédominance masculine est observée. Les étiologies varient suivant l'âge en raison de la maturation progressive du système immunitaire, des facteurs sociaux ou environnementaux et de la coexistence de maladies aiguës ou chroniques [6]. Les facteurs favorisants reconnus sont la vie en communauté, la pauvreté du milieu socio-économique, la malnutrition et les déficits immunitaires primitifs ou secondaires (drépanocytose, asplénie, déficit en complément). Toutefois, l'incidence élevée dans certains groupes ethniques (indiens d'Amérique, Inuit, noirs) présentant une synthèse défectueuse d'anticorps contre *H.influenzae* suggère qu'il existe probablement une prédisposition génétique au développement de l'infection [7].

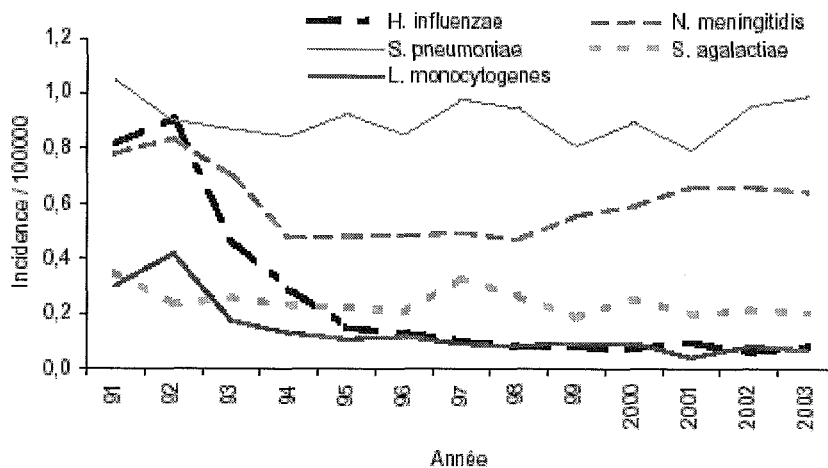
Nous allons voir plus en détail l'épidémiologie des méningites bactériennes en France et son évolution sur quinze ans (1989 à 2003) grâce aux données recueillies par le réseau EPIBAC [2, 8].

Les méningites représentaient 12,6 % des 8658 cas d'infections invasives survenues en France en 1999 et 13,2 % des 11451 cas d'infections invasives en 2003. En 2003, les méningites représentent 64 % des infections invasives à méningocoque, 26 % des infections invasives à listéria, 12 % des infections invasives à haemophilus, 9 % des infections invasives à pneumocoque, 7 % pour *S.agalactiae* et 2 % pour *S.pyogenes*. Le nombre de méningites bactériennes estimé chaque année pour l'ensemble de la France métropolitaine a diminué de 45 % de 1992 à 1999, passant de 1891 à 1 024 cas. Voici la distribution (en %) des différents microorganismes responsables de méningites bactériennes en 1990,1995, 1999 et 2003. Données EPIBAC [2, 8] :

	1990	1995	1999	2003
Nombre total de cas	1 576	1 100	1 024	1507
Micro-organismes	%	%	%	%
<i>H. influenzae</i>	32	8	5	4
<i>N. meningitidis</i>	25	25	32	32
<i>L. monocytogenes</i>	8	6	6	4
<i>S. pneumoniae</i>	30	49	47	50
<i>S. groupe B</i>	5	12	11	9

Depuis 1999, la fréquence relative des méningites s'est stabilisée en moyenne pour *H. influenzae* à 4 %, *L.monocytogenes* à 4 % et *S.agalactiae* à 11 %. L'augmentation de la proportion relative des méningites à *S.pneumoniae* jusqu'à 50 % en 2003 correspond à l'augmentation de l'incidence et explique la légère diminution de la fréquence relative des méningites à *N.meningitidis* à 32 % alors que l'incidence est stable depuis 2000. Pour *H.influenzae*, l'incidence a très nettement diminué entre 1990 et 1995, ce qui correspond à l'introduction de la vaccination systématique, elle est stable depuis 1995.

L'incidence des méningites pour 100.000 habitants de 1991 à 2003 est représenté sur la figure suivante [2]:



On observe une augmentation des infections invasives à méningocoque chez l'adolescent. Ceci pourrait s'expliquer par une plus grande transmission dans ce groupe d'âge où l'activité sociale est importante, l'incidence globale étant élevée en France. En ce qui concerne le pneumocoque, la tendance observée d'une faible augmentation des infections invasives persiste en 2003, avec une augmentation notable chez les enfants de 5 à 14 ans. Le remboursement du vaccin Prévenar® depuis 2003 n'a entraîné une nette augmentation des ventes qu'à partir de septembre 2003 et l'impact de cette vaccination sur l'incidence du pneumocoque n'est pas encore visible en 2003.

Parmi les enfants de moins de 15 ans, 79 % des méningites sont survenues chez les 0-4 ans. La fréquence relative des méningites varie selon le groupe d'âge. En 2003, chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 mois, on observe principalement des méningites à streptocoque b (83%); de 2 mois à 2 ans des méningites à pneumocoque (50%) et à méningocoque (40%); de 3 à 24 ans, le méningocoque (70%) est la principale cause des méningites avec le pneumocoque (25%).

I.4. Physiopathologie

L'infection des méninges se fait le plus souvent par voie hématogène à partir d'un foyer infectieux à distance, en particulier de la sphère naso-oro-pharyngée, ou chez le nouveau-né à partir d'une infection maternelle. La méningite est donc précédée ou accompagnée d'une bactériémie. Beaucoup plus rarement, la méningite résulte d'une invasion bactérienne par contiguïté, à partir d'une infection otitique ou sinusienne, d'un sinus dermique, d'un myeloméningocèle, d'une communication directe entre muqueuses et méninges résultant de diverses malformations osseuses ou d'une fracture de la base du crâne, en particulier de la lame criblée [9, 10].

La prolifération des micro-organismes dans le LCR est favorisée par la faiblesse des défenses immunitaires (immunoglobulines, complément, plasmocytes) dans ce liquide. En effet les mécanismes de défense de l'hôte au niveau cérébral sont inefficaces pour éliminer les pathogènes [11]. Multiplication et autolyse des bactéries induisent une réaction inflammatoire. C'est la réaction inflammatoire de l'hôte plutôt que l'agent pathogène lui-même qui est responsable des lésions du parenchyme cérébral, en dépassant son but [10, 12, 13]. L'inflammation provoque une altération de la barrière hémato-cérébrale (augmentation de la perméabilité vasculaire) et une vascularite. Elle gagne aussi l'oreille interne par l'aqueduc connectant les espaces sous arachnoïdiens à l'endolymph.

L'issue fatale des méningites bactériennes est principalement liée aux complications neurologiques. Une méningite bactérienne au stade aiguë peut entraîner les lésions cérébrales suivantes [9]:

- un œdème cérébral (de mécanisme vasogénique, cytotoxique, ou interstitiel) dont les conséquences possibles sont un engagement temporal et cérébelleux et une réduction du flux sanguin cérébral.

- des ramollissements ischémiques cérébraux par thrombose des artères méningées et des capillaires intracérébraux (envahissement des parois vasculaires par des cellules inflammatoires) ou par vasospasme.
- des destructions neuronales non ischémiques par apoptose, liées en particulier à l'action des acides aminés excito-toxiques. L'intervention d'autres agents, notamment de cytokines, d'oxyde nitrique, de molécules dérivées de l'oxydation partielle d'oxygène moléculaire, et peut être aussi l'effet toxique de produits bactériens fait l'objet d'études actuelles.

Nous allons voir plus en détail le mécanisme des lésions cérébrales dans un modèle expérimental de méningite à pneumocoque [14] (cf annexe n°1)

NFκB est un activateur de la transcription de nombreux gènes impliqués dans la pathogenèse des méningites bactériennes, il encode des facteurs de l'hôte notamment les cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine 8 et les molécules d'adhésion. Les cytokines pro-inflammatoires IL1β (interleukine 1 β) et TNFα (tumor necrosis factor) sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs et deviennent actifs sous l'action de protéases (caspase 1 [5] et TNF converting enzyme [TACE]). IL1β et TNFα sont des activateurs de NFκB. Ce processus peut aboutir à une expression non contrôlée de médiateurs pro-inflammatoires et à une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium (ICAM1: intracellular adhesion molecule) et sur les polynucléaires neutrophiles entraînant un afflux massif de leucocytes dans l'espace cérébro-méningé. Une fois présent, les leucocytes activés relâchent de nombreux agents potentiellement cytotoxiques dont des oxydants et des enzymes protéolytiques (métalloprotéinases de la matrice MMP) qui pourraient contribuer à la destruction tissulaire. De plus l'oxyde nitrique pourrait causer des dégâts cellulaires via plusieurs mécanismes indépendants [15]. Les mieux étudiés sont la peroxydation des acides gras poly insaturés et l'activation des poly(ADP ribose)polymérases (PARP) par

l'intermédiaire de ruptures multiples de l'ADN par les oxydants. Les PPAR initient un cycle intracellulaire consommant de l'énergie ce qui aboutit à une déplétion énergétique cellulaire puis à la mort cellulaire.

Ces deux mécanismes, la peroxydation lipidique et l'activation des PPAR, contribuent à créer des lésions des cellules endothéliales lors des méningites bactériennes. Le dysfonctionnement de l'endothélium aboutit à la perte :

- de l'autorégulation cérébrale,
- de la réactivité des vaisseaux cérébraux au CO₂,
- de l'intégrité de la barrière hémato-cérébrale [15].

"L'ouverture" de la barrière hémato-méningée permet l'entrée de constituants du plasma dans le cerveau, le résultat étant l'œdème cérébral vasogénique s'accompagnant d'une augmentation de la pression intracérébrale.

Les autres éléments entraînant une augmentation de la pression intracrânienne sont l'œdème cytotoxique, l'œdème interstitiel et l'augmentation du volume sanguin [16].

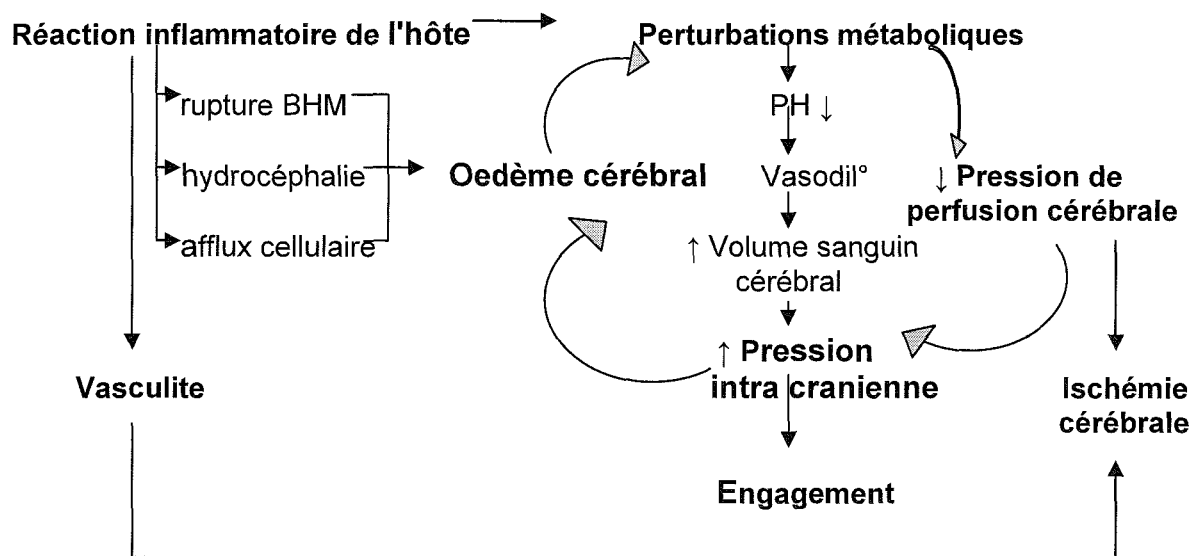
L'œdème cytotoxique résulte de l'augmentation de l'eau intracellulaire par altération de la membrane cellulaire et perte de l'homéostasie, elles-mêmes conséquences de l'action de bactéries cytotoxiques, de réactions de l'hôte et de l'ischémie cérébrale [3].

L'œdème interstitiel est lié à une augmentation du volume du LCR principalement à cause du blocage de la résorption du LCR par le système villositaire arachnoïdien inflammatoire du sinus sagittal.

L'augmentation du volume sanguin provient de l'hyperhémie ou de la congestion veineuse par occlusion veineuse sur thrombose inflammatoire.

Une augmentation marquée de la pression intracrânienne peut être nocive par phénomène d'engagement ou par diminution du débit sanguin cérébral ce qui conduit à des lésions

cérébrales. Ainsi, la physiopathologie des lésions cérébrales lors d'une méningite bactérienne peut être résumée par le diagramme suivant [3]:



BHM: barrière hémato-méningée

II. SIGNES CLINIQUES

II.1. Forme commune de l'enfant et de l'adolescent :

Le début est généralement brutal, aigu, sans prodrome. On observe l'association d'un syndrome infectieux, d'un syndrome méningé et de signes associés évocateurs de l'étiologie.

Le syndrome infectieux se caractérise par une fièvre élevée avec des frissons, une instabilité hémodynamique, une splénomégalie et parfois des arthralgies.

Le syndrome méningé se caractérise par des céphalées intenses, une photophobie, des vomissements faciles en jet, une raideur méningée (attitude spontanée en chien de fusil évitant la lumière, raideur de nuque) avec signe de Kernig (la flexion des jambes sur le bassin entraîne une douleur rachidienne et une flexion des genoux) et signe de Brudzinski (la flexion de la nuque entraîne une flexion des membres inférieurs), une hyperesthésie cutanée et des signes végétatifs (tachycardie ou bradycardie, troubles respiratoires, troubles vasomoteurs) et souvent une constipation.

Les signes associés peuvent être des manifestations cutanées telles qu'un herpès labial (évocateur de pneumocoque), un foyer infectieux ORL ou la notion de traumatisme crânien.

Les complications possibles sont les convulsions, les signes de focalisation neurologique (parésie, paralysie des nerfs crâniens, signe de Babinski, modifications des réflexes ostéotendineux), la méningo-encéphalite et le coma.

II.2. Forme néonatale :

Les signes cliniques neurologiques de la méningite bactérienne néonatale sont peu spécifiques: détresse respiratoire, apnée, hypotonie, cri aiguë plaintif, trouble de la réactivité, fièvre ou hypothermie, distension abdominale, ictère, purpura pétéchial et pustules. La présence de troubles de la conscience, de convulsions, ou d'un bombement de la fontanelle antérieure sont en faveur d'une atteinte méningée [17].

En période néonatale, une méningite bactérienne complique 2 % des infections materno-foetales. Le risque de méningite purulente s'élève à 30 % si l'hémoculture initiale est positive [18]. Les méningites peuvent être précoces lors de la première semaine liées à une contamination périnatale ou tardives entre la 2ème et la 4ème semaine: infection materno-foetale, infection nosocomiale ou contamination par l'entourage.

II.3. Forme du nourrisson :

Le tableau clinique est celui d'un nourrisson fébrile présentant des modifications du comportement (irritabilité, somnolence), un état algique (enfant geignard, non calmé dans les bras) et souvent des troubles digestifs (refus d'alimentation, vomissements et diarrhée avec déshydratation). La raideur de nuque est souvent absente et remplacée par une nuque molle, tête ballante.

La fontanelle antérieure est tendue avec perte de la pulsatilité, mais parfois déprimée ou normale en présence d'une déshydratation. Les crises convulsives sont fréquentes mais atypiques, partielles avec plafonnement du regard et révulsion de globes oculaires.

II.4. Forme récidivante :

Précocement, il peut s'agir de reprise évolutive d'une méningite incomplètement guérie, surtout au cours des méningites néonatales à germes intestinaux.

Par contre, des récidives à longue distance s'observent dans des cas bien spécifiques :

- solutions de continuité de la boîte crânienne d'origine traumatique ou malformative [19]
- suppurations prolongées des cavités aériennes supérieures : sinusites, mastoïdites.
- défaillance des résistances de l'organisme : agammaglobulinémie, déficit du complément, splénectomie, immunodépression.

II.5. Formes décapitées :

Situation où un antibiotique est administré à l'aveugle, rendant difficile le diagnostic de méningite purulente. Le syndrome infectieux initial s'estompe et les signes méningés sont absents ou frustres. Le diagnostic est établi sur le nombre de polynucléaires neutrophiles décapités et le dosage de la CRP (c réactive protéine) dans le LCR.

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES [20]

Les recommandations suivantes sont basées sur les données de la conférence de consensus française de 1996 sur les méningites bactériennes [1].

III.1. Analyse du LCR :

Une ponction lombaire (PL) doit être réalisée chaque fois que le diagnostic de méningite est suspecté. Il existe cependant certaines contre-indications à cette PL :

- présence de signes d'hypertension intracrânienne,
- présence de signes de décompensation cardiorespiratoire ou de choc,
- antécédents ou symptômes d'hémorragie,
- signes d'infection au point de ponction : pyodermite, cellulite,
- purpura fulminans.

En dehors de ces situations, la PL ne doit pas être retardée et un traitement probabiliste adapté à l'âge doit être mis en route sans délai.

Le recueil du LCR fera l'objet d'une analyse avec les résultats suivants :

* Aspect macroscopique : Liquide hypertendu s'écoulant fréquemment par jet. La couleur est claire au début ou en cas de méningite décapitée; plus souvent le liquide est trouble voire franchement purulent [21, 22].

* Cytologie: la méningite purulente typique comporte classiquement une cellularité importante du LCR ($>1000/\text{mm}^3$) à prédominance de polynucléaires neutrophiles altérés.

* Chimie: Il existe des abaques en fonction de l'âge, l'albuminorachie à la naissance étant supérieure à 1g /l. On observe une augmentation de l'albuminorachie. L'effondrement de la glycorachie reste le signe biologique le plus fidèle des méningites bactériennes. Un rapport glycémie /glycorachie $< 0,3$ et une glycorachie $< 0,4$ g/l (2mmol/l) sont très évocateurs chez l'enfant de plus de 2 mois. Chez les nouveau-nés, un ratio $\leq 0,6$ est considéré anormal [21-23]. Une concentration en glucose du LCR inférieure à 200 mg/l est associée à un taux supérieur de séquelles auditives [24]. La mesure du lactate dans le LCR peut être utile pour le diagnostic de méningite bactérienne en post-opératoire chez les patients ayant eu une intervention neurochirurgicale (lactates $\geq 4,0$ mmol/l), le ratio de la glycémie n'étant pas fiable dans ce cas [23].

* Bactériologie : La coloration de Gram permet de porter un diagnostic étiologique dans 60 à 90 % des cas. La culture du LCR permet l'isolement et l'identification du germe responsable. Ce n'est qu'au bout de 48 h de stérilité de la culture que l'on peut parler de méningite aseptique pour les germes usuels. Si le taux de bactéries dans chaque champ est supérieur à 10^7 CFU/ml, le pronostic est plus mauvais [24]. La recherche d'antigènes solubles par agglutination des particules de latex peut conforter le diagnostic lorsque le Gram est douteux, notamment en cas de traitement antibiotique préalable à la PL. Un antibiogramme sera réalisé sur toute souche isolée, éventuellement directement à partir du LCR si celui ci est suffisamment riche en bactéries. Les antibiotiques donnant des concentrations méningées élevées doivent être testés de même que ceux utilisables en prophylaxie. Les résistances des pneumocoques, des haemophilus et des méningocoques doivent être recherchées (elles existent rarement en cas de méningocoque).

* Cas particulier du nouveau-né: La ponction lombaire chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive. En cas de méningite, une PL de contrôle est faite 48 heures plus tard [17]. La recherche dans le LCR d'antigènes solubles de streptocoque b et de E.coli K1 est un appoint diagnostique utile en cas d'antibiothérapie maternelle ou néonatale préalable [17].

III.2. Bilan standard :

- * Hémogramme : hyper leucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- * CRP augmentée (en faveur d'une atteinte bactérienne).
- * hémocultures indispensables.

III.3. Imagerie :

Devant des signes neurologiques focalisés faisant évoquer un autre diagnostic ou craindre une complication intracrânienne, le scanner doit être réalisé avant la PL. Dans tous les autres cas, la réalisation d'un scanner avant la PL expose à un retard à la mise en route de l'antibiothérapie et n'est donc pas souhaitable [1]. Il faut noter que l'IRM, plus performante mais d'accès plus difficile, n'apporte pas d'éléments supplémentaires décisifs dans ce contexte d'urgence.

Après la mise en route de l'antibiothérapie, le diagnostic des complications intracrâniennes repose sur l'imagerie. Le scanner suffit pour le diagnostic de la plupart des complications intracrâniennes (hydrocéphalie, empyème, abcès, infarctus hémorragique, ventriculite). Toutefois, en cas de thrombophlébite, la réalisation d'une angiographie s'impose. L'IRM est l'examen de choix lorsqu'elle est accessible, permettant le diagnostic de toutes les lésions intracrâniennes avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles du scanner [1].

Chez le nourrisson l'échographie transfontanellaire, de réalisation facile est un examen de dépistage permettant les diagnostics d'abcès, de ventriculite et d'hydrocéphalie (sauf s'ils sont périphériques) [1].

De plus le scanner peut être réalisé pour rechercher une porte d'entrée en cas de suspicion de mastoïdite, en cas d'évolution non satisfaisante de la méningite, de complication intracrânienne, ou à la recherche d'une brèche ostéodurale [1].

III.4. Surveillance et évolution:

*** Clinique :**

- Pouls, tension artérielle, température (apyrexie en deux à quatre jours selon le germe). La persistance d'une fièvre au delà des délais habituels ou sa réapparition doivent faire suspecter une complication infectieuse.
- Etat de conscience, périmètre crânien biquotidien chez le nourrisson, examen neurologique régulier à la recherche de signes déficitaires.
- Recherche de signes de dissémination cutanée, articulaire ou pulmonaire.

* Biologique : Le bilan biologique ultérieur est dicté par l'évolution clinique et par les données bactériologiques initiales. La PL peut être répétée à 36-48 h de traitement pour juger de l'efficacité du traitement sur la stérilisation du LCR et la remontée de la glycorachie [23, 25]. Elle doit être réalisée systématiquement dans trois situations : lors des méningites à pneumocoque, chez le nouveau-né, et lorsque l'évolution est défavorable pour un autre germe ou dans une autre tranche d'âge [23, 25]. Les autres paramètres cytologiques et biochimiques du LCR n'ont aucune valeur diagnostique ni pronostique. En cas d'échec thérapeutique, un dosage d'antibiotiques dans le LCR peut être effectué.

* Pour le suivi évolutif, il faudra réaliser des potentiels évoqués visuels et auditifs à 1 et 9 mois à la recherche de séquelles visuelles et auditives et un audiogramme un mois après la méningite. Des tests psychomoteurs pourront également être utiles [1].

IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Les trois germes les plus fréquents chez l'enfant sont l'haemophilus, le pneumocoque et le méningocoque. Chez le nouveau-né, le streptocoque b prédomine, suivi d'E.coli puis de *Listéria monocytogenes*.

IV.1. Méningite cérébrospinale à méningocoque:

Le méningocoque ou *Neisseria Meningitidis* est un diplocoque gram négatif, il s'assemble en grains de café. On distingue 12 sérogroupes: le séro groupe A prédomine en Afrique, le séro groupe B prédomine en Europe et le séro groupe C est sporadique notamment présent aux USA. La méningite à méningocoque s'observe chez l'enfant d'âge scolaire, mais peut survenir aussi chez le très jeune nourrisson. Elle est de plus en plus sporadique dans les pays développés alors qu'en Afrique et en Amérique du Sud elle sévit sous forme de fortes épidémies. En Afrique sahélienne dans une région appelée « ceinture méningitique de Lapeyssonnie », il existe une méningococémie récurrente avec des taux d'infection atteignant 1% de la population sur un fond endémique avec une prévalence d'environ 25 pour 100.000 en dehors des pics épidémiques [6]. Cette région s'étend de la mer rouge à l'atlantique, couvrant une partie du Tchad, du Soudan, du Niger, du nord de la République Centrafricaine, du Cameroun, du Nigeria, du Bénin, du Burkina Faso et du Mali. Le Sénégal et la Mauritanie sont moins atteints. Ces épidémies surviennent exclusivement lors de la saison sèche (décembre à mai), la maladie disparaissant brusquement avec le début des pluies [26].

Plusieurs facteurs entrent en jeu : la sécheresse, les vents de sable et la co-infection par des mycoplasmes ou des virus qui irritent les muqueuses nasopharyngées altérant les capacités de défense, la fraîcheur qui oblige les populations à s'entasser dans les habitations. De plus, le tabagisme augmente le portage pharyngé [6]. Cliniquement la forme typique débute par une rhinopharyngite puis brutalement apparaît un syndrome infectieux franc. Chez l'enfant, le syndrome méningé est franc et complet, on retrouve souvent un purpura pétéchial qui est très évocateur du méningocoque sans être pathognomonique. Un herpes et une arthrite inaugurale sont possibles. La méningite peut se compliquer de septicémie ou purpura fulminans de Hénoc avec syndrome de Waterhouse Frederichsen (insuffisance surrénale aiguë par hémorragie surrénalienne). Le pronostic de la forme commune est relativement bon alors que les formes gravissimes nécessitent une prise en charge en réanimation.

En France, l'incidence des méningites à méningocoque était en augmentation depuis 1994 et s'est stabilisée depuis 2001 autour de 1 /100.000 [2]. Très élevée chez les jeunes enfants de moins de un an (14,7 /100.000 en 2003) et élevée jusqu'à quatre ans (de 5 à 6/100 000), l'incidence est très inférieure à 1 /100 000 pour le reste de la population à l'exception d'un pic pour le groupe d'âge de quinze à dix-neuf ans. Pour cette tranche d'âge, l'incidence a augmenté de 70% en trois ans : de 2,3 /100.000 en 2001 à 3,9 /100.000 en 2003.

Pour la période 1995-1999, la létalité des méningites à méningocoque était de 10 % et le taux de séquelles, tous types confondus, de 5 % [8].

En 2003, les sérogroupes les plus fréquemment isolés dans les méningites étaient le séro groupe B (60%) et le séro groupe C (31 %) puis le séro groupe W135 (4 %) et le séro groupe Y (4 %).

IV.2. Méningite à *haemophilus influenzae* :

Haemophilus influenzae est un germe commensal des muqueuses notamment des voies aériennes supérieures. C'est un bacille gram négatif, isolé, de petite taille, immobile, non sporulé, encapsulé. Six types capsulaires sont décrits, dont le type b est le plus virulent. Il est responsable de méningites, d'épiglotites, de cellulites, d'arthrites et de pleuropneumonies. Les méningites à *H.influenzae* s'observent dans 90% des cas avant l'âge de trois ans en Afrique, elles surviennent essentiellement à la saison froide entre octobre et mars. Leur incidence en Afrique de l'Ouest est égale à 60/100.000 enfants de moins de 5 ans et de 132 à 197 /100.000 enfants de moins de 1 an. Chaque année dans le monde, 350 à 700.000 enfants décèdent suite à une méningite à *haemophilus* [6]. Ceci souligne l'intérêt d'une vaccination précoce, étant donné le pic de fréquence avant un an.

Ces méningites à *haemophilus* posent un problème thérapeutique : à Dakar [27], Gaye en 1991 avait trouvé 17,8% de résistance à l'ampicilline et Cissé en 1989 5,8%. En France, 25% des souches sont résistantes aux pénicillines par production de β lactamase. Au Niger et au Mali, ce pourcentage est de 17,6% [28]. Les céphalosporines de 3eme génération sont très actives sur les *haemophilus* producteurs de β lactamases mais leur coût est élevé. On associe fréquemment des corticoïdes en début de traitement afin de diminuer les séquelles à long terme. Cependant, les complications et les séquelles sont encore fréquentes. La prévention efficace repose sur la vaccination anti-*haemophilus influenzae* b.

En France [2], on observe une stabilité de l'incidence des infections invasives à *H. influenzae* depuis 1995 pour les méningites comme pour les bactériémies. 63 cas de méningite à *haemophilus* ont été observés en 2003, soit une incidence de 0,11 /100.000. L'incidence est maximale avant l'âge de six mois. L'incidence des méningites a brusquement diminué à partir de la généralisation de la vaccination des enfants en 1992. C'est chez les enfants de moins d'un an que la réduction du nombre de cas a été la plus spectaculaire après 1992.

A partir de 5 ans, l'incidence des méningites était inférieure à 0,1 cas sur 100 000. Parmi les 15 souches isolées du LCR parvenues au Centre National de Référence en 1999, 7 appartenaient au type B, dont 5 étaient isolées d'enfant de moins de 3 ans [8].

IV.3. Méningite à pneumocoque :

Le pneumocoque ou *Streptococcus Pneumoniae* est un cocci gram positif non sporulé, immobile, assemblé en diplocoque et encapsulé. Il vit à l'état commensal au niveau des téguments et des muqueuses de l'homme notamment le rhinopharynx et il est responsable d'infections graves ORL, pulmonaires et méningées. Les méningites à pneumocoque s'observent à tout âge avec une prédilection chez l'enfant de moins de un an, le splénectomisé et le drépanocytaire. Il existe des formes récidivantes en cas de brèche crânienne (ostéite infectieuse, déhiscence congénitale, traumatisme) avec souvent une rhino-otorrhée de LCR. Elles surviennent sur un mode endémique sans recrudescence saisonnière ni flambée épidémique. La porte d'entrée est généralement ORL, pulmonaire ou ostéoméningée. Le début est brutal et le tableau est vite alarmant avec des signes encéphalitiques : convulsions, paralysies ou contractures, troubles de la conscience et coma. Le pronostic est souvent assez sombre avec des complications graves notamment des paralysies, des encéphalites, des cloisonnements méningés, des micro-abcès cérébraux et des séquelles à type d'hydrocéphalie ou de trouble psychomoteur.

La prise en charge thérapeutique se heurte au problème posé par l'émergence de souches à sensibilité diminuée à l'ampicilline voire aux céphalosporines de 3ème génération ce qui pousse à trouver des alternatives efficaces et réalistes dans les pays en voie de développement [29]. En France, en 2003 [2], on observe une augmentation de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de 10 %. Cette augmentation est plus marquée pour les méningites que pour les bactériémies. Les méningites à pneumocoque affectent surtout les jeunes enfants

et les sujets de plus de cinquante ans, l'incidence était de 1,24 /100.000 en 2003 (soit 736 cas de méningites à pneumocoque). En France, la létalité globale des méningites varie selon les études de 14,6 % à 31,6 % [30, 31]. Chez l'enfant avant 15 ans, la létalité a été estimée à 8 % et le taux de séquelles à 30 %. Dans l'étude portant sur les cas de méningites bactériennes conduite dans 6 départements français de 1995 à 1997, 42% (39/82) des souches de pneumocoques isolées du LCR présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline [30].

La vaccination par Prévenar® est remboursée en France depuis 2003 et devrait permettre une diminution de l'incidence de ces méningites qui ont un taux de séquelles important et une mortalité qui reste élevée. Ceci s'explique peut être en partie par la lente stérilisation du LCR. En effet une étude [32] a montré que la première culture négative du LCR est obtenue à 3-4 h après le début du traitement alors que pour les méningites à méningocoque toutes les cultures du LCR étaient stériles à 2 heures.

IV.4. Méningite à streptocoque b :

Le streptocoque du groupe b ou *Streptococcus Agalactiae* est un cocci gram positif en chaînette qui colonise le tractus digestif ou urinaire de l'homme. C'est la première cause d'infection néonatale et d'infection hématogène chez les personnes âgées fragilisées. Les méningites surviennent surtout chez le nourrisson de moins de 1 mois. Les femmes contaminées pendant la grossesse peuvent transmettre ce germe à leur nouveau-né pendant le travail ou après rupture prématurée des membranes. L'infection peut également succéder à une omphalite néonatale.

En France [2], l'incidence des infections invasives à *S. agalactiae* est stable depuis 1997. En 2003, parmi les enfants de moins de 1 an, les nourrissons de moins de 2 mois représentent plus de 78 % des cas et parmi eux les nouveau-nés de moins de 7 jours de vie représentent 56% des cas. L'incidence chez les nouveau-nés de moins de 7 jours a diminué de

0,56/100.000 naissances vivantes en 2001 à 0,37 /100.000 en 2003. En 2003, l'incidence des méningites à streptocoque b était de 0,26 /100.000 (64 cas). Des différents micro-organismes en cause, le streptocoque b représentait la part la plus importante des infections invasives chez les enfants de moins de 2 mois. Les données de suivi clinique des méningites à streptocoque b n'étaient pas disponibles en France. Le taux de létalité des méningites à streptocoque b a été évalué à 7 % aux États-Unis [6].

IV.5. Méningite à listéria monocytogenes :

Listéria monocytogenes est un petit bacille gram positif à tropisme intracellulaire, remarquable par sa multiplication à base température et sa résistance à de nombreux agents physiques et chimiques. La contamination se fait par voie alimentaire et par voie sanguine transplacentaire chez le fœtus. Les nouveau-nés, les femmes enceintes et les adultes immunodéprimés sont les plus sensibles. Lors des méningites, le LCR est clair ou parfois purulent : formule panachée. On a observé une diminution importante de l'incidence des méningites à listéria depuis 1987, parallèle à la diminution des formes invasives [8]. L'incidence des formes invasives chez l'enfant avant 1 an est de 1,6 /100.000 en 2001, de 1,4/100.000 en 2002 et de 1,3 /100.000 en 2003 [2]. L'incidence globale des méningites à listéria est de 0,09 /100.000 (soit 53 cas). Cette diminution a suivi la mise en place de mesures de contrôle de la contamination par listéria monocytogenes dans l'industrie agroalimentaire dès 1987, mesures renforcées en 1992 [33]. Actuellement, la surveillance effectuée par le Centre National de Référence des listéria permet de détecter précocement les épisodes épidémiques. L'existence de cas groupés liés à la consommation de produits contaminés dont la diffusion peut dépasser le cadre des frontières nationales a conduit à mettre en place une étude de faisabilité d'une surveillance de ces infections au niveau européen.

IV.6. Méningite à staphylocoque :

Il existe deux principaux types de staphylocoque: le staphylocoque doré ou staphylocoque aureus : cocci gram positif, non sporulé, non capsulé et immobile, regroupé en amas et le staphylocoque coagulase négative qui est une bactérie pathogène opportuniste responsable d'infections graves, adhérant au matériel prothétique. Les méningites à staphylocoques sont relativement rares mais deviennent de plus en plus fréquentes du fait de l'émergence de souches nosocomiales souvent multirésistantes. Quelquefois elles succèdent à une infection primitive (folliculite, ostéomyélite, spondylite, arthrite purulente ou staphylococcie pleuropulmonaire.) ou compliquent des affections neurochirurgicales (spina bifida, méningocèle, sinus dermique, hydrocéphalies valvées), mais la majorité sont d'origine nosocomiale.

IV.7. Méningite à entérobactérie: E. coli ou salmonelle

Les enterobacteries sont des bactéries gram négatifs, mobiles ou non. Elles se rencontrent dans les infections méningées sur des terrains particuliers : nouveau-né, dénutrition, drépanocytose. E.coli est responsable d'infections urinaires chez la femme enceinte, il est transmis au nouveau-né lors du passage dans la filière génitale et peut ainsi déclencher une infection materno-foetale. L'infection à entérobactérie est d'avantage un état septicémique avec atteinte méningée (E.coli) ou prédominance de signes gastro-intestinaux (salmonelle).

IV.8. Méningite à bacille gram négatif: bacille pyocyanique

Le pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique est un bacille gram négatif aérobie strict à mobilité polaire. Il est souvent inoculé directement et accidentellement dans les méninges par PL. Le pronostic est souvent grave et le traitement doit toujours être orienté par un antibiogramme car ce germe est résistant à de nombreux antibiotiques.

IV.9. Méningite purulente sans germe décelable :

L'origine bactérienne est certaine, mais l'isolement de la bactérie reste impossible par l'analyse du LCR et des hémocultures. Certains cas sont dus à la bénignité de l'infection initiale. Dans d'autres cas, il s'agit soit d'une technique défectueuse, soit d'une utilisation à l'aveugle d'une antibiothérapie puissante et précoce devant toute infection aiguë de l'enfant. L'épidémiologie montre que la plupart de ces méningites sans germe sont dues au méningocoque [9, 24]. Ces méningites sont généralement de pronostic bénin.

V. TRAITEMENT

V.1. Traitement curatif :

Deux objectifs sont fixés: stériliser les foyers infectieux et prévenir les complications.

V.1.1. Principe de l'antibiothérapie : [34]

L'administration urgente et adaptée d'une antibiothérapie est essentielle pour le traitement des méningites bactériennes. Son efficacité, c'est à dire la rapidité de stérilisation du LCR conditionne le pronostic [35, 36]. Le délai diagnostique et le retard au traitement affectent le pronostic de façon variable suivant les études, aucune conclusion formelle ne peut être dégagée à l'heure actuelle mais il semble recommandé d'administrer les antibiotiques au plus vite une fois que le diagnostic est posé [23]. La concentration d'antibiotique dans le LCR doit être maintenue à des valeurs dix à vingt fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) spécifique du germe. Ce phénomène s'explique par l'augmentation marquée du temps de dédoublement des bactéries dans le LCR et par la faiblesse des défenses de l'hôte dans le LCR. L'administration intrathécale et intraventriculaire d'antibiotique n'est pas

justifiée, ce d'autant plus que ces techniques ne sont pas dénuées de risques. Les principaux antibiotiques utilisés sont les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, la vancomycine et les phénicolés.

V.1.1.a. Béta-lactamines :

- Pénicillines : pénicilline G et pénicilline A (amoxicilline et ampicilline) : le passage méningé est de 20 à 30% sur des méninges inflammatoires et de 10% sur des méninges saines. Il faudrait tenir compte de cette diminution en cours de traitement. L'amoxicilline per os qui est absorbée à 90% est proposée en relais du traitement veineux. Les effets indésirables fréquents sont les réactions allergiques, les éruptions morbilliformes, les troubles digestifs à type de nausées et vomissements, et parfois la fièvre.

- Céphalosporines : les céphalosporines de 1^{ère} génération n'ont aucun passage méningé efficace et parmi celles de 2^{ème} génération, seul le céfuroxime a une activité prouvée dans les méninges. Les céphalosporines de 3^{ème} génération ont apporté une amélioration thérapeutique notable : le passage méningé est constant à taux variés mais efficaces, les CMI des germes sensibles sont en général très basses et le rapport CMI / concentration intrarachidienne est aussi bas ainsi. leur pouvoir bactéricide est important. Les principales céphalosporines utilisées sont la céfotaxime, la ceftriaxone, la céfopéroxone et la ceftazidime.

- Pénèmes : passage méningé important, utile contre le pseudomonas ticarcillino-résistant.

V.1.1.b. Glycopeptides : la vancomycine est utile dans les infections à staphylocoque méticillino-résistant et à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

V.1.1.c. Aminosides : Le passage méningé des aminosides n'atteint jamais les CMI des germes intéressés. Cependant, dans certains cas, de faibles concentrations d'aminosides jouent

un rôle synergique avec les autres antibiotiques ayant une concentration efficace dans le LCR. Cette constatation n'est pas valable pour les trois germes courants des méningites purulentes de l'enfant et du nourrisson. En néonatalogie, les aminosides sont utilisés pour traiter la composante septicémique des méningites bactériennes à *E.coli*.

V.1.1.d. Phénicolés : l'hémisuccinate de chloramphénicol et le thiamphénicol qui ont une bonne diffusion méningée mais des effets indésirables notables (cytopénie) et une présentation huileuse. Ils sont utilisés en dose unique dans les pays en voie de développement.

V.1.2. Traitement adjuvant

* *Anti inflammatoires* : Les modèles expérimentaux animaux d'infection ont montré que la réaction inflammatoire méningo-cérébrale lors des méningites bactériennes est un facteur majeur contribuant à la morbidité et à la mortalité [37]. L'atténuation de cette réaction inflammatoire médiée par l'expression des cytokines pro-inflammatoires pourrait diminuer efficacement les nombreuses conséquences physiopathologiques des méningites bactériennes, telles que l'œdème cérébral, l'augmentation de la pression intracrânienne, l'altération du flux sanguin cérébral, les vasculites cérébrales et les lésions neuronales [38]. Sur la base de ces observations expérimentales, de nombreux essais cliniques ont été réalisés pour essayer de montrer l'efficacité de l'adjonction de dexaméthasone au traitement des méningites bactériennes (cf chapitre sur la corticothérapie).

* *Traitement symptomatique de réanimation* si besoin : solutés de perfusion, assistance ventilatoire, alimentation par sonde naso-gastrique, anti-convulsivant,

* *Traitement chirurgical* des complications éventuelles.

V.1.3. Indications [1, 39, 40]:

En France, une conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse concernant les méningites purulentes communautaires a été établie par un comité d'experts le 7 février 1996 à Saint Etienne conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation médicale [1]. Le but est d'optimiser la prise en charge et d'uniformiser la pratique conformément aux données épidémiologiques du pays. D'autres pays ont établi des conférences de consensus concernant la prise en charge des méningites bactériennes, notamment les Etats-Unis d'Amérique avec la publication en 1994 de "practice guidelines for the management of bacterial meningitis" [23]. Le contenu de ce texte est détaillé en annexes (annexe n° 3), il est tout à fait superposable à la conférence de consensus française. Pour la suite de notre travail, les recommandations formulées correspondent aux directives de la conférence de consensus française, dont l'intégralité est fournie en annexes (annexe n° 2).

Pour choisir l'antibiothérapie à administrer, il est nécessaire de recueillir au préalable des éventuels éléments d'orientation étiologique :

- en faveur du pneumocoque : antécédent de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crane ou de méningite ; rhinorrhée ; début brutal ; présence de signes neurologiques ; otite ; sinusite ou pneumopathie associée ; asplénie ; infection à VIH.
- en faveur du méningocoque : notion d'épidémie, purpura.
- en faveur de listéria : état d'immunodépression, signe de rhombencéphalite, LCR peu trouble avec une formule panachée.
- en faveur de haemophilus influenzae : âge < 5 ans, absence de vaccination.

Sur le plan microbiologique, il faut prendre en compte la fréquence croissante des pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline, la résistance d'haemophilus à l'amoxicilline par production de β -lactamase et de listéria aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Les principaux signes de gravité à rechercher sont : un purpura fulminans, un coma profond avec un score de Glasgow < 8 et une défaillance cardio-respiratoire.

V.1.3.a. Nourrisson et enfant :

	Orientation étiologique	Antibiotique	Posologie (mg /kg /j)	Voie d'administration
pas de signe de gravité	Aucune	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 – 300 70 – 100	4 perfusions 1 ou 2 injections intra veineuses
	N.méningitidis	Amoxicilline ou C3G*	200	4-6 perfusions
	S.pneumoniae	C3G* + Vancomycine	40 – 60	4 perfusions ou perf. continue
	H.influenzae	C3G*		
Signes de gravité	Aucune	Amoxicilline + C3G*	200	4-6 perfusions

* C3G= céfotaxime ou ceftriaxone (posologie de la première ligne)

En cas d'*examen direct positif*, on administre les antibiotiques actifs sur le germe : C3G pour le méningocoque, C3G pour haemophilus, C3G + vancomycine pour le pneumocoque.

En cas de pneumocoque, la réévaluation se fait à 36- 48 heures sur les données cliniques et la PL. Si l'évolution est favorable, l'attitude est fonction de la CMI de la céphalosporine utilisée :

* CMI de la C3G < 0,5 mg/l: arrêt de la vancomycine et éventuellement réduction de la posologie de la C3G ou passage à l'amoxicilline (150-200 mg/kg/j) si la CMI de l'amoxicilline est < 0,5 mg/l.

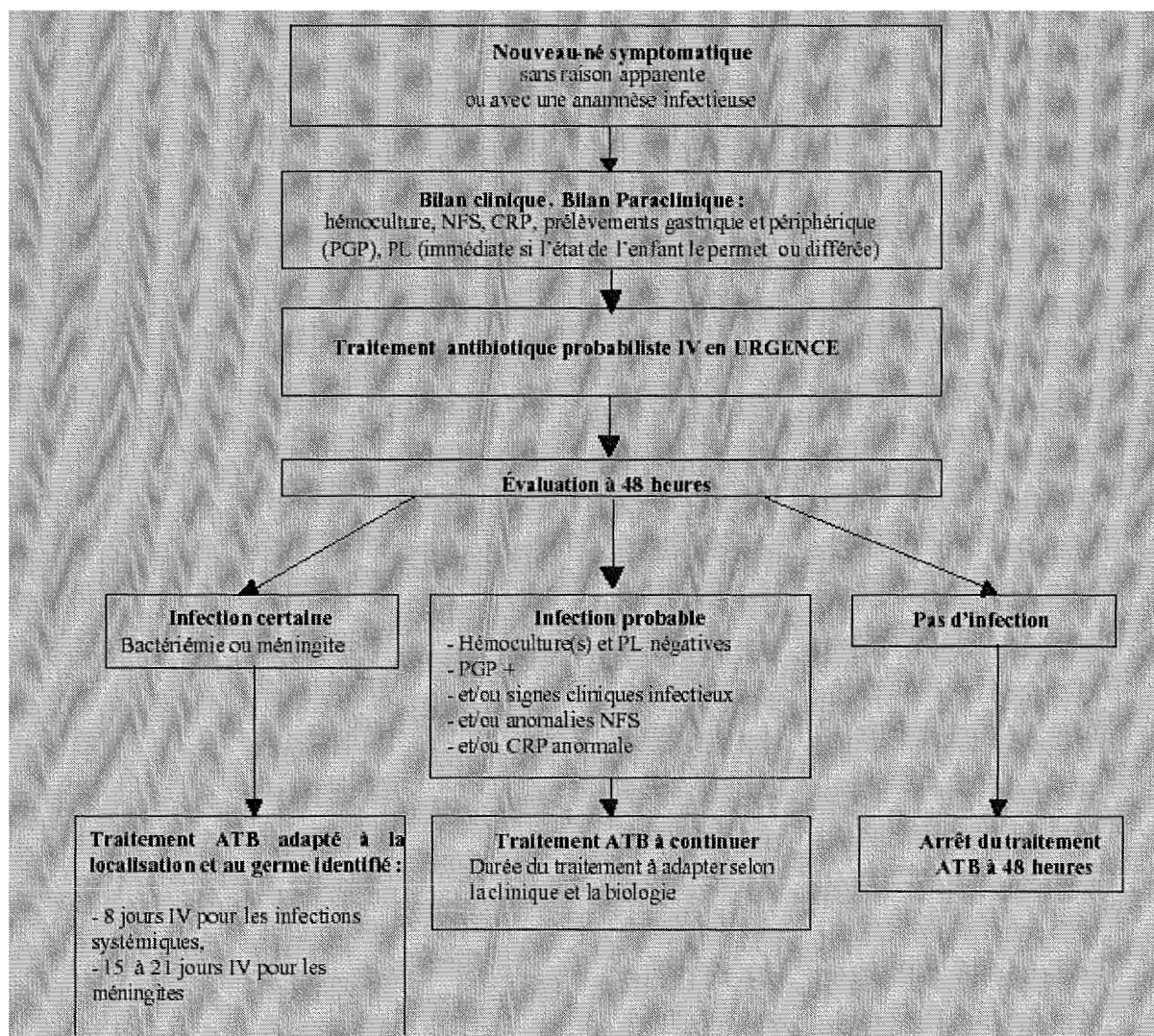
* CMI de la C3G $\geq$ 0,5 mg/l, poursuite du traitement initial [1].

En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de la deuxième PL, la CMI des antibiotiques et le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotique dans le LCR. L'association la plus appropriée est choisie après concertation avec le microbiologiste parmi une liste d'antibiotiques comprenant notamment imipénème, rifampicine, fosfomycine...[1]

La *durée du traitement* antibiotique est de 7 jours pour le méningocoque, de 10 jours pour l'haemophilus et de 14 à 21 jours pour le pneumocoque [41, 42].

V.1.3.b. Nouveau-né :

* Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique [17]:



* Choix de l'antibiotique selon le germe (recommandations françaises) [17]:

Une association de deux antibiotiques (β -lactamine + aminoside) est recommandée dans toutes les situations. Si l'enfant est symptomatique et présente des troubles hémodynamiques et/ou des troubles respiratoires persistants et/ou des troubles neurologiques ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente, une association de 3 antibiotiques est conseillée avec ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside.

- streptocoque b et autres streptocoques (*S. mitis* ou *S. sanguis*) (cocci à gram +) : pénicilline ou ampi/amoxicilline + aminoside. Réserver le céfotaxime aux méningites à streptocoque b ;
- *Listeria* (cocco-bacilles à gram +) et entérocoques : ampi/amoxicilline + aminoside.
- Bactéries à gram négatif : céfotaxime + aminoside ;
- Pas de germe pressenti selon l'écologie locale : ampi/amoxicilline + aminoside ou ampi/amoxicilline + céfotaxime + aminoside ;
- Anaérobies : pénicilline ou ampi/amoxicilline + métronidazole.

En raison de l'émergence d'entérobactéries résistantes aux aminosides et devant le risque potentiel d'effets secondaires néfastes rénaux ou auditifs et la faiblesse de l'activité bactéricide des aminosides dans le LCR, de nombreux centres aux USA et en Europe utilisent l'association céfotaxime + ampicilline en première intention chez le nouveau-né (plutôt que l'association ampicilline + aminosides antérieurement préconisée) [17, 24]. La ceftriaxone, bien qu'équivalente en efficacité avec le céfotaxime, n'est pas recommandé chez le nouveau-né en raison du déplacement potentiel de la bilirubine des sites de liaison de l'albumine et son profond effet inhibiteur sur la croissance de la flore bactérienne du tractus digestif [43].

Durées du traitement antibiotique [17]:

- Pour les β -lactamines : si le diagnostic bactériologique est confirmé (hémoculture, LCR) : traitement intra-veineux adapté au germe et à la localisation de l'infection d'une durée de 8

jours pour les bactériémies, et de 15 à 21 jours au minimum selon le germe pour les méningites. Par contre, devant un diagnostic d'infection probable (avec signes cliniques, et/ou biologiques, et positivité des prélèvements bactériologiques autres que sang et LCR) : le traitement est arrêté lors de la normalisation de l'examen clinique et du bilan biologique.

- Pour les aminosides : 2 injections au total à espacer d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge gestationnel et l'état clinique de l'enfant. La durée de ce traitement peut être prolongée en cas d'infection sévère ou de germe particulier.

Une PL de contrôle systématique est recommandée à la fin du traitement chez les nouveau-nés pour établir si un traitement additionnel est nécessaire. De plus, la réalisation d'une imagerie cérébrale par scanner ou IRM est recommandée systématiquement afin de s'assurer de l'absence de complications intracrâniennes [24].

V.1.4. Utilisation du chloramphénicol :

Actuellement, le chloramphénicol est rarement utilisé dans les pays développés en raison de son métabolisme imprévisible chez les jeunes enfants, de son interaction pharmacologique avec le phénobarbital, la phénitoïne, la rifampicine et l'acétaminophène, et de la nécessité de monitorer sa concentration plasmatique pour éviter des valeurs toxiques ou infra-thérapeutiques [24]. Pourtant, pour des raisons économiques, le chloramphénicol est fréquemment utilisé comme traitement empirique initial des méningites dans les pays en voie de développement. L'efficacité de cet antibiotique a chuté depuis que certaines souches d'*H. influenzae* sont devenues résistantes au chloramphénicol et que les pneumocoques multi-résistants ne sont habituellement pas tués par cet antibiotique [24]. Pour les méningites à méningocoque, un traitement court par le chloramphénicol est fréquemment utilisé dans les pays africains en dose unique avec un succès raisonnable [44].

V.1.5. Corticothérapie associée :

Chez le nouveau-né, un seul essai thérapeutique a été publié [45], ce qui ne permet pas de recommander l'utilisation de dexaméthasone dans cette tranche d'âge [23].

Chez les nourrissons et les enfants, 15 études ont été publiées [36, 46-59]. La méta-analyse des essais cliniques publiés entre 1988 et 1996 par Baraff [60] montre que l'adjonction de dexaméthasone (0,15 mg/kg toutes les 6 h pendant 2 à 4 jours) est bénéfique pour les méningites à *H.influenzae* b. Si la dexaméthasone est commencée avant ou en même temps que les antibiotiques, elle semble également bénéfique pour les méningites à pneumocoque chez l'enfant. Le bénéfice clinique le plus important concerne le pronostic auditif. Chez les patients atteints de méningites à *H.influenzae*, la dexaméthasone réduit globalement les séquelles auditives (OR combiné: 0,31, IC 95%: 0,14-0,69) alors que chez les patients atteints de méningite à pneumocoque, la dexaméthasone semble être protectrice pour les séquelles auditives seulement si elle est administrée précocement (OR combiné: 0,09, IC 95%: 0,0-0,71). Les études dexaméthasone contre placebo montrent que la dexaméthasone diminue le taux de cytokines dans le LCR et les séquelles neurologiques, surtout dans les méningites à *H.influenzae*. Au vu de ces études, les conférences de consensus française et nord américaine recommandent l'utilisation de dexaméthasone chez les enfants et les nourrissons atteints de méningite à *H.influenzae* b [23]. L'administration de dexaméthasone doit être réalisée 10 à 20 minutes avant, ou au plus tard en même temps que la première dose d'antibiotique, à la posologie de 0,6 mg /kg/j IV en deux à quatre injections pendant 2 jours.

Des études ont montré que l'effet bénéfique de la dexaméthasone est similaire lorsque l'on administre ce traitement sur 2 (0,4 mg/kg toutes les 12 h) ou sur 4 jours (0,15 mg/kg toutes les 6 h) [52, 61]. Le traitement le plus court est donc recommandé. La dexaméthasone ne doit pas être administrée aux nourrissons et enfants ayant déjà reçu une dose d'antibiotique.

En ce qui concerne les méningites à pneumocoque de l'enfant, les effets bénéfiques de la dexaméthasone sont également observés, cependant l'utilisation de corticoïdes en cas de pneumocoque résistant à la pénicilline est critiquable car ils diminuent la pénétration des antibiotiques dans le LCR [62]. A ce jour, les données cliniques disponibles suggèrent que la dexaméthasone n'interfère pas avec l'éradication du pneumocoque résistant si le traitement comprend une C3G et de la vancomycine [24]. Au vu de ces résultats, les guidelines nord américaine de 2004 ne tranchent pas quand à l'utilisation de dexaméthasone chez l'enfant en cas de méningite à pneumocoque [23] et la conférence de consensus française suggère l'utilisation de dexaméthasone chez l'enfant en cas de pneumocoque à sensibilité normale à la pénicilline [1]. L'émergence récente de pneumocoques résistant à la vancomycine et le rôle potentiel de la dexaméthasone dans l'aggravation de l'apoptose des neurones de l'hypocampe et la réduction des capacité d'apprentissage et de la mémoire spatiale dans des modèles animaux suggère toutefois une prudence vis-à-vis de ce traitement [63, 64]. La dexaméthasone actuellement disponible en France est le Fortecortin®, acétate de dexaméthasone injectable.

V.2. Traitement préventif :

V.2.1. Réseaux de surveillance des méningites bactériennes [65]

Depuis 1987, l'épidémiologie des méningites bactériennes en France était partiellement connue grâce au réseau EPIBAC qui permet de suivre l'incidence de certaines infections invasives communautaires à partir de renseignements fournis mensuellement par 63% des laboratoires hospitaliers du pays. Cependant, les chiffres obtenus étaient sous estimés en raison des oublis de déclaration des pathologies par certains médecins. Le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la société française de pédiatrie (GPIP) a également réalisé deux enquêtes en 1994 et 1995 sur les méningites à pneumocoque. En 2000, le GPIP a

créé un observatoire des méningites bactériennes de l'enfant dont l'objectif est double. Tout d'abord, décrire l'épidémiologie des méningites bactériennes et tuberculeuses de l'enfant en France: germes responsables, résistances aux antibiotiques, âge de survenue, principales caractéristiques biologiques et cliniques sur plusieurs années. Etaient exclus les enfants ayant un purpura fulminans non documenté bactériologiquement ou n'ayant pas eu de ponction lombaire. Le deuxième objectif est de susciter des études microbiologiques sur les bactéries isolées. Le GPIP a mandaté l'association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (Activ) pour mettre en place l'observatoire et gérer l'ensemble des données de la surveillance. 311 services hospitaliers ont ainsi été contactés. La surveillance épidémiologique est capitale à mettre en place afin notamment d'adapter les traitements aux germes rencontrés, que ce soit en curatif ou en préventif. Ces réseaux de surveillance sont aujourd'hui bien développés dans de nombreux pays développés, il faudrait également réussir à les mettre en place dans les pays plus pauvres.

V.2.2.Chimioprophylaxie de contact :

Pour le *méningocoque*, la maladie peut se transmettre d'homme à homme avec un risque d'atteinte secondaire de 4 pour 1000 chez les sujets contacts vivant sous le même toit qu'un patient atteint de méningococcémie [66]. En France la proportion de cas secondaires demeure stable depuis 1990, soit 1 à 2% de l'ensemble des cas déclarés. Afin que la DDASS évalue les mesures de prophylaxie à prévoir et organise leur mise en œuvre, les infections invasives à méningocoque doivent être signalées sans délai au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie. Il revient à la DDASS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion. Une circulaire ministérielle de juillet 2002 détaille la prophylaxie à appliquer pour les

infections à méningocoque (cf annexe 4) [67]. L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

La prévention s'adresse donc aux sujets contacts : famille, crèche, pouponnière, voisins immédiats dans les écoles primaires et secondaires, personnel médical et paramédical en contact étroit avec l'enfant. Elle repose sur la rifampicine à la posologie de 10mg/kg/j avant 1 mois, 20 mg/kg/j de 1 mois à 12 ans, et 800 mg par jour au-delà en deux prises pendant 48h et doit être administrée le plus rapidement possible. La spiramycine peut être utilisée en cas de contre-indication ou de résistance du méningocoque à la rifampicine.

Pour *Hib*, la chimioprophylaxie est obligatoire pour le malade et les sujets contacts, tout spécialement les enfants de moins de 4 ans. Elle repose sur la rifampicine en une seule prise quotidienne pendant quatre jours.

Pour le *pneumocoque*, l'absence de propagation épidémique rend inutile la chimioprophylaxie des sujets contacts. La chimioprévention des méningites purulentes à pneumocoque doit être envisagée chez le drépanocytaire et l'enfant splénectomisé par une antibiothérapie à base de pénicilline V orale, d'extencilline ou de macrolides. Cette méthode, bien que n'éradiquant pas le portage, semble prévenir la survenue de la maladie, au moins durant l'administration des médicaments.

V.2.3. Vaccinations :

** Méningocoque :*

L'infection à méningocoque peut provoquer de grandes épidémies, ceci en fait une maladie à déclaration obligatoire. On dispose actuellement de vaccins polysaccharidiques qui protègent en une seule injection sous-cutanée contre les méningocoques A et C, mais pas contre le méningocoque B qui sévit en Europe. Cependant, leur immunogénicité est faible chez les enfants de moins de 2 ans. Ils sont donc peu efficaces avant l'âge de 18 mois. En plus ce vaccin n'est pas en mesure de fournir une protection prolongée. Les utilisations de ce vaccin conjugué communément acceptées sont :

- vaccination des groupes à haut risque d'infection pendant des périodes de temps limitées, comme les recrues militaires et les voyageurs en zone d'endémie.
- les personnes travaillant dans les laboratoires de recherche.
- la vaccination de masse en cas d'épidémie. Une fréquence des cas de méningite purulente d'au moins 15/100.000 pendant deux semaines consécutives est hautement prédictive d'une épidémie majeure et devrait déclencher une vaccination de masse.

Le schéma de vaccination suivant est prévu par la circulaire ministérielle de juillet 2002 concernant les infections invasives à méningocoque [67], sous la dépendance du médecin de la DRASS, en cas d'alerte contagieuse : dès lors que le sérotype d'un méningocoque du groupe A, C, Y ou W135 isolé chez un malade est connu, une vaccination est recommandée le plus rapidement possible et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants:

- les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade ;

- les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

Depuis janvier 2005, un vaccin polysaccharidique conjugué couvrant les sérotypes A, C, W135 et Y est mis sur le marché aux USA et est recommandé en routine pour les adolescents et les groupes à risques chez les patients âgés de 11 à 55 ans [6, 68]. En France, il est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte [67]. Pour les pays d'Afrique subsaharienne, Robbins aux USA conseille une vaccination universelle contre le méningocoque A deux fois dans l'enfance, suivie par une vaccination avec le vaccin anti-méningococcique tétravalent à l'âge de 2 et 6 ans [69].

** Pneumocoque :*

La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée aux enfants ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et à ceux porteurs d'un déficit immunitaire.

Il existe deux types de vaccins :

- Vaccin polysaccharidique: pneumo 23. C'est un polysaccharide purifié contenant les antigènes capsulaires des 23 sérotypes les plus fréquents dans les infections. Mais du fait de l'incapacité du nourrisson à produire des anticorps contre les antigènes polysaccharidiques, ce vaccin est inopérant avant l'âge de 2 ans. Une seule injection de 0,5 ml est effectuée par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
- Vaccin conjugué: Prévenar® immunogène dès les premiers mois de la vie. Le schéma est de trois injections au cours de la première année espacées de 2 mois avec rappel à deux ans. En 2006, ce vaccin est préconisé chez tous les nourrissons.

* *Haemophilus influenzae* :

Deux types de vaccins sont disponibles :

- vaccin polysaccharidique ou vaccin polyribose phosphate qui confère une immunité de 1 à 3 ans selon l'âge du sujet. Ce vaccin peu immunogène est peu efficace avant 18 mois.

- vaccin conjugué : c'est l'association d'un polyside capsulaire à une anatoxine. Ce vaccin a permis d'améliorer la réponse vaccinale. Il est recommandé avant l'âge de 6 mois et en trois injections lors du 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} mois puis un rappel à 18 mois, en association avec le tétracoq. Après l'âge de 6 mois, seules deux injections suffisent ; après 1 an, une seule injection suffit. Grâce à l'introduction du vaccin conjugué, l'incidence des méningites bactériennes à *H.influenzae* b a décliné de plus de 99 % dans les pays qui ont adopté une immunisation universelle [70, 71].

V.2.4. Modification des facteurs de risque comportementaux :

Il s'agit de l'amélioration des conditions d'hygiène générale : objectif jusque là peu réalisable dans les pays en voie de développement du fait de l'amélioration du niveau de vie des populations qu'elle nécessite. Chez les nouveau-nés, la prévention passe par la lutte contre les infections materno-fœtales : meilleur suivi des grossesses, traitement des infections urogénitales de la femme enceinte et conditions d'asepsie lors des soins des nouveau-nés.

VI. EVOLUTION [72]

L'évolution globale des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant s'est améliorée grâce à la meilleure prise en charge antibiotique et symptomatique. La surveillance doit être faite en milieu hospitalier pendant la période aiguë, la surveillance après l'hospitalisation devra être prolongée en quête d'éventuelles séquelles. L'évolution ne se conçoit que sous

traitement antibiotique. Non traitée, la méningite purulente évolue inéluctablement vers la mort.

VI.1. La guérison :

C'est l'évolution la plus fréquente à l'heure actuelle. En 8 à 10 jours, parfois 15 à 21 jours, les phénomènes infectieux disparaissent. Le malade reprend conscience, les signes méningés s'estompent et le LCR se normalise. Selon la méta-analyse de Baraff concernant les méningites purulentes de l'enfant [72], 83,6 % des patients atteints dans les pays développés et 73,5 % dans les pays en voie de développement guérissent sans séquelle.

VI.2. Le décès :

Devenu rare en Europe: 4,5% selon Baraff dans les pays développés [72]; il reste néanmoins fréquent en Afrique par infection septicémique sévère, coma prolongé, troubles végétatifs, convulsions subintrantes, hypertension intracrânienne avec œdème cérébral et engagement. Dans les pays en voie de développement, le taux de mortalité est estimé à 9,1% par Baraff [72].

VI.3. Complications générales :

* Choc septique. Le collapsus circulatoire périphérique est l'une des complications les plus sévères des méningites, il survient préférentiellement avec le méningocoque mais peut accompagner d'autres types d'infections [73].

* CIVD (coagulation intravasculaire disséminée).

* Complications infectieuses à distance : rares en Europe.

- Cellulites.

- Péricardites aiguës septiques.

- Arthrite purulente contemporaine de l'installation de la méningite fréquente avec *haemophilus influenzae b* ou arthrite réactionnelle tardive d'origine immunologique fréquente avec le méningocoque [73].

* SiADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique).

Dans le passé, les médecins pensaient que de nombreux patients atteints de méningite étaient également atteints de SiADH, un état qui nécessite l'instauration d'une restriction hydrique. Cependant, les résultats des études cliniques réalisées pendant la dernière décennie suggèrent que l'élévation de la concentration de l'ADH sanguine est une réponse appropriée de l'hôte à une hypovolémie non reconnue et que l'utilisation de solutés de remplissage peut être bénéfique [74-76]. Cette notion est importante car la pression artérielle systémique doit être maintenue à un niveau suffisant pour prévenir une mauvaise perfusion cérébrale.

* ulcère de stress: complication très rare favorisée par l'adjonction de dexaméthasone au traitement antibiotique.

VI.4. Complications neurologiques [9, 10] (cf annexe 5)

* Vasculites : l'inflammation de la paroi des vaisseaux méningés, parenchymateux et sous épendymaires peut provoquer la thrombose ou le spasme d'une artère, d'une artériole ou d'une veine avec comme conséquence un ramollissement ischémique aseptique (parfois hémorragique si thrombophlébite) du parenchyme cérébral. La topographie et l'étendue des foyers de nécrose est variable, d'un ramollissement unique à des ramollissements disséminés donnant un tableau d'encéphalopathie multikystique. Les vasculites thrombosantes sont la cause essentielle des séquelles neurologiques et psychiques d'une méningite bactérienne.

De plus, l'inflammation des parois des petits vaisseaux pénétrant le système nerveux permet parfois à l'infection bactérienne de gagner le parenchyme cérébral et de provoquer des foyers

de nécrose septique ou une inflammation plus diffuse. Ces foyers sont probablement à l'origine des exceptionnels abcès cérébraux.

Les vasculites jouent vraisemblablement un rôle prédominant dans la constitution des ventriculites, des empyèmes sous duraux, des collections péri-cérébrales aseptiques et de l'atteinte cochléaire.

* Œdème cérébral : Il s'agit d'une complication redoutable et d'une cause possible de décès présent chez 5 à 15 % des patients atteints de méningite bactérienne communautaire [15, 77, 78]. Il provoque une importante diminution du flux sanguin cérébral, facteur possible de lésions ischémiques, ainsi qu'une hypertension intracrânienne pouvant entraîner une compression du tronc cérébral et des artères cérébrales postérieures. Pour expliquer sa pathogénie, ont été évoquées un effet cytotoxique de l'infection, une perméabilité accrue des capillaires cérébraux ou une anomalie de résorption du LCR avec une augmentation de la pression hydrostatique [16]. Le diagnostic se fait devant l'aggravation ou la réapparition de trouble de la conscience, de vomissements et devant des signes d'hypertension intracrânienne : bradycardie, hypertension artérielle, disjonction des sutures, œdème papillaire. La conséquence la plus grave de l'œdème cérébral est la compression possible du tronc cérébral. On peut soupçonner un engagement cérébelleux par la constatation d'une raideur très marquée de la nuque et un engagement temporal en présence de deux des signes suivants : mydriase aréactive uni ou bilatérale, perte de la réponse oculomotrice normale en « yeux de poupée », déviation des globes oculaires, respiration de Cheynes-Stokes, attitude de décérébration ou de décortication.

* Hydrocéphalie précoce aiguë : conséquence d'une fibrose arachnoïdienne, d'un obstacle à la résorption du LCR ou plus rarement d'une sténose inflammatoire de l'aqueduc, elle donne

lieu à des signes d'hypertension intracrânienne. Elle est présente chez environ 10 % des patients atteints de méningite bactérienne communautaire [15, 77, 78].

* Collections liquidiennes péri-cérébrales : Elles surviennent chez plus d'un tiers des patients et ne sont généralement pas associées à des anomalies neurologiques permanentes [79]. Elles sont découvertes lors d'imageries cérébrales mettant en évidence l'élargissement de l'espace entre le cerveau et la boîte crânienne [80].

* Signes neurologiques focaux : 10 à 15 % des patients atteints de méningite présentent des infarctus cérébraux [15, 24, 78].

- hémiplégie provoquée par un ramollissement cérébral aseptique par thrombose inflammatoire de l'artère sylvienne ou d'une de ses branches, par thrombophlébite, par collapsus circulatoire systémique. Elle est fréquente en cas de pneumocoque et d'haemophilus influenzae [81].

- déficit du champ visuel, conséquence d'une compression ou d'une thrombose d'une artère cérébrale postérieure.

- tétraparésie liée à l'encéphalomalacie kystique.

Des signes focaux transitoires peuvent résulter d'une inflammation méningée, d'une crise convulsive, d'une hypertension intracrânienne ou d'un engagement temporal. On peut également observer des paralysies des nerfs crâniens qui sont le plus souvent transitoires.

* Ventriculites : surtout fréquentes chez le nouveau-né, elles sont caractérisées par la propagation de l'infection à la paroi des ventricules et à la région sous épendymaire. L'épendyme est détruit et une étroite bande de nécrose inflammatoire avec intense prolifération vasculaire et astrocytose tapisse la paroi du ventricule. Une inflammation des

plexus choroïdes est habituelle. La ventriculite est responsable de la persistance de l'infection et d'une hydrocéphalie à évolution rapide. C'est habituellement devant l'incapacité de stériliser le LCR qu'elle est suspectée.

* Abcès cérébral et empyème sous-dural : complications rares qui donnent lieu à la persistance de la fièvre, à un mauvais état général, à des troubles de la conscience, à des troubles digestifs, à des signes d'hypertension intracrânienne et parfois à des signes focaux.

* Crises convulsives, état de mal convulsif survenant chez un tiers des patients. Les crises convulsives difficiles à contrôler ou persistantes après le quatrième jour d'hospitalisation et des convulsions survenant pour la première fois chez un patient sont plus souvent associées à la survenue de séquelles neurologiques [73].

VI.5. Séquelles neurologiques après la guérison [9, 82]

* Surdité [79]: la surdité neurosensorielle uni ou bilatérale est la plus fréquente des séquelles de méningite purulente, survenant dans 10 à 30 % des cas [72, 83]. Elle est habituellement définitive et paraît être liée à une atteinte inflammatoire directe du nerf auditif et de l'oreille interne. Cette complication se constitue tôt dans la maladie et paraît favorisée par un retard à l'installation du traitement. La grande fréquence des anomalies auditives ignorées a fait instaurer la pratique systématique de tests auditifs chez tout enfant ayant eu une méningite purulente par audiogramme et potentiel évoqué auditif.

* Cécité : complication plus rare et moins sévère que la surdité. Le plus souvent, le déficit visuel résulte d'une névrite optique liée à l'inflammation. Il existe parfois un œdème papillaire et des anomalies rétinienne. Habituellement on assiste à une récupération de

l'acuité visuelle, même après plusieurs mois. Plus rare est la cécité corticale qui est généralement transitoire. On réalise des potentiels évoqués visuels.

* Ataxie : elle peut s'observer à la reprise de la marche chez le jeune enfant. Elle paraît le plus souvent liée à une labyrinthite.

* Hydrocéphalie chronique reconnue devant une augmentation progressive du périmètre crânien. Le recours à la chirurgie de drainage peut être nécessaire en cas d'évolutivité importante.

* Séquelles neuropsychiques qui consistent en un déficit intellectuel (5 à 10 % des cas), en trouble d'apprentissage sans atteinte majeure du quotient intellectuel (15 à 20 % des cas), en une épilepsie résiduelle dans 5 % des cas, en un retard global dans 4 % des cas et en troubles du comportement [72, 84, 85].

VI.6. Facteurs pronostics:

Le devenir individuel des patients atteints de méningite purulente est corrélé à de nombreux facteurs, notamment l'âge, le délai et la stabilité clinique avant le début d'un traitement antibiotique efficace, le type de micro-organisme impliqué, le nombre de bactéries ou la quantité de produits bactériens actifs dans le LCR au moment du diagnostic, l'intensité de la réponse inflammatoire de l'hôte, et le temps nécessaire pour obtenir des cultures stériles du LCR [86, 87]. Plus la réaction inflammatoire de l'hôte dans l'espace cérébro-méningé est importante, plus le risque de séquelles permanentes est élevé [24]. Le risque de décès ou de séquelles est augmenté si le patient a présenté des crises convulsives, des signes neurologiques focaux, un état de conscience altéré, une hypotension et si le germe en cause est le pneumocoque [40, 85].

COHORTE SÉNÉGALAISE

Notre étude a eu lieu au sein du service de pédiatrie de l'Hôpital Principal de Dakar qui comprend 80 lits d'hospitalisation : un service de nouveau-nés, un service de prématurés, et deux services de pédiatrie. Notre travail est une étude rétrospective portant sur une période de cinq ans, du 1^{er} avril 1998 à fin février 2003.

I. MATERIELS ET METHODES :

Nous avons effectué l'étude à partir de l'exploitation des dossiers des malades.

I.1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude les enfants de 0 à 15 ans hospitalisés à l'Hôpital Principal de Dakar durant la période d'étude pour une méningite purulente.

Le diagnostic de méningite purulente, évoqué devant une symptomatologie évocatrice et/ou l'aspect trouble ou purulent du LCR, est confirmé par l'existence d'une hyperprotéinorachie avec hypoglycorachie associées à une hypercytose.

Nous avons colligé 130 dossiers.

I.2. Critères d'exclusion :

Sont exclus de l'étude :

- les cas douteux ou non confirmés par l'étude du LCR.
- les dossiers inexploitablement parce que très incomplets, des données essentielles n'y figurant pas.

I.3. Recueil des données :

Les paramètres pris en compte dans les dossiers sont :

- le sexe,
- l'âge en mois, la date d'hospitalisation,
- le poids et le rapport poids / âge,
- le délai avant hospitalisation et la durée du séjour,
- les motifs cliniques prédominants à l'entrée et les signes de gravité,
- la chimie, la biologie et la bactériologie du LCR,
- le traitement antibiotique antérieur à l'hospitalisation et le traitement administré pendant le séjour,
- l'association éventuelle à une corticothérapie,
- les modalités évolutives ainsi que les complications ou séquelles observées.

II. RESULTATS

II.1. Résultats épidémiologiques :

** Répartition selon la fréquence hospitalière et en fonction de l'année:*

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Hospitalisations	2290	2210	1948	1908	1726	275
Méningites	15	34	39	22	13	7
Fréquence	0,65 %	1,53 %	2 %	1,15 %	0,75 %	2,5 %

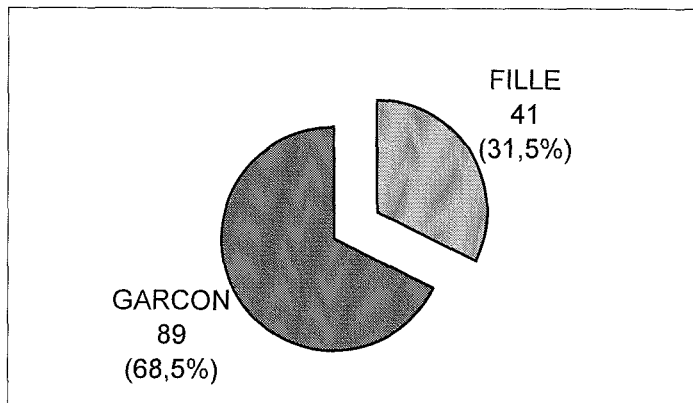
L'incidence chez les nouveau-nés est d'environ 140/100.000.

** Répartition selon la période de l'année :*

Trimestre	Premier	Deuxième	Troisième	Quatrième
Nombre de cas	40	34	29	27
Fréquence (%)	30,8	26,2	22,3	20,6

** Répartition des cas suivant le sexe :*

On note une nette prédominance masculine dans notre étude, conforme aux données de la littérature [3, 6].



** Répartition des cas suivant l'âge des patients :*

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE
< 1 mois	14	10,8 %
1 - 6 mois	18	13,8 %
6 – 12 mois	21	16,2 %
1 – 3 ans	17	13,1 %
3 – 6 ans	16	12,3 %
6 ans et plus	44	33,8 %

Globalement, l'âge médian est de 2 ans avec une moyenne de 4,2 ans (loi de poisson).

** Répartition selon le terrain :*

Etat nutritionnel : 13 patients (10%) n'ont pas un état nutritionnel satisfaisant défini par un rapport poids / âge inférieur à 2 DS pour l'âge, ce qui n'est pas représentatif de la population sénégalaise chez qui le taux de dénutrition est plutôt de 25 % environ. Ceci s'explique par un biais de recrutement, les tarifs de l'Hôpital Principal de Dakar ne permettant pas aux plus démunis de s'y faire soigner.

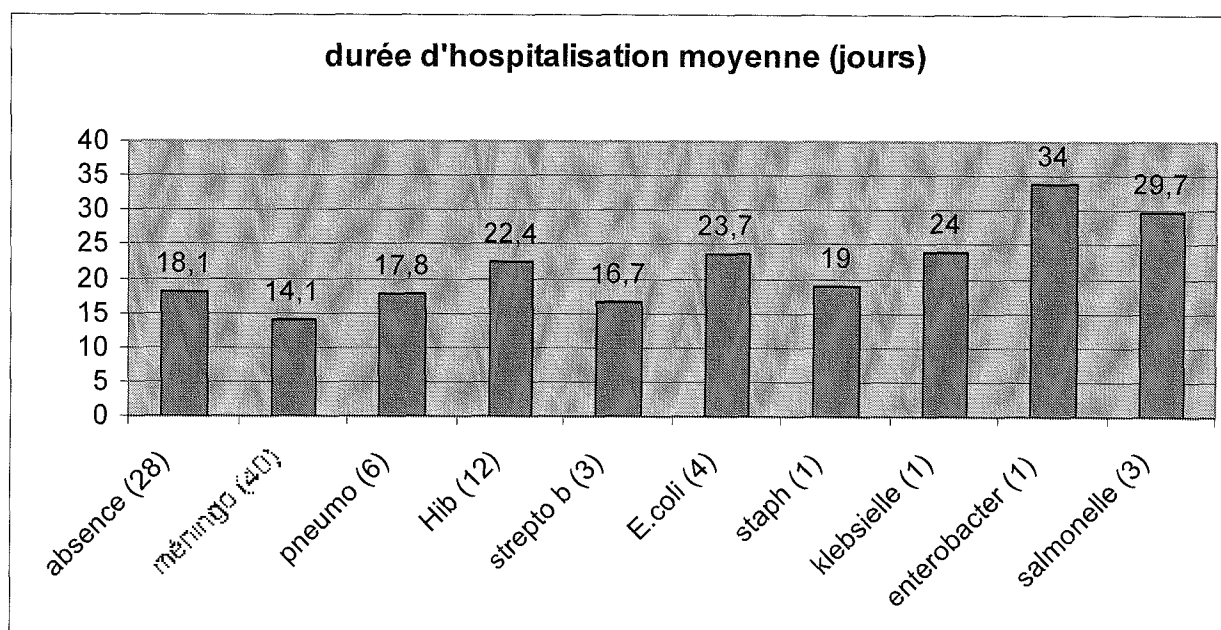
Terrains particuliers: drépanocytose : 8 cas (6,2 %), ATCD neurologique : 17 cas (13%), ATCD pneumologique : 11 cas (8,5 %), ATCD ORL : 12 cas (9,2 %), ATCD cardiologique : 1 cas, infection cutanée : 4 cas.

II.2. Résultats cliniques :

* Répartition en fonction du délai d'hospitalisation :

délai d'hospitalisation	Nouveau-né < 1 mois	Nourrisson et petit enfant	Grand enfant >3 ans	Population globale
0 à 3 jours	13	30	43	86 (66,7%)
4 à 7 jours	1	18	13	32 (24,8%)
8 jours et plus	0	8	4	12 (9,2%)

* Répartition des durées d'hospitalisation en fonction du germe:

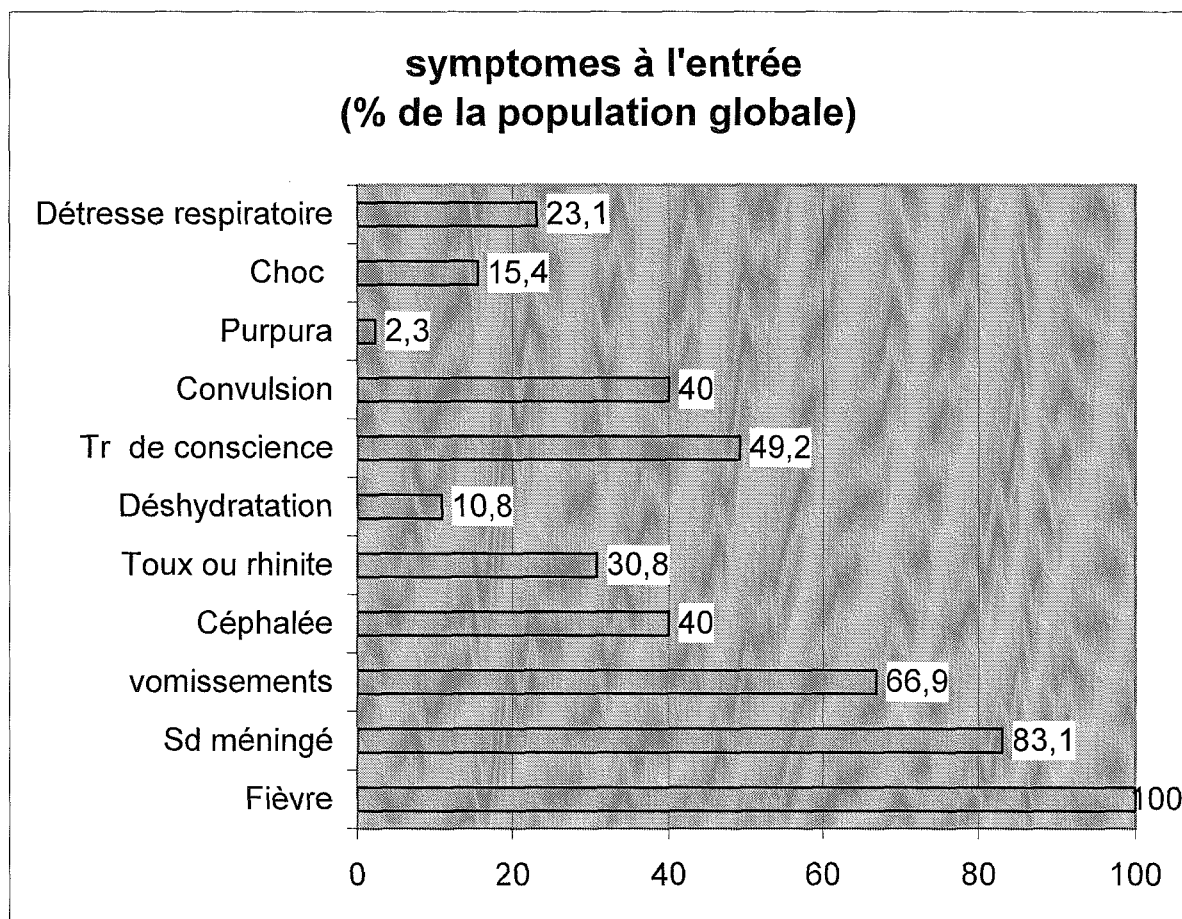


Nous n'avons pas pris en compte les durées d'hospitalisation des patients décédés (30 cas) car cela aurait réduit artificiellement les durées globales, notamment pour le pneumocoque qui est responsable d'une mortalité élevée.

Les germes ont été mis en évidence dans le LCR et/ou dans les hémocultures.

La durée moyenne d'hospitalisation tous germes confondus est de 17,7 jours pour les patients survivants (n=100).

** Répartition des cas selon la symptomatologie présente à l'entrée :*



Tous les patients sont fébriles, une raideur méningée est retrouvée chez 108 patients (83,1 %), des vomissements chez 87 patients (66,9 %) et des céphalées chez 52 patients (40 %). De plus, on retrouve une toux ou une rhinite chez 40 patients (30,8 %), une déshydratation chez 14 patients (10,8 %), des troubles de la conscience chez 64 patients (49,2 %), des convulsions

chez 52 patients (40 %), un purpura chez 3 patients (2,3 %), des signes de défaillance circulatoire chez 20 patients (15,4 %) et de détresse respiratoire chez 30 patients (23,1 %).

II.3. Biologie du LCR :

** Répartition en fonction du nombre de polynucléaires neutrophiles du LCR (PNN) :*

PNN (cellules /mm ³)	0 à 50	51 à 200	201 à 1000	>1001
Nombre de patients	3	15	32	80
Pourcentage de la population	2,3 %	11,5 %	24,6 %	61,5 %

On note dans une grande majorité des cas une cellularité importante du LCR témoignant du processus infectieux. Par contre, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le taux de polynucléaires et la mortalité. En effet, le taux moyen de PNN chez les survivant est de 779 /mm³ (p<0,05) et de 844/mm³ (p<0,05) chez les patients décédés. Cette différence n'est pas significative.

** Répartition selon l'albuminorachie (g/l) :*

ALBUMINORACHIE	< 0,5	0,5 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 5	> 5
Nombre de patients	4	8	43	33	20	22
Pourcentage de la population	3,1 %	6,1 %	33,1 %	25,4 %	15,4 %	16,9 %

On note une forte albuminorachie dans notre série, témoin direct de l'atteinte méningée bactérienne.

** Répartition selon la glycorachie :*

GLYCORACHIE (g/l)	< 0,2	0,2 - 0,5	> 0,5
Nombre de patients	86	20	24
Pourcentage de la population	66,2 %	15,4 %	18,5 %

Dans la grande majorité des cas, la glycorachie est effondrée, autre témoin de l'atteinte méningée bactérienne. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'albuminorachie et la mortalité. La glycorachie moyenne chez les survivants est de 0,25 g/l ($p < 0,05$) et de 0,17 g/l ($p < 0,05$) chez les patients décédés. Cette différence n'est pas significative ($p = 0,17$).

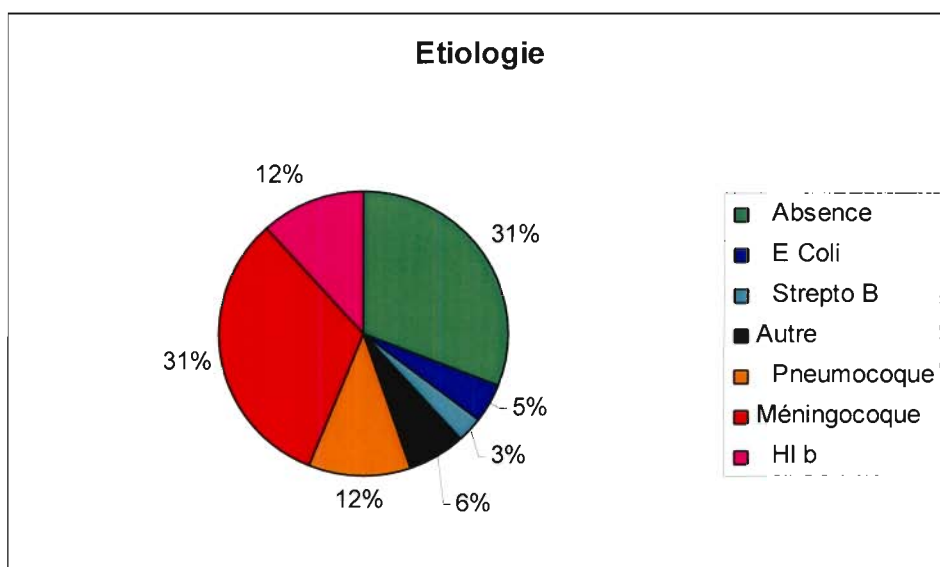
II.4. Bactériologie du LCR :

** Répartition des germes selon les groupes d'âge :*

GERME	Nouveau-né < 1 mois	Nourisson 1 - 6 mois	Petit enfant 6 mois - 1 an	Petit enfant 1 à 3 ans	Grand enfant 3 - 6 ans	Grand enfant 6 - 15 ans	Tous âges
Absence	5 (36%)	8 (44%)	3 (14%)	5 (29%)	4 (24%)	15 (34%)	40
E Coli	4 (29%)	1 (6%)				1 (2%)	6
Strepto B	2 (14%)	1 (6%)	1 (5%)				4
Listeria							
Pneumocoque		4 (22%)	6 (29%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (7%)	15
Méningocoque			4 (19%)	7 (44%)	8 (47%)	23 (52%)	42
HI b		2 (11%)	7 (33%)	4 (25%)	1 (6%)	1 (2%)	15
Salmonelle		2 (11%)				1 (2%)	3
Serratia					1 (6%)		1
Staphylocoque					1 (6%)		1
Pseudomonas	1 (7%)						1
Klebsielle	1 (7%)						1
Enterobacter	1 (7%)						1
Total	14	18	21	17	16	44	130

Les pourcentages correspondent au pourcentage du germe par rapport au nombre total de patients au sein de la tranche d'âge concernée.

* Répartition selon le germe :



II.5. Traitement :

* Répartition en fonction du traitement antibiotique initial :

ATB initiale	Nouveau-né < 1 mois	Nourrisson et petit enfant	Grand enfant 3 – 15 ans
Ampicilline ou pénM			7 (12%)
Ampi/pénM – aminoside			12 (20%)
Ampi/pénM – C3G - aminoside	12 (86%)	13 (23%)	8 (13%)
Ampi/pénM – C3G		13 (23%)	16 (27%)
C3G		14 (25%)	7 (12%)
C3G – Aminoside	2 (14%)	16 (29%)	8 (13%)
C3G – Glycopeptide			2 (3%)

Les pourcentages correspondent au pourcentage de ce protocole antibiotique par rapport au nombre total de patients au sein de la tranche d'âge concernée.

Il faut noter que 16 patients (12 %) avaient reçu une antibiothérapie préalablement à l'hospitalisation.

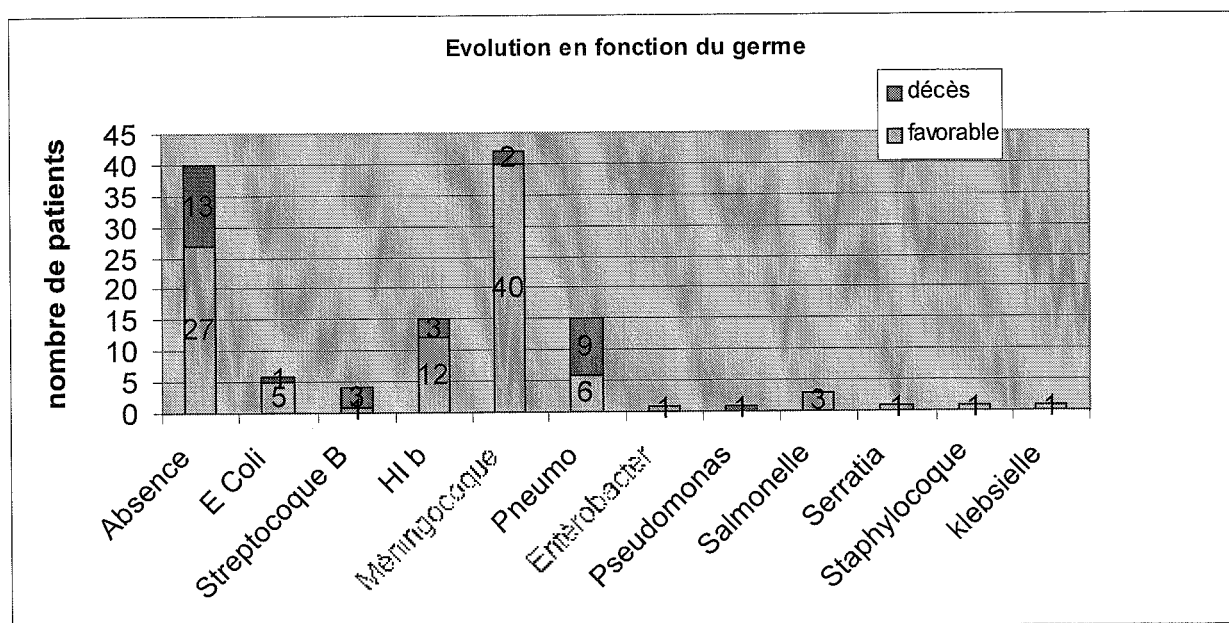
** Profil de sensibilité des germes aux antibiotiques :*

	Péni S	Péni R
E. coli	4 (67%)	2 (33%)
Pneumocoque	12 (86%)	2 (14%)

Les germes pathogènes africains testés présentent très peu de résistances aux antibiotiques. Cependant, le faible nombre d'antibiogrammes réalisés (20 au total) ne permet pas de tirer des conclusions.

II.6. Evolution :

** Mode évolutif en fonction du germe :*

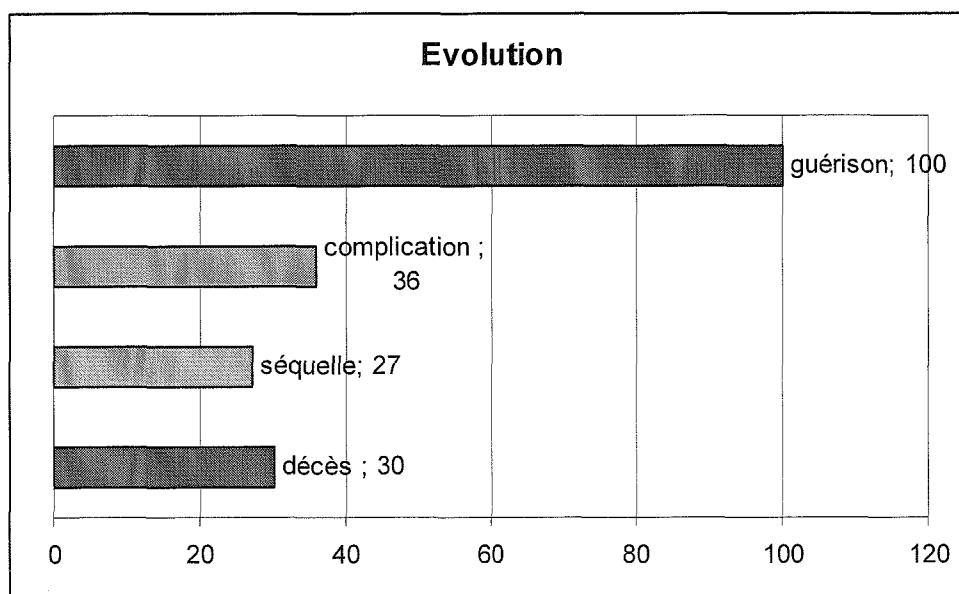


	FAVORABLE	DECES	TOTAL
Absence	27 (67%)	13 (33%)	40
E Coli	5 (83%)	1 (17%)	6
Streptocoque B	1 (25%)	3 (75%)	4
HI b	12 (80%)	3 (20%)	15
Méningocoque	40 (95%)	2 (5%)	42
Pneumo	6 (40%)	9 (60%)	15
Entérobacter	1 (100%)		1
Pseudomonas		1 (100%)	1
Salmonelle	3 (100%)		3
Serratia	1 (100%)		1
Staphylocoque	1 (100%)		1
Klebsielle	1 (100%)		1

Les pourcentages correspondent au nombre de cas évoluant de cette manière au sein du groupe constitué par les patients atteints par ce même germe.

4 des 40 patients chez qui aucun germe n'a été retrouvé ont reçu une antibiothérapie préalablement à l'hospitalisation ce qui a décapité la méningite.

** Type de complication et de séquelles :*



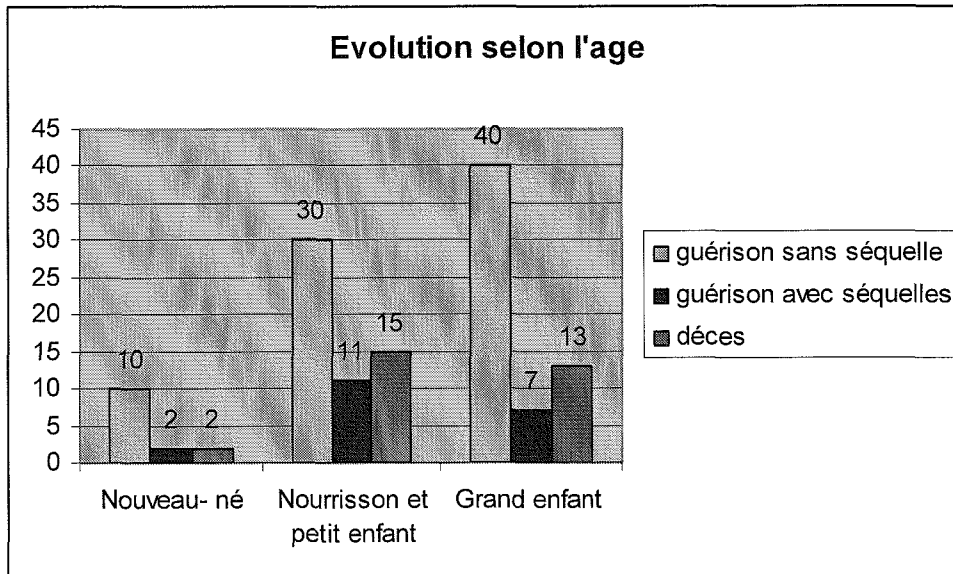
L'évolution de notre population (n = 130) est fatale dans 30 cas (23,1 %) et favorable dans 100 cas (76,9 %). Cependant, 36 patients (27,7 %) ont présenté des complications aiguës ou subaiguës: foyer infectieux secondaire (encéphalite, arthrite, pneumopathie, otite ou sepsis) dans 28 cas (21,5 %), abcès cérébral dans 10 cas (8 %), aboutissant à 8 décès. A long terme, 27 patients (20,8 %) gardent des séquelles de leur méningite: 9 (6,9 %) présentent un retard psychomoteur, 12 (9,2 %) une épilepsie, 17 (13 %) une hydrocéphalie et 7 (5,4 %) un déficit sensoriel auditif. On observe également 2 cas (1,5 %) de rechute à distance.

** Délai de décès :*

Les décès surviennent assez rapidement au cours de l'hospitalisation, avec 16 cas (53 %) les 3 premiers jours et 14 cas (47 %) à partir du 4^{ème} jour. Parmi les 16 patients ayant reçu une antibiothérapie préalable, 3 patients sont décédés.

** Evolution en fonction de l'âge :*

	Nombre de patients	Guérison		Décès
		Sans séquelles	Avec séquelles	
< 1 mois	14	10 (71,4 %)	2 (14,3 %)	2 (14,3 %)
1 - 6 mois	18	6 (33,3 %)	6 (33 %)	6 (33,3 %)
6 - 12 mois	21	11 (52,4 %)	4 (19 %)	6 (28,6 %)
1 - 3 ans	17	13 (76,4 %)	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)
3 - 6 ans	16	13 (81,3 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)
6 - 18 ans	44	27 (61,4 %)	6 (13,6 %)	11 (25 %)
Tous ages	130	80	20	30



nouveau-né : < 1 mois, nourrisson et petit enfant : 1mois - 3 ans, grand enfant : 3 -15 ans.

** Mortalité en fonction du délai d'hospitalisation :*

La mortalité augmente parallèlement au délai d'hospitalisation

Délai d'hospitalisation	Nombre de patients	Décès
0 à 3 jours	86	15 (17 %)
4 à 7 jours	32	10 (31 %)
> 7 jours	12	5 (42 %)

** Evolution en fonction de la pléiocytose et de la glycorachie:*

Nous l'avons vu précédemment, il n'y a pas de lien dans notre étude entre ces facteurs et la mortalité.

** Evolution en fonction de la protéinorachie :*

La mortalité augmente parallèlement à la protéinorachie observée. En effet, on observe :
 13,3% de décès (2 /15) lorsque l'albuminorachie est comprise entre 0,4 et 1 g/l, 15,1 % de décès (11/73) lorsque l'albuminorachie est comprise entre 1 et 3 g/l, 36 % de décès (9/25)

lorsque l'albuminorachie est comprise entre 3 et 6 g/l, 50 % de décès (8/16) lorsque l'albuminorachie est supérieure à 6 g/l.

La protéinorachie moyenne est de 2,9 g/l chez les survivants ($p < 0,05$) alors qu'elle est de 4,9 g/l chez les patients décédés. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$). On peut donc retenir la protéinorachie comme facteur pronostic dans notre étude.

** Evolution en fonction de l'hémogramme:*

Le taux de leucocytes sanguins et le taux d'hémoglobine n'ont pas de lien avec la mortalité dans notre étude.

** Evolution en fonction de la corticothérapie :*

Dans notre série, la corticothérapie a été utilisée dans 25 cas. On observe parmi ces cas 4 décès (16 %), 16 cas de guérison sans séquelle (64 %) et 5 cas de guérison avec séquelles (20%). Ces chiffres sont superposables aux pourcentages observés sans corticothérapie ($n=105$) respectivement 23,8 %, 16,2 % et 60 %.

La répartition en fonction des germes est la suivante :

	Décès	Guérison	Total
Haemophilus b	2	10	12 (48 %)
Méningocoque		4	4 (16 %)
Pneumocoque		3	3 (10,7 %)
Serratia		1	1 (3,6 %)
Absence de germe	2	3	5 (17,8 %)
Tous germes	4	21	25

Dans notre série, les corticoïdes ont été utilisés majoritairement contre l'haemophilus puis parfois contre le méningocoque ou en absence de germe documenté et parfois contre le pneumocoque.

COHORTE NANCÉENNE

Notre étude s'est déroulée au sein de deux établissements nancéens, l'Hôpital d'Enfants et la Maternité Régionale Adolph Pinard. Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur la même période de cinq ans : avril 98 à février 2003.

I. MATERIELS ET METHODES :

Nous avons effectué l'étude à partir de l'exploitation des dossiers des malades.

I.1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans l'étude les enfants de 0 à 15 ans hospitalisés à l'Hôpital d'Enfants ou à la Maternité Régionale Adolph Pinard, durant la période d'étude, pour une méningite purulente.

Le diagnostic de méningite purulente, évoqué devant une symptomatologie évocatrice et/ou l'aspect trouble ou purulent du LCR, est confirmé par l'existence d'une hyperprotéinorachie avec hypoglycorachie associées à une hypercytose.

I.2. Critères d'exclusion :

Les cas douteux ou non confirmés par l'étude du LCR sont exclus de l'étude. A la maternité A. Pinard, les nouveau-nés traités pour suspicion d'infection materno-fœtale reçoivent tous des antibiotiques à doses méningées dans l'hypothèse d'une part méningée dans l'infection. Cependant, rares sont ceux qui ont eu une PL permettant de confirmer cette hypothèse. De ce fait, très peu de nouveau-nés ont pu être inclus dans notre étude.

Nous avons inclus **33 patients**, 5 nouveau-nés et 28 enfants dans notre étude.

I.3. Recueil des données :

Les paramètres pris en compte dans les dossiers sont :

- le sexe,
- l'âge en mois, la date d'hospitalisation,
- le poids,
- le délai avant hospitalisation et la durée du séjour,
- les motifs cliniques prédominants à l'entrée et les signes de gravité,
- la chimie, la biologie et la bactériologie du LCR,
- le traitement antibiotique antérieur à l'hospitalisation et le traitement administré pendant le séjour,
- l'association éventuelle à une corticothérapie,
- les modalités évolutives ainsi que les complications ou séquelles observées.

II. RESULTATS

II.1. Résultats épidémiologiques :

** Répartition en fonction de l'année:*

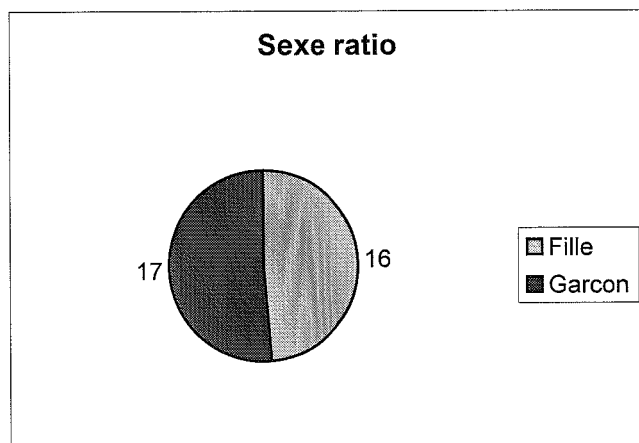
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Méningites	2	7	11	3	4	1

Chez les nouveau-nés, l'incidence est d'environ 31 /100.000. Cependant, le nombre de nouveau-nés atteints de méningite chaque année est sous estimé par notre étude en raison de l'absence de PL systématique devant une infection néonatale.

* Répartition des enfants atteints selon la période de l'année :

Trimestre	Premier	Deuxième	Troisième	Quatrième
Nombre de patients	6	4	7	10
Fréquence (%)	21 %	14 %	25 %	36 %

* Répartition des cas suivant le sexe :



* Répartition des cas suivant l'âge des patients :

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE
< 1 mois	5	15,2 %
1 - 6 mois	8	24,3 %
6 – 12 mois	2	6,1 %
1 – 3 ans	6	18,2 %
3 – 6 ans	2	6,1 %
6 ans et plus	10	30,3 %

Globalement, l'âge médian est de 1 an selon la loi de poisson et la moyenne est de 3,6 ans.

* Répartition selon le terrain :

Tous les patients avaient un état nutritionnel correct.

Terrains particuliers : ATCD neurologique : 7 cas (21%), ATCD pneumologique : 1 cas (3%),

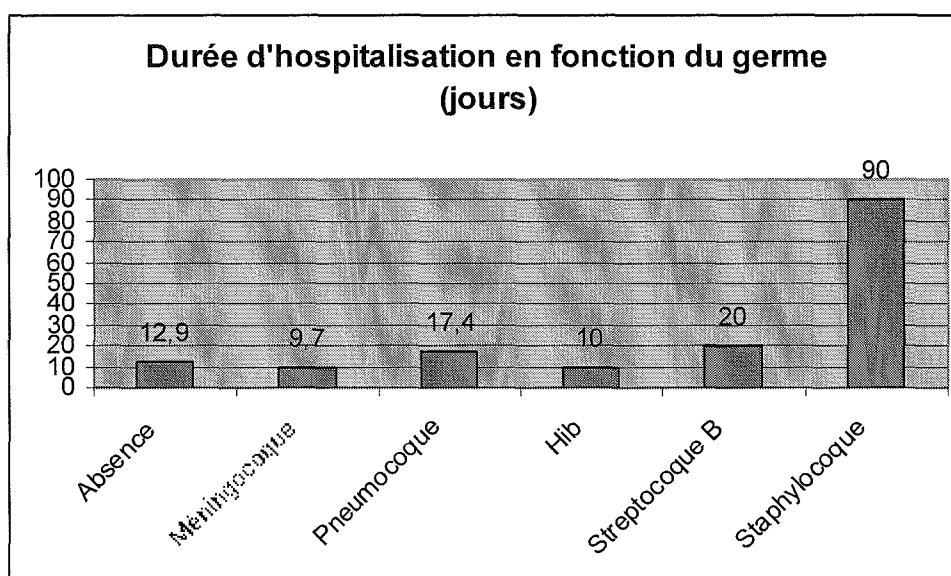
ATCD ORL : 1 cas (3%).

II.2. Résultats cliniques :

** Répartition en fonction du délai d'hospitalisation :*

Délai d'hospitalisation	Nouveau-né < 1 mois	Nourrisson et petit enfant	Grand enfant >3 ans	Population globale
0 à 3 jours	5	13	12	30 (91 %)
4 à 7 jours		3		3 (9 %)

** Répartition des durées d'hospitalisation en fonction du germe:*

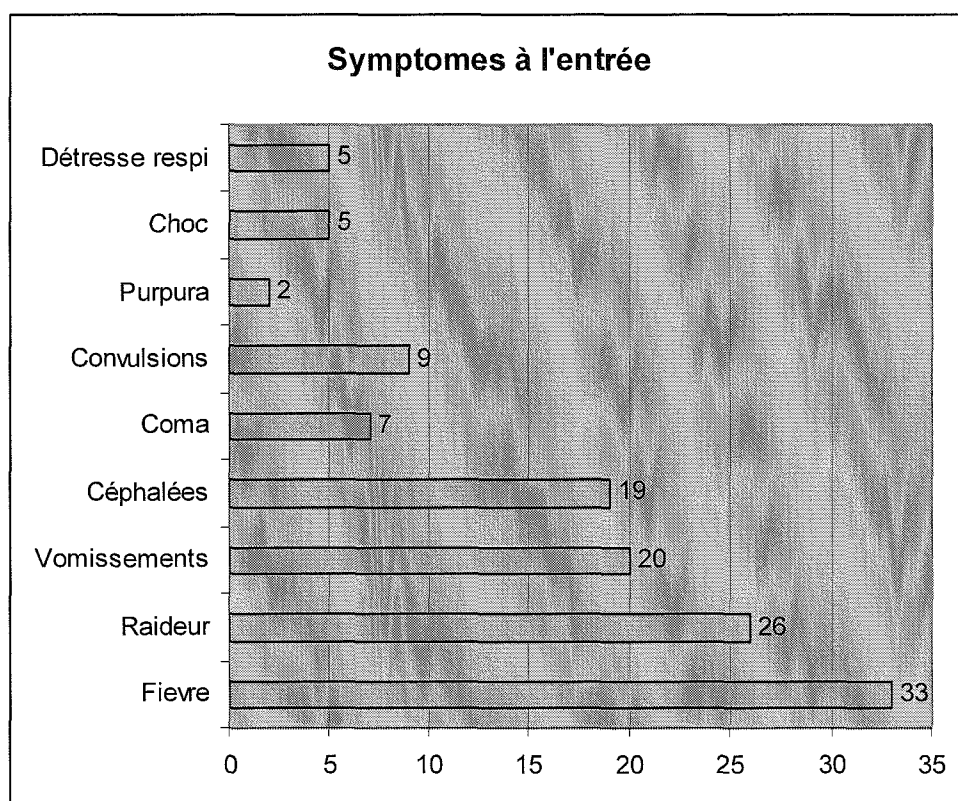


Nous n'avons pas pris en compte les durées d'hospitalisation des patients décédés (4 cas) car cela aurait réduit artificiellement les durées globales. Les germes ont été mis en évidence dans le LCR et/ou dans les hémocultures. E. coli ne figure pas sur le graphique, le seul patient étant décédé.

La durée moyenne d'hospitalisation tous germes confondus est de 18,4 jours pour les patients survivants (n=29).

** Répartition des cas selon la symptomatologie présente à l'entrée :*

Tous les patients sont fébriles, une raideur méningée est retrouvée chez 26 patients (78,8 %), des vomissements chez 20 patients (60,6 %) et des céphalées chez 19 patients (57,6 %). De plus, on retrouve des troubles de la conscience chez 7 patients (21,2 %), des convulsions chez 9 patients (27,3 %), un purpura chez 2 patients (6,1 %), des signes de défaillance circulatoire chez 5 patients (15,2 %) et de détresse respiratoire chez 5 patients (15,2 %).



II.3. Biologie du LCR :

** Répartition en fonction du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le LCR:*

Dans une grande majorité des cas la cellularité est importante, témoin du processus infectieux.

PNN (cellules /mm3)	0 à 50	51 à 200	201 à 1000	> 1001
Nombre de patients	6	4	9	14
Pourcentage de la population	18,2 %	12,1 %	27,3 %	42,4 %

* Répartition selon l'albuminorachie (g/l) :

ALBUMINORACHIE	< 0,5	0,5 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 5	> 5
Nombre de patients	3	5	11	6	5	3
Pourcentage de la population	9,1 %	15,2 %	33,3 %	18,2 %	15,2 %	9,1 %

* Répartition selon la glycorachie :

GLYCORACHIE (g/l)	< 0,2	0,2 - 0,5	> 0,5
Nombre de patients	13	9	11
Pourcentage de la population	39,4 %	27,3 %	33,3 %

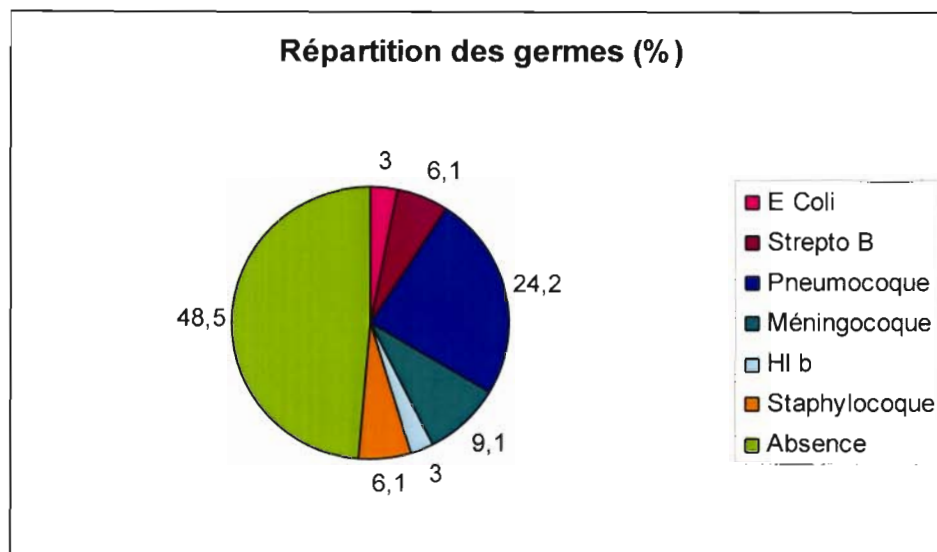
II.4. Bactériologie du LCR :

* Répartition des germes selon les groupes d'âge :

GERME	Nouveau-né < 1 mois	Nourrisson 1 - 6 mois	Petit enfant 6 mois - 1 an	Petit enfant 1 à 3 ans	Grand enfant 3 - 6 ans	Grand enfant 6 – 15 ans	Tous ages
Absence	1 (20 %)	3 (37,5 %)	2 (100 %)	2 (33,3 %)		8 (80 %)	16
E Coli	1 (20 %)						1
Strepto B	2 (40 %)						2
Listeria							
Pneumocoque		3 (37,5 %)		4 (66,7 %)		1 (10 %)	8
Méningocoque		1 (12,5 %)			2 (100 %)		3
HI b						1 (10 %)	1
Staphylocoque	1 (20 %)	1 (12,5 %)					2
Total	5	8	2	6	2	10	33

Les pourcentages correspondent au pourcentage du germe par rapport au nombre total de patients au sein de la tranche d'âge concernée.

* Répartition selon le germe :



II.5. Traitement :

* Répartition en fonction du traitement antibiotique initial :

ATB initiale	Nouveau-né < 1 mois	Nourrisson et petit enfant	Grand enfant 3 – 15 ans
Ampi/péniM – aminoside	1		
C3G - Ampi/péniM - aminoside	2	1	
C3G – Ampi/péniM		1	1
C3G – Glycopeptide		8	9
C3G – Ampi/péniM - Glycopeptide		1	1
C3G – Glycopeptide - Aminoside		4	
Glycopeptide - aminoside - autre*	1	1	1
C3G – Aminoside – autre*	1		

autre* : fluoroquinolone ou fosfomycine ou rifadine.

Les pourcentages correspondent au pourcentage de ce protocole d'antibiotique par rapport au nombre total de patients au sein de la tranche d'âge concernée.

Il faut noter qu'un patient avait reçu une antibiothérapie préalablement à l'hospitalisation.

** Profil de sensibilité des germes aux antibiotiques :*

D'après le laboratoire de bactériologie du CHU de Nancy, la résistance des souches de pneumocoques est de 20 à 30%. Cependant ces chiffres sont à prendre avec précaution étant donné le nombre faible d'antibiogrammes réalisés dans cette indication (environ 5 par an).

II.6. Evolution :

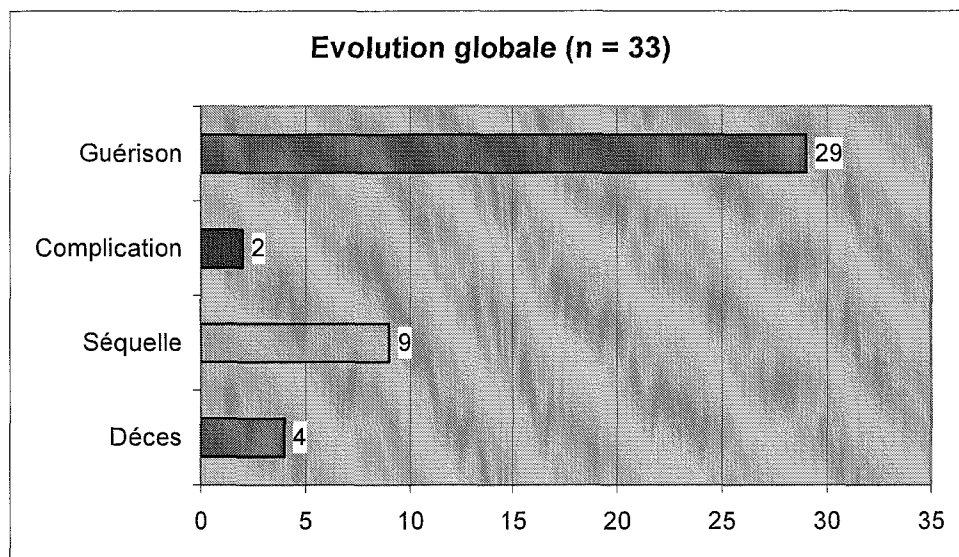
** Mode évolutif en fonction du germe :*

	FAVORABLE	DECES	TOTAL
Absence	16		16
E Coli		1	1
Streptocoque B	2		2
HI b	1		1
Méningocoque	3		3
Pneumo	6	2	8
Staphylocoque	1	1	2

Un patient chez qui aucun germe n'a été retrouvé a reçu une antibiothérapie préalablement à l'hospitalisation, ce qui a décapité la méningite.

** Type de complication et de séquelles :*

L'évolution de notre population (n=33) est fatale dans 4 cas (12,1 %) et favorable dans 29 cas (87,9 %). Cependant, 2 patients (6,1 %) ont présenté des complications aiguës ou subaiguës: foyer infectieux secondaire (encéphalite, arthrite, pneumopathie, otite ou sepsis) aboutissant à 1 décès. A long terme, 9 patients (27,3 %) gardent des séquelles de cet épisode infectieux : 5 (15 %) présentent une épilepsie, 3 (9 %) une hydrocéphalie et 4 (12 %) un déficit sensoriel auditif.

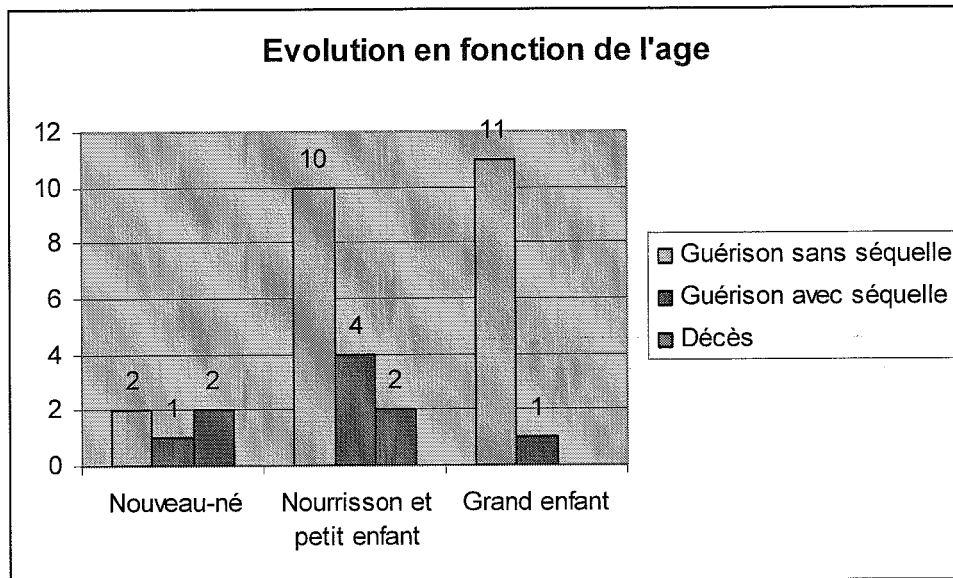


** Délai de décès :*

Un décès est survenu le 2ème jour (sepsis) et un le 5ème jour chez des enfants de 1 an. Deux décès sont survenus tardivement à 60 et 90 jours chez des nouveau-nés.

** Evolution en fonction de l'âge :*

	Nombre de patients	Guérison		Décès
		Sans séquelles	Avec séquelles	
< 1 mois	5	2	1	2
1 - 6 mois	8	6	2	
6 – 12 mois	2	2		
1 – 3 ans	6	2	2	2
3 – 6 ans	2	2		
6 – 15 ans	10	9	1	
Tous âges	33	23	6	4



nouveau-né : < 1 mois, nourrisson et petit enfant : 1 mois - 3 ans, grand enfant : 3 -15 ans.

** Mortalité en fonction du délai d'hospitalisation :*

La mortalité augmente parallèlement au délai d'hospitalisation

Délai d'hospitalisation	Nombre de patients	Décès
0 à 3 jours	30	3 (10 %)
4 à 7 jours	3	1 (33 %)

** Evolution en fonction de la pléiocytose :*

Le taux de PNN moyen est de 1581/mm³ ($p < 0,05$) chez les survivants et de 2544/mm³ ($p < 0,05$) chez les patients décédés. Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative.

** Evolution en fonction de la glycorachie :*

La glycorachie semble être un critère pronostic dans notre étude. La glycorachie moyenne chez les survivants est de 0,37 ($p < 0,05$) et de 0,07 ($p < 0,05$) chez les patients décédés. Cette différence est significative ($p = 0,04$).

** Evolution en fonction de la protéinorachie :*

La mortalité augmente parallèlement à la protéinorachie observée. En effet, on observe : 1 décès lorsque l'albuminorachie est comprise entre 1 et 3 g/l, 2 décès lorsque l'albuminorachie est comprise entre 3 et 6 g/l, 1 décès lorsque l'albuminorachie est supérieure à 6 g/l. La protéinorachie moyenne est de 1,86 g/l ($p < 0,05$) chez les survivants et de 5,88 g/l ($p < 0,05$) chez les patients décédés. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,017$). La mortalité est donc un facteur pronostic dans notre étude.

** Evolution en fonction de l'hémogramme:*

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le taux de leucocytes sanguins ou le taux d'hémoglobine et la mortalité.

** Evolution en fonction de la corticothérapie :*

Dans notre série, la corticothérapie a été utilisée dans 5 cas. On observe parmi ces cas 2 décès, 2 cas de guérison sans séquelle et 1 cas de guérison avec séquelles. Ces chiffres sont superposables aux pourcentages observés sans corticothérapie.

Un patient présentant un haemophilus a été traité et a guéri, 4 patients présentant un pneumocoque ont été traités et 2 sont décédés.

DISCUSSION

I. Résultats épidémiologiques :

I.1. Incidence hospitalière :

Sur 10357 enfants hospitalisés à l'HPD durant notre période d'étude, nous avons recensé 130 cas de méningite purulente, ce qui représente une incidence hospitalière de 12552 /100.000 malades hospitalisés, soit 1,26 % des admissions. Cette incidence est relativement faible par rapport à d'autres pathologies infectieuses comme le paludisme, la gastro-entérite aiguë et la rougeole ; mais cela représente un poids énorme eu égard à la lourdeur de la prise en charge : 18 jours en moyenne d'hospitalisation à Dakar comme à Nancy avec un traitement antibiotique à un coût relativement élevé, en plus du traitement adjuvant. Par ailleurs cette affection est responsable d'une mortalité toujours élevée dans les structures hospitalière, malgré le plateau technique disponible, la difficulté étant de faire face à une urgence médicale. A Nancy, on note 33 cas de méningites bactériennes pendant notre période d'étude. A La Havane, Cuba, l'incidence des méningites bactériennes est de 16,8 /100.000 enfants de 1 à 5 ans [88]. L'incidence annuelle varie en fonction de l'âge.

Voici les incidences des études africaines antérieures (en nombre de cas pour 100.000 habitants):

	Années	Agés	H.influenzae	Pneumocoque	Méningocoque
Dakar, Sénégal (74)	1970-79	<1 an	132	14	9
		1 – 4 ans	12,5	95	4
Niamey, Niger (75)	1989-94	<5 ans	58	47	36

I.2. Répartition des cas selon l'année :

A Dakar, l'incidence est plus faible en 1998 et 2002 et est plus élevée en 2003 avec un pic. Cette évolution est liée à l'apparition d'épidémies de méningites à méningocoque dans la population générale. A Nancy, on note un nombre de méningites plus important en 1999 et en 2000, sans raison évidente.

I.3. Répartition selon la période de l'année :

A Dakar, les taux les plus élevés sont notés pendant le premier trimestre avec un pic en mars, période correspondant à la saison sèche et froide. Ceci pourrait s'expliquer par la présence des vents Alizés et Harmattan avec augmentation des infections ORL et pulmonaires.

A Nancy, c'est au quatrième trimestre, en hiver, que l'incidence est la plus forte.

I.4. Répartition selon le sexe :

A Dakar, nous notons une prédominance masculine avec un sexe ratio à 2,1 alors qu'à Nancy, autant de garçons et de filles sont touchées. Dans la littérature, on retrouve cette proportion plus importante de garçons, sans qu'il ait d'explication claire [3,6].

I.5. Répartition selon l'âge :

* Globalement, les enfants sont plus âgés à Dakar (médiane à 2 ans contre 1 an) qu'à Nancy. Ceci s'explique par les épidémies de méningocoques, ne touchant pratiquement pas les très jeunes enfants.

*A Dakar comme à Nancy, la proportion de nourrissons et de petits enfants de moins de 12 mois est la plus forte avec respectivement 41 % (53 cas) et 47 % (15 cas) des cas de méningites. A Dakar, on observe dans cette tranche d'âge 18,9 % de pneumocoque (10 cas),

17 % d'haemophilus (9 cas), 9,4 % de E.coli (5 cas), 9,4 % de bactérie gram négatif (5 cas), 7,5 % de streptocoque b (4 cas) et 7,5 % de méningocoque (4 cas). A Nancy, on observe 20% de pneumocoque (3 cas), 13,3 % de streptocoque b (2 cas), 13,3 % de staphylocoque (2 cas), 6,7 % d'E.coli (1 cas), et 6,7 % de méningocoque (1 cas). Plus globalement, plus de la moitié des méningites surviennent avant 36 mois à Dakar comme à Nancy. Il s'agit donc d'une affection fréquente tout particulièrement chez le jeune nourrisson. Cette vulnérabilité pourrait s'expliquer par un fréquent portage rhino-pharyngé des germes incriminés et par une résistance moindre du fait d'une immaturité du système immunitaire. Par exemple, pour l'haemophilus influenzae, chez les enfants de moins de 5 ans le portage rhino-pharyngé est important et l'absence d'anticorps anti-capsulaire est l'élément principal qui influe sur le risque de maladies invasives.

* Les enfants de plus de 6 ans sont en proportion plus touchés que les enfants de 3 à 6 ans avec 34 % des malades à Dakar (contre 12 %) et 30 % des malades à Nancy (contre 6 %). Cela est lié à l'impact des épidémies de méningites à méningocoque.

* L'incidence des méningites néonatales est d'environ 140/100.000 à Dakar et de 31/100.000 à Nancy. Ceci s'explique par le moins bon suivi des grossesses à Dakar, même si la fréquence nancéenne est sous-estimée en raison de l'absence de PL systématique.

I.6. Répartition selon le terrain :

* La malnutrition protéino-énergétique :

Inexistante à Nancy, elle est notée chez 10 % des patients à Dakar, ce qui est nettement inférieur à la prévalence de cette affection chez les enfants de moins de 5 ans au Sénégal qui est de 24 %. Ceci s'explique par le biais de recrutement à HPD où les classes sociales les plus

défavorisées n'avaient pas accès du fait du coût de l'hospitalisation. Pourtant, en France comme au Sénégal, la méningite bactérienne survient de façon prédominante chez l'enfant sain. La dénutrition a pu être un élément pronostic défavorable lors des hospitalisations prolongées.

**Drépanocytose :*

Le trait drépanocytaire est retrouvé chez 6,2 % des patients sénégalais. L'enfant drépanocytaire a une susceptibilité élevée aux infections, surtout à pneumocoque et à salmonelle. Fraser a estimé en 1973 en Caroline du Sud que le risque pour un enfant drépanocytaire de contracter une méningite à pneumocoque est 36 fois supérieures à celui d'un enfant non drépanocytaire [7].

*Affections neurologiques antérieures : 13 % à Dakar, 21 % à Nancy.

Affections pneumologiques antérieures : 9 % à Dakar, 3 % à Nancy.

Affections ORL antérieures : 9 % à Dakar, 3 % à Nancy.

Ces trois affections représentent donc des facteurs de risques de développer une méningite bactérienne.

* Nous n'avons pas observé de cas atteint de VIH cependant la sérologie n'a pas été réalisée chez tous les patients. Les patients atteints par le VIH développent plus de bactériémies et les principaux germes retrouvés lors des méningites bactériennes sont le staphylocoque, puis le pneumocoque puis des bacilles gram négatifs. Lorsque la maladie est avancée, la mortalité est supérieure [89]. De plus on observe plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH des résistances multiples aux antibiotiques, ce qui complique la prise en charge notamment dans les pays en voie de développement où peu d'antibiotiques sont disponibles [90].

II. Données cliniques

II.1. Délai d'hospitalisation :

Un court délai d'hospitalisation (<4 jours) est constaté chez 67 % des patients sénégalais et chez 91 % des patients français. Au Sénégal, ce taux doit être pris avec réserve du fait de la subjectivité de l'interrogatoire, les parents ne connaissant pas souvent le début exact des symptômes. Cependant à Dakar 33 % des enfants viennent après un long délai (4 jours et plus) pour une affection qui est une urgence médicale, ce qui apparaît comme un risque certain d'évolution défavorable. A Nancy, où le recours aux soins est plus aisé, seulement 9 % des patients consultent après un tel délai.

II.2. Durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation est variable, 18 jours en moyenne à Dakar et à Nancy. Ceci montre que le fait de disposer d'antibiotiques plus puissants ne change pas la durée d'hospitalisation.

II.3. Signes cliniques :

Eléments cliniques rapportés par les auteurs dans les pays en voie de développement [27] :

Eléments cliniques	Notre étude Nancy	Notre étude Dakar	Mbika Brazzaville	Atakouma Lomé	Diop Dakar
Fièvre	100 %	100 %	100 %	89,9 %	83,05 %
Signes méningés	79 %	83 %	54,6 %		65 %
Coma	21 %	49 %	41,8 %	16,5 %	6,33 %
Convulsions	27 %	40 %	60 %	56,8 %	43,33 %
Troubles respiratoires	15 %	23%	38,3 %	55 %	

Dans notre série, la fièvre et les signes méningés représentent la symptomatologie classique. En comparant avec les données de Mbika, Atakouma et Diop, nous constatons des signes méningés plus fréquents alors que les signes de gravité sont moins nombreux à Dakar et encore moins à Nancy: troubles de la conscience, convulsions, et troubles respiratoires. Cependant, ces études étant rétrospectives, les critères définissant les différents items ne sont peut être pas les mêmes, notamment en ce qui concerne le coma.

Dans une étude au Kenya [91], la présence d'un des signes suivants est une indication claire à la réalisation d'une PL et à la mise en route d'un traitement antibiotique présomptif: fontanelle bombante, raideur de nuque, cyanose, trouble de la conscience, convulsions partielles, convulsions survenant en dehors de la tranche d'âge des convulsions hyperthermiques simples. Les indicateurs d'absence de méningite étaient l'absence d'histoire fébrile, la présence d'une diarrhée et la présence d'une goutte épaisse positive [91]. Il faut bien noter qu'en Afrique les signes cliniques de méningite bactérienne sont souvent non spécifiques et peuvent aisément être confondus avec ceux du paludisme.

III. Composition du LCR

III.1. Cellulorachie :

97,3 % des patients sénégalais et 82 % des patients français ont un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 50 /mm³. Il est classique de trouver en cas de méningite purulente une cytologie très évocatrice.

III.2. Biochimie :

Dans près de 91 % des cas sénégalais et dans 76 % des cas nancéens, on note une hyperalbuminorachie franche (supérieur à 1 g/l). Dans 82 % des cas sénégalais et dans 68 % des cas nancéens, on observe une hypoglycorachie franche (inférieure à 0,5 g/l). Dans ces conditions le diagnostic de méningite est facilement évoqué. Malheureusement, la glycémie n'a pas été réalisée systématiquement et nous n'avons donc pas pu exploiter le rapport glycorachie/glycémie.

III.3. Bactériologie du LCR :

Un germe a été trouvé dans 70 % des cas à Dakar et dans 52,5 % des cas à Nancy. Il s'agit essentiellement de résultats de LCR ou d'hémoculture. Les méningites décapitées par une antibiothérapie à l'aveugle sont fréquentes à Dakar. Par ailleurs, au Sénégal, le méningocoque de par sa fragilité ne peut pas être isolé lorsque le LCR n'est pas analysé dans les plus brefs délais.

A Dakar, nous avons isolé 11 espèces bactériennes alors qu'à Nancy nous en avons 5, avec dans les deux cas une prédominance des trois germes classiques, répartis en fonction des classes d'âges.

-Meningocoque : Il occupe le 1er rang à Dakar avec 32 % des cas et le 2^{ème} rang à Nancy avec 9 % des cas. Il est retrouvé essentiellement chez l'enfant d'âge préscolaire et scolaire. En France en 2001, le méningocoque représentait 43 % des germes impliqués chez l'enfant [65]. Le sérotype B est majoritaire en France alors que le sérotype A prédomine en Afrique.

-Haemophilus influenzae est le deuxième plus fréquent au Sénégal avec 12 % des cas. Son pic de fréquence est noté chez le nourrisson de 6 à 12 mois. Il y a très peu de cas au-delà de 36 mois et aucun cas en période néonatale. De même, au Ghana et en Ouganda, on observe plus de 50 cas pour 100.000 enfants de plus de 5 ans [20]. Cependant, dans les pays où la

vaccination est généralisée, la distribution selon l'âge a été modifiée. C'est le cas en France où la vaccination des nourrissons est systématique. A Nancy, nous avons de ce fait observé un seul cas. En France en 2001, l'*haemophilus* représentait 2% des germes impliqués chez l'enfant [65]. A Dakar, la vaccination a été introduite en 1996 mais la couverture vaccinale n'est pas encore optimale.

-Pneumocoque : Il occupe le 3^{ème} rang (11 %) dans notre série sénégalaise et le 1^{er} rang à Nancy avec 24 % des cas. En France en 2001, le méningocoque représentait 28% des germes impliqués chez l'enfant [65]. Il est présent essentiellement chez le nourrisson de 1 à 36 mois. Le pneumocoque est habituellement le deuxième germe le plus fréquent en Afrique dans les méningites purulentes de l'enfant en dehors des épidémies de méningocoque. Dans les pays situés hors de la ceinture méningée et où la vaccination anti-*haemophilus b* est largement répandue, le pneumocoque est la première cause de méningite purulente chez l'enfant. La colonisation par au moins un sérotype de pneumocoque dépasse 50 % chez les enfants africain de 6 mois à 2 ans [6]. Le vaccin anti-pneumococcique vise à réduire cette incidence chez les nourrissons et petits enfants particulièrement vulnérables. La mise en place du vaccin semble capitale du fait de la mortalité importante engendrée par le pneumocoque.

-Autres germes : Ils sont faiblement représentés, mais leur distribution est peu variable selon les années. Ce sont surtout ceux que l'on rencontre en période néonatale avec le streptocoque b et E. Coli. En France en 2001, le streptocoque b représentait 15 % et E.coli 7 % des germes impliqués chez l'enfant [65]. Pour le streptocoque b, la mortalité et les séquelles étaient très élevées dans les années 1970, respectivement 50 % et 25 %, mais la mortalité par infection néonatale à streptocoque b est actuellement inférieure à 10 % [6]. Notre étude n'a pas mis en

évidence de méningite à listéria. Le staphylocoque est parfois mis en évidence et encore plus rarement des bactéries gram négatif sont retrouvées en Afrique.

Voici les fréquences retrouvées dans les autres études africaines : on note une variabilité géographique.

Région	Années	Nombre de cas	Ages	H.influenzae	Pneumocoque	Méningocoque	Autres
Sénégal[92]	1970-79	2515	Tous <5ans	27 % 41 %	39 % 39 %	15 % 10 %	20 % 10 %
Egypte[93]	1977-78		Tous	15 %	49 %	21 %	15 %
Niger, Zaria[26]	1970-79		Tous	9 %	11 %	57 %	23 %
Mali, Bamako[94]	1979-91	1541	Tous	29 %	21 %	50 %	0,2 %
Niger, Niamey[95]	1989-94	1419	Tous	19 %	25 %	48 %	8 %
Dakar, Sénégal[27]	2000	1095	0- 15ans	35 %	24 %	26 %	15 %
France [65]	2001	449	0- 15ans	2,2 %	28 %	43,2 %	28 %

IV. TRAITEMENT

IV.1. Antibiothérapie de première intention :

* Chez les nouveau-nés, l'association ampicilline/pénicilline M + Céphalosporine de 3^e génération + Aminoside a été utilisée chez 86 % des patients sénégalais. A Nancy, on retrouve cette triple antibiothérapie dans 4 cas sur 5.

* Chez les nourrissons et petits enfants (1mois – 3 ans), à Dakar, l'utilisation de quatre protocoles est retrouvée avec des fréquences similaires : pénicilline M + C3G, pénicilline M + C3G + aminoside, C3G seule au C3G plus aminoside. A Nancy, le protocole le plus utilisé est C3G + glycopeptide puis C3G + glycopeptide + aminoside. Le recours aux C3G en première

intention est une pratique fréquente en Europe et en Amérique, conformément aux recommandations des sociétés savantes en maladies infectieuses. Cependant, dans les pays sous-développés, leur utilisation se heurte à un problème de coût du traitement.

* Chez les grands enfants (3 –15 ans), à Dakar on note préférentiellement un traitement par pénicilline M + aminoside ou pénicilline M + C3G puis moins souvent pénicilline M seule, C3G seule, C3G + aminoside ou pénicilline M + C3G + aminoside. A Nancy, le traitement est très majoritairement C3G + glycopeptide.

Akdepe [28] a montré qu'au Nigeria, il n'y avait pas de différence notable dans l'évolution des méningites purulentes selon que l'on utilise Ampicilline seule, Ampicilline + Cloramphénicol ou les Céphalosporines de 3^e génération. Il conclut qu'il n'y a aucune urgence à recourir d'emblée aux C3G comme traitement de première intention. De même, Duke [76] recommande l'utilisation dans les pays en voie de développement d'une C3G en première intention puis un changement pour le chloramphénicol dans un deuxième temps, si le germe est sensible à ce dernier. Ceci permet de réduire le coût des traitements et évite une surmortalité attribuable aux haemophilus résistants au chloramphénicol. Ce n'est pas le cas en France, où d'après la conférence de consensus, il est recommandé de débiter l'antibiothérapie par l'association C3G + glycopeptide en absence d'éléments d'orientation ou en présence de signes de gravité.

* Les doses administrées sont identiques à Dakar et à Nancy et sont conformes à la conférence de consensus de 1996.

IV.2. Sensibilité aux antibiotiques des différents germes :

* Pneumocoque : L'actualité des méningites à pneumocoque est dominée par l'apparition, partout dans le monde, de pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). Cette augmentation pourrait avoir des conséquences dramatiques et doit pousser à conduire avec rigueur le traitement d'un nourrisson suspect de méningite purulente. Cette capacité de résistance du pneumocoque a été acquise par échange de matériel génétique avec un entérocoque.

Dans notre série, la sensibilité du pneumocoque à la pénicilline est de 86 % à Dakar (88 % dans l'étude sénégalaise de Camara [27]) et de 75 % à Nancy. Les sensibilités des germes ont été déterminées grâce à la détermination de la CMI aux pénicillines. Au Qatar, la sensibilité du pneumocoque à la pénicilline est de 60% avec 12 % de germes résistants au ceftriaxone [96]. Au Brésil, la sensibilité du pneumocoque à la pénicilline est de 85 % [97]. A Sfax, Tunisie 27 % des pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline [98].

Devant une méningite à pneumocoque, il est recommandé de traiter par les C3G en craignant un PSDP ou en attendant l'antibiogramme. Certains auteurs proposent même, dans les zones à forte prévalence de PSDP d'associer d'emblée la vancomycine ou la rifampicine et d'obtenir la CMI du germe vis-à-vis de l'antibiotique utilisé en vue d'un éventuel changement (par l'imipènème notamment).

* H. influenzae : à Dakar, nous avons observé 1 cas de résistance à la pénicilline soit 7 %. Camara note 88 % d'haemophilus sensible à la pénicilline [27]. Par contre celle-ci est seulement de 50 % au Qatar [96] et de 29 % à Sfax, Tunisie [98] par production de bêta-lactamase.

* E.coli : à Dakar, 67 % des colis sont sensibles à la pénicilline.

Ces différences de sensibilité expliquent en grande partie les différences de protocole d'antibiothérapie entre le Sénégal et la France, bien que le coût reste un élément non négligeable à prendre en compte.

IV.3. Antibiothérapie préalable à l'hospitalisation :

Une étude a été menée à Oxford pour voir si l'administration parentérale d'antibiotique était bénéfique dans le cas d'une méningite à méningocoque chez l'enfant [99]. L'administration de pénicilline était associée à une mortalité accrue et à un taux supérieur de complications chez les survivants. Toutefois, les enfants ayant reçu cet antibiotique étaient également ceux qui avaient les formes les plus sévères de la maladie.

IV.4. Corticothérapie :

Dans notre étude, nous n'avons que peu de cas traités par corticothérapie. 25 enfants ont été traités par corticoïdes à Dakar (dont 4 décès) et 5 cas à Nancy (dont 2 décès). Il faut noter que cette corticothérapie a été administrée de façon concomitante au traitement antibiotique mais pas forcément avant la première dose d'antibiotique comme recommandé par la conférence de consensus. La mortalité paraît élevée à Nancy, peut être la corticothérapie a-t-elle été débutée dans les cas qui semblaient les plus sévères à l'entrée. De plus, à Nancy les germes en cause étaient essentiellement du pneumocoque (4/5) alors qu'à Dakar la majorité des méningites étaient à *H.influenzae* (12/25). A Dakar, le taux de séquelles à long terme semble similaire avec ou sans corticothérapie.

Si l'administration d'une corticothérapie brève et précoce est utile dans les méningites à *haemophilus*, son utilisation dans la méningite à pneumocoque est plus discutée. Le but est de réduire les séquelles auditives et neurologiques [1, 100]. Une étude récente menée par Ozen et

collaborateurs à propos des méningites à pneumocoque montre qu'à long terme les enfants ayant un QI < 85 étaient statistiquement moins nombreux dans le groupe ayant reçu de la dexaméthasone. De plus les enfants ayant reçu des corticoïdes ont eu des meilleures performances académiques [55]. De même, une étude australienne récente montre que l'administration précoce de dexaméthasone protège contre le décès et la morbidité sévère en cas de pneumocoque [101]. Par contre, en cas de méningite à méningocoque, la dexaméthazone ne réduit pas les séquelles et ne doit pas être utilisée [102, 103].

IV.5. Prophylaxie :

Seule la vaccination est réellement efficace pour prévenir les méningites bactériennes de l'enfant. La chimioprophylaxie requiert une vigilance constante des personnels de santé et une capacité d'action rapide au moment approprié nécessitant des structures sanitaires satisfaisantes pour leur mise en place.

Une étude réalisée au Kénya après l'introduction d'un vaccin contre *haemophilus influenzae* montre que les taux d'immunisation des enfants diminuent avec la distance entre le domicile et le centre de vaccination, en saison des pluies et lorsque la taille de la famille augmente [104]. Cette étude met bien en évidence les difficultés de la mise en place d'une politique vaccinale, même en omettant le problème principal qui reste le coût d'une vaccination massive. Les études concernant le coût de la vaccination sont très souvent en faveur de celle-ci car elles permettent une réduction du coût engendré par la pathologie en elle-même [105]. Ainsi une étude tunisienne réalisée en 2005 a permis de convaincre le gouvernement d'introduire la vaccination [106]. De même au Vietnam une étude réalisée en 2006 montre que l'introduction d'une vaccination contre *haemophilus influenzae* réduirait considérablement les coûts de santé causés par ce germe [107]. Une étude canadienne réalisée en 2005 montre qu'il persiste

une mortalité non négligeable par méningite à *haemophilus influenzae* malgré une vaccination introduite en 1992. Les cas observés correspondent à des enfants trop jeunes pour avoir reçu la totalité des injections vaccinales. Par contre, la protection vaccinale se poursuit jusqu'à l'adolescence et n'apparaît pas être diminuée par la coadministration de vaccins infantiles plus récents [108]. En France en 2001, la vaccination par le Prévenar® aurait été susceptible de prévenir 84 % des cas de méningites à pneumocoque en France [65] et 76 % des cas en Angleterre en 1999 [109]. En Europe, la prévalence des infections invasives à pneumocoque varie de 14 à 90 cas pour 100.000 enfants de moins de 2 ans, un taux qui devrait également diminuer grâce à l'utilisation du vaccin anti-pneumococcique [109, 110]. De même, en France en 2001, le vaccin méningococcique conjugué aurait été susceptible de prévenir environ 1/3 des méningites à méningocoque [65].

Malgré l'introduction de vaccins efficaces, il faut rester très vigilant sur l'observance et instaurer une surveillance de l'évolution des germes incriminés dans les méningites bactériennes de l'enfant. En effet, il est capital de dépister les changements de sensibilité des germes et les éventuelles modifications des sérotypes incriminés pour effectuer d'éventuelles modifications des vaccins proposés [111]. Une étude brésilienne met bien en évidence ce phénomène avec l'apparition de nouveaux sérotypes d'*haemophilus* depuis l'introduction d'une politique vaccinale massive en 1999 [112]. De même au Burkina Faso, après vaccination de la population par le vaccin anti-méningococcique A/C, on a observé un portage important du sérotype W135 ce qui a montré la nécessité d'introduire un nouveau vaccin contenant également ce sérotype [113]. De plus l'efficacité d'un vaccin peut diminuer avec le temps, comme c'est le cas pour le vaccin anti-méningocoque. En effet, 40 à 50 % des enfants et nourrissons vaccinés contre le méningocoque C au Canada sont protégés 2 à 3 ans après l'immunisation [59]. En France en 2002, le prévenar® couvrait 68 % des souches de

pneumocoques associées aux septicémies et 61 % des souches associées aux méningites chez les enfants de moins de 2 ans [114].

En Afrique, la vaccination de masse contre le méningocoque n'est pas conseillée car trop onéreuse. Par contre il convient d'effectuer une surveillance rigoureuse pour lancer une riposte rapide en cas d'épidémie. Cette stratégie correctement appliquée permet d'éviter 68% des cas des maladies [115]. L'organisation mondiale de la santé recommande la vaccination au niveau de la ceinture africaine lorsque l'incidence hebdomadaire dépasse 15 pour 100.000 pendant deux semaines consécutives [116].

V. EVOLUTION

V.1. Evolution globale :

* Evolution favorable : Dans notre étude, le taux de guérison est de 77 % à Dakar et de 88 % à Nancy.

* Complications : Elles sont notées dans 50 % des cas à Dakar et dans 15 % des cas à Nancy.

* Séquelles : Le taux de séquelles dans notre série est de 20,8 % à Dakar et de 31 % à Nancy.

- une hydrocéphalie est présente chez 13 % des cas à Dakar et 9 % à Nancy,
- les atteintes auditives concernent 5 % des patients sénégalais et 12 % des patients français (audiogramme et PEA ont été réalisés systématiquement),
- le retard psychomoteur est rencontré dans 7 % des cas sénégalais,
- l'épilepsie a été notée chez 9 % des cas sénégalais et 15 % des cas français.

Une étude au Ghana concernant les méningites à méningocoque montre 6 % de pertes auditives, et une tendance accrue à l'asthénie ainsi qu'à l'insomnie au long cours. Globalement, la méningite à méningocoque est responsable chaque année de 100.000 cas de surdité par an en Afrique sub-saharienne [117]. Une étude néerlandaise a mis en évidence les

facteurs de risque de développer une surdité séquellaire chez les patients atteints de méningite à autres germes que haemophilus: délai d'hospitalisation supérieur à 2 jours, absence de pétéchies, glycorachie inférieure à 0,6mmol/l, présence d'un pneumocoque et ataxie [118].

* Létalité : Dans notre étude, nous avons déploré 30 décès soit 23,1 % des malades à Dakar et 4 décès soit 12,1 % des patients à Nancy. Les décès surviennent soit précocement du fait de la gravité de la maladie soit tardivement du fait de complications et de détérioration progressive de l'état général. La mortalité dans l'étude réalisée à Cuba était de 10,5 % [88], de 8,7 % au Tchad du sud [119], de 10,3 % en Egypte [120], de 31 % en Inde [121], de 41 % au Malawi [59], de 28 % au Qatar [96], de 7 % à Liverpool [59]..

* Globalement, une étude menée à Khartoum au Soudan à propos des méningites bactériennes de l'enfant met en évidence une mortalité de 19 %, avec 33 % de séquelles neuropsychique et 22 % de perte d'audition [122]. Une étude similaire menée au Vanuatu montre une mortalité de 16 % et 35 % de séquelles neuro-auditives parmi les survivants dont 39 % resteront handicapés [123]. En Angleterre, 15,6 % des enfants avaient des séquelles importantes avec un recul de 5 ans [124]. La méta-analyse de Barraff [72] reprend 45 études soit 4920 enfants à partir des publications de 1955 à 1993. Ils établissent le pronostic de la méningite bactérienne chez l'enfant en fonction du protocole de l'étude et de la population du pays étudié :

	Cohortes prospectives de pays développés		Cohorte non prospective ou cohorte de pays en voie de développement	
	Moyenne	IC à 95 %	Moyenne	IC à 95 %
Mortalité	4,5	3,1 - 6,3	9,1	6 - 13
Retard mental total	4,2	3 - 5,6	4,8	3,3 - 6,8
Profond	2	0,4 - 4,6	5	1,5 - 10,5
Spasticité/ parésie	3,5	2,2 - 5,2	3,5	2,2 - 5,2
Convulsions	4,2	2,1 - 7	5	3,6 - 6,8
Surdité totale	10,5	8,6 - 12,7	11,1	9 - 13,4
Profonde	5,1	3,6 - 6,9	3,3	2,3 - 4,4
Normal	83,6	78,9 - 87, 5	73,5	68,3 - 78,2

V.2. Mode évolutif en fonction de l'âge :

* A Dakar, le taux de guérison sans séquelle est plus élevé chez les nouveau-nés, petits enfants et grands enfants (de 6 mois à 15 ans) respectivement 71 %, 63 % et 67 % par rapport aux nourrissons qui ont un taux de guérison sans séquelle de 33 %. A Nancy, 40 % des nouveau-nés guérissent sans séquelle, 63 % des nourrissons et petits enfants et 92 % des grands enfants. C'est chez les nourrissons que le taux de séquelles est le plus élevé, 33 % à Dakar et 25 % à Nancy.

* Pour les décès : à Dakar, la mortalité est la plus élevée chez les nourrissons et petits enfants âgés de 1 mois à 1 an et chez les grands enfants de plus de 6 ans. De même à Nancy, les 2 décès observés surviennent entre 1 et 3 ans. En période néonatale, la mortalité est de 14,3 % à Dakar et de 40 % à Nancy. Ceci montre l'intérêt de mettre en place une prévention avec un meilleur suivi de la grossesse, une amélioration des conditions d'accouchement et un environnement plus aseptique pour le nouveau-né à Dakar. Les chiffres nancéens sont faussés par l'absence de PL systématique chez les nouveau-nés, ce qui a pour conséquence d'ignorer de nombreux cas de méningites. Le pronostic n'est probablement pas modifié car le traitement antibiotique est administré à doses méningées; cependant le dépistage des séquelles à long terme n'est pas aussi bon qu'il pourrait être, les enfants ayant fait une méningite n'étant pas tous repérés comme tels. Les enfants ayant néanmoins eu une PL sont probablement ceux qui présentaient les signes les plus sévères ce qui expliquerait la surmortalité constatée dans notre étude.

V.3. Mode évolutif selon le délai d'hospitalisation :

Nous avons constaté que plus le délai d'hospitalisation est long, plus la mortalité semble élevée. Une étude australienne menée sur les méningites à pneumocoque montre que le délai

diagnostic est associé à une morbidité plus importante chez les survivants mais pas à une mortalité accrue [101].

V.4. Mode évolutif en fonction du germe :

*** Pneumocoque :**

Ce germe est réputé être le plus mortel dans les méningites purulentes. Dans notre série la létalité est de 60 % à Dakar et de 25 % à Nancy. Ce sombre pronostic sénégalais est certes lié à la virulence du germe, mais également à l'apparition de souches de PSDP posant le problème d'une modification des antibiothérapies administrées. La mortalité par méningite à pneumocoque chez l'enfant au Paraguay est de 33 % [125], en France en 2001 elle était de 10,3 % [65] et à Nottingham, en Angleterre de 20 % entre 1980 et 1999 [126]. Dans la méta-analyse de Baraff concernant les pays développés, celle ci est de 15,3 % [72]. L'étude paraguayenne met en évidence des facteurs fortement corrélés à la mortalité : âge inférieur à 12 mois, glycorachie < 1 g/l, albuminorachie > 2 g/l, un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 2000 /mm³ et un taux d'hémoglobine < 9 g/dl [125]. L'étude d'Ostergaard met en évidence les mêmes facteurs pronostics avec en plus les convulsions. La porte d'entrée semble également importante à reconnaître, avec un meilleur pronostic en cas de foyer primitif ORL [127]. Dans l'étude de Ma à Taiwan, on retrouve de plus une association avec une présentation initiale de coma, choc ou défaillance respiratoire [128].

*** Haemophilus influenzae :**

Le taux de létalité est de 20 % à Dakar. L'institution d'une vaccination anti haemophilus systématique dans le cadre des programmes de vaccination devrait permettre de diminuer l'incidence de ces méningites à haemophilus même si l'on observe des difficultés à obtenir une couverture vaccinale optimale. Les anticorps anticapsulaires sont l'élément principal qui

influe sur le risque de maladie invasive. Ils sont présents chez la presque totalité des personnes de plus de 5 ans, même non vaccinées. Il existe une relation inverse entre la mortalité due à la méningite à *haemophilus b* et le produit national brut, ce qui souligne le rôle du niveau socio-économique et de l'accessibilité à des soins médicaux de qualité sur la mortalité infantile en rapport avec ce germe pathogène [6]. Au Burkina Faso, la mortalité est de 25 % [129] et à Taiwan elle est de 8,3 % [130]. Dans la méta-analyse de Baraff concernant les pays développés, la mortalité par Hib est de 3,8 % [72].

* Méningocoque :

C'est le moins mortel des germes responsables de méningite purulente, avec une létalité de 5% à Dakar et nulle à Nancy. En France, en 2001, la mortalité par méningite à méningocoque chez l'enfant était de 5,1 % [65]. Dans la méta-analyse de Baraff concernant les pays développés, la mortalité par méningocoque est de 7,5 % [72] et aux USA la mortalité par méningite à méningocoque entre 1990 et 2002 était de 10 à 15 % malgré l'administration d'antibiotiques [131]. Ainsi les chiffres varient peu que l'on se trouve en pays en développement ou en pays développé, la mortalité étant toujours plus élevée dans les méningococcémies que dans les méningites [6]. Les principales mesures en cas d'épidémie sont le traitement correct des malades, la vaccination de masse et l'éducation sanitaire des populations. La nécessité d'une surveillance épidémiologique rigoureuse est évidente, elle permet le recours à une vaccination de masse dès lors que le seuil d'alerte est atteint.

* Autres germes :

Les autres germes isolés dans notre étude représentent un nombre trop limité de cas ne permettant pas de tirer des conclusions fiables. En France en 2001, la mortalité chez l'enfant par méningite à *E.coli* était de 12,1 % et la mortalité par méningite à streptocoque b était de

14,9 % [65]. La mortalité par streptocoque b est de 11 % en Argentine [132]. Une étude canadienne montre qu'à long terme les enfants ayant eu une méningite néonatale ont des séquelles neurologiques majeures ainsi que des séquelles motrices et un retard psychomoteur modéré nécessitant un suivi au long cours et une prise en charge adaptée [133].

V.5. Mode évolutif en fonction de l'hémogramme :

La mortalité est accentuée en cas de neutropénie.

Le taux d'hémoglobine semble avoir peu d'influence sur l'évolution dans notre étude.

V.6. Facteurs pronostics :

A la lumière de l'étude réalisée, nous pouvons retenir comme étant de mauvais facteurs pronostics les éléments suivants: un âge compris entre 1 et 12 mois, un délai d'hospitalisation supérieur à 4 jours, une étiologie pneumococcique, une hyperalbuminorachie supérieure à 2g/l et une hypoglycorachie inférieure à 1 g/l.

Dans une étude égyptienne, les facteurs prédictifs de décès ou de d'épilepsie mis en évidence sont « un score WHO » pour les méningites élevé (supérieur ou égal à 9), une hypoglycorachie (<1g/l), la présence de fumeurs dans la famille, des crises comitiales généralisées, la tranche d'âge des moins de 1 an et les mères qui exercent un travail [120]. De même, une étude turque a montré qu'une CRP élevée et la présence d'une altération de la conscience étaient des facteurs de mauvais pronostic [134]. Le risque de décès ou de séquelles est donc augmenté si le patient a présenté des crises convulsives, des signes neurologiques focaux, un état de conscience altéré, une hypotension et si le germe en cause est le pneumocoque [40, 85].

CONCLUSION

Les méningites bactériennes de l'enfant restent à ce jour un problème préoccupant partout dans le monde, et tout particulièrement en Afrique où le manque de moyen induit une surmortalité notable. Deux avancées importantes concernant les méningites bactériennes ont été réalisées dans la dernière décennie: une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et l'élimination des méningites à *haemophilus* grâce aux programmes de vaccination universelle.

Cependant, l'émergence de germes multi-resistants est préoccupante avec notamment l'apparition de pneumocoques résistants à la vancomycine [135] nécessitant l'utilisation de nouveaux antibiotiques. De nouveaux antimicrobiens sont en cours d'étude clinique tels que les fluoroquinolones (gatifloxacine, moxifloxacine, garenoxacine) [136]. La trovofloxacine, qui n'est plus commercialisée dans de nombreux pays, avait des effets similaires à la ceftriaxone chez les enfants atteints de méningite, y compris ceux infectés par des pneumocoques résistants à la pénicilline [137]. De plus, un des espoirs de la généralisation de la vaccination anti pneumococcique est d'obtenir une diminution globale des résistances à ce germe.

De façon plus urgente, nous espérons que les enfants des pays en voie de développement pourront dans le futur recevoir un vaccin conjugué anti-*haemophilus* b, anti-méningocoque A et W135 et anti-streptocoque b [29]. En effet, seule une couverture vaccinale correcte est en mesure de faire diminuer en fréquence ces infections redoutables, notamment chez le petit enfant de moins de 2 ans. De nombreuses études ont été réalisées concernant le coût de la vaccination, elles sont quasiment toujours en faveur de celle-ci car la vaccination prévient de nombreuses hospitalisations qui ont un coût indirect important. Un effort universel doit être fourni pour fabriquer et administrer des vaccins efficaces pour ces enfants vivant dans des

pays moins développés. La qualité de la formation du personnel médical et paramédical est elle aussi capitale pour une prise en charge optimale [138] malgré des moyens parfois limités. Le développement de plateaux techniques adaptés et l'amélioration globale des conditions sanitaires doit rester une priorité pour les pays en voie de développement. Dans les régions où les moyens sont extrêmement limités, les bandelettes réactives Combur 10 permettent une analyse rapide du LCR et un diagnostic présomptif avec une bonne sensibilité (100%) et spécificité (96,6%) [139]. L'utilisation de cette technique permettrait notamment d'éviter une confusion avec le paludisme, écueil fréquent dans les pays tropicaux.

Le suivi des enfants ayant présenté un épisode de méningite purulente doit être long afin de dépister au mieux les séquelles éventuelles et de proposer une prise en charge adaptée. Il faut essayer de retarder et d'amoindrir un éventuel handicap définitif, et le cas échéant trouver des solutions pour proposer une insertion optimale à ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Les méningites purulentes communautaires in 9ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.* 1996. Saint Etienne: Med Mal Infect.
2. INVS, *Bactériémies et méningites à H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2001- 2003*, in *Surveillance nationale des maladies infectieuses.* 2005.
3. Braun, J.S., et al., *Apoptosis-inducing factor mediates microglial and neuronal apoptosis caused by pneumococcus.* J Infect Dis, 2001. **184**(10): p. 1300-9.
4. Fuller, D.G., et al., *Antibiotic treatment for bacterial meningitis in children in developing countries.* Ann Trop Paediatr, 2003. **23**(4): p. 233-53.
5. Saez-Llorens, X. and G.H. McCracken, Jr., *Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis.* Infect Dis Clin North Am, 1999. **13**(3): p. 619-36, vii.
6. Schuchat, A., et al., *Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team.* N Engl J Med, 1997. **337**(14): p. 970-6.
7. Fraser, D.W., et al., *Risk factors in bacterial meningitis: Charleston County, South Carolina.* J Infect Dis, 1973. **127**(3): p. 271-7.
8. Perrocheau, A., et al., *[Epidemiology of bacterial meningitis in France in 1999].* Ann Med Interne (Paris), 2002. **153**(5): p. 311-7.
9. Lyon G, E.P., *Neuropédiatrie.* 2ème édition ed. 2000, Paris: Masson. 281-287.
10. Leib SL, T.M., *Pathogenesis of bacterial meningitis.* Inf. Dis. Clinics North America, 1999. **13**: p. 527-548.
11. Nathan, B.R. and W.M. Scheld, *New Advances in the Pathogenesis and Pathophysiology of Bacterial Meningitis.* Curr Infect Dis Rep, 2000. **2**(4): p. 332-336.
12. Saez-Llorens, X., et al., *Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications.* J Pediatr, 1990. **116**(5): p. 671-84.
13. Pfister, H.W. and W.M. Scheld, *Brain injury in bacterial meningitis: therapeutic implications.* Curr Opin Neurol, 1997. **10**(3): p. 254-9.
14. Scheld, W.M., et al., *Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury.* J Infect Dis, 2002. **186 Suppl 2**: p. S225-33.
15. Koedel, U., W.M. Scheld, and H.W. Pfister, *Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis.* Lancet Infect Dis, 2002. **2**(12): p. 721-36.

16. Kempski, O., *Cerebral edema*. Semin Nephrol, 2001. **21**(3): p. 303-7.
17. ANAES, *Recommandation pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne du nouveau-né*, 2002, Service des recommandation et références professionnelles.
18. ANAES, *Recommandations pour la pratique clinique. Prévention anténatale du risque infectieux néonatal précoce in Prévention anténatale du risque infectieux néonatal précoce*, 2001.
19. Kendirli, T., et al., *Recurrent Streptococcus pneumoniae meningitis in a child with traumatic anterior cranial base defect*. Pediatr Int, 2006. **48**(1): p. 91-3.
20. Feikin, D.R., et al., *Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(7): p. 1270-6.
21. Portnoy, J.M. and L.C. Olson, *Normal cerebrospinal fluid values in children: another look*. Pediatrics, 1985. **75**(3): p. 484-7.
22. Rodriguez, A.F., S.L. Kaplan, and E.O. Mason, Jr., *Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant*. J Pediatr, 1990. **116**(6): p. 971-4.
23. Tunkel, A.R., et al., *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(9): p. 1267-84.
24. Saez-Llorens, X. and G.H. McCracken, Jr., *Bacterial meningitis in children*. Lancet, 2003. **361**(9375): p. 2139-48.
25. Kaplan, S.L., *Management of pneumococcal meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(6): p. 589-91; discussion 613-4.
26. Greenwood, B.M., et al., *Mortality from meningococcal disease during an epidemic in The Gambia, West Africa*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1987. **81**(4): p. 536-8.
27. Camara, B., et al., *[Prevalence and sensitivity of bacteria responsible for purulent meningitis in a pediatric hospital of Dakar (Senegal)]*. Arch Pediatr, 2003. **10**(4): p. 354-6.
28. Akpede, G.O., S.O. Dawodu, and M.E. Umoffia, *Response to antimicrobial therapy in childhood bacterial meningitis in tropical Africa: report of a bi-centre experience in Nigeria, 1993-1998*. Ann Trop Paediatr, 1999. **19**(3): p. 237-43.
29. Reinert, P., *[Purulent meningitis in children: special considerations for developing countries]*. Med Trop (Mars), 2003. **63**(4-5): p. 481-5.
30. Dabernat H, S.J., Goulet V., *Méningites bactériennes en France. Etude dans six départements métropolitains en 1995-1997*. Med Mal Infect, 2000. **30**: p. 588-94.

31. Laurichesse, H., et al., *Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy-de-Dome, France, 1994-1998*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. **20**(5): p. 299-308.
32. Kanegaye, J.T., P. Soliemanzadeh, and J.S. Bradley, *Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. 1169-74.
33. Goulet, V., et al., *Effect of prevention measures on incidence of human listeriosis, France, 1987-1997*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(6): p. 983-9.
34. Blazer, S., M. Berant, and U. Alon, *Bacterial meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid*. Am J Clin Pathol, 1983. **80**(3): p. 386-7.
35. Andes, D.R. and W.A. Craig, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis*. Infect Dis Clin North Am, 1999. **13**(3): p. 595-618.
36. Kilpi, T., et al., *Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiology sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group*. Pediatr Infect Dis J, 1995. **14**(4): p. 270-8.
37. Tunkel, A.R., *Bacterial meningitis*. 2001, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
38. van der Flier, M., et al., *Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome?* Clin Microbiol Rev, 2003. **16**(3): p. 415-29.
39. Feigin, R.D., G.H. McCracken, Jr., and J.O. Klein, *Diagnosis and management of meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 1992. **11**(9): p. 785-814.
40. Aronin, S.I., P. Peduzzi, and V.J. Quagliarello, *Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing*. Ann Intern Med, 1998. **129**(11): p. 862-9.
41. Radetsky, M., *Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry*. Pediatr Infect Dis J, 1990. **9**(1): p. 2-9.
42. O'Neill, P., *How long to treat bacterial meningitis*. Lancet, 1993. **341**(8844): p. 530.
43. Fink, S., W. Karp, and A. Robertson, *Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding*. Pediatrics, 1987. **80**(6): p. 873-5.
44. Hussein, A.A. and S.I. Abdel Rahman, *Meningococcal meningitis epidemic. A new role for single-dose oily chloramphenicol*. Saudi Med J, 2002. **23**(7): p. 797-801.
45. Daoud, A.S., et al., *Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis*. Eur J Pediatr, 1999. **158**(3): p. 230-3.

46. DeLemos, R.A. and R.J. Haggerty, *Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. A controlled clinical trial.* Pediatrics, 1969. **44**(1): p. 30-4.
47. Belsey, M.A., C.W. Hoffpauir, and M.H. Smith, *Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design on the interpretation of results.* Pediatrics, 1969. **44**(4): p. 503-13.
48. Lebel, M.H., et al., *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials.* N Engl J Med, 1988. **319**(15): p. 964-71.
49. Lebel, M.H., et al., *Magnetic resonance imaging and dexamethasone therapy for bacterial meningitis.* Am J Dis Child, 1989. **143**(3): p. 301-6.
50. Odio, C.M., et al., *The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis.* N Engl J Med, 1991. **324**(22): p. 1525-31.
51. Kennedy, W.A., M.J. Hoyt, and G.H. McCracken, Jr., *The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis.* Am J Dis Child, 1991. **145**(12): p. 1374-8.
52. Schaad, U.B., et al., *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group.* Lancet, 1993. **342**(8869): p. 457-61.
53. King SM, L., Langley JM., *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: better never than late ?* Can J Infect Dis, 1994. **5**: p. 1-7.
54. Wald, E.R., et al., *Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group.* Pediatrics, 1995. **95**(1): p. 21-8.
55. Kanra, G.Y., et al., *Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis.* Pediatr Infect Dis J, 1995. **14**(6): p. 490-4.
56. Macaluso, A., et al., *Dexamethasone adjunctive therapy for bacterial meningitis in children: a retrospective study in Brazil.* Ann Trop Paediatr, 1996. **16**(3): p. 193-8.
57. Qazi, S.A., et al., *Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan.* Arch Dis Child, 1996. **75**(6): p. 482-8.
58. Arditi, M., et al., *Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use.* Pediatrics, 1998. **102**(5): p. 1087-97.
59. Molyneux, E.M., et al., *Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial.* Lancet, 2002. **360**(9328): p. 211-8.
60. McIntyre, P.B., et al., *Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988.* Jama, 1997. **278**(11): p. 925-31.

61. Syrogiannopoulos, G.A., et al., *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4-day regimen*. J Infect Dis, 1994. **169**(4): p. 853-8.
62. Martinez-Lacasa, J., et al., *Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis*. J Antimicrob Chemother, 2002. **49**(3): p. 507-13.
63. Leib, S.L., et al., *Dexamethasone aggravates hippocampal apoptosis and learning deficiency in pneumococcal meningitis in infant rats*. Pediatr Res, 2003. **54**(3): p. 353-7.
64. Zysk, G., et al., *Anti-inflammatory treatment influences neuronal apoptotic cell death in the dentate gyrus in experimental pneumococcal meningitis*. J Neuropathol Exp Neurol, 1996. **55**(6): p. 722-8.
65. Cohen, R., et al., *[National surveillance of bacterial meningitis in children]*. Arch Pediatr, 2003. **10 Suppl 1**: p. 114s-115s.
66. *Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis*. J Infect Dis, 1976. **134**(2): p. 201-4.
67. 2002, c.D.S.C.n.-d.j., *Prophylaxie des infections invasives à méningocoque*. 2002, Ministère de la santé.
68. Kimmel, S.R., *Prevention of meningococcal disease*. Am Fam Physician, 2005. **72**(10): p. 2049-56.
69. Robbins, J.B., et al., *Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: the case for mass and routine vaccination with available polysaccharide vaccines*. Bull World Health Organ, 2003. **81**(10): p. 745-50; discussion 751-5.
70. Peltola, H., *Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates*. Clin Microbiol Rev, 2000. **13**(2): p. 302-17.
71. CDC, *Progress towards elimination of Haemophilus Influenzae b invasive disease among infants and children: United States 1998-2000*. 2002. p. 234-39.
72. Baraff, L.J., S.I. Lee, and D.L. Schriger, *Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis*. Pediatr Infect Dis J, 1993. **12**(5): p. 389-94.
73. Kaplan, S.L., *Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis*. Infect Dis Clin North Am, 1999. **13**(3): p. 579-94, vi-vii.
74. Moller, K., et al., *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis--how strong is the evidence?* Scand J Infect Dis, 2001. **33**(1): p. 13-26.

75. Singhi, S.C., et al., *Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis*. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. **14**(6): p. 495-503.
76. Duke, T., et al., *Management of meningitis in children with oral fluid restriction or intravenous fluid at maintenance volumes: a randomised trial*. *Ann Trop Paediatr*, 2002. **22**(2): p. 145-57.
77. Pfister, H.W., W. Feiden, and K.M. Einhaupl, *Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study*. *Arch Neurol*, 1993. **50**(6): p. 575-81.
78. Weststrate, W., A. Hijdra, and J. de Gans, *Brain infarcts in adults with bacterial meningitis*. *Lancet*, 1996. **347**(8998): p. 399.
79. Snedeker JD, K., SL, Dodge PR, *Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study*. *Pediatrics* 1990. **S6**: p. 163-70.
80. Syrogiannopoulos, G.A., J.D. Nelson, and G.H. McCracken, Jr., *Subdural collections of fluid in acute bacterial meningitis: a review of 136 cases*. *Pediatr Infect Dis*, 1986. **5**(3): p. 343-52.
81. Chang, C.J., et al., *Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis*. *Qjm*, 2003. **96**(10): p. 755-62.
82. Pomeroy, S.L., et al., *Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(24): p. 1651-7.
83. Brookhouser, P.E., M.C. Auslander, and M.E. Meskan, *The pattern and stability of postmeningitic hearing loss in children*. *Laryngoscope*, 1988. **98**(9): p. 940-8.
84. Halket, S., et al., *Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers*. *Arch Dis Child*, 2003. **88**(5): p. 395-8.
85. Grimwood, K., et al., *Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects*. *Arch Dis Child*, 2000. **83**(2): p. 111-6.
86. Feldman, W.E., *Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis*. *N Engl J Med*, 1977. **296**(8): p. 433-5.
87. Waage, A., A. Halstensen, and T. Espevik, *Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease*. *Lancet*, 1987. **1**(8529): p. 355-7.
88. Dickinson, F.O. and A.E. Perez, *Bacterial meningitis in children and adolescents: an observational study based on the national surveillance system*. *BMC Infect Dis*, 2005. **5**: p. 103.

89. Nathoo, K., *Community acquired bacteremia in human immunodeficiency virus infected children in Harare, Zimbabwe*. *Pediatr Infect Dis J*, 1996. **15**(12): p. 1092-7.
90. Madhi, S., *Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of Streptococcus pneumoniae in South African children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. **19**(12): p. 1141-7.
91. Berkley, J.A., et al., *Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural Kenyan district hospital*. *Pediatrics*, 2004. **114**(6): p. e713-9.
92. Cadoz, M., F. Denis, and I.D. Mar, *[An epidemiological study of purulent meningitis cases admitted to hospital in Dakar, 1970-1979]*. *Bull World Health Organ*, 1981. **59**(4): p. 575-84.
93. Guirguis, N., et al., *Bacterial meningitis in Egypt: analysis of CSF isolates from hospital patients in Cairo, 1977-78*. *Bull World Health Organ*, 1983. **61**(3): p. 517-24.
94. Koumare, B., et al., *[Bacteriological aspects of purulent meningitis in Bamako district. Apropos of 1,541 bacterial strains collected from 1979 to 1991]*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1993. **86**(2): p. 136-40.
95. Campagne, G., et al., *[Epidemiology and control of bacterial meningitis in children less than 1 year in Niamey (Niger)]*. *Bull Soc Pathol Exot*, 1999. **92**(2): p. 118-22.
96. Elsaid, M.F., et al., *Acute bacterial meningitis in Qatar*. *Saudi Med J*, 2006. **27**(2): p. 198-204.
97. Reis, J.N., et al., *Population-based survey of antimicrobial susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae from meningitis patients in Salvador, Brazil*. *J Clin Microbiol*, 2002. **40**(1): p. 275-7.
98. Maalej, S.M., et al., *[Bacteriology of community acquired meningitis in Sfax, Tunisia (1993-2001)]*. *Med Mal Infect*, 2006. **36**(2): p. 105-10.
99. Kvalsvig, A.J., M. Baker, and G. Mills, *Prehospital parenteral penicillin for meningitis: Urgent review of treatment criteria is needed*. *Bmj*, 2006. **332**(7555): p. 1451.
100. van de Beek, D., et al., *Corticosteroids in acute bacterial meningitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD004405.
101. McIntyre, P.B., et al., *A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis*. *Arch Dis Child*, 2005. **90**(4): p. 391-6.
102. Casella, E.B., et al., *Sequelae from meningococcal meningitis in children: a critical analysis of dexamethasone therapy*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004. **62**(2B): p. 421-8.

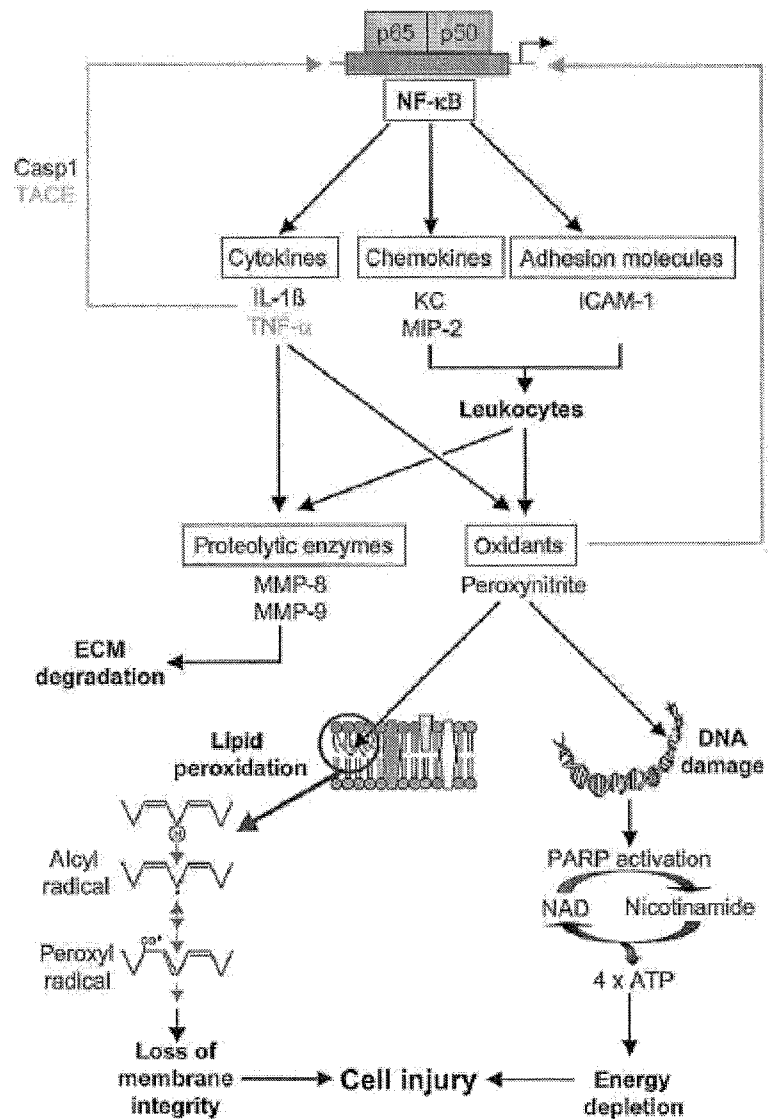
103. Gupta, S. and A.B. Tuladhar, *Does early administration of dexamethasone improve neurological outcome in children with meningococcal meningitis?* Arch Dis Child, 2004. **89**(1): p. 82-3.
104. Ndiritu, M., et al., *Immunization coverage and risk factors for failure to immunize within the Expanded Programme on Immunization in Kenya after introduction of new Haemophilus influenzae type b and hepatitis b virus antigens.* BMC Public Health, 2006. **6**: p. 132.
105. Prosser, L.A., et al., *Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics, 2004. **113**(2): p. 283-90.
106. Soltani, M.S., et al., *[Epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis in Tunisia].* East Mediterr Health J, 2005. **11**(1-2): p. 14-27.
107. Anh, D.D., et al., *Haemophilus influenzae type B meningitis among children in Hanoi, Vietnam: epidemiologic patterns and estimates of H. Influenzae type B disease burden.* Am J Trop Med Hyg, 2006. **74**(3): p. 509-15.
108. Scheifele, D., et al., *Invasive Haemophilus influenzae type b infections in vaccinated and unvaccinated children in Canada, 2001-2003.* Cmaj, 2005. **172**(1): p. 53-6.
109. McIntosh, E.D., *How many episodes of hospital care might be prevented by widespread uptake of pneumococcal conjugate vaccine?* Arch Dis Child, 2003. **88**(10): p. 859-61.
110. Reinert, R.R., *Pneumococcal conjugate vaccines--a European perspective.* Int J Med Microbiol, 2004. **294**(5): p. 277-94.
111. Saha, S.K., et al., *Comparison of antibiotic resistance and serotype composition of carriage and invasive pneumococci among Bangladeshi children: implications for treatment policy and vaccine formulation.* J Clin Microbiol, 2003. **41**(12): p. 5582-7.
112. de Almeida, A.E., et al., *Occurrence of Haemophilus influenzae strains in three Brazilian states since the introduction of a conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine.* Braz J Med Biol Res, 2005. **38**(5): p. 777-81.
113. Mueller, J.E., et al., *Neisseria meningitidis serogroups A and W-135: carriage and immunity in Burkina Faso, 2003.* J Infect Dis, 2006. **193**(6): p. 812-20.
114. Doit, C., et al., *Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children.* J Clin Microbiol, 2002. **40**(8): p. 2994-8.
115. Keita, M.M., et al., *[Meningococcal meningitis epidemic in Africa: case management and emergency vaccination].* Arch Pediatr, 2005. **12**(6): p. 758-60.
116. Gaudelus, J., et al., *[Vaccine prevention of bacterial meningitis].* Arch Pediatr, 2003. **10 Suppl 1**: p. 118s-121s.

117. Hodgson, A., et al., *Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(6): p. 1440-6.
118. Koomen, I., et al., *Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction*. Pediatrics, 2003. **112**(5): p. 1049-53.
119. Bregani, E.R., et al., *The 2001 meningitis epidemic in south Chad*. Minerva Med, 2006. **97**(2): p. 161-73.
120. Farag, H.F., M.M. Abdel-Fattah, and A.M. Youssri, *Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt*. Indian J Med Microbiol, 2005. **23**(2): p. 95-101.
121. Chinchankar, N., et al., *Diagnosis and outcome of acute bacterial meningitis in early childhood*. Indian Pediatr, 2002. **39**(10): p. 914-21.
122. Salih, M.A., et al., *Long term sequelae of childhood acute bacterial meningitis in a developing country. A study from the Sudan*. Scand J Infect Dis, 1991. **23**(2): p. 175-82.
123. Carroll, K.J. and C. Carroll, *A prospective investigation of the long-term auditory-neurological sequelae associated with bacterial meningitis: a study from Vanuatu*. J Trop Med Hyg, 1994. **97**(3): p. 145-50.
124. Bedford, H., et al., *Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years*. Bmj, 2001. **323**(7312): p. 533-6.
125. Lovera, D. and A. Arbo, *Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis*. Trop Med Int Health, 2005. **10**(12): p. 1235-41.
126. Ispahani, P., et al., *Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation*. Arch Dis Child, 2004. **89**(8): p. 757-62.
127. Ostergaard, C., H.B. Konradsen, and S. Samuelsson, *Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection*. BMC Infect Dis, 2005. **5**: p. 93.
128. Ma, J.S., et al., *Clinical outcome of invasive pneumococcal infection in children: a 10-year retrospective analysis*. J Microbiol Immunol Infect, 2002. **35**(1): p. 23-8.
129. Yaro, S., et al., *The epidemiology of Haemophilus influenzae type b meningitis in Burkina Faso*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(5): p. 415-9.
130. Shao, P.L., et al., *Epidemiology of Haemophilus influenzae type b meningitis in Taiwan, 1997 and 2000*. J Microbiol Immunol Infect, 2004. **37**(3): p. 164-8.
131. Sharip, A., et al., *Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990-2002*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(3): p. 191-4.

132. Lopardo, H.A., et al., *Six-month multicenter study on invasive infections due to group B streptococci in Argentina*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(10): p. 4688-94.
133. Stevens, J.P., et al., *Long term outcome of neonatal meningitis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003. **88**(3): p. F179-84.
134. Kirimi, E., et al., *Prognostic factors in children with purulent meningitis in Turkey*. Acta Med Okayama, 2003. **57**(1): p. 39-44.
135. Novak, R., et al., *Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae*. Nature, 1999. **399**(6736): p. 590-3.
136. Rodriguez-Cerrato, V., et al., *Garenoxacin (BMS-284756) and moxifloxacin in experimental meningitis caused by vancomycin-tolerant pneumococci*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(1): p. 211-5.
137. Saez-Llorens, X., et al., *Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(1): p. 14-22.
138. Brennan, C.A., et al., *Management of diagnostic uncertainty in children with possible meningitis: a qualitative study*. Br J Gen Pract, 2003. **53**(493): p. 626-31.
139. Parmar, R.C., et al., *Rapid diagnosis of meningitis using reagent strips*. Indian J Med Sci, 2004. **58**(2): p. 62-6.

ANNEXES

Annexe 1: Modèle expérimental de méningite à pneumocoque: mécanisme des lésions cérébrales [14]



ECM: matrice extracellulaire

MIP: protéine inflammatoire du macrophage.

9^e CONFÉRENCE DE CONSENSUS
EN THÉRAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

Les méningites purulentes communautaires

7 février 1996 - Saint-Etienne

sous l'égide de la
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
avec la participation
de la **Société Française de Pédiatrie (SFP)**,
de la **Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)**,
de la **Société Francophone des Urgences Médicales (SFUM)**,
et de la **Société Française d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale**

Comité d'organisation

Président : F. LUCHT - St-Etienne (Maladies Infectieuses).

Membres : J.C. DUCREUX - Roanne (Réanimation) ; L. GUTMANN - Paris (Microbiologie) ; G. LENOIR - Paris (Pédiatrie) ; Y. PAGE - St-Etienne (Réanimation) ; J.J. PESSEY - Toulouse (O.R.L.) ; B. RÉGNIER - Paris (Réanimation) ; J.P. STAHL - Grenoble (Maladies Infectieuses).

Bureau des conférences de consensus de la SPILF

Coordonnateur : D. PEYRAMOND (Lyon)

C. CHIDIAC (Tourcoing) ; F. LUCHT (St-Etienne) ; C. PERRONNE (Paris) ; A.G. SAIMOT (Paris) ;

C.J. SOUSSY (Créteil) ; J.P. STAHL (Grenoble).

Experts

J. ASTRUC - Montpellier (Pédiatrie) ; J. BEYTOUT - Clermont-Ferrand (Maladies Infectieuses) ; E. BINGEN - Paris (Microbiologie) ; R. COHEN - Créteil (Microbiologie) ; Y.S. CORDOLIANI - Paris (Radiologie) ; H. DABERNAT - Toulouse (Microbiologie) ; J.M. DECAZES - Paris (Maladies Infectieuses) ; F. DENIS - Limoges (Microbiologie) ; L. de SAINT-MARTIN - Brest (Médecine Interne) ; E.N. GARABÉDIAN - Paris (O.R.L.) ; P. GEHANNO - Paris (O.R.L.) ; D. GENDREL - Paris (Pédiatrie) ; P. GESLIN - Créteil (Microbiologie) ; M. GUILLONNEAU - PARIS (Pharmacologie clinique) ; E. JACQZ-AIGRAIN - Paris (Pharmacologie clinique) ; G. LENOIR - Paris (Pédiatrie) ; J. MODAI - Paris (Maladies Infectieuses) ; X. NASSIF - Paris (Microbiologie) ; C. OLIVIER - Colombes (Pédiatrie) ; J.P. STAHL - Grenoble (Maladies Infectieuses) ; R. THOMAS - Rennes (Réanimation) ; M. WOLFF - Paris (Réanimation).

Jury

Président : J.M. RAGNAUD - Bordeaux (Maladies Infectieuses).

Membres : C. BÉBÉAR - Bordeaux (Bactériologie) ; B. BEDOCK - Annonay (Réanimation-Urgences) ; T. BILLETTE DE VILLEMEUR - Paris (Neuro-pédiatrie) ; J. BOUGET - Rennes (Réanimation-Urgences) ; C. BRUN-BUISSON - Créteil (Réanimation) ; P. CHAVANET - Dijon (Maladies Infectieuses) ; J.F. DUHAMEL - Caen (Pédiatrie) ; F. GOLDSTEIN - Paris (Microbiologie) ; J.M. GUILLARD - Bordeaux (Pédiatrie) ; B. HOEN - Besançon (Maladies Infectieuses) ; G. LE CLECH - Rennes (O.R.L.) ; C. LEPORT - Paris (Maladies Infectieuses) ; F. RAFFI - Nantes (Maladies Infectieuses) ; I. RAYET - Saint-Etienne (Réanimation pédiatrique).

Texte court du consensus*

AVERTISSEMENT

Ce texte court constitue la version définitive issue du travail du jury de la 9ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Cette version qui incorpore un ajustement reflétant plus précisément les réflexions du jury, annule la version préliminaire antérieure. Elle constitue la seule expression définitive sous forme de texte court, des recommandations de la SPILF élaborées à la suite de cette conférence.

J.M. RAGNAUD
Président du Jury

D. PEYRAMOND
Président du bureau des Consensus de la SPILF

J.M. DECAZES
Président de la SPILF

Questions de la Conférence

- 1 - Quelle antibiothérapie en première intention devant une méningite purulente sans germe à l'examen direct ?
- 2 - Quelle antibiothérapie de première et de deuxième intentions devant une méningite à pneumocoque ?
- 3 - Quelle est la place de l'imagerie dans les différentes étapes de la prise en charge des méningites purulentes ?
- 4 - Quelle est la place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes ?
- 5 - Qu'attendre du bilan biologique dans les différentes étapes de la prise en charge des méningites purulentes ?

INTRODUCTION

Les méningites purulentes communautaires (c'est-à-dire acquises en dehors de l'hôpital) sont définies par l'existence d'un syndrome infectieux avec un liquide céphalorachidien trouble à la ponction lombaire ; la présence de signes cliniques méningés est fréquente mais non indispensable au diagnostic, en particulier chez le nourrisson et la personne âgée. L'incidence annuelle des méningites purulentes communautaires en France est estimée à 22,5 cas par million d'habitants en 1993. Deux phénomènes épidémiologiques récents sont à considérer : la décroissance majeure des cas

d'*Haemophilus influenzae* et l'augmentation des cas dus à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP).

Sont exclus de la réflexion menée lors de ce consensus : les méningites bactériennes néo-natales qui forment une entité du fait de leurs circonstances d'apparition, d'une spécificité de la flore bactérienne responsable (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*). La présente réflexion est centrée sur les méningites observées en France. L'épidémiologie et la disponibilité des médicaments n'étant pas toujours comparable dans d'autres régions du monde, les conclusions du présent consensus ne sont pas simplement extrapolables dans ces régions.

* Conférence de Consensus de la SPILF, Saint-Etienne, le 7 février 1996 - «Les méningites purulentes communautaires».

En l'absence de traitement spécifique, les méningites purulentes ont une évolution fatale inéluctable. L'antibiothérapie en a modifié le pronostic. Cependant le taux de mortalité (fonction de l'âge, du terrain et du germe) ne s'est pas amélioré au cours des dernières années malgré l'apparition de nouvelles molécules anti-infectieuses. Les progrès ne peuvent se faire pour le moment que par une prise en charge optimale de l'urgence.

Le traitement d'une méningite purulente est en effet une urgence absolue. Aucune raison ne peut justifier un retard à la mise en route de l'antibiothérapie.

Parmi les nombreux problèmes que posent les méningites purulentes communautaires, certains, bien que très préoccupants, ne sont pas abordés dans cette conférence de consensus souvent par manque de données dans la littérature. D'autres au contraire font l'objet de publications très abondantes, souvent contradictoires, de pratiques cliniques très disparates, et c'est dans ce champ précis et vaste à la fois qu'ont été situées (par le comité d'organisation) les questions de cette conférence, en essayant de ne jamais perdre la réalité quotidienne de terrain.

Il est assez fréquent que la décision thérapeutique initiale, engageant le pronostic vital, soit prise en l'absence de données microbiologiques précises : tel est l'objet de la première question.

La connaissance précise de l'étiologie pneumococcique de la méningite voire même du phénotype de sensibilité du pneumocoque en cause ne permet pas d'avoir non plus une attitude totalement optimisée aujourd'hui. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), également dénommés pneumocoques résistants à la pénicilline, comprennent les pneumocoques de sensibilité intermédiaire (CMI $\geq 0,12$ mg à 1 mg/l) et les pneumocoques résistants de haut niveau (CMI > 1 mg/l).

Les progrès récents de la neuro-imagerie, ainsi que ceux de la microbiologie et de la biochimie, allant souvent de pair avec une augmentation des coûts, obligent à repenser aujourd'hui la place de ces examens dans la prise en charge des méningites et de leurs complications.

Enfin, l'évolution des pratiques ainsi que les données de la littérature suggèrent que les indications de la corticothérapie méritent d'être précisées.

RÉPONSE À LA QUESTION 1

QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE EN PREMIÈRE INTENTION DEVANT UNE MÉNINGITE PURULENTE SANS GERME À L'EXAMEN DIRECT ?

L'antibiothérapie d'une méningite purulente à examen direct négatif est une urgence absolue. Le choix, probabiliste, est fondé sur d'éventuels éléments d'orientation étiologique, le profil de résistance des bactéries responsables, et la présence de signes de gravité.

Les principaux éléments d'orientation étiologique sont :

- en faveur de *Streptococcus pneumoniae* :
 - antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, de méningite,
 - rhinorrhée,
 - début brutal,
 - présence de signes neurologiques,
 - otite, sinusite ou pneumopathie associée,
 - asplénie, infection à VIH ;
- en faveur de *N. meningitidis* : notion d'épidémie, purpura ;

Tableau I : Traitement de 1^{re} intention des méningites purulentes à examen direct négatif, en l'absence d'élément d'orientation étiologique et de signes de gravité

	Antibiotique	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration
Enfant > 3 mois	Céfotaxime ou ceftriaxone	200-300 70-100	4 perfusions 1 ou 2 injections intra veineuses
Adulte	Amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone	200 200-300 70-100	4 - 6 perfusions 4 perfusions 1 ou 2 injections intraveineuses

• en faveur de *L. monocytogenes* : état d'immunodépression, signes de rhombocéphalite, LCR peu trouble avec formule panachée ;

• en faveur de *H. influenzae* : âge < 5 ans, absence de vaccination.

Sur le plan microbiologique, sont à prendre en compte la fréquence croissante des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), la résistance d'*Haemophilus* à l'amoxicilline (production de β -lactamase) et de *Listeria* aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) (résistance naturelle).

Les principaux signes de gravité sont :

- purpura fulminans,
- coma profond (score de Glasgow < 8),
- défaillance cardio-respiratoire.

Le choix de l'antibiothérapie est orienté en première approche par l'âge du malade (tableau I).

La décision thérapeutique peut-être mieux ajustée en fonction de la présence d'éléments d'orientation en faveur de l'agent infectieux responsable, de signes de gravité et/ou de facteurs de risque de PSDP (cf. question 2) (tableau II).

Tableau II : Traitement de 1^{re} intention des méningites purulentes à examen direct négatif, selon l'orientation étiologique et/ou en présence de signes de gravité

	Orientation étiologique	Adaptation thérapeutique posologie-modalités
Enfant	<i>N. meningitidis</i>	Amoxicilline ou C3G*
	<i>S. pneumoniae</i>	C3G* + vancomycine 40-60 mg/kg/j, 4 perf.** ou perf. continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>H. influenzae</i>	C3G*
Adulte	<i>S. pneumoniae</i>	Préférence C3G*
	Si suspicion de PSDP et/ou signes de gravité	C3G* + vancomycine 40-60 mg/kg/j 4 perf.** ou perf. continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>Listeria</i>	Amoxicilline indispensable en association avec gentamicine ou cotrimoxazole
	<i>N. meningitidis</i>	Amoxicilline ou C3G*
Enfant et adulte	Absence d'orientation et signes de gravité	Amoxicilline + C3G*

* C3G = céfotaxime ou ceftriaxone (voir tableau I pour les posologies).

** perfusion > 60 minutes.

RÉPONSE À LA QUESTION 2

QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE DE PREMIERE ET DE DEUXIEME INTENTIONS DEVANT UNE MÉNINGITE À PNEUMOCOQUE ?

L'antibiothérapie des méningites à pneumocoque se heurte à deux principales difficultés :

1. la virulence du germe, rendant compte de la fréquence des complications, de la létalité (10 % chez l'enfant, 30 % chez l'adulte) et des séquelles (20 à 30 %) ;
2. la résistance croissante aux antibiotiques usuellement prescrits dans les méningites purulentes communautaires.

Le pneumocoque était responsable de 20 % des cas de méningites purulentes communautaires chez l'enfant et 60 % des cas chez l'adulte, en 1993. Les souches responsables de méningites avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline dans 36 % des cas chez l'enfant et 25 % chez l'adulte, en 1994 ; cette résistance était de haut niveau dans la moitié des cas. Les antibiotiques

majeurs les plus actifs *in vitro* sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline sont céfotaxime, ceftriaxone, vancomycine, amoxicilline et imipénème. La détermination rapide de la CMI des bétalactamines sus-citées est indispensable afin d'ajuster au mieux le traitement.

Certaines situations sont associées à un risque élevé de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline : jeune âge, bétalactamine dans les mois précédents, infection à VIH, autre immunodépression.

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'administration des antibiotiques est faite par voie intraveineuse, pour une durée de 10 à 14 jours, prolongée en cas de réponse lente et/ou de souche de sensibilité diminuée.

1. Enfant > 3 mois (dans tous les cas) et adulte avec facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et/ou signes de gravité

• **En première intention : association**

- céfotaxime (200 à 300 mg/kg/jour en 4 perfusions) ou ceftriaxone (70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections),

- vancomycine : 40 à 60 mg/kg/jour, soit en 4 perfusions d'au moins 1 heure, soit en perfusion continue avec une dose de charge initiale de 15 mg/kg.

• **La réévaluation** se fait à 36-48 heures sur les données cliniques et la ponction lombaire (PL).

• **En deuxième intention :**

- Si l'évolution est favorable, l'attitude est fonction de la CMI de la céphalosporine utilisée :

• CMI de la C3G < 0,5 mg/l : arrêt de la vancomycine, et éventuellement réduction de la posologie de la C3G ou passage à l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/jour) si la CMI de l'amoxicilline est < 0,5 ml/l ;

• CMI de la C3G ≥ 0,5 mg/l, poursuite du traitement initial.

- En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de la seconde PL, la CMI des antibiotiques, le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotique dans le LCR. A ce jour, il ne peut être codifié, l'association

la plus appropriée étant choisie après concertation avec le microbiologiste parmi une liste d'antibiotiques comportant notamment imipénème, rifampicine, fosfomycine ...

2. Adulte sans facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, ni signe de gravité

• **En première intention :** de préférence, céfotaxime (200 à 300 mg/kg/jour en 4 perfusions) ou ceftriaxone (70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections) (C3G).

L'amoxicilline est une option, à la posologie de 200 mg/kg/jour en 4 à 6 perfusions, notamment dans les régions où la prévalence de la résistance à la pénicilline des pneumocoques responsables d'infections invasives est de faible niveau.

• **La réévaluation clinique** se fait à 36-48 heures.

• **En deuxième intention :**

- Si l'évolution est favorable, et si la souche est de sensibilité normale à ces bêta-lactamines : réduction de la posologie de la C3G ou passage à l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/jour). Lorsque la CMI de la céphalosporine est ≥ 0,5 mg/l, la PL est indispensable pour confirmer l'amélioration du LCR et permettre la poursuite du traitement initial.

- En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en ajoutant, en première approche, la vancomycine.

RÉPONSE À LA QUESTION 3

QUELLE EST LA PLACE DE L'IMAGERIE DANS LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PRISE EN CHARGE DES MÉNINGITES PURULENTES ?

Au moment de la prise en charge initiale d'une méningite purulente, les indications d'imagerie cérébrale doivent rester très limitées. L'urgence est à la mise en route de l'antibiothérapie qui doit être précédée d'une ponction lombaire, essentielle à l'identification du micro-organisme responsable et à la détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. Les risques de la ponction lombaire sont faibles et de loin inférieurs aux risques propres de la méningite.

La réalisation d'un scanner avant la ponction lombaire expose au risque de retarder la mise en route de l'antibiothérapie, a un rendement diagnostique faible et a souvent peu d'influence sur la prise en charge théra-

peutique initiale. Pour toutes ces raisons, la ponction lombaire doit précéder le scanner, même en cas de coma. Ce n'est que devant des signes neurologiques focalisés, faisant évoquer un autre diagnostic ou craindre une complication intracrânienne, que la démarche diagnostique doit être modifiée, la ponction lombaire pouvant être dangereuse. Hémoculture et antibiothérapie doivent alors être mises en œuvre immédiatement, avant l'obtention de l'imagerie. Dans ce contexte d'urgence, le scanner cérébral permet de résoudre la majorité des problèmes diagnostiques. L'IRM, plus performante mais d'accès plus difficile, n'apporte pas d'argument supplémentaire décisif.

Après la mise en route de l'antibiothérapie, le **diagnostic des complications intracrâniennes** repose sur l'imagerie. Le scanner suffit pour le **diagnostic de la plupart des complications intracrâniennes** (hydrocéphalie, abcès, empyème, infarctus hémorragique, ventriculite). Toutefois, en cas de thrombophlébite, le scanner ne peut montrer que des signes indirects, ce qui impose alors la réalisation d'une angiographie. L'IRM est l'examen de choix lorsqu'elle est accessible, permettant le diagnostic de toutes les complications intracrâniennes avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles du scanner, en particulier pour le diagnostic de thrombophlébite. Chez le nourrisson, l'échographie transfontanelle, de réalisation facile est un examen de dépistage permettant les diagnostics d'abcès, de ventriculite et d'hydrocéphalie.

La recherche d'une porte d'entrée se justifie surtout dans les méningites à pneumocoque. Les portes d'entrée sont le plus souvent ORL, qu'il s'agisse d'une pathologie aiguë ou chronique. Devant une otite aiguë, de diagnostic clinique, il n'y a pas d'indication à réaliser d'imagerie. Celle-ci n'est justifiée qu'en cas de suspicion de mastoïdite, d'évolution non satisfaisante de la ménin-

gite ou de complication intracrânienne. L'imagerie est indispensable dans le bilan pré-opératoire de toutes les pathologies chroniques et dans le diagnostic de la plupart des cas de sinusite aiguë. Cette imagerie repose essentiellement sur le scanner, dont la définition osseuse est meilleure que celle de l'IRM.

L'existence d'une brèche ostéodurale doit être évoquée devant les méningites post-traumatiques à pneumocoques et les méningites récidivantes. Le plus souvent il s'agit d'une brèche acquise, soit secondaire à un traumatisme crânien qu'il soit récent ou ancien, soit secondaire à une intervention chirurgicale sur la base du crâne. Au niveau de l'oreille, il faut rechercher la brèche par un scanner en coupes millimétriques axiales et frontales. Pour l'étage antérieur, le scanner recherche une solution de continuité essentiellement au niveau de la lame criblée et du toit de l'ethmoïde. Le scanner est l'examen de choix car il apprécie mieux que l'IRM les petites déhiscences osseuses. Le transit isotopique n'a plus d'indication. Beaucoup plus rarement, la brèche peut être congénitale. Les malformations de l'oreille sont bien étudiées par le scanner. Les méningoencéphalocèles antérieures et les sinus dermiques lombosacrés sont mieux explorés par l'IRM.

RÉPONSE À LA QUESTION 4

QUELLE EST LA PLACE DES CORTICOIDES DANS LE TRAITEMENT DES MÉNINGITES PURULENTES ?

De nombreuses études expérimentales suggèrent que les réactions inflammatoires locales au cours des méningites purulentes sont responsables d'une partie des désordres physiopathologiques associés à ces infections, notamment l'œdème cérébral. L'emploi des anti-inflammatoires, et particulièrement de la dexaméthasone, permettrait de réduire ces phénomènes et par voie de conséquence, la morbidité et la mortalité de ces infections.

Plusieurs études cliniques ont été récemment réalisées, notamment chez l'enfant, pour confirmer l'intérêt d'un traitement corticoïde court administré à la phase initiale des méningites bactériennes sur la réduction de la mortalité et des séquelles neurosensorielles.

Ces études montrent :

1) une possible diminution de la mortalité, qui n'est cependant retrouvée que dans les études ouvertes effectuées sur des populations de malades dont la présentation clinique est sévère d'emblée et la prise en charge parfois retardée ;

2) une réduction des séquelles auditives, voire des séquelles neuromotrices chez les enfants traités par la dexaméthasone (études en double insu) ;

3) la démonstration de cet effet bénéfique a surtout été apportée dans le cas des méningites purulentes à *Haemophilus influenzae* de l'enfant ; un effet similaire est vraisemblable au cours des méningites à pneumocoque, mais n'est pas évaluable à partir des données disponibles pour les méningites à méningocoque ;

4) chez l'adulte, il n'existe que des informations partielles en faveur de l'efficacité de la corticothérapie initiale.

Il existe des inconvénients potentiels à l'administration des corticoïdes.

* Par la modification symptomatique rapide qu'ils peuvent entraîner, les corticoïdes sont susceptibles d'interférer avec l'appréciation de l'évolution et risquent ainsi de conduire à des erreurs d'interprétation clinique. Par conséquent, ils ne doivent pas être utilisés devant une méningite insuffisamment documentée.

- Les complications propres de la corticothérapie dans ce contexte d'utilisation sont très rares ; en revanche, on peut observer un rebond fébrile à l'arrêt du traitement corticoïde.

- Dans des modèles animaux, il a été constaté sous dexaméthasone une réduction de la pénétration de certains antibiotiques dans le liquide céphalorachidien. Ceci pourrait poser problème pour le traitement par certains antibiotiques à diffusion méningée relativement faible, dans le cas d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Au total, le rapport bénéfice/risque favorable de la corticothérapie précoce conduit à recommander l'adminis-

tration de dexaméthasone au début du traitement des méningites purulentes de l'enfant, lorsqu'elles sont probablement dues aux bactéries communautaires usuelles. En revanche, chez l'adulte, les études cliniques complémentaires (en cours) sont nécessaires pour pouvoir conclure sur ce point.

Lorsqu'elle est utilisée, la corticothérapie doit être employée précocement. Habituellement, elle est administrée quelques minutes avant la première dose d'antibiotiques, sous forme de dexaméthasone IV à la dose de 0,6 mg/kg/j (chez l'enfant) en deux à quatre injections. La durée du traitement est discutée, mais un traitement de 2 jours semble aussi efficace qu'un traitement de 4 jours.

RÉPONSE À LA QUESTION 5

QU'ATTENDRE DU BILAN BIOLOGIQUE DANS LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PRISE EN CHARGE DES MÉNINGITES PURULENTES ?

L'approche biologique dans la prise en charge des méningites purulentes a pour objectifs de confirmer l'infection méningée, d'isoler la bactérie en cause et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques, et de suivre l'évolution de la maladie.

L'examen biologique et bactériologique du LCR constitue le premier examen du bilan biologique initial. Son aspect trouble oriente vers une méningite bactérienne. Les analyses cytologique et biochimique montrent classiquement une cellularité importante ($> 1000 / \text{mm}^3$) à prédominance de polynucléaires neutrophiles, une glycorachie $< 0,4 \text{ g/l}$ (2 mmol), un rapport glycorachie/glycémie $< 0,3$, une protéinorachie $> 1 \text{ g/l}$. Il existe cependant de nombreuses variations qualitatives et quantitatives, en particulier dans les méningites à *Listeria* et en cas de traitement antibiotique préalable.

La coloration de Gram permet de porter un diagnostic étiologique dans 60 à 90 % des cas de méningites bactériennes en l'absence de traitement. Le pourcentage d'examens directs positifs est plus important pour *S. pneumoniae* et *H. influenzae*, plus faible pour *N. meningitidis* et surtout pour *L. monocytogenes*. **La culture** du LCR permet l'isolement et l'identification de la bactérie responsable. **L'antibiogramme** peut être éventuellement réalisé directement à partir du LCR si celui-ci est suffisamment riche en bactéries. Les résultats obtenus après 18 à 24 heures seront toujours confirmés par une étude classique réalisée après culture. Dans le cas d'un pneumocoque, la résistance croisée aux bêta-lactamines est recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline. Cette détection est complétée en

parallèle par la détermination des CMI réalisées soit par des méthodes classiques de dilution, soit à l'aide d'un E-test vis-à-vis de la pénicilline G et des bêta-lactamines habituellement utilisées pour le traitement des méningites à pneumocoques. Pour *H. influenzae*, il est essentiel de rechercher la production de bêta-lactamase. Quelques souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline G ont été observées en France, sans conséquences thérapeutiques actuelles.

L'intérêt de la recherche d'**antigènes solubles** est diversement évalué. Réalisée par la technique d'agglutination de particules de latex sensibilisées, elle peut conforter le diagnostic lorsque le Gram est douteux, mais elle apporte peu en termes de gain diagnostique lorsque le résultat du Gram est négatif.

La PCR permettra peut être d'améliorer la détection des bactéries dans le LCR.

Le taux de lactate intrarachidien n'a pas de valeur diagnostique suffisante à lui seul.

En dehors du LCR, d'autres examens à visée bactériologique, principalement **les hémocultures**, apportent un complément diagnostique indispensable.

Des examens non spécifiques (polynucléose, élévation de la protéine C réactive sanguine) permettent simplement d'orienter vers une étiologie bactérienne.

Au terme de ce bilan initial, le diagnostic de méningite bactérienne est affirmé sur la positivité des examens bactériologiques. En cas de recherche bactériologique négative à l'examen direct, le raisonnement

médical probabiliste pour différencier la nature bactérienne ou virale d'une méningite, peut utiliser des modèles décisionnels validés prenant en compte plusieurs paramètres cytologiques et biochimiques du LCR et du sang en complément des données cliniques.

Le **bilan biologique ultérieur** est dicté par l'évolution clinique et par les données bactériologiques initiales.

L'éventuelle seconde ponction lombaire, réalisée après 36-48 heures de traitement, permet de juger de l'efficacité thérapeutique sur la stérilisation du LCR et sur la remontée de la glycorachie. Les autres paramètres cytologiques et biochimiques du LCR n'ont aucune valeur diagnostique ni pronostique. En cas d'échec thérapeutique, un dosage d'antibiotiques dans le LCR peut être effectué.

CONCLUSION

Le jury a pu répondre de façon quasi complète aux questions posées lors de cette conférence de consensus. Seuls quelques points restent en suspens faute de données scientifiquement établies et validées : le choix des antibiotiques et de leurs associations dans les méningites à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et la corticothérapie dans les méningites de l'adulte et à pneumocoque de l'enfant.

Les recommandations sont élaborées dans un contexte épidémiologique évolutif, avec notamment l'extension de la vaccination anti-*Haemophilus* avant trois ans et le développement d'autres vaccins qui peuvent avoir des conséquences sur l'épidémiologie des méningites.

Il est rappelé que la prise en charge d'une méningite purulente est une urgence absolue. En l'absence de signes neurologiques focaux, la ponction lombaire doit être réalisée dès que possible, avant l'imagerie médicale. L'examen direct du LCR guide l'antibiothérapie.

Devant une méningite purulente avec examen direct du LCR négatif, le choix et les modalités de l'antibiothérapie sont fondés sur une série d'arguments qui permettent d'évoquer la bactérie responsable, sur les notions actuelles du profil de résistance des bactéries potentiellement en cause, le contexte épidémiologique, l'âge, le tableau clinique, les éléments biologiques du LCR. Dans la plupart des situations, chez l'enfant il est proposé en première intention une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) en

monothérapie ; chez l'adulte, il est possible de choisir entre l'amoxicilline et une C3G injectable indiquée plus haut.

Dans les méningites à pneumocoque, chez l'adulte présentant un facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) et/ou un signe de gravité, et chez l'enfant dans tous les cas, l'association C3G injectable (céfotaxime, ceftriaxone) avec la vancomycine est proposée en première intention. L'antibiothérapie est adaptée en fonction de l'évolution clinique et du LCR. Chez l'adulte sans signe de gravité ni facteur de risque de PSDP, il est préconisé une C3G en première intention.

Dans un contexte d'urgence, l'examen tomodensitométrique cérébral peut répondre à la plupart des problèmes diagnostiques (abcès, tumeur cérébrale, hydrocéphalie). Cependant, il ne doit qu'exceptionnellement retarder la PL. L'IRM est plus performante pour la recherche de certaines complications (thrombophilébite).

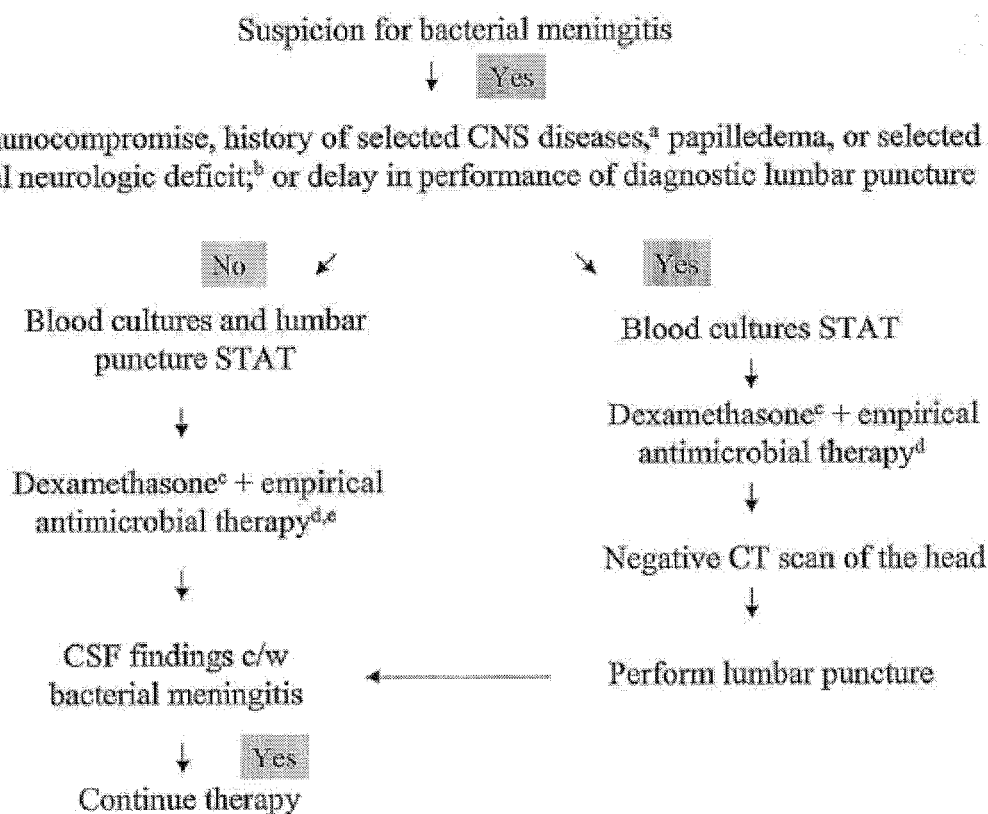
Chez l'enfant, la corticothérapie brève et précoce est utile dans les méningites à *Haemophilus*, et probablement dans celles à pneumocoque, dans le but de réduire les séquelles auditives et neurologiques. Une telle proposition n'est pas validée par des études en nombre suffisant pour les méningites de l'adulte.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires concernant l'antibiothérapie et la corticothérapie, notamment chez l'adulte, pour apporter des recommandations complémentaires.



Annexe 3: Guidelines Nord Américaine pour la prise en charge des méningites bactériennes, 2004 [23]

Management algorithm for infants and children with suspected bacterial meningitis.



“Stat” indicates that the intervention should be done emergently.

a: Includes those associated with CSF shunts, hydrocephalus, or trauma, those occurring after neurosurgery, or various space-occupying lesions.

b: Palsy of cranial nerve VI or VII is not an indication to delay lumbar puncture.

e: Dexamethasone and antimicrobial therapy should be administered immediately after CSF is obtained.

Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition.

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
2–50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
>50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ^c vancomycin plus ceftazidime, ^c or vancomycin plus meropenem ^c

^a Ceftriaxone or cefotaxime.

^b Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.

^c In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

Recommendations for specific antimicrobial therapy in bacterial meningitis based on isolated pathogen and susceptibility testing.

Microorganism, susceptibility	Standard therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL ^b	Third-generation cephalosporin ^a	Cefepime (B-II), meropenem (B-II)
≥2.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin ^a	Chloramphenicol, fluoroquinolone, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Third-generation cephalosporin ^a (B-III)
<i>Escherichia coli</i> and other Enterobacteriaceae ^g	Third-generation cephalosporin (A-II)	Aztreonam, fluoroquinolone, meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^g	Cefepime ^a or ceftazidime ^a (A-II)	Aztreonam, ^e ciprofloxacin, ^a meropenem ^a
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-Lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a cefepime, chloramphenicol, fluoroquinolone
β-Lactamase positive	Third-generation cephalosporin (A-I)	Cefepime (A-I), chloramphenicol, fluoroquinolone
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin, meropenem (B-III)
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid (B-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomycin ^f	Linezolid (B-III)
<i>Enterococcus</i> species		
Ampicillin susceptible	Ampicillin plus gentamicin	...
Ampicillin resistant	Vancomycin plus gentamicin	...
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid (B-III)	...

a: Ceftriaxone or cefotaxime.

b: Ceftriaxone/cefotaxime-susceptible isolates.

c: Consider addition of rifampin if the MIC of ceftriaxone is 12 mg/mL.

d: Gatifloxacin or moxifloxacin.

e: Addition of an aminoglycoside should be considered.

f: Consider addition of rifampin.

g: Choice of a specific antimicrobial agent must be guided by in vitro susceptibility test results.

Recommended dosages of antimicrobial therapy in patients with bacterial meningitis

Antimicrobial agent	Total daily dose (dosing interval in hours)			
	Neonates, age in days		Infants and children	Adults
	0–7 ^a	8–28 ^a		
Amikacin ^b	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicillin	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6–8)	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam	...	...	...	6–8 g (6–8)
Cefepime	...	...	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxime	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	225–300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazidime	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxone	...	...	80–100 mg/kg (12–24)	4 g (12–24)
Chloramphenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12–24)	75–100 mg/kg (8)	4–6 g (6) ^c
Ciprofloxacin	...	...	...	800–1200 mg (8–12)
Gatifloxacin	...	...	...	400 mg (24) ^d
Gentamicin ^b	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Meropenem	...	...	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacin	...	...	...	400 mg (24) ^d
Nafcillin	75 mg/kg (8–12)	100–150 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Oxacillin	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Penicillin G	0.15 mU/kg (8–12)	0.2 mU/kg (6–8)	0.3 mU/kg (4–6)	24 mU (4)
Rifampin	...	10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24) ^e	600 mg (24)
Tobramycin ^b	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ ^f	...	...	10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomycin ^g	20–30 mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)	30–45 mg/kg (8–12)

TMP-SMZ: trimethoprim-sulfamethoxazole.

a: Smaller doses and longer intervals of administration may be advisable for very low-birth weight neonates (<2000 g).

b: Need to monitor peak and trough serum concentrations.

c: Higher dose recommended for patients with pneumococcal meningitis.

d: No data on optimal dosage needed in patients with bacterial meningitis.

e: Maximum daily dose of 600 mg.

f: Dosage based on trimethoprim component.

g: Maintain serum trough concentrations of 15–20 mg/mL.

Duration of antimicrobial therapy for bacterial meningitis based on isolated pathogen

Microorganism	Duration of therapy, days
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14–21
Aerobic gram-negative bacilli ^a	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

a: Duration in the neonate is 2 weeks beyond the first sterile CSF culture or _3 weeks, whichever is longer.

Annexe 4: Prophylaxie des infections à méningocoque

Circulaire DGS/SD 5 C n° 2002-400 du 15 juillet 2002 modifiant la circulaire DGS/SD 5 C n° 2001-542 du 8 novembre 2000 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque

Fiche n° 2 : prise en charge d'un cas d'infection invasive à méningocoque

- 2.1. Définition des cas d'infection invasive à méningocoque
- 2.2. Conduite immédiate à tenir en cas de suspicion clinique de purpura fulminans
- 2.3. Conduite à tenir vis-à-vis du malade à l'hôpital
- 2.4. Signalement et notification

Fiche n° 3 : prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

- 3.1. La chimioprophylaxie
- 3.2. La vaccination anti-méningococcique
- 3.3. Mesures inefficaces et inutiles

Fiche n° 4 : Conduite à tenir devant des cas groupés ou devant une épidémie d'infection invasive à méningocoque

- 4.1. Critères de définition des cas groupés ou d'une épidémie
- 4.2. Actions immédiates à mettre en place par la DDASS
- 4.3. Mise en place d'une cellule d'aide à la décision
- 4.4. Communication

Fiche n° 5 : remboursement des prophylaxies antiméningococciques

- 5.1. Vaccins antiméningococciques
- 5.2. Prise en charge de l'antibioprophylaxie
- 5.3. Remboursement des frais engagés par les DDASS

Annexe IV : avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles du 16 mai 2002

Annexe V : fiche de notification des infections invasives à méningocoque

La présente circulaire, élaborée après consultation du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, a pour objet d'annuler et de remplacer les fiches 2, 3, 4 et 5 de la circulaire DGS/SD 5 C n° 542 du 8 mars 2001, par les fiches réactualisées ci-jointes, en prenant en compte notamment la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans la définition de cas et les vaccins antiméningococciques C conjugués. Par ailleurs, la définition de cas telle que précisée dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 10 mars 2000, a été de nouveau modifiée par le CSHPF dans un avis émis le 16 mai 2002 (annexe 4). L'aide apportée par la PCR au diagnostic d'une infection méningococcique, particulièrement dans le cas d'un échec de la culture, y a été intégrée. Dans ce contexte, une fiche de notification intermédiaire, incluant la nouvelle définition de cas, est présentée en annexe 5. La modification de cette fiche était prévue à l'occasion de la mise en oeuvre des mesures renforcées de protection de l'anonymat prévues par l'article L.3113-1 du code de la santé publique et définies par les décrets du 6 mai 1999 et du 16 mai 2001. Ces mesures qui incluent l'anonymisation des données individuelles et concernent toutes les maladies à notification obligatoire, seront mises en place fin 2002. Cependant, l'augmentation importante des infections invasives à méningocoque en 2001 par rapport à 2000, notamment celles liées au sérotype C, justifie aujourd'hui la mise en oeuvre d'une surveillance renforcée. Elle doit permettre en particulier de dépister rapidement les situations pour lesquelles des investigations complémentaires sont nécessaires, pouvant éventuellement aboutir à la mise en oeuvre de mesures de prévention exceptionnelles. L'application de la nouvelle définition de cas, permettant une estimation plus précise de la situation épidémiologique constitue un outil du renforcement de cette surveillance. En conséquence, vous veillerez à l'utilisation immédiate de cette nouvelle fiche, sans attendre l'aboutissement de la procédure en cours d'anonymisation des données individuelles.

Vous voudrez bien diffuser cette circulaire dans les plus brefs délais :

aux établissements de santé publics et privés; aux conseils départementaux de l'ordre des médecins et des pharmaciens; aux services de promotion de la santé en faveur des élèves; au Conseil général, notamment aux services de protection maternelle et infantile, pour diffusion aux services d'accueil de l'enfance; aux municipalités pour diffusion à leurs services d'hygiène et de santé et leurs établissements d'accueil de l'enfance ; aux établissements d'accueil de l'enfance agréés par le ministère de la jeunesse et des sports.

FICHE N°2:

2.4. *Signalement et notification*

2.4.1. *Le signalement* (article R. 11-3 code de la santé publique modifié par le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001): Afin que la DDASS évalue les mesures de prophylaxie à prévoir et organise leur mise en oeuvre, les infections invasives à méningocoques doivent être signalées sans délai au médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie.

Il revient à la DDASS d'organiser en interne la permanence du dispositif de signalement et de gestion.

2.4.2. *La notification* (article R. 11-2 du code de la santé publique modifié par le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001): Afin d'assurer le suivi épidémiologique des infections invasives à méningocoque, une fiche de notification dont le contenu est fixé par arrêté doit être transmise par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé, par le responsable du laboratoire d'analyse de biologie médicale ou par celui du service de biologie à la DDASS.

FICHE N° 3: Prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

3.1. *Chimioprophylaxie*

3.1.1. *Objectifs*

La prévention des cas secondaires d'infection à méningocoque repose sur la chimioprophylaxie des sujets contacts. L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population.

Entre 1990 et 1999, le nombre de personnes recevant une chimioprophylaxie dans l'entourage d'un cas a augmenté progressivement sans qu'aucune nouvelle donnée scientifique ni recommandation nouvelle ne justifient cette tendance. Dans l'entourage familial d'un cas, la médiane du nombre de personnes traitées a augmenté de 4 à 5 et la moyenne de 5 à 8 personnes ; dans la collectivité, la médiane a augmenté de 19 à 36 et la moyenne de 42 à 70 (données de la déclaration obligatoire 1990-1999). Malgré cette extension de la chimioprophylaxie, la proportion de cas secondaires demeure stable depuis 1990, soit 1 à 2 % de l'ensemble des cas déclarés. Le nombre de plus en plus important de personnes recevant un traitement antibiotique court à visée préventive risque d'entraîner l'apparition de résistances des *Neisseria meningitidis*, mais aussi d'autres espèces bactériennes, comme le pneumocoque ou les bacilles de la tuberculose. Il est donc nécessaire de bien définir les sujets contacts pour lesquels une prophylaxie devra être mise en place (cf. 3.3).

3.1.2. *Conduite à tenir pour la mise en oeuvre d'une chimioprophylaxie autour d'un cas:*

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, en liaison avec le médecin inspecteur de santé publique de la DDASS, est chargé d'identifier les contacts familiaux du malade et de proposer une chimioprophylaxie à l'ensemble des personnes de l'entourage familial du cas. Le MISP de la DDASS est chargé, en liaison avec les services concernés (service de promotion de la santé en faveur des élèves, Conseil général,...):

- d'identifier les contacts extra-familiaux ;
- de coordonner la mise en place de la chimioprophylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas si nécessaire ;
- de s'assurer que tout a été mis en oeuvre pour retrouver et informer les sujets contacts familiaux et extra-familiaux et que ces personnes ont accès aux soins ;
- de s'assurer que la souche isolée chez le malade a été envoyée au CNR ;
- de s'assurer, lors de la délivrance de la chimioprophylaxie, de l'information des personnes répondant à la définition des sujets contacts afin qu'elles consultent un médecin en cas de troubles évocateurs d'une infection ;
- de prévenir la direction générale de la santé quand :
 - a) Le malade est un ressortissant d'un pays étranger ;
 - b) Des sujets contacts sont partis dans un pays étranger ;
 - c) Des sujets contacts sont dispersés dans plusieurs départements.

3.1.3. *Définition des sujets contacts*

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oro-pharyngées d'un sujet infecté. Certains facteurs sont nécessaires à la transmission des méningocoques ou peuvent la favoriser :

- La proximité : on admet que la transmission orale des sécrétions oro-pharyngées nécessite une distance de moins de 1 mètre entre une personne infectée et une personne réceptrice (du fait de la faible survie du méningocoque dans l'air).

- La durée du contact : lors d'un contact bouche à bouche, le temps de contact importe peu. Lorsqu'il s'agit de contacts rapprochés (moins d'un mètre) sans contact buccal, la probabilité de transmission des sécrétions oro-pharyngées augmente avec la fréquence et la durée du contact.
- L'irritation de la muqueuse oro-pharyngée du sujet infecté peut provoquer la toux et favoriser la projection des particules salivaires contaminantes.

Tableau n° 1. - Arbre de décision pour l'administration d'une prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque

	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie est recommandée	Situations nécessitant une évaluation des conditions du contact*	Situations pour lesquelles une chimioprophylaxie n'est pas recommandée
Entourage proche			
Milieu familial	Personnes vivant avec le cas	Réunion familiale impliquant des jeunes enfants *	
Milieu extra familial	Flirt Amis intimes	Sport de combat Sport collectif impliquant des contacts physiques durables ou répétés	Sports ou activités collectives sans contacts physiques Soirée et repas entre amis
Collectivité d'enfants			
Crèche	Tous les enfants et personnel de la section		Personnels et enfants des sections n'ayant aucune relation avec le cas
Halte-garderie	Tous les enfants et personnel de la section du cas		
Centre aéré	Amis intimes Enfants ayant partagé les mêmes activités		Voisins de réfectoire
centres ou camps de vacances	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes du centre ou du camp
Milieu scolaire			
Ecole préélémentaire	Tous les enfants et personnel de la classe du cas Les classes ayant eu des activités partagées		
Ecole élémentaire	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Enfants ayant partagé la cour de récréation Elèves de la classe de la fratrie Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Collège Lycée	Voisins de classe		Autres élèves et professeurs Camarades de bus scolaire Voisins de réfectoire
Université			Les étudiants et professeurs
Internes	Sujets ayant dormi dans la même chambre Amis intimes		Toutes les autres personnes de l'institution
Situations impliquant des adultes			
Prise en charge médicale d'un malade	Personnes ayant réalisé le bouche à bouche ou une intubation endo-trachéale sans masque de protection		Toutes les autres personnes de l'équipe hospitalière Le personnel de laboratoire de biologie* Les pompiers et ambulanciers Les voisins de chambre du cas
Soirée dansante, boîte de nuit		Personnes ayant eu un contact proche et prolongé*	Personnes ayant fréquenté le lieu
Lieux publics (café, restaurant, magasin)			Les clients et le personnel présents en même temps que le cas
Voyage en avion, bus, train	Personnes occupant les 2 sièges directement voisins avec le cas pendant plus de 8 heures		Personnes ayant occupé les sièges situés à distance du cas même si la durée excède 8 heures.
Personnes vivant en institution	Personnes partageant la même chambre		Toutes autres personnes de l'institution
Locaux professionnels			Les personnes travaillant dans les mêmes locaux

* le risque d'exposition du personnel de laboratoire au méningocoque, pathogène de classe 3, reste limité au cas de souillure des muqueuses oculaires, nasales ou buccales

Situations pour lesquelles les circonstances précises d'exposition doivent être évaluées :

Réunion familiale : si les contacts du malade avec les enfants ont été proches et prolongés, ceux-ci doivent recevoir la chimioprophylaxie.

Certains sports de combat comme le judo ou la lutte impliquent un contact physique prolongé avec risque de transmission des particules oropharyngées. Les partenaires du malade devront recevoir la chimioprophylaxie. De même, à l'occasion de certains sports collectifs comme le rugby, des contacts physiques prolongés avec risque de transmission des particules oropharyngées peuvent survenir par exemple lors des mêlées. Les partenaires de la mêlée devront recevoir la chimioprophylaxie.

Lors d'une soirée dansante, si les danseurs se trouvent à moins d'un mètre les uns des autres et que cette situation se prolonge pendant plusieurs heures, les personnes ayant dansé avec le malade devront recevoir la chimioprophylaxie.

Dans les établissements scolaires, écoles élémentaires, collèges et lycées :

1. Deux cas d'infection à méningocoque dans une même classe : la prophylaxie est recommandée pour toute la classe.

2. Deux cas d'infection à méningocoque dans deux classes différentes : il faut considérer chaque malade comme un cas isolé et appliquer les recommandations de la prophylaxie autour d'un cas, soit la prophylaxie pour les voisins de classe.

3. Trois cas ou plus dans au moins deux classes différentes : la situation se rapporte à la fiche 4 « conduite à tenir devant des cas groupés ou une épidémie d'infections invasives à méningocoque ».

Dans les autres situations, sauf circonstances exceptionnelles, les autres personnes ne sont pas considérées comme étant des sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oropharyngées d'un malade et ne doivent pas faire l'objet de mesures de prophylaxie. Ce sont, plus généralement, les personnes qui, tout en ayant fréquenté le même lieu que le malade dans les dix jours précédant le début de la maladie, n'ont pas eu de contact face à face suffisamment proche et prolongé pour que le risque de transmission du méningocoque puisse être considéré comme supérieur à celui qui existe dans la population générale.

3.1.4. *Délai de prise en charge des sujets contacts*

Le délai d'incubation des infections à méningocoque varie entre deux et dix jours ; la maladie se développe en moyenne dans les sept jours suivant l'acquisition du portage. Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de cinq à douze jours après l'acquisition du méningocoque.

En fonction de ces éléments : la chimioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic de cas d'infection invasive à méningocoque (§ 2-1), et n'a plus d'intérêt au-delà d'un délai de dix jours après le dernier contact avec le cas, compte tenu du délai d'incubation. Ceci impose que le cas soit signalé immédiatement au médecin de la DDASS.

3.1.5. *Chimioprophylaxie chez des sujets contacts*

L'antibiotique administré autour d'un malade d'infection invasive à méningocoque doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et ne doit pas sélectionner de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *Neisseria meningitidis*. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Il ne doit pas décapiter une éventuelle infection invasive. Il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications. Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée. Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine qui réduit le portage avec un succès de 75 à 98 % une semaine après le traitement, le taux de réacquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois. Depuis plus de dix ans, on peut constater que cette antibioprophylaxie est efficace puisque les cas secondaires ont été inférieurs à 2 %. Il est important de ne pas faire une utilisation abusive de la rifampicine en prophylaxie compte tenu de son rôle primordial dans le traitement de la tuberculose. En cas de contre-indication à la rifampicine, la spiramycine est recommandée.

Elle a des taux salivaires élevés : elle nécessite un traitement de cinq jours pour obtenir une efficacité de 85 %. D'autres antibiotiques sont à l'étude, mais en l'état actuel des données, la rifampicine reste le traitement recommandé.

Schéma de la chimioprophylaxie

Elle doit être administrée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 heures à 48 heures après le diagnostic, et en tout état de cause, au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas.

Rifampicine par voie orale, pendant deux jours à la dose suivante :

adulte : 600 mg, deux fois par jour ;

nourrisson et enfant (un mois à quinze ans) : 10 mg/kg, deux fois par jour ;

nouveau-né (moins de un mois) : 5 mg/kg, deux fois par jour.

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants : hypersensibilité à l'un de ses composants et aux rifamycines, porphyries, associations avec des médicaments (delavirdine) et association avec les antiprotéases.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs, et la nevirapine.

Il est important de prévenir toute jeune fille ou femme en âge de procréer de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux en cas de prise de se médicament et de la nécessité d'utiliser une contraception de type mécanique.

La rifampicine modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

Effets secondaires : la rifampicine peut entraîner une coloration rouge des sécrétions et colorer de façon permanente des lentilles de contacts souples.

Grossesse : l'utilisation de la rifampicine ne doit être envisagée au cours de la grossesse qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En cas de contre-indication à la rifampicine :

Spiramycine par voie orale, pendant cinq jours à la dose suivante :

adulte : 3 millions d'U.I., deux fois par jour ; nourrisson et enfant : 75 000 U.I./kg, deux fois par jour.

Contre-indications : allergie à la spiramycine.

NB : dans la mesure où le résumé des caractéristiques du produit est susceptible d'évoluer, il appartient au médecin prescripteur de s'assurer du respect des caractéristiques du produit en vigueur au moment de la prescription.

3.2. Vaccination antiméningococcique

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une collectivité indique qu'une souche pathogène circule. Des études existantes montrent que, malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de cette souche pathogène existe parmi les sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade (famille ou collectivité de vie du malade), dans les trois semaines qui suivent l'apparition du cas. La protection individuelle étant apportée par le vaccin, les collectivités de vie du malade doivent être vaccinées. Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité par la vaccination (environ dix jours), cette vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai maximum de dix jours après le début de l'hospitalisation du malade. Au-delà de ce délai, la vaccination ne présente plus d'intérêt.

La chimioprophylaxie est suffisante si les personnes sont dispersées après le dernier contact avec le malade. Il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui ne se retrouvent pas de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade ou la même collectivité de vie, pendant les semaines qui suivent le dernier contact avec le malade, même s'ils ont reçu une chimioprophylaxie.

Seule la vaccination contre les méningocoques du groupe A, C, Y ou W 135 est possible. Il n'existe pas de vaccination contre ceux du groupe B. L'immunité apparaît en moyenne dix jours après la vaccination et dure environ trois et quatre ans. Deux vaccins de type polysaccharidique, et un vaccin de type conjugué sont disponibles actuellement en France :

- le vaccin antiméningococcique polysaccharidique A + C : il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de dix-huit mois. En cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque A, cette limite peut être ramenée à six mois
- le vaccin conjugué C, la vaccination peut être faite à partir de deux mois ;
- le vaccin tétravalent polysaccharidique A, C, Y, W 135 qui est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001) : il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de vingt-quatre mois.

Schéma de la vaccination:

Dès lors que le sérotype d'un méningocoque du groupe A, C, Y ou W 135 isolé chez un malade est connu, une vaccination est recommandée le plus rapidement possible après la connaissance du sérotype et dans un délai maximum de dix jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie.

Elle n'est proposée qu'aux sujets contacts suivants :

- les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade ;
- les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

Précautions d'emploi d'après le résumé des caractéristiques des produits.

Il n'y a pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse.

3.3. Mesures inefficaces et inutiles

Certaines mesures sont inefficaces et inutiles ; elles sont donc à proscrire. Ce sont :

- la désinfection rhinopharyngée et le prélèvement rhinopharyngé ;
- l'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et sœurs ;
- l'isolement des sujets contacts ;
- la désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire par exemple) vu la fragilité du méningocoque.

FICHE N° 4: Conduite à tenir devant des cas groupés ou devant une épidémie d'infection invasive à méningocoque

4.1. Critères de définition des cas groupés ou d'une épidémie

4.1.1. Les deux conditions suivantes doivent être réunies

Survenue dans une même communauté (1), dans un délai de moins de trois mois et sans contact direct entre eux, d'au moins trois cas (2) qui sont rattachables à des souches (3) identiques ou à défaut en l'absence d'une identification, qui ne peuvent être différenciés. Taux d'attaque dans la communauté : égal ou supérieur à dix cas pour 100 000 personnes.

4.1.2. Ces deux conditions réunies confirment l'existence de cas groupés ou d'une épidémie, néanmoins, certaines situations bien que ne réunissant pas les deux conditions ci-dessus peuvent également être prises en compte. En effet, la survenue d'un nombre important de cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court peut être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

4.2. Actions immédiates à mettre en place par la DDASS

4.2.1. Vérification des conditions

Vérifier que les souches ne sont pas différentes. Si les souches ne sont pas identifiables ou en l'absence de souche on considérera que les souches sont potentiellement identiques.

Vérifier que tous les prélèvements (sang, LCR, biopsie cutanée) ont été pratiqués et que les souches ont été adressées au CNR en vue de leur identification et typage.

Interrogatoire des cas et/ou des familles à la recherche de contacts directs entre les cas.

Identification de la communauté de survenue et calcul du taux d'attaque en utilisant le dénominateur pertinent : effectif de la population de la communauté sus déterminée.

4.2.2. Prophylaxie

Respecter les recommandations de prophylaxie décrites au paragraphe « conduite à tenir autour d'un cas dans la circulaire. Pour chaque cas, vérifier la mise en place effective de la prophylaxie.

4.2.3. Investigations

Alerter la CIRE et l'InVS pour déterminer les investigations nécessaires.

Rechercher activement les cas confirmés ou non auprès des services hospitaliers.

Demander à tous les laboratoires hospitaliers d'adresser au CNR tous leurs isolats.

Recueillir de manière standardisée et analyser en lien avec l'InVS et la CIRE, pour tous les cas, confirmés ou non, les informations suivantes sur : lieu de résidence, lieu de travail, voyage récent, école, garderie, participation à des manifestations sportives, culturelles ou autres rassemblements de populations.

4.3. Mise en place d'une cellule d'aide à la décision

L'institution ayant identifié des cas groupés prévient la DGS. Celle-ci, après analyse des données épidémiques par l'InVS ou la CIRE, décide de l'opportunité de réunir la cellule d'aide à la décision. Celle-ci comprend au minimum :

- la DGS (bureau des alertes et des problèmes émergents, bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale)
- l'InVS (département maladies infectieuses) ;
- le CNR des méningocoques ;
- un expert référent clinicien infectiologue ;
- la DDASS et la CIRE concernées s'il s'agit d'un problème local.

4.4. Communication

Face à un phénomène inhabituel et susceptible de créer une inquiétude dans la population, il est important de communiquer très rapidement. Les informations à diffuser sont élaborées en lien avec la cellule d'aide à la décision. L'initiative de cette communication revient au préfet de département si le problème est circonscrit à un département et au ministère chargé de la santé au-delà.

FICHE N° 5: Remboursement des prophylaxies antiméningococciques

5.1. Vaccins antiméningococciques

Les vaccins antiméningococciques, n'étant pas remboursés par la sécurité sociale, sont pris en charge par l'Etat au titre de la lutte contre les épidémies selon deux modalités :

5.1.1. Le vaccin tétravalent A, C, Y, W 135

Ce vaccin est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte. La Direction générale de la santé dispose d'un stock pour mise à disposition gratuite des DDASS dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque Y ou W 135. Les conditions de commande sont précisées dans la circulaire DGS/SD5C/2001/543 du 9 novembre 2001.

5.1.2. Le vaccin antiméningococcique A + C et le vaccin conjugué C

Pour les vaccinations organisées dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque, les vaccins sont pris en charge par les DDASS qui peuvent les commander directement auprès des laboratoires pharmaceutiques. Lorsque les vaccins sont commandés par des structures de soins ou lorsque la prescription est faite par le médecin traitant, les factures adressées à la DDASS doivent également être remboursée, uniquement pour la vaccination des personnes que le MISP aura identifiées comme étant des sujets contacts du cas.

5.2. Prise en charge de l'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie est remboursée par la sécurité sociale. Toutefois, lorsque cette antibioprophylaxie est destinée à certaines collectivités (par exemple, école dans les quartiers défavorisés), la distribution peut être directement organisée et financée par la DDASS afin d'assurer une bonne couverture des sujets contacts et un suivi régulier du traitement.

5.3. Remboursement des frais engagés par les DDASS

Jusqu'au 1er janvier 2002, pour l'achat des vaccins, la DGS procède à une délégation de crédits sur le chapitre 47-18, article 20 sur demande de la DDASS, pour le remboursement des frais engagés.

Au 1er janvier 2002, les crédits destinés au remboursement sont transférés sur le chapitre 34-98, article 92. Les DDASS payent les factures correspondant à l'achat des vaccins antiméningococciques en avançant les crédits sur leur budget de fonctionnement. Cette avance sera remboursée par la DGS sur production par la DDASS :

- d'une note indiquant la date de l'épisode, le nombre de personnes ayant fait l'objet d'une prophylaxie, le montant des dépenses à rembourser ;
- d'une copie de la ou des factures.

La demande de remboursement est transmise au bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale (SD 5 C).

Annexe 5:

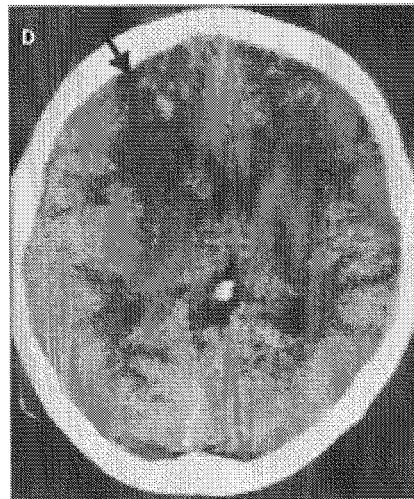
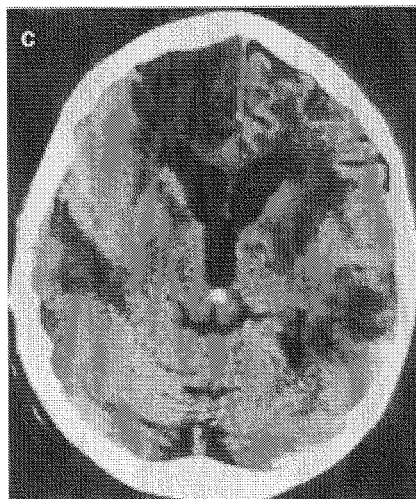
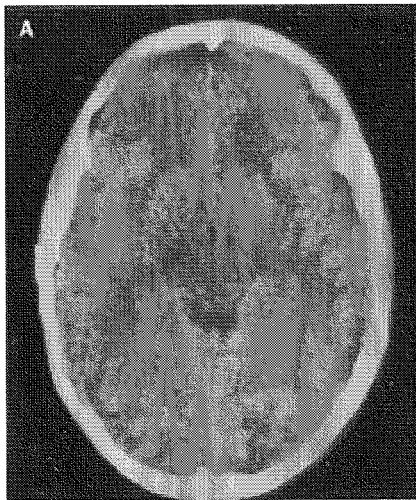
Principales complications neurologiques des méningites bactériennes : imagerie [15]

A: Oedème cérébral

B: Hydrocéphalie

C: Vasculite cérébrale avec infarctions cérébrales multiples

D: Thrombose du sinus avec infarction veineuse et légère hémorragie cérébrale (flèche)



VU

NANCY, le **17 novembre 2006**
Le Président de Thèse

Professeur P. MONIN

NANCY, le **24 novembre 2006**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur J.F. STOLTZ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **28 novembre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE



RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les méningites bactériennes, urgences thérapeutiques majeures touchant avec prédilection les enfants, sont aujourd'hui encore responsables d'une forte mortalité et morbidité. Nous analysons deux cohortes d'enfants atteints de méningite purulente communautaire, l'une à Dakar et l'autre à Nancy. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des deux populations sont étudiées et comparées. Nous avons observé 130 cas au Sénégal et 33 cas en France sur la même période d'étude de 5 ans, de 1998 à 2003. Les enfants sont globalement plus âgés à Dakar et le délai de prise en charge thérapeutique est plus long. La durée d'hospitalisation moyenne est la même : 18 jours. Les enfants âgés de 1 à 12 mois sont les plus touchés. Un germe est retrouvé dans 70 % des cas à Dakar (méningocoque : 32 %, haemophilus influenzae b : 12 %, pneumocoque : 11 %) et dans 53% des cas à Nancy (pneumocoque : 24 % et méningocoque : 9 %). Il existe en Afrique une surmortalité (23 % versus 12 %) et un taux de complications plus élevé (50 % versus 15 %) mais les moyens thérapeutiques et de prévention sont très différents. En effet, la vaccination est bien plus importante en France qu'au Sénégal. Dans la prise en charge des méningites purulentes de l'enfant, l'urgence reste la vaccination de masse à associer au développement d'un réseau de surveillance bactériologique et à la formation de personnel compétant.

TITRE EN ANGLAIS

Community bacterial meningitis in children: a 5 years retrospective study of two populations, one in Dakar, Senegal and one in Nancy, France.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE : Pédiatrie – ANNÉE 2006

MOTS CLEFS : (1)

Méningite purulente, enfant, Sénégal, France.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex

(1) Déterminés par le Candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire.