

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Médecine

ANNEE 1998



THESE N° 210/1

**MENINGITES PURULENTES**  
**EPIDEMIOLOGIE ET SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES**  
**A PARTIR DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE**  
**DU C.H.R.U. DE LIMOGES de 1990 à 1996**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le mardi 17 mars 1998*

par

**Cyril GILLES**

né le 23 août 1968 à Villemomble (Seine-Saint-Denis)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur F. DENIS .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur P. BERTIN .....	JUGE
Monsieur le Professeur C. PIVA .....	JUGE
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK .....	JUGE
Madame le Docteur M.-L. FERAL .....	MEMBRE INVITE
Madame le Docteur M.-C. PLOY .....	MEMBRE INVITE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE :**

Monsieur Le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS :**

Monsieur Le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur Le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

ADENIS Jean-Paul (C.S*)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel

3<sup>ème</sup> CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse



A la mémoire de **ma grand-mère**

*à qui ma pensée va particulièrement aujourd'hui,*

A mon frère, **Pierre**

*Ton soutien m'a aidé tout au long de mes études médicales,*

A **Catherine**

*Notre complicité m'a permis de surmonter les moments difficiles,*

A **mes parents**

*pour votre amour et votre dévouement,*

A **mon grand-père,**

*avec toute mon affection.*

**A notre président de Thèse,**

**Monsieur le Professeur F. Denis,**

Professeur des Universités de Bactériologie Virologie,

Biologiste des Hôpitaux,

Chef de service.

Vous nous avez accueilli dans votre service et vous nous avez permis de découvrir la microbiologie. Nous tenons à vous en exprimer toute notre reconnaissance.

Pour votre disponibilité, et pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter de présider notre jury de thèse, nous vous témoignons respectueusement toute notre gratitude.

**A nos juges,**

**Monsieur le Professeur P. BERTIN,**

Professeur des Universités de Thérapeutique,

Docteur en médecine,

Docteur es sciences,

Rhumatologue des Hôpitaux.

Pour la gentillesse que vous nous avez témoigné en acceptant de juger ce travail, croyez en notre respectueuse gratitude.

**Monsieur le Professeur C. PIVA,**

Professeur des Universités de Médecine légale,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de service,

Doyen de la Faculté de médecine.

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail,  
croyez en notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur P. WEINBRECK,**

Professeur des Universités de Maladies infectieuses,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de service.

Pour la qualité de votre enseignement et pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A nos Membres Invités,

**Madame le Docteur M.C. PLOY,**

Vous nous avez encadré en nous apportant votre expérience et des conseils précieux. Vous nous avez guidé dans l'élaboration de ce travail.

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse, nous vous remercions chaleureusement.

**Madame le Docteur M.L. FÉRIAL,**

Nous vous remercions de votre présence et de l'honneur que vous nous faites en faisant partie de notre jury de thèse.

# SOMMAIRE

---

## ↪ INTRODUCTION

## ↪ 1<sup>e</sup> Partie **LES MENINGITES PURULENTES :** **DONNEES GENERALES**

- EPIDEMIOLOGIE.
- PHYSIOPATHOLOGIE des méningites purulentes.
- STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.
- EFFET THERAPEUTIQUE DES ANTIBIOTIQUES au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR).
- STRATEGIE THERAPEUTIQUE.
- PLACE DES CORTICOIDES dans le traitement des méningites purulentes.
- PREVENTION.

↔ **2<sup>e</sup> Partie LES MENINGITES PURULENTES :  
RESULTATS - DISCUSSION  
CHRU LIMOGES : 1990 - 1996**

↔ CONCLUSION

↔ BIBLIOGRAPHIE

↔ TABLE DES MATIERES



# INTRODUCTION



Depuis la description des méningites bactériennes par Vieusseux en 1806 et Elisha North en 1811, 80 ans se sont écoulés avant que ne soit fait le premier diagnostic de méningite bactérienne par ponction lombaire (Quincke - 1891); il faudra encore 5 ans de plus avant que ne soit réalisée la première identification d'un germe (Heubner - 1896).

Notre étude porte sur les méningites bactériennes (tuberculose méningée exclue), à partir des données disponibles dans le laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Limoges sur 7 ans (1990-1996).

La première partie concerne la description des méningites purulentes, depuis la physiopathologie, jusqu'à la conduite à tenir thérapeutique, en passant par les différentes étapes du diagnostic.

La deuxième partie analyse les résultats sur Limoges et les compare au niveau national, en particulier par rapport aux deux caractéristiques suivantes, marquant l'évolution des méningites purulentes :

- d'une part la régression des méningites à *Haemophilus influenzae b* depuis le début de la vaccination;
- d'autre part la progression de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques, touchant surtout les  $\beta$ -lactamines.

# 1<sup>e</sup> Partie

## LES MENINGITES PURULENTES : DONNEES GENERALES



## EPIDEMIOLOGIE

---

Les méningites bactériennes représentent un important problème de santé publique, en particulier chez l'enfant. Malgré les progrès thérapeutiques, la létalité ainsi que les séquelles demeurent élevées. Dans tous les pays, l'apparition des foyers infectieux avec le risque d'épidémie reste un problème d'actualité. Ce risque est majeur dans les pays en développement compte tenu de la précarité des conditions d'hygiène, des structures sanitaires et de la prédominance du méningocoque de sérotype A, épidémiogène, en particulier en Afrique dans la "ceinture de la méningite".

Récemment mis sur le marché, le vaccin protégeant de l'infection à *Haemophilus influenzae de type b* a modifié les données épidémiologiques. Parallèlement, l'évolution de la résistance des germes aux antibiotiques (pneumocoque, *haemophilus*) nécessite une surveillance épidémiologique rigoureuse.

La surveillance des infections à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Listeria monocytogenes* est assurée en France par deux structures, le réseau EPIBAC (laboratoires de microbiologie) et les centres nationaux de référence (CNR). De plus, les méningites à *Neisseria meningitidis* font l'objet d'une déclaration obligatoire.

**L'incidence des méningites** varie considérablement d'un pays à l'autre, selon le développement et les conditions socio-économiques. L'incidence annuelle des méningites bactériennes dans les pays industrialisés est de 5 à 10 cas pour 100 000 habitants (1). L'incidence est très différente dans les pays en développement, puisque le taux d'incidence global est de l'ordre de 50 cas pour 100 000 habitants, soit 5 à 10 fois supérieure à celle des pays industrialisés.

L'incidence des méningites est également très différente selon l'âge des sujets. Plus élevé chez l'enfant de moins de 2 ans, le taux d'attaque annuel dans les pays industrialisés est compris, selon la bactérie en cause, entre 20 et 100 cas pour 100 000 enfants. Ce taux peut atteindre 200 cas pour 100 000 enfants dans les pays en développement.

L'incidence des méningites varie selon l'agent responsable. Le tableau suivant présente l'incidence des méningites causées par les bactéries les plus fréquentes, en France, pour l'année 1994 :

TABLEAU I : (2)

**INCIDENCE POUR 100 000 HABITANTS**

<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	0,86
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	0,49
<b><i>Haemophilus influenzae type b</i></b>	0,30
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	0,14

# PHYSIOPATHOLOGIE

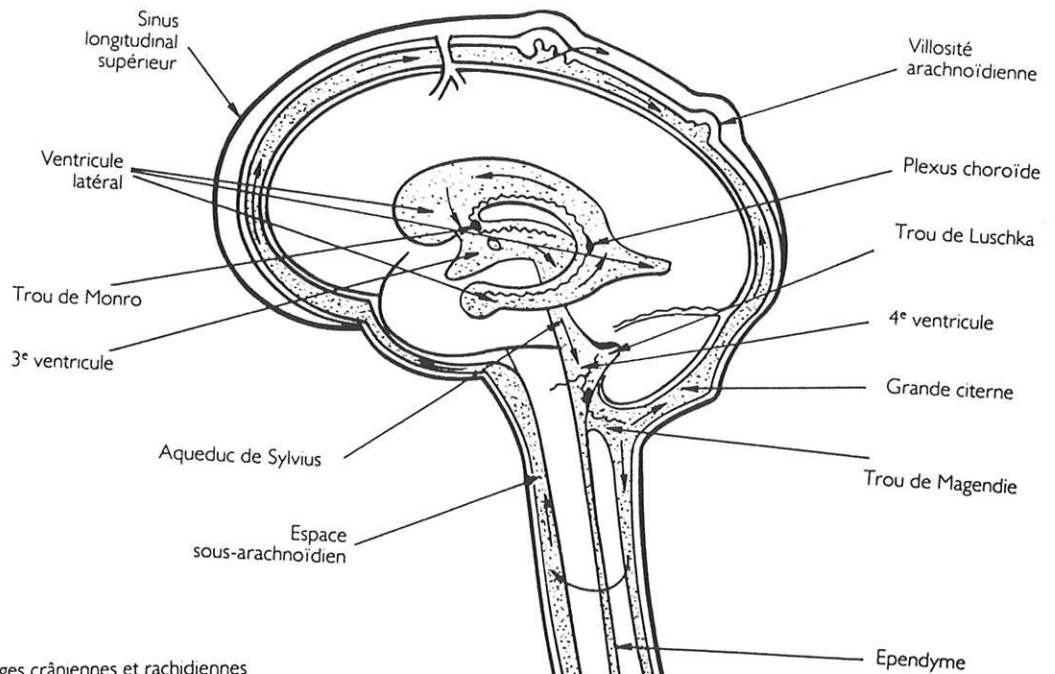
## I - INTRODUCTION

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) occupe deux grands compartiments du système nerveux central : les ventricules cérébraux (ventricules latéraux, III<sup>e</sup> et IV<sup>e</sup> ventricules) dans lesquels il est sécrété par les plexus choroïdes, et les espaces sous arachnoïdiens cérébraux et spinaux au niveau desquels il est résorbé par les villosités arachnoïdiennes. Ces deux compartiments communiquent librement par les trous de Magendie et de Luschka.

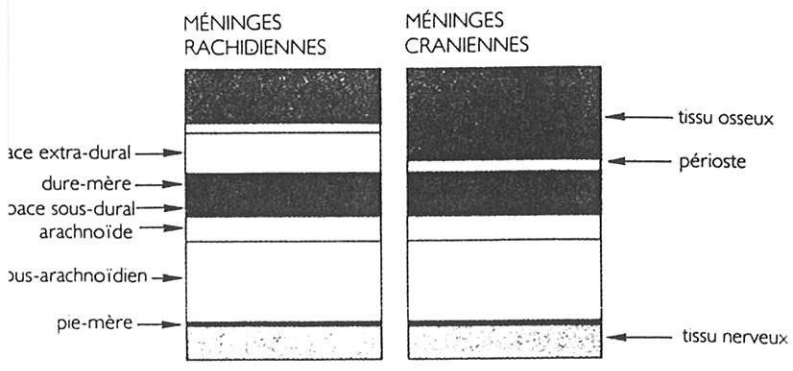
**FIGURE 1 :**

Distribution du LCR (3)

Le système liquidien ventriculo-arachnoïdien



Structure des méninges crâniennes et rachidiennes



## II - PENETRATION DE L'AGENT PATHOGENE DANS LE LCR

### ① PAR CONTIGUITE

Ce mode de contamination est essentiellement décrit pour le pneumocoque, à partir d'une porte d'entrée ORL.

Aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, une porte d'entrée est mise en évidence dans plus de 50 % des cas (4). L'examen montre soit une otite aiguë (25 % des cas), soit une sinusite aiguë (5 % des cas), et en l'absence de l'une ou l'autre de ces situations infectieuses aiguës, il faut rechercher une brèche ostéo-dure-mérienne post-traumatique (25 à 30 % des cas) ou survenant après un geste chirurgical endo-nasal ou otologique.

Une enquête multicentrique réalisée d' Octobre 1993 à Mars 1995 dans 53 centres volontaires en France (5), a permis de recueillir 75 cas exploitables de méningites à pneumocoque. Les infections associées étaient une sinusite (20 cas dont 9 pansinusites, 6 de localisation maxillaire, 2 de localisation sphénoïdale, 1 de localisation ethmoïdale, 1 de localisation frontale et 1 non précisée), une otite moyenne (13 cas), un cholestéatome avec ostéite et mastoïdite (2 cas), des infections ORL mineures pour 6 cas, une pneumonie (14 cas). Au total, une localisation ORL était donc retrouvée simultanément à la méningite dans 55 % des cas.

Ainsi lorsque le diagnostic de méningite à pneumocoque est posé, cela impose la recherche d'une porte d'entrée au niveau des voies respiratoires supérieures.

Dans la même étude, il existait des antécédents de traumatisme crânien dans 23 % des cas. Le siège de cette brèche peut se situer au niveau de l'étage antérieur (lame criblée, toit des masses latérales de l'ethmoïde, paroi postérieure du sinus frontal ou sinus sphénoïdal); il peut aussi se situer au niveau de l'oreille moyenne, sans être associé à une solution de continuité tympanique et dans ce cas, le LCR est drainé par le rhinopharynx via la trompe d'Eustache.

La contamination du LCR peut également être d'origine iatrogène. Parmi les facteurs prédisposants à ce type de méningite, on retrouve le plus souvent une intervention neuro-chirurgicale récente ou la mise en place d'une dérivation du liquide céphalorachidien (6).

## ② A DISTANCE

Même si le pneumocoque peut envahir les méninges par contiguïté, il est maintenant établi que l'ensemencement du LCR pour les trois pathogènes responsables de la majorité des méningites purulentes communautaires (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae b*) se fait par voie hématogène (7), (8). La mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR plaide pour cette hypothèse.

**Ces agents pathogènes sont capables à partir de leur porte d'entrée de passer dans le sang et d'y survivre.**

Ces bactéries font partie de la flore commensale de l'homme, sauf pour *Listeria monocytogenes* dont l'infection se déclenche à partir d'une colonisation digestive. Dans certaines circonstances, encore méconnues, elles peuvent devenir invasives et être responsables de septicémies associées ou non à une méningite. Ces agents pathogènes, à multiplication extra-cellulaire, possèdent des facteurs qui leur permettent de coloniser l'oropharynx, de disséminer par voie hématogène, et d'envahir les méninges. Ces facteurs sont :

- pour la colonisation de l'oropharynx : adhésines, récepteurs à la lactoferrine, IgA protéase;
- pour la bactériémie : capsule, lipo-oligosaccharide, sidérophores, cytotoxines;
- pour le passage méningé : lipo-polysaccharide (LPS), facteurs d'adhésion aux cellules endothéliales (pili, protéines de membrane externe).

**Les plexus choroïdes constituent le point de rupture de la barrière hémato-méningée.**

La différence de composition du LCR d'une part et du sang d'autre part reflète l'imperméabilité des structures biologiques séparant ces deux compartiments. La barrière hémato-méningée est constituée de deux structures histologiques : l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes.

L'endothélium des capillaires méningés est caractérisé par l'existence de jonctions serrées (zona occludens) entre les cellules endothéliales. Ces cellules sont pauvres en vésicules de pinocytose, ce qui témoigne de la faible activité de transcytose. Aussi, en dehors des molécules lipophiles qui peuvent traverser facilement les membranes cellulaires, les seules molécules susceptibles de franchir cette barrière sont celles qui possèdent un système de transport spécifique.

Les plexus choroïdes sont formés d'un épithélium sécrétant le LCR, reposant sur une membrane basale et accompagné d'un endothélium fenêtré, de type périphérique. A ce niveau, la structure responsable de la barrière hémato-méningée est l'épithélium choroïdal, qui possède des jonctions serrées entre les cellules épithéliales.



Deux voies de passage du sang vers le LCR sont donc possibles pour une bactérie pathogène.

La première consiste à un franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés, la deuxième à un franchissement au niveau des plexus choroïdes.

Peu de choses sont connues sur les mécanismes effectivement en cause dans le passage sang-LCR.

Les données expérimentales montrent que l'ensemencement des méninges se fait bien à partir des plexus choroïdes.

Les agents pathogènes doivent donc posséder des facteurs plus spécifiques leur permettant de franchir la barrière hémato-méningée au niveau des plexus choroïdes.

Ils devront être capables d'adhérer et de traverser les cellules endothéliales des capillaires choroïdiens et de franchir la monocouche de cellules épithéliales soit par disruption des jonctions intercellulaires soit par un mécanisme de transcytose vraie.

Des éléments très importants dans ce processus sont très certainement les facteurs d'adhésion à la monocouche endothéliale et le lipopolysaccharide qui en augmente la perméabilité. Enfin, les cellules phagocytaires peuvent réaliser le transport de certaines bactéries comme *Streptococcus suis* au travers de la barrière hémato-méningée.

### III - INFLAMMATION DE L'ESPACE SOUS - ARACHNOÏDIEN

Après pénétration de la bactérie dans le LCR, la pauvreté des moyens de défense locaux facilite son développement. En effet, le complément y est quasi-absent même en cas de réaction inflammatoire méningée importante; la concentration en immunoglobulines y est très basse comparée à la concentration sanguine.

La suite de la cascade physiopathologique dépend presque exclusivement de la réponse inflammatoire de l'hôte et très peu de la bactérie elle-même. La compréhension de l'ensemble des mécanismes qui se succèdent dans le LCR résulte d'études utilisant des modèles expérimentaux de méningite.

#### ① LA PRODUCTION IN SITU DE CYTOKINES

L'événement essentiel qui fait suite à la pénétration des bactéries dans le LCR et qui conditionne l'ensemble de la cascade physiopathologique est la production de cytokines. Le déclenchement de la réaction inflammatoire est décalé de quelques heures par rapport à la présence des bactéries dans le LCR, ce qui d'emblée suggère qu'un ou plusieurs intermédiaires existent entre l'arrivée des bactéries et l'apparition de l'exsudat inflammatoire.

L'expérience met en évidence la présence de cytokines dans le LCR, en particulier le facteur de nécrose tumorale alpha ( $TNF\alpha$ ) et l'interleukine 1 (IL 1), ces deux facteurs agissant selon un effet synergique.

En outre, il n'existe pas de franchissement possible de ces médiateurs au travers de la barrière hémato-méningée, ce qui est en faveur d'une production in situ.

Cette production est déclenchée par la présence de bactéries dans le LCR mais les composants inertes de la paroi bactérienne (lipopolysaccharide, peptidoglycane) suffisent à induire une production de cytokines, même en l'absence de bactéries vivantes.

#### **PREMIERE CONSEQUENCE : L'afflux de polynucléaires.**

Alors que normalement les polynucléaires ne sont pas capables de franchir la barrière des cellules endothéliales, l'activation de celles-ci par des cytokines de la famille des immunoglobulines (sélectines et intégrines) permet à ces polynucléaires d'adhérer à leur surface et de les traverser.

L'activation des cellules endothéliales par l'IL-1 et le  $TNF\alpha$  constitue un pré-requis indispensable pour l'adhésion des polynucléaires à leur surface. Les sélectines, présentes au niveau endothélial permettent alors, par interaction avec leur ligand respectif localisé à la surface des leucocytes circulants, l'adhésion lâche, s'accompagnant d'un roulement ("rolling") des polynucléaires sur l'endothélium. Puis, par augmentation de l'adhésivité des intégrines présentes sur les polynucléaires avec leur ligand localisé sur les cellules endothéliales, cela provoque l'arrêt du roulement des polynucléaires qui interagissent étroitement avec l'endothélium.

Ceci va alors permettre la diapédèse leucocytaire.

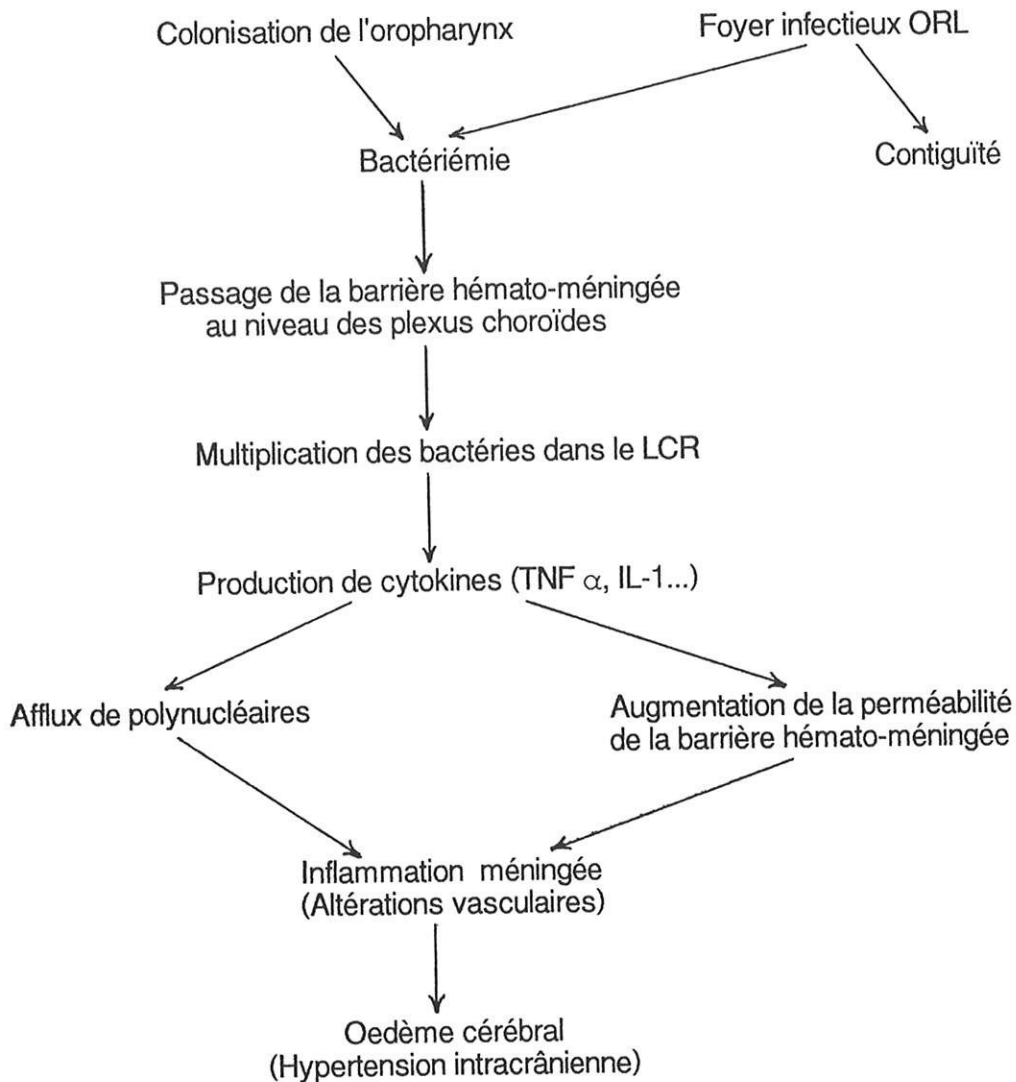
Il est important de souligner que ces mécanismes ne sont pas propres à la méningite mais sont identiques lors de tout événement d'inflammation aiguë quel que soit son siège. Dans le cas des méningites, la production de cytokines au sein du LCR oriente la diapédèse leucocytaire vers ce compartiment.

#### **DEUXIEME CONSEQUENCE : Altération de la barrière hémato-encéphalique.**

La deuxième conséquence de la production de cytokines est une altération de cette barrière, sous influence de l'IL 1, le  $TNF\alpha$  potentialisant son effet. Anatomiquement, les lésions se traduisent par un relâchement des jonctions serrées, phénomène accentué par le passage des leucocytes à travers cette barrière.

Ainsi, la réaction inflammatoire induite conduit à une augmentation du débit sanguin cérébral régional et à un oedème cérébral qui déterminent l'hypertension intracrânienne et participe à l'anoxie cérébrale.

La figure 2 résume les principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.



**FIGURE 2 :** Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.

#### IV - CONCLUSION

L'amélioration de la compréhension des mécanismes physio-pathologiques des méningites bactériennes reste une préoccupation majeure car les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique, qui fait actuellement appel à des antibiotiques rapidement bactéricides sur les micro-organismes responsables, n'a pas permis de faire diminuer significativement la létalité et la morbidité des méningites bactériennes.

## STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

---

Le diagnostic des méningites bactériennes est un diagnostic d'urgence. Il importe de pouvoir affirmer rapidement la nature bactérienne de la méningite et de disposer sans retard d'indications sur l'étiologie, afin de mettre en oeuvre rapidement l'antibiothérapie la mieux adaptée.

### I - CRITERES CLINIQUES

La méningite purulente est une infection bactérienne du liquide céphalorachidien (LCR), qui devient trouble ou purulent (9, 10, 11).

#### ○ DANS LA FORME TYPIQUE , ON RETROUVE :

- une **fièvre**, souvent élevée, avec des frissons;
- des **céphalées** violentes, généralisées, continues, avec des paroxysmes déclenchés par les efforts, les mouvements de la tête, les changements de position, les bruits, la lumière;
- une **photophobie**;
- des nausées avec des **vomissements** faciles, en jet;
- une **hyperesthésie cutanée** et une vivacité des réflexes ostéo-tendineux;
- une **raideur méningée** avec présence des signes de Kernig et de Brudzinski.

#### ○ LES SIGNES DE GRAVITE SONT :

- le **choc septique**;
- le **purpura**, ulcéronécrotique extensif, à considérer jusqu'à preuve du contraire comme un purpura fulminans;
- les **signes neurologiques**, tels que des signes de localisation, des troubles de la conscience, une crise convulsive, une atteinte du tronc cérébral.

### II - PRELEVEMENTS

**Le syndrome méningé fébrile**, qui évoque une méningite, impose donc la réalisation immédiate d'une ponction lombaire, en l'absence de contre-indication (syndrome d'hypertension intracrânienne, déficit neurologique focalisé, crise comitiale à début focal, anomalie grave de l'hémostase), (12).

Le **LCR** est le plus souvent prélevé par ponction lombaire (entre L4 et L5 ou entre L5 et S1), plus rarement par ponction sous-occipitale.

Le recueil doit bénéficier d'une asepsie rigoureuse.

Chez l'adulte, on prélève 2 à 5 ml de LCR, chez l'enfant on recueille en général un volume moindre. Il est recueilli dans 3 tubes stériles numérotés 1,2,3. Ils serviront respectivement à l'examen chimique, microbiologique et cytologique.

Un volume de quelques millilitres (3 au minimum) est indispensable pour réaliser examen direct, recherche d'antigènes solubles et culture dans des conditions satisfaisantes.

Le prélèvement doit être recueilli dans des tubes stériles correctement étiquetés et immédiatement acheminés au laboratoire. Il est également indispensable que le prélèvement soit accompagné d'un minimum de renseignements complémentaires : âge du malade, diagnostic présomptif, signes cliniques associés tels que purpura..., notion et nature de l'antibiothérapie préalable.

Il apparaît indispensable de pratiquer, simultanément à la ponction lombaire, et avant d'instituer une antibiothérapie, **une ou plusieurs hémocultures** qui, dans un certain nombre de cas, seront aussi performantes que les cultures de LCR.

Un prélèvement de gorge peut aussi être pratiqué en même temps, en précisant que c'est en vue d'une recherche de méningocoque. Enfin, devant un purpura, on peut réaliser un prélèvement local à l'écouvillon après incision au vaccinostyle.

### III - EXAMEN BIOLOGIQUE DU LCR

L'examen du LCR doit être réalisé en urgence par un biologiste "entraîné". Au cours d'**une méningite purulente**, le liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé est d'aspect trouble ou purulent.

#### ① CYTOLOGIE

L'examen cytologique doit être réalisé rapidement puisque l'on considère que les polynucléaires neutrophiles sont lysés à 32 % en 1 heure et à 50 % en 2 heures à température ambiante (12).

Cet examen comprend la cytologie quantitative et la cytologie qualitative.

L'étude quantitative consiste à réaliser la numération des éléments avec détermination du nombre de leucocytes et d'hématies par mm<sup>3</sup>.

L'étude qualitative consiste à réaliser un frottis à partir du culot après centrifugation ou mieux cyto-centrifugation. Les dépôts doivent dans tous les cas être pratiqués sur des lames parfaitement propres et dégraissées.

Une fois les lames fixées, on procède à une coloration de May-Grünwald-Giemsa pour établir la formule leucocytaire (proportion de polynucléaires, lymphocytes...).

**Toutefois, il est à noter certaines atypies au cours des méningites bactériennes...**

- Au cours de méningites "purulentes" authentiques lorsque la ponction lombaire est réalisée précocement, il arrive que l'examen direct soit positif alors que la cytologie est encore normale ou faible. Mais il s'agit de cas rares puisque 0 à 0,07 % seulement des LCR ayant moins de 10 leucocytes par mm<sup>3</sup> présentent à la fois une coloration de Gram et une culture positives.
- De même, les formes fulminantes, surtout à méningocoque, peuvent s'accompagner de modifications minimales du LCR.
- Une lymphocytose peut également être présente au début de l'infection méningée.
- Au cours d'une listériose, le LCR peut avoir un aspect clair, avec une prédominance de lymphocytes, supérieure ou égale à 50 %, ou mixte avec des polynucléaires et des lymphocytes en proportions similaires.

**L'examen direct et la mise en culture doivent être systématiques quelle que soit la cytologie.**

## ② BIOCHIMIE

### LA GLYCORACHIE :

La glycorachie est normalement égale à 60 % de la concentration du glucose sanguin, c'est à dire pour les patients ayant une glycémie normale, comprise entre 0,45 et 0,8 g/l (13). Dans les ventricules, le taux de glucose est supérieur de 0,05 à 0,2 g/l à celui du LCR.

Il est donc indispensable de mesurer la glycémie au moment de la ponction lombaire.

L'hypoglycorachie est un remarquable signe de méningite bactérienne, mais est aussi retrouvée en cas de méningite tuberculeuse, virale, ou encore au cours des hémorragies méningées. Cependant, un taux de glucose dans le LCR inférieur à 50 % de la glycémie (60 % chez les jeunes enfants) doit être considérée jusqu'à preuve du contraire comme le symptôme d'une méningite purulente. Elle est accentuée en cas de pléiocytose importante. La glycorachie est normale dans 9 % des cas de méningite purulente.

L'élévation de la glycémie peut entraîner une altération du rapport glucose du LCR /sang. En effet, chez les diabétiques, ce rapport est plus bas de l'ordre de 30 à 40 %, même en l'absence d'infection méningée.



LA PROTEINORACHIE :

Les protéines sont largement absentes du LCR et leur présence témoigne d'une anomalie de la barrière hémato-méningée (13). Il est admis que la limite inférieure est de 0,4 g/l. Le taux de protéines des ventricules est inférieur à celui du LCR. Chez les nouveau-nés, les valeurs normales sont plus élevées: 0,2 à 1,7 g/l, avec une moyenne de 0,9 g/l.

Dans les méningites purulentes, la protéinorachie est habituellement comprise entre 1 et 5 g/l, parfois plus. Des chiffres inférieurs à 1 g/l sont parfois retrouvés au tout début d'une méningite bactérienne avec culture positive, en période néonatale, ou sur terrain immunodéprimé.

On considère qu'une PL traumatique élève la protéinorachie de 0,1 g/l pour 1 000 cellules. Par ailleurs, il existe un chevauchement net des chiffres de protéinorachie entre les méningites bactériennes et virales, en particulier chez l'enfant. Cependant, la persistance d'une protéinorachie au dessus de 1 g/l à 2 examens successifs, avec une pléiocytose du LCR, est exceptionnelle dans les atteintes virales.

PATIENTS AYANT PRECEDEMMENT RECU DES ANTIBIOTIQUES :

Les anomalies biochimiques sont régulièrement retrouvées (13).

**L'hypoglycorachie** reste le meilleur signe prouvant l'inefficacité des antibiotiques. Un taux normal laisse penser que les antibiotiques ont été actifs. Au cours des méningites purulentes, c'est le premier examen à se normaliser lors des ponctions lombaires de contrôle, 24 ou 48 heures après le début de l'antibiothérapie.

Dans les méningites décapitées, **la protéinorachie** est en moyenne un peu plus basse que chez les malades n'ayant pas reçu d'antibiotiques, mais reste cependant à des valeurs élevées. Au cours du traitement, la protéinorachie est plus longue à se normaliser que la glycorachie ou la réaction cellulaire. Elle peut rester au dessus des valeurs normales 2 à 4 mois après la guérison.

Le nombre total de cellules reste élevé, mais le pourcentage de **polynucléaires** baisse.

LA C-REACTIVE PROTEINE :

Contrairement au dosage dans le LCR qui n'est pas contributif, le dosage sanguin reste très important en raison de sa pratique répandue et il apporte en urgence des données utiles au diagnostic (13). Un taux sérique supérieur à 20 mg/l est retrouvé dans la grande majorité des méningites purulentes. Cependant quelques méningites virales ont des valeurs plus élevées. Aussi, la CRP a une excellente valeur indicative mais ne suffit pas à séparer infections virales et bactériennes dans tous les cas en raison de ce chevauchement des valeurs.

### ANALYSE RESUMEE DU LCR AU COURS D'UNE MENINGITE PURULENTE :

Elle met en évidence une cellularité anormale, supérieure à 5 éléments par mm<sup>3</sup> chez l'adulte et 30 éléments par mm<sup>3</sup> chez le nouveau-né, mais dépassant souvent 1 000 éléments par mm<sup>3</sup>, constituée par une prédominance de polynucléaires neutrophiles, égale ou supérieure à 50 %, plus ou moins altérés; associée à une glycorachie abaissée, inférieure à 50 % de la glycémie, ainsi qu'une protéinorachie élevée, supérieure à 1 g /l.

### ③ EXAMEN MICROSCOPIQUE

Il faut pour cela réaliser un frottis à partir du culot après centrifugation à 1 500 ou 2 000 g pendant 15 minutes, comme pour la cytologie. Puis une fois les lames fixées, on procède à une coloration de Gram. La sensibilité de cette coloration peut être accrue par filtration mais plus aisément par centrifugation à grande vitesse ou cyto-centrifugation (12).

**L'examen direct** permet de préciser la présence ou l'absence de bactéries cocci ou bacilles, à Gram positif ou négatif, la présence ou l'absence d'une capsule, la situation intra ou extraleucocytaire. Les performances de l'examen direct sont également très dépendantes de la densité bactérienne, variable selon les germes.

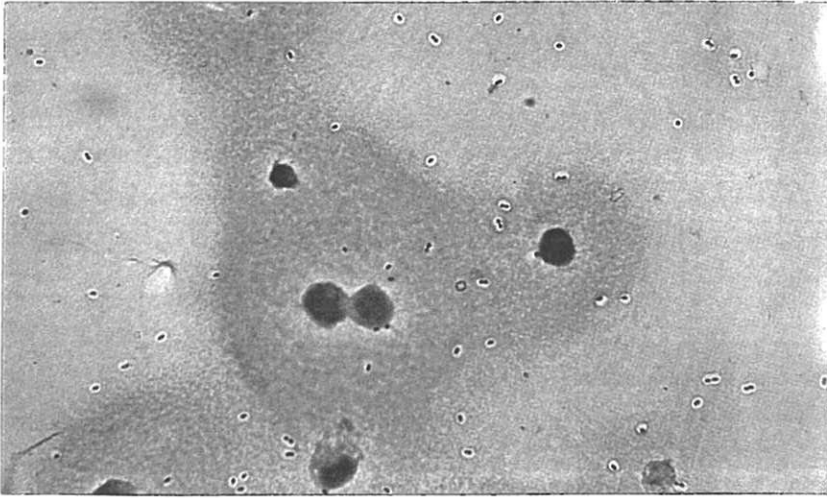
La densité est également influencée par la durée d'évolution de la méningite et par une antibiothérapie préalable. En effet, entre 75 et 90 % des examens directs sont positifs au Gram en l'absence de traitement, et entre 40 et 60 % des cas s'il y a eu un traitement.

Aussi, lorsque les germes sont peu nombreux, cet examen reste d'interprétation délicate, ceux-ci pouvant mal prendre le Gram ou présenter un aspect polymorphe, soit naturellement, soit du fait d'une mise sous traitement préalable.

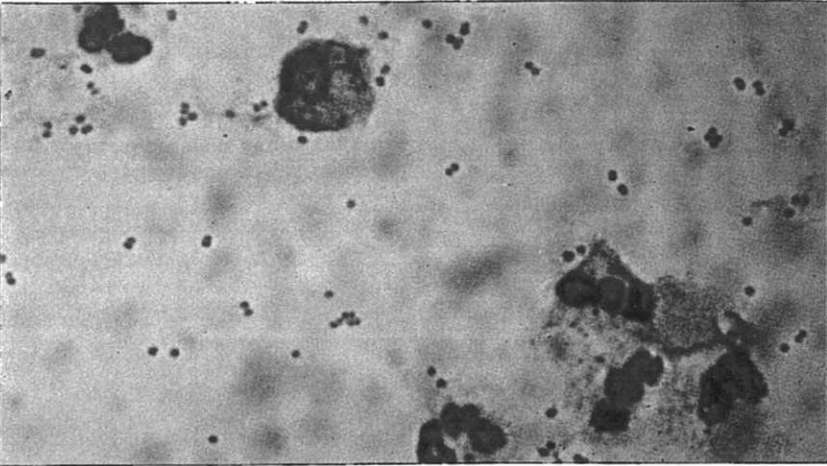
A noter que dans certains cas, l'examen du sang au cours de bactériémies méningococciques ou pneumococciques peut après centrifugation permettre la visualisation des germes.

La page suivante montre ce qui est observé au microscope, avec un grossissement x 1 000, après réalisation d'une coloration de Gram sur différents LCR infectés par *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* et *L. monocytogenes*.

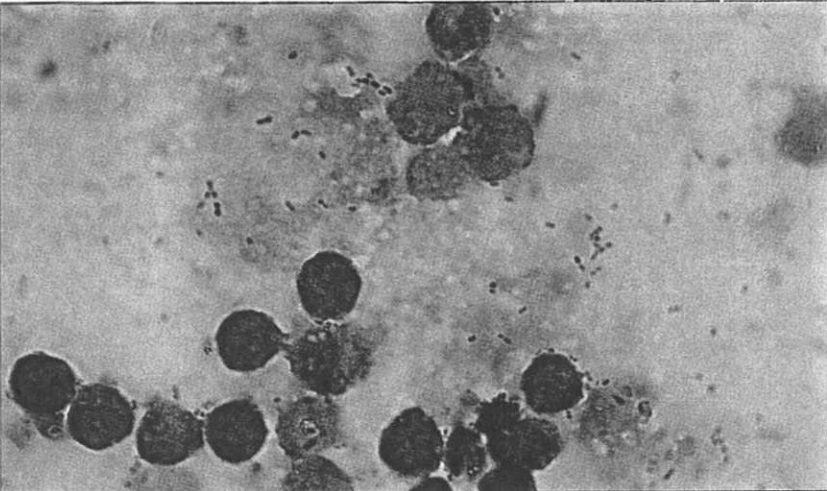




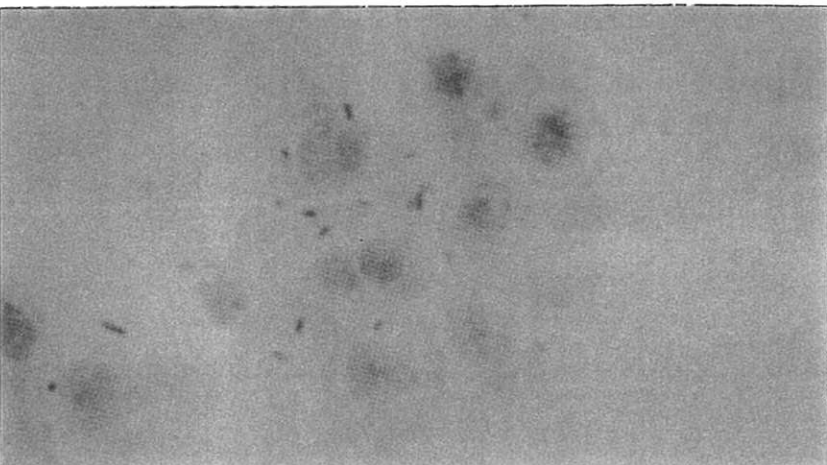
Méningite à *Streptococcus pneumoniae*<sup>\*</sup>,  
Coloration de Gram du LCR (Gram, x 1000).



Méningite à *Neisseria meningitidis*<sup>\*</sup>,  
Coloration de Gram du LCR (Gram, x 1000).



Méningite à *Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>,  
Coloration de Gram du LCR (Gram, x 1000).



Méningite à *Listeria monocytogenes*<sup>\*</sup>,  
Coloration de Gram du LCR (Gram, x 1000).

<sup>\*</sup> Photos extraites de l'atlas de poche de microbiologie,  
T.Hart, P. Shears - Flammarion, 1997

## ④ CULTURE

On ensemence soit la totalité du liquide si on dispose de peu d'échantillon, sinon le culot de centrifugation rapide. Le choix des milieux de culture doit permettre le développement de bactéries exigeantes. Il faut ensemencer systématiquement une gélose au sang et une gélose au sang cuit enrichie d'un supplément vitaminique incubée à 37°C, en atmosphère à 5 % de CO<sub>2</sub>. IL est conseillé d'ensemencer en plus un milieu liquide qu'il est actuellement intéressant de substituer par un flacon d'hémoculture aérobie, supplémenté et contenant une atmosphère de CO<sub>2</sub> (12).

L'observation des cultures sera quotidienne et prolongée au moins 72 heures, voire 5 jours, pour le milieu liquide, avec une réponse provisoire à la 48<sup>e</sup> heure. A partir des milieux de cultures solides ou liquides, on procède à une identification du germe par réalisation de tests complémentaires sur les colonies et d'une galerie d'identification permettant de parvenir au diagnostic d'espèce (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*)... Le sérotypage ou sérogroupage viennent compléter l'identification pour ces mêmes germes. La culture permet aussi la réalisation de l'antibiogramme, et en fonction du germe, une détermination des CMI ou une recherche d'enzymes de résistance ( $\beta$ -lactamase...).

## IV - DETECTION DE SUBSTANCES D'ORIGINE BACTERIENNE

On peut rechercher dans le LCR des constituants ou des métabolites d'origine bactérienne, certains caractérisant un groupe microbien (Gram négatif par exemple), une espèce, voire un sérotype ou séro groupe donné.

### ① TECHNIQUES NON IMMUNOLOGIQUES

#### RECHERCHE D'ENDOTOXINE PAR LE LIMULUS TEST :

Ce test permet d'établir le diagnostic de méningites à bactéries à Gram négatif (12, 14). En effet, cette réaction détecte des concentrations d'endotoxines bactériennes faibles de l'ordre de 0,05 à 0,25 ng /ml. Le seuil serait de 10<sup>3</sup> bactéries /ml d'échantillon. Mais cette recherche connaît des limites en raison des réactions faussement positives. Les méningites à Gram positif échappent à cette détection, puisque ne possédant pas d'endotoxine. Cela ne concerne donc que les cocci et bacilles à Gram négatif.

Ce test peut être utilisé pour confirmer le diagnostic de méningites à méningocoque ou à *H. influenzae b* apporté par les réactions immunologiques, ce qui permet d'éviter une fausse interprétation en présence de bactéries à Gram positif possédant des parentés immunologiques.

#### RECHERCHE DE GENOME BACTERIEN :

L'amplification génique par polymérase chain reaction (PCR) peut être appliquée au LCR avec un seuil de détection voisin de 100 bactéries (12, 15). Le principe repose sur la reconnaissance de séquences nucléiques, et se déroule en 2 temps: amplification génique avec des amorces puis hybridation à l'aide de sondes spécifiques. Cette technique n'est toutefois pas performante actuellement.

Cette méthode est également proposée pour permettre une caractérisation épidémiologique rapide des méningites à méningocoque (16). Le principe consiste à étudier le polymorphisme de restriction du locus *pilA*, gène régulateur présent dans toutes les souches de méningocoque. La base de cette approche est d'amplifier le gène *pilA* par une réaction de polymérisation en chaîne. Le polymorphisme de ce locus est ensuite étudié grâce à différentes enzymes de restriction. Chaque groupe clonal de souche se trouve désigné par un allèle *pilA* spécifique. A partir du prélèvement biologique (sérum, LCR), l'identification de l'allèle du gène *pilA* permet par comparaison aux allèles connus de reconnaître rapidement une souche épidémiogène, et ainsi prendre les mesures prophylactiques qui s'imposent.

## ② TECHNIQUES IMMUNOLOGIQUES

#### DANS LE LCR :

Cette technique permet de mettre en évidence des antigènes le plus souvent polysaccharidiques, parfois protéiques, qui sont libérés à partir des bactéries dans le LCR (12). Du fait de leur caractère soluble et diffusible, ils peuvent être retrouvés dans d'autres compartiments (sérum, urines). De plus, ces antigènes peuvent persister dans le LCR, alors qu'il n'y a plus de bactéries visibles ou viables, ce qui permet de porter un diagnostic étiologique de certaines méningites décapitées.

Les techniques les plus utilisées sont :

- la contre-immunoelectrophorèse (CIE);
- l'agglutination soit de particules de latex sensibilisées, soit de staphylocoques porteurs de protéine A (coagglutination);
- les techniques immuno-enzymatiques (ELISA).

Toutes ces techniques connaissent des limites telles que le seuil de détection et les communautés antigéniques...

Recherche d'antigènes solubles dans le LCR selon 2 techniques différentes : résultats (17)

	CONTRE-IMMUNO- ELECTROPHORESE	LATEX
<i>H. influenzae b</i>	88,61 %	90,52 %
<i>S. pneumoniae</i>	81,46 %	81,48 %
<i>N. meningitidis</i>	70,12 %	82,97 %
dont...		
le groupe A	79,8 %	91,6 %
le groupe C	72,0 %	72,8 %
le groupe B	52,5 %	55,3 %

En pratique, le latex apparaît comme étant la technique à conseiller compte tenu de ses résultats plus performants que la contre-immunoelectrophorèse et de son utilisation facile sur échantillons isolés.

Les résultats obtenus en ELISA sont les meilleurs, mais en fait cette technique est peu utilisée en raison du temps exigé.

DANS LE SERUM :

Une antigénémie peut être retrouvée avec une fréquence décroissante pour *H.influenzae b* (99 %), *S.pneumoniae* (70 %), *N.meningitidis A et C* (25 %), (17).

ETUDE QUANTITATIVE DES ANTIGENES :

Il existe une corrélation entre titre des antigènes rachidiens et pronostic. On retrouve également une certaine corrélation entre titre des antigènes et nombre de bactéries présentes dans le LCR. Enfin, la présence et le titre des antigènes peuvent être suivis dans le temps après mise sous traitement.

## EFFET THERAPEUTIQUE DES ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU DU LCR

---

Les 3 facteurs majeurs conditionnant l'activité bactéricide des antibiotiques dans le LCR sont (18) :

- ① le degré de pénétration de l'antibiotique dans le LCR;
- ② l'activité intrinsèque de l'antibiotique sur la bactérie, dans le LCR infecté;
- ③ la concentration in situ de l'antibiotique.

### ① DEGRE DE PENETRATION DE L'ANTIBIOTIQUE DANS LE LCR

**La pénétration de l'antibiotique dans le LCR** est influencée tout d'abord par le niveau de perméabilité de la barrière hémato-méningée. Parmi les facteurs favorisant cette pénétration, l'inflammation méningée est sans doute le plus important : elle entraîne une augmentation des possibilités de passage de la plupart des antibiotiques utilisés au cours des méningites purulentes ( $\beta$ -lactamines, vancomycine),(19, 20).

Les caractères de l'antibiotique jouent également un rôle sur leur capacité de pénétration dans le LCR...Celle-ci est en effet facilitée si l'antibiotique est une molécule de petite taille, faiblement liée aux protéines, faiblement ionisée au pH physiologique, ou encore fortement soluble dans les lipides.

### ② ACTIVITE INTRINSEQUE DE L'ANTIBIOTIQUE SUR LA BACTERIE, DANS LE LCR INFECTE

En fonction des seuls résultats cliniques, succès ou échec, les bactéries se répartissent en 2 classes : la classe des bactéries ayant répondu au traitement (sensibles *in vivo*), et celle des bactéries ayant échappé au traitement (résistantes *in vivo*), (21).

L'**antibiogramme qualitatif d'orientation** est une méthode d'étude *in vitro* qui permet de déterminer le caractère sensible ou résistant d'une bactérie à un antibiotique donné. Les limites des données *in vitro* sont la variabilité dans le temps des concentrations de l'antibiotique *in vivo*, un état physiologique des bactéries assez éloigné de celui rencontré *in vivo*, un milieu de culture utilisé en laboratoire qui ne reflète pas la composition des milieux de l'organisme. Malgré tout, les indications de l'antibiogramme sont essentielles, et peuvent être complétées par une lecture interprétative en fonction de la connaissance des phénotypes de résistances.

### ③ CONCENTRATION IN SITU DE L'ANTIBIOTIQUE

En raison de la multiplication lente des bactéries dans le LCR, et de la présence habituelle d'un fort inoculum bactérien, une bactéricidie rapide est cependant difficile à obtenir (22). Pour obtenir un effet bactéricide optimal (diminution de l'inoculum bactérien initial de 1 LOG<sub>10</sub> UFC (unité formant colonie / ml / h)), **la concentration intra-rachidienne d'antibiotique** doit être 10 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) déterminée *in vitro*. Pour les antibiotiques bactéricides, dont la concentration minimale inhibitrice (CMI) est proche de la CMB, un quotient inhibiteur (QI=concentration in situ au pic / CMI du germe en cause) supérieur ou égal à 10 au niveau du LCR est donc un préalable à l'obtention d'une activité bactéricide maximale.

Le traitement antibiotique doit également présenter une bonne activité bactéricide systémique, car une phase de dissémination hématogène précède ou est associée à l'envahissement des méninges.

Outre le degré de pénétration de l'antibiotique dans le LCR, sa concentration *in situ* dépend de la posologie utilisée, ainsi que du rythme d'administration (pour une posologie donnée).



## STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### I - ANTIBIOTHERAPIE D'ATTAQUE EN L'ABSENCE DE GERMES

**Le traitement doit répondre à un certain nombre d'objectifs...** (23)

- **il doit être bactéricide**...Compte tenu que le LCR est un milieu peu favorable aux antibiotiques, en raison d'un inoculum élevé, d'une croissance bactérienne ralentie, et de défenses immunitaires locales quasi-inexistantes, il est indispensable d'obtenir une concentration d'antibiotiques supérieure à 10 fois la CMB;
- **la bactéricidie doit être rapide**...puisque tout retard à la stérilisation du LCR est corrélé à la présence de séquelles chez les survivants.

#### **Sur quelles bases débiter le traitement de première intention ?**

La ponction lombaire constitue donc le geste clef du diagnostic et doit être réalisée avant la mise en place de l'antibiothérapie, sauf en cas de *purpura fulminans* pour lequel le pronostic vital est en jeu, ce qui exige de faire immédiatement une injection intra-veineuse lente de **ceftriaxone** à la posologie de 50 mg/kg chez l'enfant (sans dépasser 1 g) et 1g chez l'adulte (24). Il est possible, en cas de non-disponibilité du médicament, et compte tenu de la faible prévalence actuelle des méningocoques résistants à la pénicilline G d'utiliser l'**amoxicilline** ou l'**ampicilline** à la posologie de 25 mg/kg (sans dépasser 1 g) chez l'enfant, et 1 g chez l'adulte.

Si le résultat de la ponction lombaire n'est pas disponible rapidement, ou immédiatement après la constatation d'un LCR macroscopiquement purulent, ou encore en l'absence de germes à l'examen direct, et après réalisation d'une hémoculture, le traitement antibiotique doit être entrepris immédiatement par voie intra-veineuse (25, 26, 27).

Le principal critère d'orientation de l'antibiothérapie d'une méningite purulente à examen direct négatif est l'âge du malade, en prenant en compte la présence ou non de signes de gravité.

## ① ANTIBIOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

Une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), cefotaxime ou ceftriaxone constitue le pivot de l'antibiothérapie, permettant d'être actif sur *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (souches sensibles), en y associant l'amoxicilline chez les personnes âgées et/ou immunodéprimées, afin d'être aussi actif sur *L. monocytogenes*.

Tant que l'origine pneumococcique n'est pas éliminée, afin de prendre en compte les souches de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines, l'adjonction de vancomycine pourrait être privilégiée.

Par ailleurs, en présence de signes de gravité (coma profond, convulsions, signes neurologiques déficitaires, signes cardiovasculaires de choc infectieux, insuffisance respiratoire aiguë), cette association d'antibiotiques ( $\beta$ -lactamines + vancomycine) est indispensable pour agir sur les principales bactéries responsables des méningites purulentes.

## ② ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LE NOUVEAU-NE

Les particularités épidémiologiques des méningites bactériennes néonatales où prédominent le streptocoque du groupe B, *E. coli K1*, et *L. monocytogenes* imposent une triple antibiothérapie associant une C3G (cefotaxime), l'amoxicilline et un aminoside (gentamicine, netilmicine),(28).

## ③ POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont prescrits initialement par voie intra-veineuse, en calculant la posologie à partir du poids. La dose de charge réalisée avec certains antibiotiques permet d'obtenir le plus rapidement possible une concentration efficace dans le LCR. Le tableau II donne la posologie de quelques antibiotiques, ainsi que la durée et le nombre de perfusions quotidiennes.



**TABLEAU II : POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES**

	dose de charge	posologie (mg/kg/j)	nombre de prises	durée de la perfusion
<b>cefotaxime</b>	100 mg/kg	200 - 300	4	15 mns
<b>ceftriaxone</b>	100 mg/kg	70 - 100	2	15 mns
<b>amoxicilline</b>	-	200	4	15 mns
<b>vancomycine</b>	15 mg/kg	40 - 60	4	60 mns
<b>gentamicine</b>	-	4	2	15 mns
<b>netilmicine</b>	-	6	2	15 mns

Bien que la pénétration méningée des aminosides soit faible, leur association aux  $\beta$ -lactamines permet d'accélérer la vitesse de bactéricidie et de faire chuter rapidement l'inoculum bactérien (29). En outre, ils neutralisent les endotoxines libérées lors de la lyse bactérienne, elles-mêmes responsables des séquelles à distance.

## II - ANTIBIOTHERAPIE APRES IDENTIFICATION DU GERME

### ① *Streptococcus pneumoniae* (cocci Gram positif)

L'examen direct initial permet d'identifier **le pneumocoque** dans 75 à 90 % des cas (30).

Le choix de la molécule est liée à 2 problèmes posés par le pneumocoque :

⇒ la virulence du germe comme en témoigne la fréquence des complications, la létalité (19 % dont 10 % chez l'enfant et 30 % chez l'adulte),(31, 32), et les séquelles (retard mental : 17 %, paralysie : 11,5 %, troubles du développement : 14,3 %, surdité : 27,7 %), (33);

⇒ la résistance croissante aux antibiotiques habituellement prescrits au cours des méningites purulentes communautaires. La fréquence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), (CMI  $\geq$  0,1 mg/l) isolés en 1994 de LCR en France était de 36 % chez l'enfant et 25 % chez l'adulte. La résistance à haut niveau (CMI > 1 mg/l) concernait environ la moitié des PSDP.

Les facteurs de risque de PSDP sont (34, 35):

- l'immunodépression, l'infection à VIH,
- l'âge < 5 ans,
- les lieux de garderie collective, en particulier les crèches,
- l'administration d'une  $\beta$ -lactamine dans les mois précédents,
- les hospitalisations fréquentes, associées à l'acquisition nosocomiale...

Il a en effet été rapporté en 1996 le premier cas de méningite à pneumocoque chez l'enfant, résistant à la pénicilline et associé à une transmission nosocomiale (36). Il s'agissait d'un sérotype 23 F avec une CMI pénicilline : 2 mg/l, et une CMI cefotaxime : 1 mg/l. La démonstration de la transmission nosocomiale a été faite grâce à une analyse génomique par une méthode d'amplification au hasard de segments d'ADN (Random PCR). Ces données montrent que des pneumocoques résistants peuvent déterminer des infections nosocomiales, ce qui peut inciter à isoler les malades porteurs de PSDP et à renforcer les mesures d'hygiène.

En pratique, le choix de l'antibiothérapie initiale nécessite de prendre en considération l'âge du patient et la présence ou non de signes de gravité. La réévaluation à 36-48 heures permet alors d'adapter cette antibiothérapie. Cette stratégie est détaillée dans le tableau III.

TABLEAU III : COCCI GRAM POSITIF : PNEUMOCOQUE (23, 37, 38)

ENFANT > 3 MOIS	ADULTE AVEC FACTEURS DE RISQUE DE PSDP ET/OU SIGNES DE GRAVITE	ADULTE SANS FACTEUR DE RISQUE DE PSDP NI SIGNES DE GRAVITE	
<b>EN PREMIERE INTENTION</b>			
C3G : cefotaxime ou ceftriaxone + vancomycine		C3G : cefotaxime ou ceftriaxone	
<b>REEVALUATION A 36-48 HEURES</b>			
REEVALUATION CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE (CMI) + NOUVELLE PONCTION LOMBAIRE (PL)		REEVALUATION CLINIQUE	ECHEC CLINIQUE
EVOLUTION CLINIQUE FAVORABLE SUCCES MICROBIOLOGIQUE		EVOLUTION CLINIQUE FAVORABLE	
CMI C3G < 0,5 mg/l	CMI C3G ≥ 0,5 mg/l	CMI C3G < 0,5 mg/l	CMI C3G ≥ 0,5 mg/l = ponction lombaire
arrêt de la vancomycine	poursuivre même traitement.	amélioration LCR	persistance du pneumocoque
diminution de la posologie des C3G	→ résultats cytochimiques de la 2ème PL	poursuivre même traitement	adjonction de vancomycine
ou passage à l'amoxicilline si CMI < 0,125 mg/l	→ nouvelles CMI	diminution de la posologie des C3G	2ème PL : chimie, cyto.*
	→ ± dosage des antibiotiques	ou passage à l'amoxicilline si CMI < 0,125 mg/l	nouvelles CMI
			± dosage des antibiotiques

\* cyto. : cytologie

\* : ECHEC CLINIQUE OU MICROBIOLOGIQUE

- **La durée du traitement** est de 10 à 14 jours, prolongée en cas de réponse lente et/ou de sensibilité diminuée.

- **Le quotient inhibiteur** est défini par le rapport entre la concentration d'antibiotique obtenue *in situ* et sa CMI. Il permet de comparer l'activité potentielle des antibiotiques *in vivo*. Ce quotient inhibiteur doit être au niveau du LCR  $> 10$  pour obtenir un effet bactéricide maximal (39).

Pour améliorer le quotient inhibiteur au niveau du LCR, deux possibilités peuvent être proposées :

⇒ D'une part augmenter les concentrations d'antibiotiques *in situ*, en augmentant leur posologie. Dans une étude récente, 10 épisodes de méningites purulentes dues à *Streptococcus pneumoniae* ont été traités avec succès en utilisant le cefotaxime à fortes doses (300 mg/kg/j), avec des CMI C3G variant entre 0,5 et 2 mg/l (40). Le traitement a été en outre bien toléré. En ce qui concerne les recommandations, l'emploi de C3G, et surtout le cefotaxime à posologies élevées ( $\geq 300$  mg/kg/j) pourrait être efficace et suffisant pour des CMI C3G ne dépassant pas 1 mg/l (41).

⇒ D'autre part en utilisant des associations d'antibiotiques. En l'état actuel des connaissances, **la vancomycine** a la préférence (35, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48). En effet, elle est active sur toutes les souches de pneumocoque quelle que soit la sensibilité de ces souches aux autres antibiotiques. En outre, elle est synergique avec les C3G *in vitro*. Toutefois, en raison de sa faible pénétration méningée et d'une grande variabilité individuelle, elle doit être employée à une posologie suffisante en perfusions lentes discontinues de 60 minutes ou en perfusion continue.

**La rifampicine** a tant qu'à elle une meilleure pénétration méningée mais est indifférente en association aux C3G *in vitro* (35, 42, 43, 44, 45, 47, 48). Elle expose de plus à un risque de sélection de mutants résistants.

Cette association d'antibiotiques, C3G + vancomycine ou éventuellement C3G + rifampicine est requise dès lors que la CMI des C3G  $\geq 0,5$  mg/l.

Concernant les souches à haut niveau de résistance avec une CMI C3G  $> 2$  mg/l, l'intérêt des C3G est limité et une bithérapie par vancomycine + rifampicine pourrait alors être proposée. Ce schéma thérapeutique peut en outre être employé en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines.

La **fosfomycine** possède une faible activité intrinsèque vis à vis du pneumocoque mais l'association de cette molécule avec les C3G est très synergique *in vitro* (35, 42, 43, 44, 45, 47, 48). Elle bénéficie de bonnes concentrations dans le LCR. Mais elle ne peut être administrée seule en raison du risque de résistances apparaissant sous traitement.

Un cas de méningite à PSDP a été traité avec succès par l'association fosfomycine + C3G (49).

La place de **l'imipénème** tient au fait qu'il présente la meilleure activité bactéricide *in vitro* vis à vis des souches présentant un haut niveau de résistance à la pénicilline (35, 42, 43, 44, 45, 47, 48). Il a en outre une bonne pénétration méningée. Il peut être proposé seul en alternative, bien que son utilisation reste limitée en raison de son pouvoir convulsivant, en particulier chez l'enfant.

## ② *Haemophilus influenzae b* (bacilles Gram négatif)

L'examen direct initial permet d'identifier *Haemophilus influenzae b* dans 70 à 85 % des cas (30).

L'apparition d'une résistance à l'amoxicilline par production d'une  $\beta$ -lactamase, qui atteint 50 % des souches isolées du LCR, ne permet plus de préconiser l'amoxicilline comme traitement de référence.

Les C3G (cefotaxime, ceftriaxone) aux posologies usuelles constituent le traitement de choix, à poursuivre même si la souche est sensible à l'amoxicilline (50, 51, 52).

La durée conseillée du traitement antibiotique est de 7 à 10 jours.

## ③ *Neisseria meningitidis* (cocci Gram négatif)

L'examen direct initial permet d'identifier *Neisseria meningitidis* dans 50 à 75 % des cas (30).

En raison d'une résistance modérée de souches de méningocoque à la pénicilline G, avec des CMI < 1 mg/l, il est préférable actuellement de traiter directement les méningites à méningocoque avec une C3G, aux posologies usuelles (50, 51, 52). Si la CMI pénicilline < 0,125 mg/l, une alternative thérapeutique peut être proposée par l'amoxicilline qui reste tout à fait efficace.

La durée du traitement antibiotique est de 5 à 7 jours.

#### ④ *Listeria monocytogenes* (bacilles Gram positif)

L'examen direct initial permet d'identifier *Listeria monocytogenes* dans 5 à 50 % des cas seulement (30).

Le traitement de référence reste l'amoxicilline (ou la pénicilline G), à posologie usuelle, associée dans les premiers jours à un aminoside (gentamicine, netilmicine), (50, 51). Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération doivent être proscrites, car inefficaces sur cette bactérie.

La durée totale du traitement antibiotique est de 14 à 21 jours, celle-ci pouvant être prolongée jusqu'à 6 semaines, à cause de la présence habituelle de micro-abcès cérébraux.

#### ⑤ GERMES DU NOUVEAU-NE

##### ⇒ Streptocoque B

Le traitement consiste en une bithérapie associant l'amoxicilline et un aminoside pendant 10 jours, suivi d'une monothérapie par  $\beta$ -lactamine pour une durée totale de 14 à 21 jours (26, 50, 51).

##### ⇒ E. Coli K1

Le traitement associe une C3G et un aminoside pendant 10 jours, suivi d'un traitement par C3G seule pour une durée totale de 21 jours (26).

#### ⑥ LES STAPHYLOCOQUES

Les staphylocoques sont fréquemment rencontrés au cours des méningites postneurochirurgicales, en particulier les staphylocoques méticillino-résistants, germe hospitalier par excellence.

La vancomycine est presque toujours active sur les staphylocoques, et constitue le traitement de référence. Afin d'obtenir en permanence des concentrations méningées d'antibiotique supérieures aux CMI des germes, il est particulièrement intéressant de l'utiliser en perfusion continue. En effet, la vancomycine est un antibiotique temps-dépendant (53).

L'association à d'autres antistaphylococciques (rifampicine, fosfomycine) pendant les premiers jours de traitement est conseillée, le temps d'obtenir des concentrations suffisantes *in situ*.

# PLACE DES CORTICOIDES DANS LE TRAITEMENT DES MENINGITES PURULENTES

---

## ① INTERET DES CORTICOIDES

Les médiateurs de l'inflammation (en particulier TNF  $\alpha$  et IL-1) produits au cours de la réaction inflammatoire accompagnant la méningite sont à l'origine d'un oedème cytotoxique (54, 55, 56, 57, 58).

L'oedème cérébral résultant, associé à des phénomènes de vascularite, est responsable d'une réduction du flux sanguin cérébral, conduisant aux manifestations neurologiques graves associées aux méningites bactériennes.

Les glucocorticoïdes préviennent la réponse inflammatoire méningée en inhibant la sécrétion de TNF  $\alpha$  et d'IL-1.

Parallèlement, ils réduisent les lésions histologiques de la barrière hémato-méningée, l'oedème cérébral avec une diminution significative de la pression du LCR, et les signes d'inflammation du LCR (remontée plus rapide de la glycorachie, baisse de la protéinorachie).

## ② INDICATIONS DES CORTICOIDES

De nombreuses études plaident pour l'utilisation des corticoïdes dans les méningites à *Haemophilus influenzae* de l'enfant (en dehors de la période néonatale), (54, 57, 58, 59, 60, 61).

En effet, une méta-analyse présentée par Schaad en 1993 (62) montre que la dexaméthasone réduit l'incidence des séquelles neurosensorielles à distance.

Par contre, les corticoïdes ne modifient pas le taux de décès ni les complications immédiates des méningites bactériennes dues à ce germe.

Afin d'être efficace, la corticothérapie doit être administrée avant la première dose d'antibiotique, et le protocole comprend l'administration de 0,15 mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours.

Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant l'utilisation des corticoïdes au cours des méningites purulentes dues à d'autres germes.

Dans le cas des méningites à pneumocoque, il semble que la corticothérapie apporte un bénéfice sur la mortalité. Tant qu'à la diminution des séquelles neurologiques et sensorielles (surdités bilatérales) observée, elle n'est pas significative. En outre, les effets de la corticothérapie restent imprévisibles dans le cas de méningites à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). Par ailleurs, Il a été constaté une réduction de la pénétration méningée de certains antibiotiques (vancomycine, ceftriaxone), pouvant être à l'origine d'un retard ou d'une absence de stérilisation du LCR.



## PREVENTION

---

### I - ANTIBIOPROPHYLAXIE

Dans les pays développés, une antibioprophylaxie est systématiquement appliquée aux cas contacts ainsi qu'au cas index à sa sortie de l'hôpital, pour juguler les épidémies à *Neisseria meningitidis* et à *Haemophilus influenzae b*.

On entend par cas contact toute personne ayant eu chaque jour plus de 4 heures de contact avec le cas index, et cela durant la semaine ayant précédé la maladie du cas index.

#### ① *NEISSERIA MENINGITIDIS*

La chimioprophylaxie est justifiée par la fréquence des cas secondaires, estimée à 0,4 %. Elle permet, par ailleurs, de rompre la chaîne de transmission des souches virulentes (63, 64, 65, 66).

La prévention de la dissémination du méningocoque à partir du malade requiert d'isoler le malade, bien qu'il soit rapidement non contagieux sous antibiothérapie.

En France, la prévention chez les sujets contacts, tels qu'elle est définie par la circulaire de la Direction Générale de la Santé du 5 février 1990, fait appel à la **rifampicine**, administrée pendant 2 jours à la dose de 600 mg 2 fois par jour chez l'adulte, 10 mg/ kg/ deux fois par jour chez l'enfant de 1 mois à 12 ans, et 5 mg/ kg/ deux fois par jour chez l'enfant < 1 mois. Le méningocoque est extrêmement sensible à cet antibiotique (CMI < 0,06 mg/l) qui permet l'éradication du portage dans 95 % des cas.

En cas de contre-indication à la rifampicine (hypersensibilité, grossesse, porphyries), la prévention repose sur la prise de **spiramycine** pendant 5 jours, à la posologie de 3 000 000 unités deux fois par jour chez l'adulte, et de 75 000 unités/ kg deux fois par jour chez l'enfant.

#### ② *HAEMOPHILUS INFLUENZAE b*

La chimioprophylaxie est justifiée par le fait que le risque pour un sujet contact exposé de présenter une infection invasive à *Haemophilus influenzae b* est estimé à 5 % (63, 64, 65, 66).

La prévention repose sur l'administration de **rifampicine** à la posologie de 20 mg/ kg/ jour, sans dépasser la dose quotidienne de 600 mg, en une seule prise, pendant 4 jours, pour tous les sujets d'une famille où se trouve le cas index et comportant des enfants de moins de 5 ans autres que le cas index.

## II - STRATEGIES VACCINALES

### ① *HAEMOPHILUS INFLUENZAE b*

Le vaccin contre *Haemophilus influenzae b* est constitué de PRP (polyribosyl-ribitol phosphate) purifié. Les anticorps produits sont dirigés contre la capsule d'*Haemophilus influenzae b*, de nature polysidique (67).

La réponse immunitaire met en jeu les lymphocytes de type B, caractérisés par la restriction de l'isotype IgM et l'absence de stimulation de la mémoire immunitaire. La maturité de ce système n'étant totale qu'à partir de 2 ans, le PRP est donc peu immunogène avant cet âge.

Afin d'envisager une vaccination complètement efficace contre *Haemophilus influenzae b*, une protéine lui est associée (anatoxine tétanique : T). Ce polyside conjugué est alors capable d'entraîner chez le nourrisson une réponse immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T, composée essentiellement d'anticorps IgG. Elle permet en outre d'établir la mémoire immunitaire.

**Ce vaccin conjugué (PRP-T)** se présente sous forme lyophilisée, en flacon unidose, à reconstituer avec 0,5 ml de solvant, et s'administre par voie intramusculaire.

Cette vaccination est recommandée dans le calendrier vaccinal français depuis 1993, et s'administre en association avec le vaccin DTCP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite) à 2, 3 et 4 mois, suivie d'un rappel un an plus tard.

La prophylaxie par **vaccination** est recommandée pour l'entourage du malade chez les enfants de moins de 5 ans.

Le seuil minimal de protection naturelle contre *Haemophilus influenzae b* est de 0,15 µg/ml d'anticorps; le seuil de 1 µg/ml est celui associé à une protection clinique prolongée après vaccination.

Un essai de prévention a été réalisé entre avril 1991 et avril 1993, dans le département du Val-de-Marne, incluant 22 443 enfants âgés de moins de 5 ans (68). Selon une étude de l'immunogénicité chez 97 enfants tirés au hasard, 97 % d'entre eux avaient un taux d'anticorps anti-PRP supérieur ou égal à 0,15 µg/ml et 88 % avaient un taux supérieur ou égal à 1 µg/ml, ce qui montre l'efficacité de ce vaccin appliqué à une large population pédiatrique.

**L'incidence des infections à *Haemophilus influenzae b*** a considérablement baissée, au delà même des espérances, ce qui suggère qu'il existe en dehors du bénéfice individuel direct lié à la vaccination une diminution du portage comme cela a été prouvé par ailleurs (69), et que le vaccin a un effet d'immunité collective.

Il faut toutefois noter que la vaccination PRP-T ne protège pas contre la colonisation des autres types capsulaires et des souches non typables. On a d'ailleurs observé ces dernières années une progression relative des *H. influenzae non-b*.

Ce vaccin a une excellente tolérance locale et systémique.

## ② **NEISSERIA MENINGITIDIS**

Le vaccin contre *Neisseria meningitidis* est un vaccin bivalent A + C. Il est constitué de polyside purifié de chacune des 2 valences (70).

La réponse immunitaire induite met en jeu le système lymphocytaire B, dont la maturité n'est totale qu'à partir de 2 ans, d'où sa faible immunogénicité avant cet âge.

Il se présente sous forme lyophilisée, à remettre en suspension dans 0,5 ml de solvant, et s'administre par voie intramusculaire.

En France, où prédomine **le séro-groupe B** (non inclus dans le vaccin), la vaccination A+C n'est appliquée à titre systématique que pour les appelés du contingent. Elle est alors réalisée dans les 48 heures suivant leur incorporation, afin de développer le plus précocement possible l'immunité spécifique. Elle est par ailleurs recommandée aux voyageurs de moins de 30 ans devant séjourner dans les zones endémiques.

La stratégie vaccinale n'est pas la même dans les zones endémo-épidémiques, où prédominent **les sérogroupes A et C** (tous deux inclus dans le vaccin).

Elle comprend :

- soit une vaccination de "circonstance préventive" s'appliquant aux enfants > 2 ans, aux adolescents et aux adultes jeunes, dans les régions à haut risque, délimitées par des études épidémiologiques rétrospectives;
- soit une vaccination de "circonstance urgente" massive lors de la déclaration d'une épidémie.

La prophylaxie par **vaccination** s'adresse aux sujets ayant eu des contacts proches et répétés avec un malade atteint d'une méningite à méningocoque de sérotype A ou C, et aux collectivités d'enfants en bas âge où la promiscuité est grande. Cette prophylaxie vaccinale est envisagée dès l'âge de 3 mois en présence d'un sérotype A, et dès l'âge de 1 an en présence d'un sérotype C.

Le vaccin anti-méningococcique est très bien toléré.

### ③ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Le vaccin contre *Streptococcus pneumoniae* contient 23 valences (sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) parmi les 90 connus actuellement. Ces valences représentent toutefois 85 à 90 % des sérotypes isolés responsables des formes invasives (71).

Le vaccin polysaccharidique à 23 valences induit des anticorps spécifiques du sérotype de chacun des polysaccharides contenus dans le vaccin. Ces anticorps protecteurs anti-polyosides capsulaires apparaissent à partir du 10-15<sup>ème</sup> jour après la vaccination et persistent pendant au moins 5 ans.

**Le vaccin anti-pneumococcique** est indiqué en cas de splénectomie, de drépanocytose, de syndrome néphrotique ou de brèche ostéo-méningée. De plus, elle est recommandée aux patients susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et ceux ayant un tableau alcool-tabagique.

Cette vaccination est en général bien tolérée. Des réactions locales et transitoires (douleur, érythème, induration, oedème au point d'injection) ont été observées chez environ 60 % des sujets vaccinés lors d'études cliniques.

## 2<sup>e</sup> Partie

### LES MENINGITES PURULENTES : RESULTATS - DISCUSSION



CHRU LIMOGES

1990 - 1996

## METHODOLOGIE

---

⇒ Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de sept années allant de 1990 à 1996 au CHRU de Limoges, à partir des données du laboratoire de bactériologie.

⇒ Une recherche systématique est effectuée dans les registres du laboratoire en appliquant des critères d'exclusion et des critères d'inclusion :

### CRITERES D' EXCLUSION

- EN FONCTION DE LA CYTOLOGIE :  
< 5 ELEMENTS / mm<sup>3</sup> pour ADULTE ET ENFANT  
< 30 ELEMENTS / mm<sup>3</sup> pour le NOUVEAU-NE
- ELIMINATION DES SOUILLURES PROBABLES

### CRITERES D' INCLUSION

- EN FONCTION DE LA CYTOLOGIE :  
≥ 5 ELEMENTS / mm<sup>3</sup> pour ADULTE ET ENFANT  
≥ 30 ELEMENTS / mm<sup>3</sup> pour le NOUVEAU-NE
- RESULTAT DE LA CULTURE SIGNIFICATIVE
- STAPHYLOCOQUE : inclus tous les cas ayant une cytologie significative et pour lesquels tous les milieux de cultureensemencés ont mis en évidence un staphylocoque.

⇒ Cette recherche est complétée par les résultats des Centres Nationaux de Référence.

## RESULTAT GENERAL

---

### I - RESULTATS DETAILLES

L'étude rétrospective qui recouvre la période de 1990 à 1996, soit une durée de 7 ans, au CHRU de Limoges, a mis en évidence **164 cas** de méningites purulentes soit une moyenne de plus de 23 cas par an.

La répartition des différents germes isolés est représentée dans le tableau IV de la page suivante.

TABLEAU IV : Résultats détaillés

	NOUVEAU-NE*	ENFANT**	ADULTE
<i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	0	8	11
<i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	0	4	9
<i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE b</i>	0	6	1
<i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i>	0	0	15
<i>STAPHYLOCOCCUS (aureus et epidermidis)</i>	2	9	45
<i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i>	7	0	0
<i>STREPTOCOCCUS (sauf groupe B)</i>	0	1	11
<i>ESCHERICHIA COLI K1</i>	7	0	0
<i>ESCHERICHIA COLI (sauf antigène K1)</i>	0	1	7
<i>ACINETOBACTER</i>	0	0	5
<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	0	1	3
<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	0	0	4
<i>PROTEUS</i>	1	0	1
<i>PROVIDENCIA</i>	0	0	1
<i>XANTHOMONAS</i>	0	0	1
<i>CORYNEBACTERIUM JEIKEIUM</i>	0	0	3
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>30</b>	<b>117</b>

\* NOUVEAU-NE : &lt; 1 MOIS

\*\* ENFANT : &lt; 15 ANS



## II - REPARTITION DES MENINGITES PURULENTES DE 90 A 96

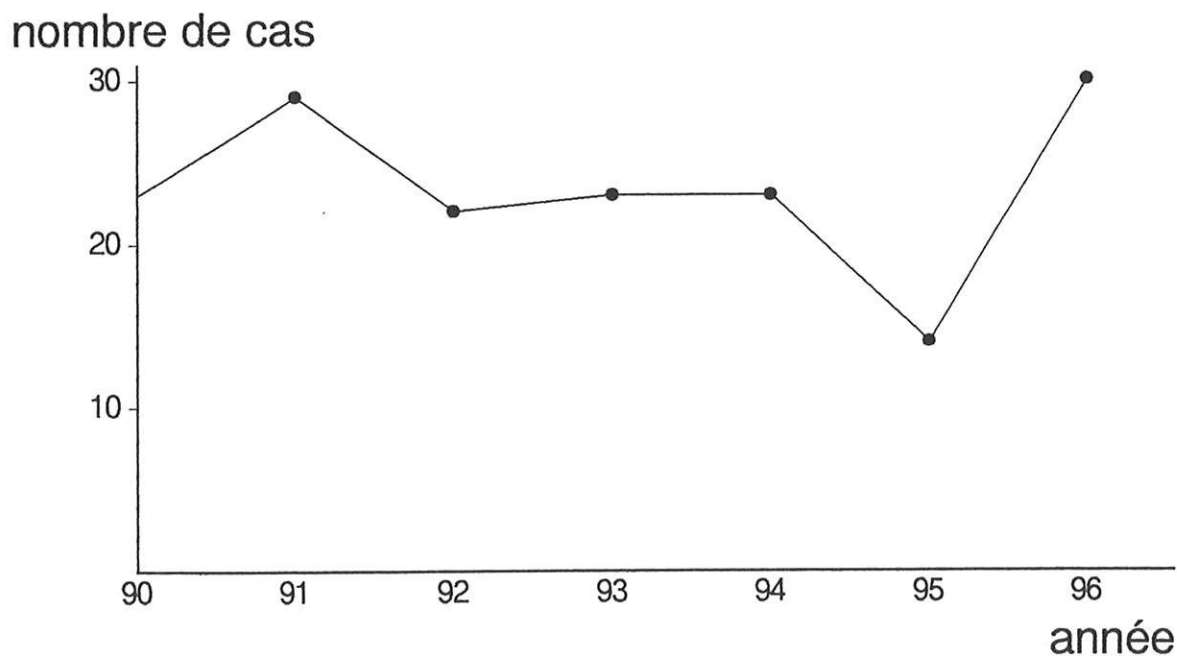
### ① EVOLUTION GLOBALE

La comptabilisation des cas de méningites purulentes au CHRU de Limoges de 1990 à 1996 permet de constater un premier pic de fréquence en 1991 avec 29 cas, suivi d'un deuxième pic de fréquence en 1996 avec 30 cas.

On observe pour l'année 1995 une diminution globale des cas avec seulement 14 cas enregistrés.

La figure 3 ci-dessous représente l'évolution globale des méningites purulentes de 1990 à 1996, à Limoges.

**FIGURE 3** : Evolution des méningites purulentes de 1990 à 1996, au CHRU de Limoges.



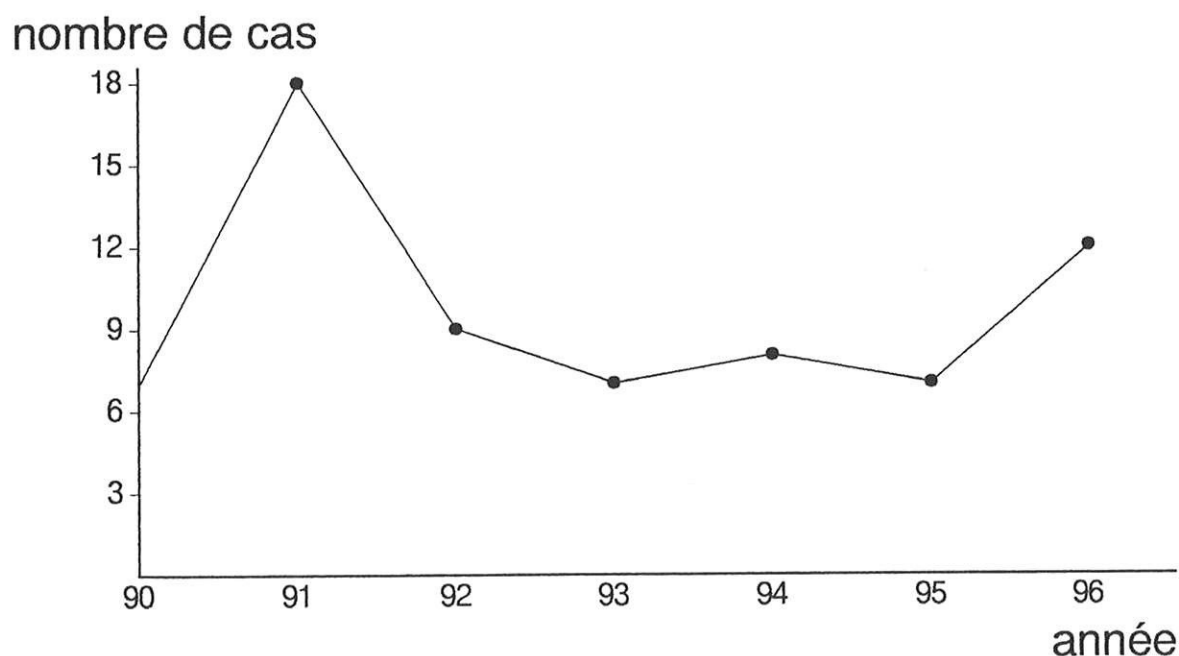
## ② EVOLUTION DES MENINGITES COMMUNAUTAIRES

L'évolution des méningites communautaires au cours des sept années d'étude est marquée par un pic de fréquence constaté en 1991, à l'origine du pic de fréquence retrouvé dans l'analyse globale des méningites purulentes, ci-dessus.

La fréquence de ces méningites communautaires est restée stable au cours des cinq dernières années, avec toutefois une augmentation modérée du nombre de cas en 1996.

La figure 4 ci-dessous illustre ces constatations.

**FIGURE 4** : Evolution des méningites communautaires de 1990 à 1996, au CHRU de Limoges.



Une étude plus détaillée des méningites communautaires, dont les résultats sont représentés dans les tableaux V et VI des pages suivantes montre que :

- le nombre de cas le plus élevé de méningites est enregistré en 1991 aussi bien chez le nouveau-né (5 cas) que chez l'adulte (13 cas),
- l'année 1992 est représentée par seulement 2 germes, dont les 7 cas de méningites purulentes déclarés lors de l'épidémie à *L. monocytogenes*.
- le pneumocoque prédomine en 90, 91, 93, 94 et 95, alors que c'est *L. monocytogenes* qui prédomine en 92 (mais contexte épidémique) et *N. meningitidis* en 96.

V: **MENINGITES COMMUNAUTAIRES DE 1990 A 1996 (âge > 1 mois)**

ANNEE : 90 91 92 93 94 95 96

PNEUMOCOQUE 3 4 2 3 3 2 2

MENINGOCOQUE 0 4 0 1 0 3 5

H. INFLUENZAE 2 2 0 2 0 0 1

L. MONOCYTOGENES 1 3 7 0 1 1 2

VI:

**MENINGITES COMMUNAUTAIRES DU NOUVEAU-NE**

ANNEE : 90 91 92 93 94 95 96

STREPTOCOQUE B 0 4 0 1 2 0 0

E. COLI K1 1 1 0 0 2 1 2

## II - RESULTATS EN FONCTION DE L'AGE

### ① REPARTITION GLOBALE

La répartition des méningites montre qu'elles touchent les adultes dans 71,3 % des cas et les enfants d'âge inférieur à 15 ans dans 28,7 % des cas, dont 10,4 % concernent le nouveau-né (< 1 mois).

#### CAS OBSERVES

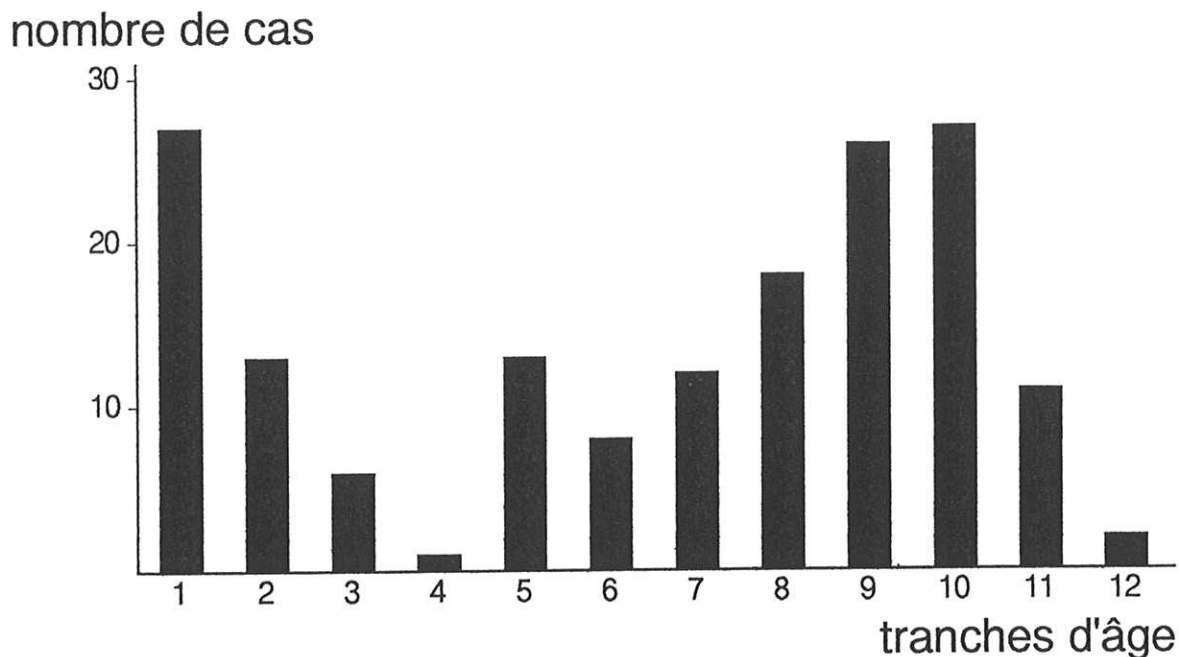
- NOUVEAU-NE < 1 MOIS	17	CAS	(10,4 %)
- ENFANT < 15 ANS	30	CAS	(18,3 %)
- ADULTE	117	CAS	(71,3 %)

L'analyse de la répartition des méningites purulentes par tranche d'âge représentée sur la figure 5 révèle la présence de 2 pics de fréquence :

- un premier pic pour la tranche d'âge < 1 an,
- un deuxième pic entre 55 et 74 ans, regroupant 2 tranches d'âge.

Par contre, les méningites sont rares pour les tranches d'âge 10-14 ans et 85-90 ans.

**FIGURE 5** : Répartition générale des méningites purulentes par tranches d'âge



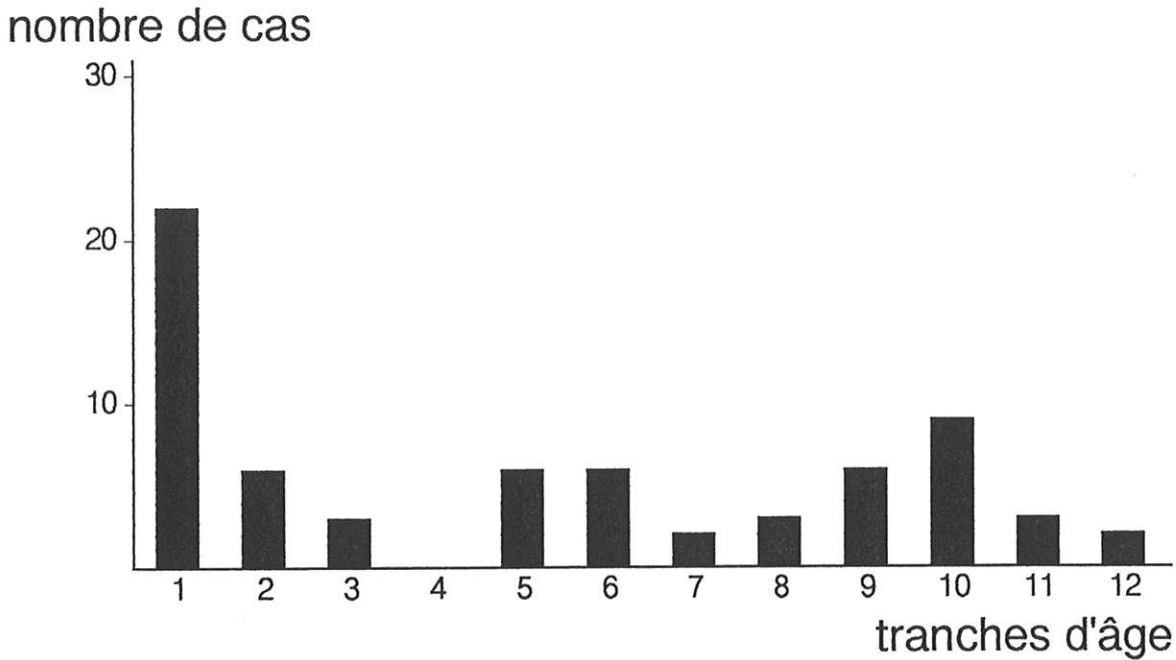
1 : < 1 an	5 : 15-24 ans	9 : 55-64 ans
2 : 1-4 ans	6 : 25-34 ans	10 : 65-74 ans
3 : 5-9 ans	7 : 35-44 ans	11 : 75-84 ans
4 : 10-14 ans	8 : 45-54 ans	12 : 85-90 ans

## ② REPARTITION DES MENINGITES COMMUNAUTAIRES

L'analyse de la répartition des méningites communautaires tout au long de la vie met en évidence un taux élevé de méningites avant 1 an suivi d'une décroissance rapide jusqu'à l'adolescence, ce qui est observé sur la répartition générale. Pour les autres tranches d'âge, la répartition est assez uniforme, avec un petit pic de fréquence dans la tranche d'âge 65-74 ans, alors que le pic de fréquence est beaucoup plus net sur la répartition générale, étendue aux 2 tranches d'âge 55-64 ans et 65-74 ans.

La figure 6 représente cette répartition par tranche d'âge.

**FIGURE 6** : Répartition des méningites communautaires par tranches d'âge



1 : < 1 an	5 : 15-24 ans	9 : 55-64 ans
2 : 1-4 ans	6 : 25-34 ans	10 : 65-74 ans
3 : 5-9 ans	7 : 35-44 ans	11 : 75-84 ans
4 : 10-14 ans	8 : 45-54 ans	12 : 85-90 ans

Une étude plus détaillée des méningites communautaires, dont les résultats sont représentés dans le tableau VII de la page suivante montre :

- qu'avant l'âge d'un an, et en dehors du nouveau-né, seuls sont retrouvés le pneumocoque et *H. influenzae b*,
- que la tranche d'âge 5-14 ans est celle où le taux de méningites communautaires est le plus bas avec seulement 3 cas déclarés,
- qu'après l'âge de 64 ans seuls sont retrouvés le pneumocoque et *L. monocytogenes*, ce dernier étant prédominant.

VI: **MENINGITES COMMUNAUTAIRES EN FONCTION DE L'AGE (> 1 mois)**

	< 1 an	1-4 ans	5-14 ans	15-64 ans	> 64 ans
<u>PNEUMOCOQUE</u>	4	1	2	8	4
MOYENNE D'AGE : 35 ANS					
<u>MENINGOCOQUE</u>	0	3	1	9	0
MOYENNE D'AGE : 21 ANS					
<u>H. INFLUENZAE b</u>	4	2	0	1	0
MOYENNE D'AGE : 4 ANS					
<u>L. MONOCYTOGENES</u>	0	0	0	5	10
MOYENNE D'AGE : 66 ANS					



## ETUDE DE CHAQUE GERME

---

### I - PLACE DU STAPHYLOCOQUE

56 cas sont comptabilisés au cours des 7 années d'étude, qui se répartissent en 45 cas chez l'adulte, 9 cas chez l'enfant et 2 cas chez le nouveau-né.

La majorité des cas proviennent de neuro-chirurgie, et sont donc d'origine nosocomiale.

Les résultats sont donnés dans le tableau V<sup>III</sup>, en différenciant *S. aureus* et *S. epidermidis*.

TABLEAU V<sup>III</sup> :

Répartition des staphylocoques coagulase + (*S. aureus*) et coagulase - (*S. epidermidis*)

	<b>S. AUREUS</b>	<b>S. EPIDERMIDIS</b>
ADULTE	24	21
ENFANT	4	5
NOUVEAU-NE	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>27</b>

La répartition des staphylocoques montre que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* ont sensiblement la même fréquence d'apparition chez l'adulte et chez l'enfant.

## II - ETUDE DES MENINGITES COMMUNAUTAIRES

### ① DEFINITION

L'étude porte sur les méningites communautaires, donc acquises en dehors de l'hôpital, et regroupant les germes suivants :

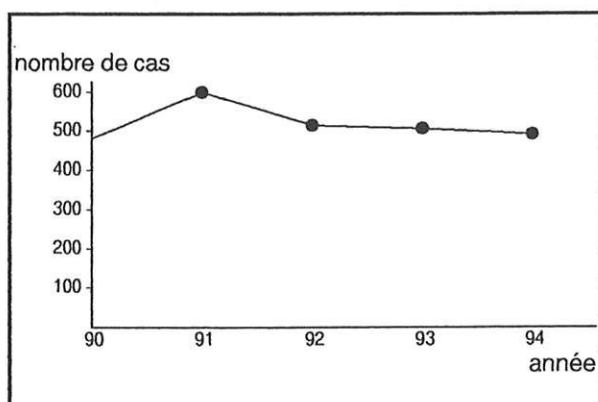
- chez le nouveau-né : *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B)  
*Escherichia coli* K1
- chez l'enfant et l'adulte : *Streptococcus pneumoniae*  
*Neisseria meningitidis*  
*Haemophilus influenzae b*  
*Listeria monocytogenes*

### ② ETUDE CHEZ L' ENFANT (> 1 MOIS) ET L' ADULTE

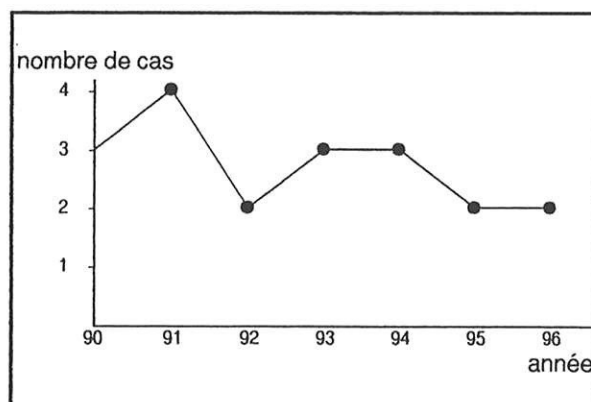
#### a) *Streptococcus pneumoniae*

- ◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1990 - 1994 (2, 34, 72)



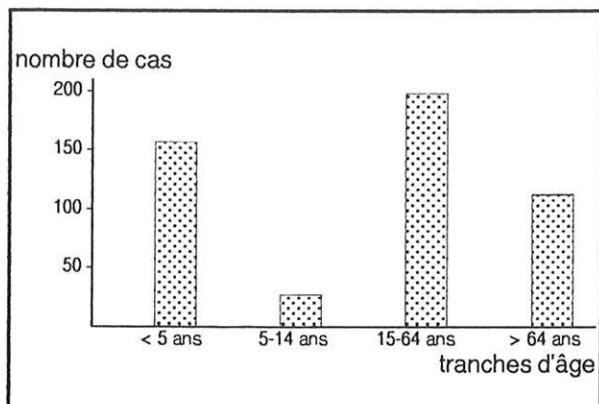
LIMOGES : 1990 - 1996



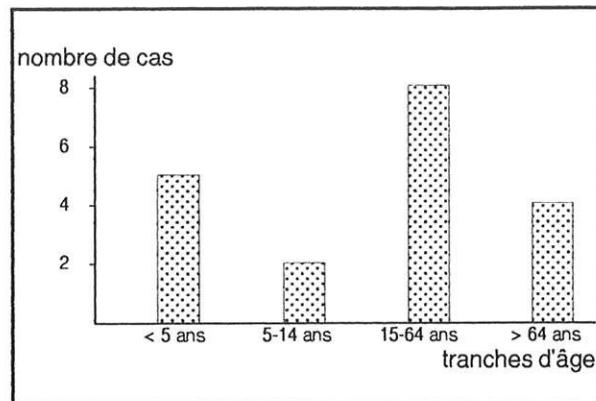
Le nombre de cas de méningites à pneumocoque varie entre 2 et 3 par an à Limoges, sauf pour l'année 1991, avec 4 cas. A noter que l'évolution est également stable en France, avec aussi un petit pic de fréquence retrouvé en 1991.

◇ REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1994 (73)



LIMOGES : 1990 - 1996



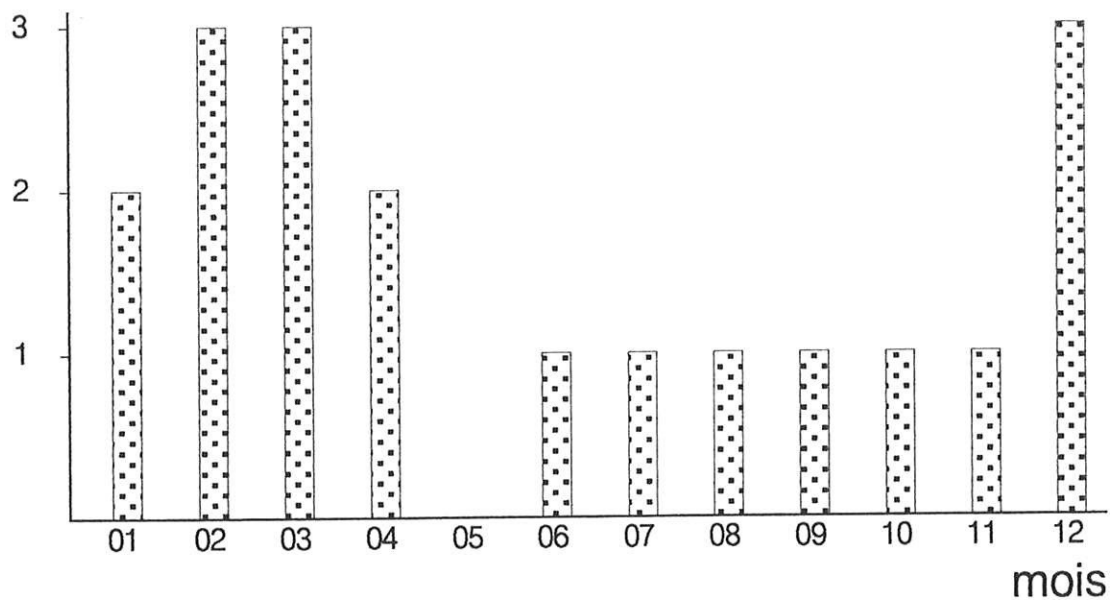
Tant au niveau national qu'à Limoges, ce germe est représenté dans toutes les tranches d'âge. Peu de cas sont observés entre 5 et 14 ans, mais les cas de méningites purulentes sont globalement rares dans cette tranche d'âge.

L'âge moyen est 35 ans, avec des extrêmes de 10 mois et 87 ans.

◇ VARIATIONS SAISONNIERES :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

VARIATIONS SAISONNIERES A PARTIR DES RESULTATS OBTENUS  
A LIMOGES SUR LA PERIODE CUMULEE 1990 - 1996

nombre de cas



Les méningites à *S. pneumoniae* sont plus fréquentes entre décembre et avril.

Au niveau national, il existe également une variation saisonnière avec une fréquence accrue entre octobre et avril, selon l'observation des cas de méningites à pneumocoque entre 1987 et 1993 (74). Il semble donc exister une prédominance hivernale.

◇ ETUDE DU SEROTYPE :TABLEAU IX :TYPAGE DES PNEUMOCOQUES

sérotipe		< 15 ans	> 15 ans
Pneumocoque	<b>2</b>	0	1
Pneumocoque	<b>3</b>	0	2
Pneumocoque	<b>7</b>	0	1
Pneumocoque	<b>9</b>	1	3
Pneumocoque	<b>10</b>	0	1
Pneumocoque	<b>14</b>	0	1
Pneumocoque	<b>15</b>	1	0
Pneumocoque	<b>19</b>	0	1
Pneumocoque	<b>23</b>	6	1
<b>TOTAL</b>		<b>8</b>	<b>11</b>

Trois sérotypes principaux (23, 9, 3) regroupent les  $\frac{2}{3}$  des cas de méningites à pneumocoque dont  $\frac{1}{3}$  est constitué par le seul sérotipe 23. Ce dernier est rencontré plus souvent chez l'enfant de moins de 15 ans.

◇ RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :  
COMPARAISON AUX DONNEES NATIONALES

La résistance des pneumocoques aux  $\beta$ -lactamines est acquise grâce aux échanges de matériel génétique qui induisent une modification des séquences nucléotidiques codant pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Ceci est à l'origine d'une diminution de l'affinité entre les PLP et les  $\beta$ -lactamines, par altération de la cible moléculaire (75, 76).

## - 1 - Evolution de la résistance à la pénicilline G

### DEFINITION DE LA SENSIBILITE DES SOUCHES DE PNEUMOCOQUE

- ↪ SI CMI < 0,1 mg/l  $\equiv$  SOUCHE SENSIBLE A LA PENICILLINE G
- ↪ SI 0,1 mg/l  $\leq$  CMI  $\leq$  1 mg/l  $\equiv$  SOUCHE INTERMEDIAIRE A LA PENICILLINE G
- ↪ SI CMI > 1 mg/l  $\equiv$  SOUCHE RESISTANTE A LA PENICILLINE G

TABLEAU X : Souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) issues du LCR, de 1990 à 1994, en France (918 souches),(77)

ANNEE	1990	1991	1992	1993	1994
<b>PSDP</b>	<b>4</b>	<b>21</b>	<b>38</b>	<b>56</b>	<b>60</b>
<b>%*</b>	<b>3,4</b>	<b>14,1</b>	<b>19,1</b>	<b>24</b>	<b>27,1</b>

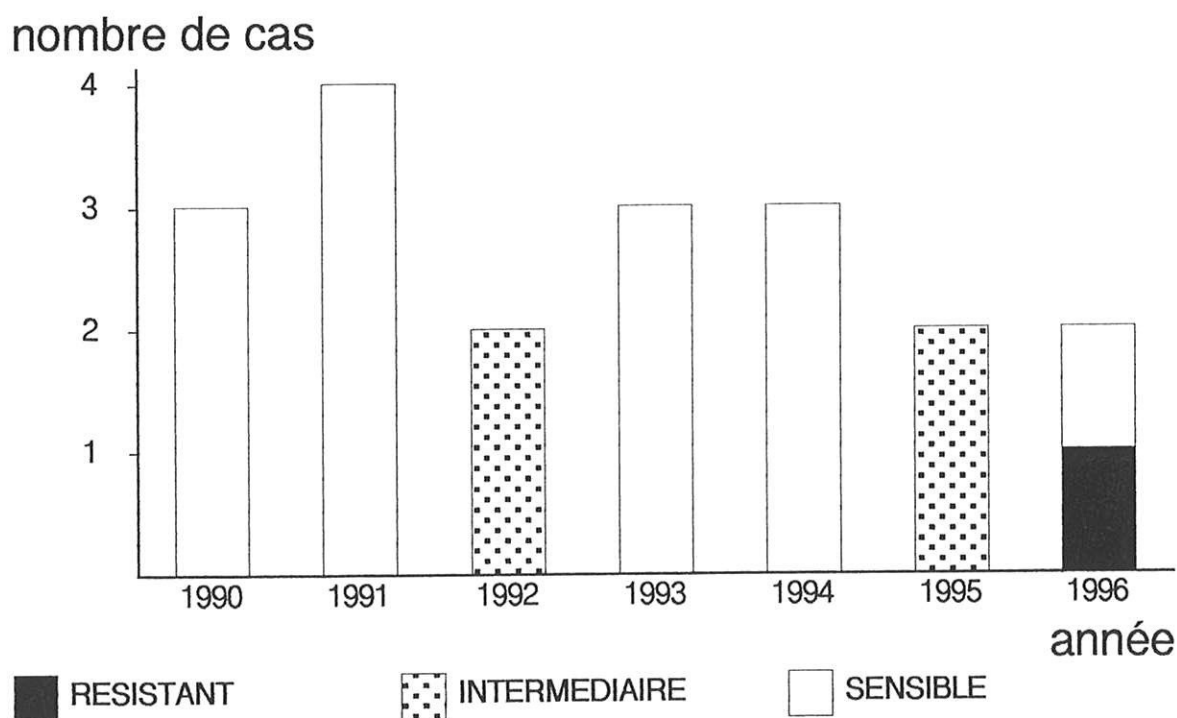
\* : Nombre de PSDP rapporté au nombre total de pneumocoques issus du LCR de la même année.

D'après les données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR en France entre 1990 et 1994 (77), 19,5 % d'entre eux sont des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), dont 49,7 %, soit un cas sur deux sont des souches à haut niveau de résistance.

Sur Limoges, de 1990 à 1996, 19 souches de pneumocoques ont été isolées à partir de méningites dont 5 cas de PSDP, soit 26,3 % de l'ensemble des souches. Parmi ces PSDP, un seul cas est de haut niveau de résistance à la pénicilline G, soit 5,3 % des cas.

On constate que le taux de PSDP à Limoges correspond à ce qui est observé au niveau national en 1993, et est un peu plus élevé que la moyenne nationale de 1987 à 1994 (18,1 %), ce qui est logique puisque les 2 périodes sont décalées et que la résistance du pneumocoque s'est accrue au fil des ans. Par contre, les souches à haut niveau de résistance sont rares sur la région, leur taux étant 10 fois moins élevé qu'au niveau national. Finalement, ces résultats semblent montrer que la résistance a progressé au cours des 2 dernières années tant quantitativement avec plus de souches résistantes, que qualitativement avec l'apparition de souches à haut niveau de résistance à la pénicilline G.

**FIGURE 7:** Résistance des *Streptococcus pneumoniae* responsables de méningites à la PENICILLINE G :  
Résultats cumulés de 1990 à 1996 à Limoges



A l'analyse de cette figure, sur les 4 cas de méningites à pneumocoque enregistrés les deux dernières années (95 et 96), on observe 3 cas de résistance à la pénicilline G (soit 75 % des cas) dont un cas à haut niveau de résistance, alors que sur les 5 années précédentes, seuls 2 cas de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G sont retrouvés.

## - 2 - Résistance au cefotaxime

Concernant maintenant la résistance aux C3G des souches isolées du LCR, d'après les critères du CA-SFM (78), 36,6 % des souches de pneumocoques sont de résistance intermédiaire (CMI entre 1 et 2 mg/l) et 1,7 % sont résistantes (CMI > 2 mg/l), selon les données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR en France pour l'année 1994 (77). Toutes ces souches sont également de sensibilité diminuée à la pénicilline G.

A Limoges, le centre de référence ne donnait pas les CMI avant 1996. Pour cette année, sur les 2 cas observés dont les CMI à la pénicilline G et au cefotaxime sont données dans le tableau ci-dessous, un seul est sensible au cefotaxime, l'autre cas étant de résistance intermédiaire.

TABLEAU XI : Résistance de *Streptococcus pneumoniae* au CEFOTAXIME :  
Résultats de l'année 1996 à Limoges

	CMI pénicilline G	CMI cefotaxime
pneumocoque sérotypé 23	1,5 mg/l	1 mg/l
pneumocoque sérotypé 3	0,016 mg/l	0,25 mg/l

Une étude menée chez l'enfant en France montre un taux de PSDP issus de LCR à 27 % pour l'année 1994, et un taux de résistance aux C3G (C3GR) à 15 % pour la même année (79). Dans cette étude, toutes les souches C3GR sont également résistantes à la pénicilline G. En outre, la quasi-totalité des souches C3GR sont observées avant l'âge de 3 ans. Le sérotypé 23 F représente quant à lui 15 % des isolats.

Dans notre cas régional présenté ci-dessous, il s'agit d'un enfant de moins de 3 ans, et la souche de pneumocoque isolée du LCR est de sérotypé 23 F, résistante à la pénicilline G, ce qui correspond aux données générales retrouvées au niveau national.



Présentation d'un cas clinique d'un enfant atteint d'une méningite purulente associée à une diminution de la sensibilité à la pénicilline G et au cefotaxime

-----  
ENFANT Adrien  
né le 02.11.1995

 **PREMIERE PONCTION LOMBAIRE LE 22.07.96 :**

**1- ASPECT**

- trouble.

**2- CYTOLOGIE**

- 3 400 éléments / mm<sup>3</sup> dont 99 % de polynucléaires neutrophiles altérés, et 1% de lymphocytes.
- 400 globules rouges / mm<sup>3</sup>.

**3- BIOCHIMIE**

- Glycorachie : nulle.
- Protéïnorachie : 1,40 g/l.

**4- EXAMEN DIRECT**

- Cocci Gram +.

**5- CULTURE**

*Streptococcus pneumoniae*.

**6- HEMOCULTURE (N° 1)**

- A l'examen direct : cocci Gram +.
- A la culture : *Streptococcus pneumoniae*.

**7- SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES**

- CMI pénicilline G : 1,5 mg/l.
- CMI cefotaxime : 1 mg/l.

## ☞ **DIAGNOSTIC :**

Méningite purulente à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G, sur otite probable.

## ☞ **TRAITEMENT :**

Cette méningite purulente a été traitée par une association d'antibiotiques, complétée par une corticothérapie à la phase initiale du traitement...

- **Rocéphine<sup>R</sup>** à la posologie de 100 mg/kg/j en 2 perfusions intra-veineuses.
- **Vancomycine<sup>R</sup>** à la posologie de 60 mg/kg/j en 4 perfusions intra-veineuses.
- **Dexaméthasone** à la posologie de 0,6 mg/kg/j en 4 injections intra-veineuses, pendant une durée de 48 heures.

## ☞ **DEUXIEME PONCTION LOMBAIRE LE 24.07.96 :**

### 1 - **ASPECT**

- trouble.

### 2 - **CYTOLOGIE**

- 2 800 éléments / mm<sup>3</sup> dont 76 % de polynucléaires neutrophiles, et 24% de lymphocytes.
- 600 globules rouges / mm<sup>3</sup>.

### 3 - **EXAMEN DIRECT**

- Absence de germes.

### 4 - **CULTURE**

- Négative en 48 heures.

### 5 - **IDENTIFICATION DE LA SOUCHE AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DU PNEUMOCOQUE**

- Sérotype 23 F.

### - 3 - Relations entre PSDP et sérotypes

Parmi les 185 souches de *S. pneumoniae* isolées en France à partir du LCR de 1989 à 1994 (77), les sérotypes les plus fréquents associés aux PSDP sont : 23 (47 %), 9 (22,6 %), 15 (8,6 %), 14 (7,6 %), 6 (7 %), et 19 (3,8 %). Les deux plus souvent rencontrés 23 et 9 représentent à eux seuls plus des 2/3 des PSDP, répartis en 68,2 % des cas chez l'adulte et 70,5 % des cas chez l'enfant.

Aussi, la valeur prédictive, par identification d'un sérotype 23 ou 9, de l'isolement d'une souche de pneumocoque résistante à la pénicilline est d'un grand intérêt. En effet, une souche isolée d'un LCR de l'enfant sera un PSDP dans 71,9 % des cas s'il s'agit d'un sérotype 23, et un PSDP dans 51,8 % des cas s'il s'agit d'un sérotype 9.

Dans notre étude sur le CHRU de Limoges, les sérotypes des PSDP sont au nombre de 3 : 23 pour 3 cas, 9 pour 1 cas, et 15 pour 1 cas. Les différents sérotypes sont présentés dans le tableau XII. On retrouve donc le sérotype 23 constituant 60 % des souches de PSDP, et le sérotype 9 constituant 20 % des souches de PSDP. Les 3 sérotypes observés à Limoges sont également les 3 plus fréquents au niveau national.

TABLEAU XII : Souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G de 1990 à 1996, à Limoges : répartition des sérotypes

SEROTYPE	DATE LCR	AGE PATIENT	CMI Pénicilline G
Pneumocoque 23	1996	8 mois	1,5 mg/l
Pneumocoque 23	1992	2 ans	0,5 mg/l
Pneumocoque 15	1995	7 ans	0,125 mg/l
Pneumocoque 9	1995	34 ans	1 mg/l
Pneumocoque 23	1992	57 ans	1 mg/l

Dès que le diagnostic de méningite à pneumocoque est posé, il est important de savoir dans les délais les plus courts si une souche de PSDP est en cause, afin de se placer dans les meilleures conditions pour obtenir une stérilisation rapide du LCR par un traitement adapté.

Dès réception du LCR, avec un inoculum bactérien suffisant, le diagnostic de présomption de méningite à pneumocoque peut être porté par la lecture du Gram. Dans ce cas, la présence du polysaccharide pneumococcique au niveau de la capsule des cellules bactériennes ou dans le LCR doit permettre, dans un certain nombre de cas, de caractériser rapidement le sérotype en cause dans le même temps (par réalisation d'une contre-immunoelectrophorèse ou utilisation de réactifs latex), ce qui représente un intérêt tout particulier en cas de sérotype 23 ou 9 compte tenu de la fréquence des PSDP associés à ces 2 sérotypes (dépassant  $\frac{2}{3}$  des cas tous deux réunis).

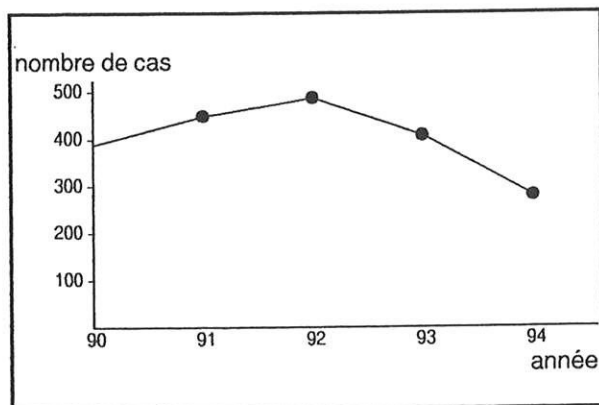
En pratique courante, il faudrait disposer d'un réactif latex sensibilisé par les anticorps spécifiques regroupant les sérotypes les plus fréquemment porteurs de la résistance à la pénicilline, ce qui constituerait un moyen indirect de prévoir ce type de résistance avec une forte probabilité, et ceci avant même le résultat de l'antibiogramme (77).

L'évolution se fait en effet vers des hauts niveaux de résistance survenant parallèlement à une augmentation d'incidence des PSDP, ce qui en renforce l'intérêt.

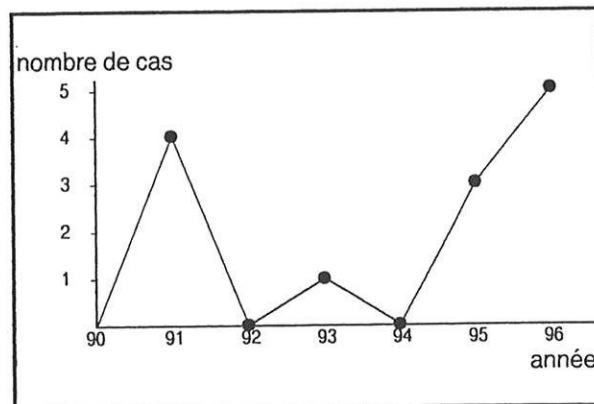
## b) *Neisseria meningitidis*

### ◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 : ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1990 - 1994 (2, 34, 72)



LIMOGES : 1990 - 1996



Le nombre de cas de méningites à méningocoque observés en France est en baisse depuis 1992 avec une diminution de 43 % sur 2 ans.

A Limoges, 1 seul cas est retrouvé de 1992 à 1994 alors que 8 cas de méningites à méningocoque sont observés sur les 2 dernières années (1995 et 1996), ce qui semble aller en sens inverse de la progression nationale. Ces cas sont en outre relativement dispersés pour chacune des 2 années, ce qui n'est donc pas en faveur d'une origine épidémique.

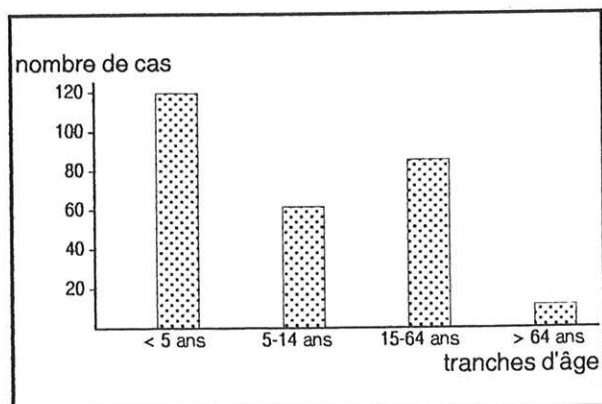
En ce qui concerne la répartition des sérogroupes, à Limoges, le groupe B est prédominant avec 69 % des cas. Aucun cas de groupe C n'est observé depuis 1993, ce groupe C (inclus dans le vaccin) est présent dans 23 % des cas de méningites à méningocoque sur la période 1990-1996. Par ailleurs, il n'existe aucun cas de méningite de groupe A.

Au niveau national, sur la période 1991-1994, la répartition des 3 principaux sérogroupes est la suivante : groupe B : 64 %, groupe C : 35 %, groupe A : 1%.

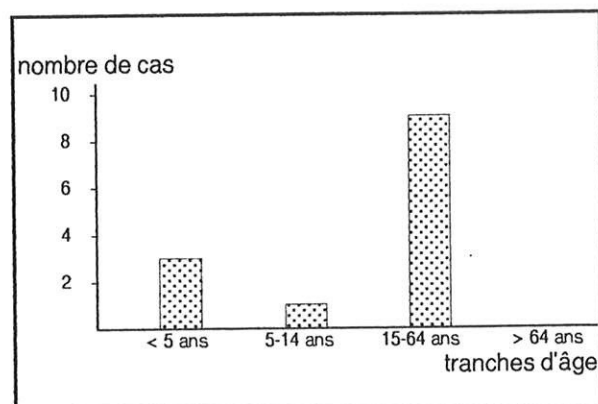
La répartition de ces sérogroupes est donc sensiblement la même en France et à Limoges. Il apparaît surtout que pas plus d'un tiers des cas pourrait bénéficier d'une prévention efficace par le vaccin actuel, qui ne protège que contre les groupes A et C.

◇ REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1994 (73)



LIMOGES : 1990 - 1996



Au niveau national, il est présent aux 3 tranches d'âge < 5 ans, 5-14 ans et 15-64 ans, alors qu'il est presque absent après 64 ans.

A Limoges, aucun cas n'est retrouvé après 64 ans, ce qui va dans le même sens que la tendance nationale. Par contre, peu de cas sont observés avant 15 ans (4/13), contrairement au niveau national.

En particulier, chez les enfants < 5 ans, on observe pratiquement autant de cas de méningites à méningocoque et à *H. influenzae b* au niveau national, alors qu' *H. influenzae b* prédomine par rapport au méningocoque à Limoges. En outre, aucun cas n'est retrouvé avant 1 an.

Dans la tranche d'âge 15-64 ans, le méningocoque prédomine à Limoges alors que le pneumocoque prédomine au niveau national.

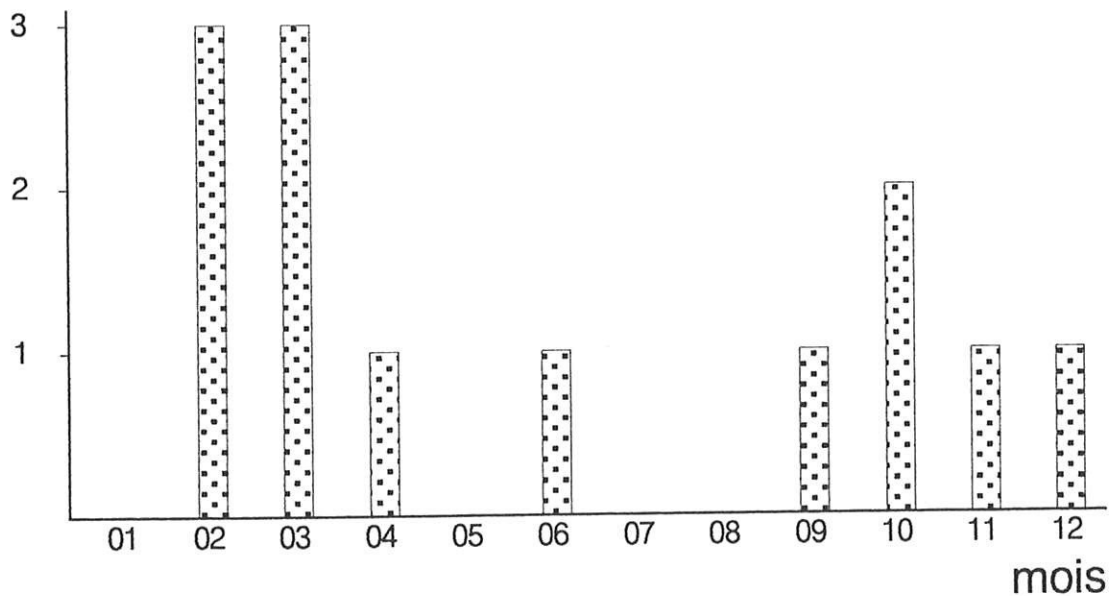
Les méningites à méningocoque sont donc plus fréquentes après 15 ans à Limoges, et avant 15 ans au niveau national.

◇ VARIATIONS SAISONNIERES :

ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

VARIATIONS SAISONNIERES A PARTIR DES RESULTATS OBTENUS  
A LIMOGES SUR LA PERIODE CUMULEE 1990 - 1996

nombre de cas



Les méningites à *N. meningitidis* s'étendent principalement d'octobre à mars.

Au niveau national, il existe également une recrudescence des cas entre octobre et mars, selon l'observation des cas de méningites à méningocoque entre 1987 et 1993 (74). Il semble donc également exister une prédominance hivernale.

◇ ETUDE DU SEROTYPE :TABLEAU XIII :

## TYPAGE DU MENINGOCOQUE

sérogroupe observé	nombre de cas
A	0
B	9
C	3
Y	1

Comme le montre le tableau ci-dessus, le sérogroupe B est à l'origine de plus de  $\frac{2}{3}$  des cas de méningites à méningocoque, suivi du sérogroupe C (environ  $\frac{1}{4}$  des cas). Par contre, aucun cas de sérogroupe A (groupe épidémiogène) n'est présent au cours de la période d'étude.

◇ RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :  
COMPARAISON AUX DONNEES NATIONALES

La surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques utilisés en clinique a permis de mettre en évidence, grâce à l'étude des CMI, l'émergence de souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G, en particulier pour les sérogroupe B et C, fortement représentés en France.

Le tableau de la page suivante donne la répartition des souches résistantes en fonction du sérogroupe.

**TABLEAU XIV** : Isolement en France, de souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline G, au cours des méningites purulentes, de 1991 à 1995 (80)

SEROGROUPE	NOMBRE DE SOUCHES RESISTANTES	% DE SOUCHES RESISTANTES *
B	8	73
C	3	27
A	0	0

\* : proportion de souches résistantes pour chaque sérotype rapporté au nombre total de souches résistantes.

Toutes ces souches sont de sensibilité relativement diminuée à la pénicilline G ( $0,12 \leq \text{CMI} < 1 \text{ mg/l}$ ); aucune souche résistante ( $\text{CMI} > 1 \text{ mg/l}$ ) n'a été isolée.

Le mécanisme moléculaire responsable de la diminution d'activité de la pénicilline G est analogue à celui décrit pour les pneumocoques, et met en jeu les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) dont l'affinité est réduite (81).

Dans notre étude à Limoges, 2 cas en 1996 sont de sensibilité diminuée à la pénicilline G avec une CMI de 0,125 mg/l enregistrée pour ces 2 cas. Il s'agit à chaque fois d'un méningocoque du groupe B, ce qui représente 40 % des souches de même sérotype observées en 1996.

Par contre, toutes les souches isolées, y compris ces 2 cas de sensibilité diminuée à la pénicilline G, sont sensibles à l'amoxicilline et au cefotaxime.

L'émergence de souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline G est constatée en France depuis 1992, et à Limoges depuis 1996. Cette résistance reste modérée et concerne le plus souvent le sérotype B.

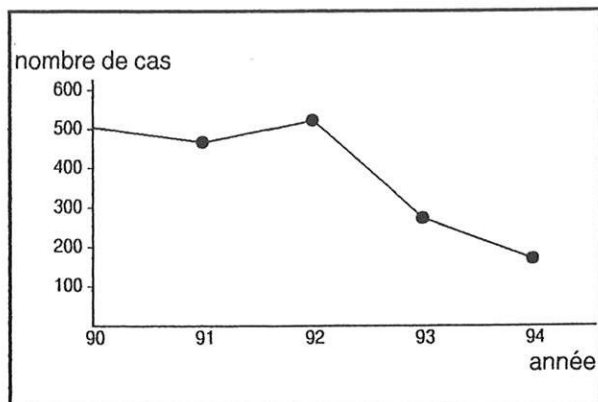
A partir de ces constatations, la chimioprophylaxie et surtout la vaccination préventive lorsqu'il s'agit d'un sérotype A ou C devrait aider à prévenir l'extension de ce type de souches.



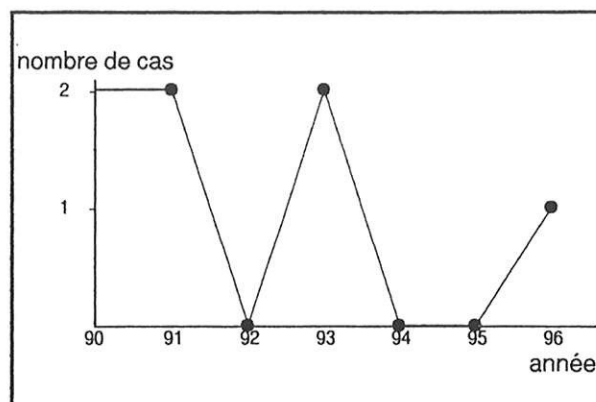
## c) *Haemophilus influenzae b*

- ◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1990 - 1994 (2, 34, 72)



LIMOGES : 1990 - 1996



Le nombre de cas de méningites à *Haemophilus influenzae b* a diminué considérablement depuis l'introduction du vaccin en 1992, avec une baisse de 67,5 % en France, alors que l'épidémiologie est restée stable sur les 3 années précédentes, avec une moyenne de 500 cas par an.

Le nombre de méningites reste inférieur ou égal à 2 cas par an à Limoges. Sur les 3 dernières années (94-95-96), 1 seul cas de méningite à *Haemophilus influenzae b* s'est déclaré, ce qui semble confirmer localement la baisse significative observée à l'échelle nationale.

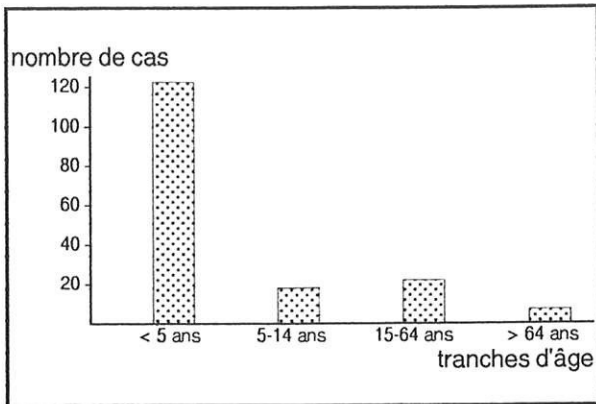
A noter que tous les cas rencontrés à Limoges de 1990 à 1996 sont dus au sérotype b.

Les sérotypes des souches isolées de méningites, tous âges confondus sur la période 1985 - 1994, en France se répartissent de la façon suivante (données du Centre National de Référence pour *H. influenzae*, 740 souches) : sérotype b : 92,3 %, sérotype f : 0,8 %, sérotype a : 0,13 %, non-typable : 6,75 %.

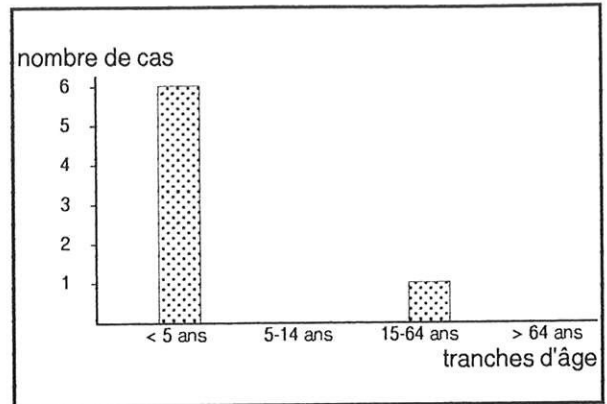
Le vaccin dirigé contre *H. influenzae b* couvre donc toutes les souches actuelles responsables de méningites à Limoges, et 92 % des souches au niveau national. Toutefois, avec la diminution des cas de méningites dus aux souches de type b, on peut s'interroger sur le rôle que pourraient jouer dans l'avenir des souches appartenant aux autres types capsulaires ou non-typables.

◇ REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1994 (73)



LIMOGES : 1990 - 1996



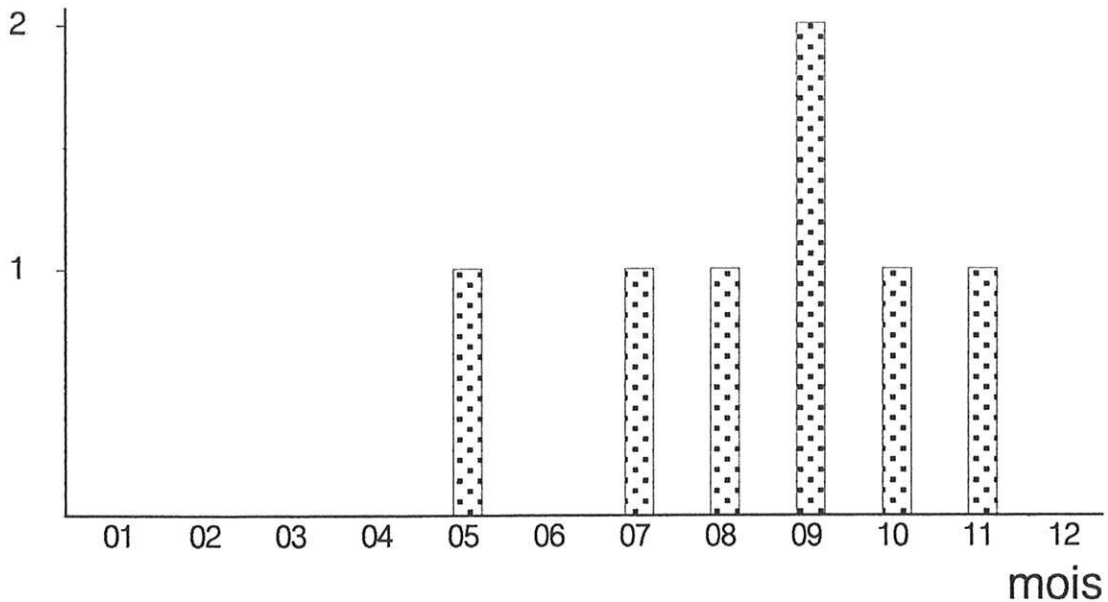
Au niveau national, il est surtout rencontré avant 5 ans, avec 72 % des cas de méningites purulentes.

Cette prédominance est également retrouvée à Limoges puisque 6 cas sur 7 sont retrouvés dans cette tranche d'âge, dont 4 cas chez le nourrisson. A noter que les méningites à *H. influenzae b* représentent peu de cas à Limoges.

◇ VARIATIONS SAISONNIERES :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

VARIATIONS SAISONNIERES A PARTIR DES RESULTATS OBTENUS  
 A LIMOGES SUR LA PERIODE CUMULEE 1990 - 1996

nombre de cas



Les méningites à *H. influenzae b* s'étendent de mai à novembre.

Au niveau national, selon l'observation des cas de méningites à *H. influenzae b* entre 1987 et 1993, la variation saisonnière est inverse à celle de Limoges, avec moins de cas l'été (74). Toutefois, la fluctuation saisonnière observée en France est moins marquée que pour les autres germes.

En outre, la répartition différente des cas de méningites constatée à Limoges peut s'expliquer par le faible nombre de cas globalement.

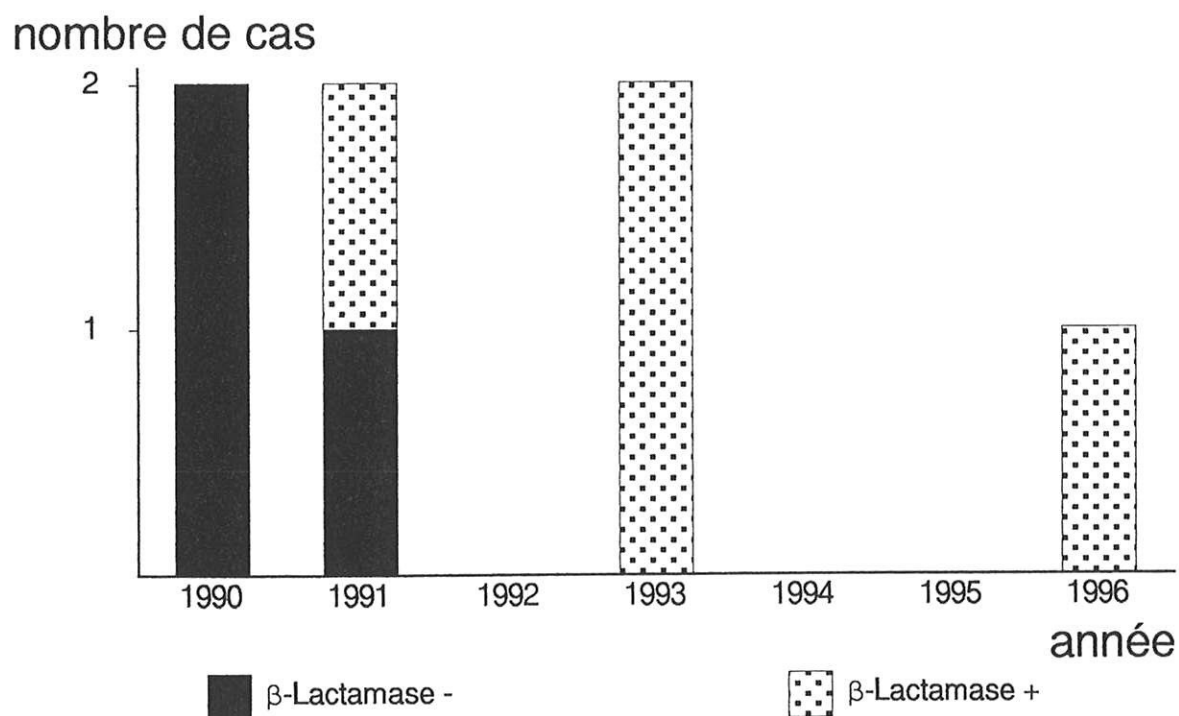
◇ RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :  
COMPARAISON AUX DONNEES NATIONALES

La résistance d'*Haemophilus influenzae* provient d'échanges de matériel génétique (par conjugaison) à l'origine de la production d'une  $\beta$ -lactamase plasmidique impliquée dans l'inactivation enzymatique des  $\beta$ -lactamines.

D'après les données recueillies par le Centre National de Référence d'*H. influenzae*, la production de  $\beta$ -lactamase concerne près de 50 % des souches isolées de LCR (82).

Dans notre étude, 4 souches sur 7 soit 57 % des cas sont sécrétrices de  $\beta$ -lactamase, ce qui correspond sensiblement à ce qui est observé au niveau national. La figure suivante représente la répartition des souches d'*H. influenzae b* à Limoges de 1990 à 1996, par année, en différenciant les souches  $\beta$ -lactamase + et les souches  $\beta$ -lactamase -.

**FIGURE 8** : Répartition des souches d'*Haemophilus influenzae b* productrices de  $\beta$ -lactamase, à Limoges de 1990 à 1996.

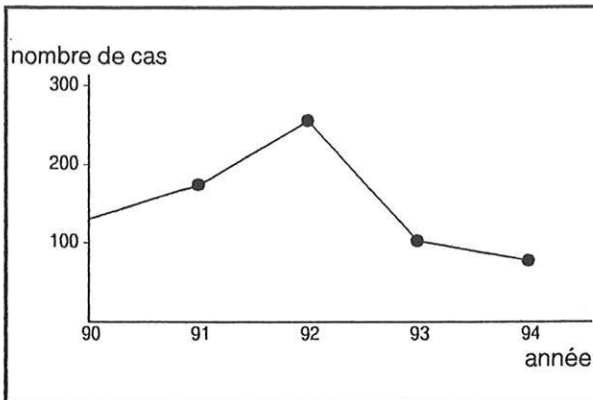


Malgré le faible nombre de cas de méningites à *H. influenzae b* au cours de la période 1990-1996, il semble que l'évolution soit marquée par la prédominance croissante des souches  $\beta$ -lactamase +, au dépend des souches  $\beta$ -lactamase -.

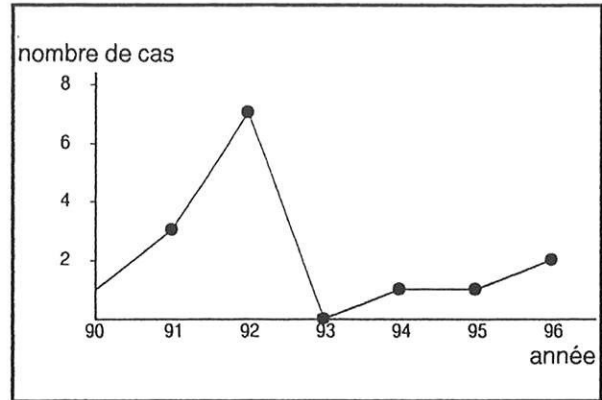
## d) *Listeria monocytogenes*

- ◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1990 - 1994 (2, 34, 72)



LIMOGES : 1990 - 1996

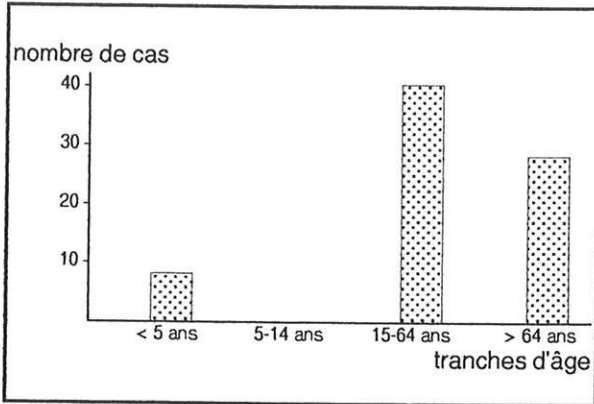


Il apparaît sur les deux figures ci-dessus un pic de fréquence en 1992, avec 254 cas de méningites en France et 7 cas de méningites à Limoges. Cette nette recrudescence des cas de méningites est due à une épidémie qui s'est étendue de mars à décembre, causée par une souche unique de *Listeria monocytogenes* (sérotype 4b), (83). Au total, 279 cas de listériose incluant les cas de méningites dus à cette souche épidémique ont été identifiés en France dont 10 cas en Limousin, ce qui représente une incidence régionale de 13,83 cas par million d'habitants.

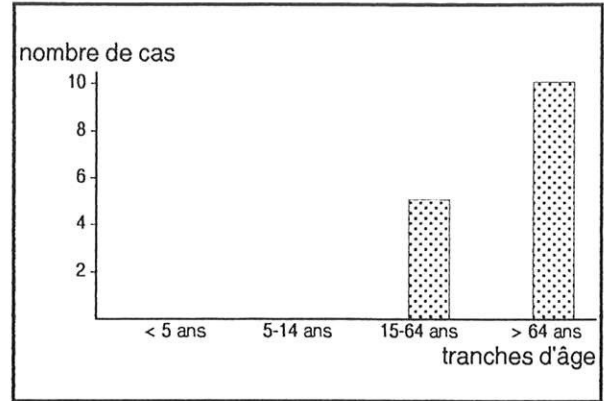
Depuis 1993, le nombre de méningites reste inférieur ou égal à 2 cas par an à Limoges, et n'excède pas 100 cas annuels en France.

◇ REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

FRANCE : 1994 (73)



LIMOGES : 1990 - 1996



Au niveau national, ce germe prédomine aux tranches d'âge 15-64 ans et > 64 ans; les cas observés avant 5 ans sont essentiellement d'origine néonatale et ne représentent que 11 % des cas.

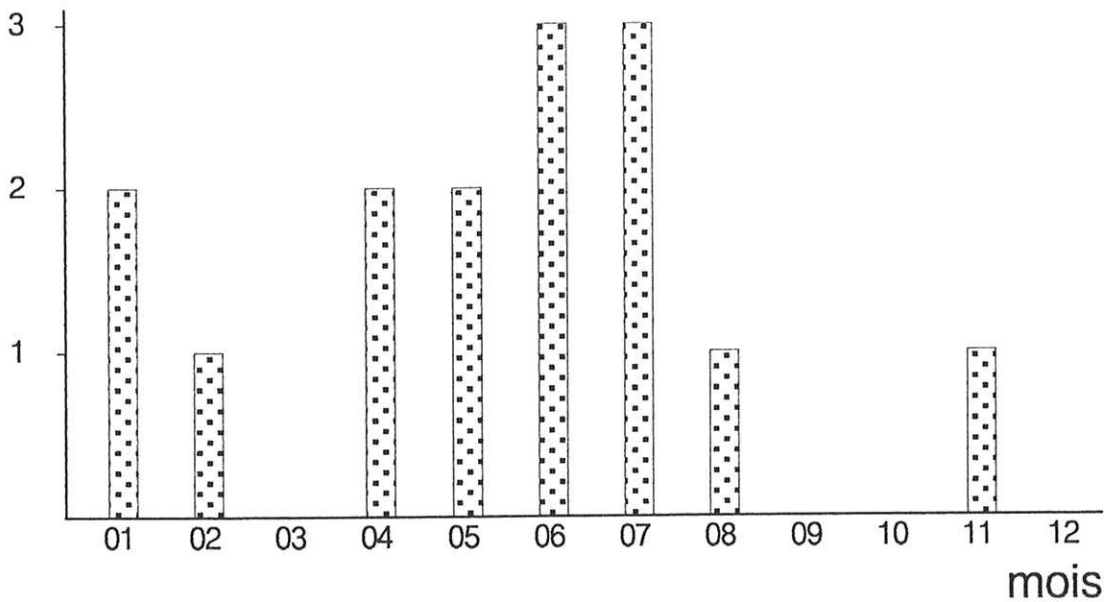
A Limoges, tous les cas enregistrés sont survenus après l'âge de 15 ans, dont les 2/3 au delà de 64 ans. Dans cette tranche d'âge, ce germe prédomine alors qu'au niveau national, c'est le pneumocoque qui est prédominant. De même, dans la tranche d'âge 15-64 ans, *L. monocytogenes* représente plus de la moitié des cas à Limoges en comparaison avec le pneumocoque.

Cela peut s'expliquer par une population particulièrement âgée dans la région, cette tranche d'âge étant celle où l'incidence de la listériose est habituellement élevée. En outre, la consommation de lait, de fromages non pasteurisés ou encore de charcuteries constituant un facteur de risque de listériose en cas de contamination, il est possible de supposer que ces produits soient davantage consommés dans notre région.

◇ VARIATIONS SAISONNIERES :  
ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

VARIATIONS SAISONNIERES A PARTIR DES RESULTATS OBTENUS  
 A LIMOGES SUR LA PERIODE CUMULEE 1990 - 1996

nombre de cas



Les méningites à *L. monocytogenes* prédominent entre avril et août.

Au niveau national, il existe également une variation saisonnière avec une fréquence accrue des cas de mars à août, ceci étant également vérifié en période épidémique (1992), selon l'observation des cas de méningites à *L. monocytogenes* entre 1987 et 1993 (74).

Il semble donc exister une prédominance estivale, à l'inverse des variations observées avec les autres germes.

◇ ETUDE DU SEROTYPE :

Le tableau suivant représente la répartition des méningites à *L. monocytogenes* en fonction des sérotypes, à Limoges, de 1990 à 1996.

TABLEAU XV :TYPAGE DE *LISTERIA MONOCYTOGENES*

sérotipe observé	nombre de cas
4 b	8
1/2 a	3
1/2 b	2
non typable	1
non déterminé	1

Le sérotipe 4b représente à lui seul plus de la moitié des cas de méningites à *Listeria monocytogenes*.

② **ETUDE CHEZ LE NOUVEAU-NE****a) *Streptococcus agalactiae***◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 :ETUDE COMPARATIVE AU NIVEAU NATIONAL

Dans notre étude, 7 cas de méningites à streptocoque B ont été enregistrés, regroupés sur 3 années : 91, 93 et 94. Le tableau XVI donne les résultats détaillés ainsi que ceux obtenus par le réseau EPIBAC en France.



TABLEAU XVI : Méningites à *Streptococcus agalactiae* : résultats du réseau EPIBAC en France (84) et résultats comparés à Limoges

ANNEE	90	91	92	93	94	95	96
FRANCE	24	60	36	46	-	-	-
LIMOGES	0	4	0	1	2	0	0

Bien que le faible nombre de cas enregistrés à Limoges et l'absence de données nationales pour les 3 dernières années rendent difficile l'interprétation, on constate un nombre plus important de cas de méningites en 1991, tant au niveau national qu'à Limoges.

### **b) *Escherichia coli* K1**

#### ◇ REPARTITION DE 1990 A 1996 :

Dans notre étude, 7 cas de méningites à *E. coli* K1 ont été enregistrés, répartis uniformément, avec 1 à 2 cas par an, sauf pour les 2 années consécutives 92 et 93 où aucun cas n'a été enregistré.

Toutes les bactéries responsables de ces cas de méningites chez le nourrisson sont entourées d'une capsule, caractérisée par l'antigène K1. Ce polysaccharide capsulaire est chargé négativement et s'oppose aux interactions avec les cellules phagocytaires et à l'activation du complément par la voie alterne, qui se fait normalement par les éléments masqués de la capsule. De plus, le polysaccharide peut réaliser un véritable camouflage immunologique de la bactérie car il possède des déterminants antigéniques retrouvés à la surface des cellules eucaryotes.

# CONCLUSION



Face à la résistance croissante des germes aux antibiotiques en particulier les  $\beta$ -lactamines, rencontrée lors du traitement des méningites purulentes, la mise au point de nouveaux vaccins constitue une voie de recherche importante. C'est l'objet de la "vaccinologie", terme forgé par J. Salk en 1977 qui désigne la science des vaccins selon une démarche réaliste, conforme à l'idée que la science et ses applications ne font qu'un, mais en donnant à cette phrase de Pasteur le sens inédit, ultrapasteurien, de contribution de toutes les disciplines à un circuit parfait allant du laboratoire au terrain. En résumé, c'est la science des vaccins « from bench to bush » ( « de la paille à la brousse »), (85).

⇒ Vers un vaccin unique contre *Neisseria meningitidis* de sérotype A, B, C...

Contre le sérotype A et C, la recherche actuelle s'oriente vers la conjugaison des polysaccharides capsulaires avec une protéine immunogène, permettant d'induire une réponse T dépendante, seule capable d'engendrer une immunité précoce, dès les premières semaines de vie.

Contre le sérotype B, la recherche actuelle s'oriente vers l'utilisation de protéines de membrane externe comme antigène, mais qui soulève le problème de la variabilité antigénique existant d'une souche à l'autre, voire à l'intérieur d'une même souche.

Le vaccin idéal pourrait être composé seulement des domaines fonctionnels de plusieurs protéines différentes, rassemblés en une protéine chimérique, qui serait sans doute efficace contre l'ensemble des sérotypes du méningocoque (86).

⇒ Vers un vaccin conjugué contre *Streptococcus pneumoniae*...

De la même façon, la conjugaison d'un polysaccharide à une protéine porteuse permettrait d'être efficace chez l'enfant de moins de 2 ans. Toutefois, avec le vaccin actuel comportant 23 valences, celle-ci ne peut être réalisée pour des raisons techniques. En prenant en compte l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque dans le monde, deux formules de vaccins heptavalents sont proposées actuellement, l'une pour les pays développés (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F : formule A), l'autre pour les pays en développement (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F : formule B). Deux formules nonavalentes, A+B (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) et Global 9 (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) utilisables dans les pays développés et en développement, permettraient d'obtenir une meilleure couverture (87).

Ainsi, la mise sur le marché de vaccins utilisables à tous les âges, et actifs sur les principales souches bactériennes responsables des méningites purulentes, devrait permettre d'espérer une diminution significative, voire peut être un jour une éradication des méningites purulentes dues à ces germes. Dans l'attente, l'usage rationnel des antibiotiques est requis, étayé par des études épidémiologiques larges et approfondies.

# BIBLIOGRAPHIE



- 1 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Données épidémiologiques : Incidence des méningites bactériennes.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 3 : 37 - 39.
- 2 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Données épidémiologiques : Surveillance en France.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 3 : 43 - 47.
- 3 - FAUCHERE J.L. en collaboration avec SIMONET M.  
Le liquide céphalorachidien.  
*in* Bactéριο-Fiches.  
Collection Ellipses, 1ère édition, Paris, 1990, 7 : 80 - 82.
- 4 - GEHANNO P., LOUNDON N., BARRY B., GARABEDIAN N.  
Méningites et porte d'entrée O.R.L.  
Les méningites purulentes communautaires.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1044 - 1048.
- 5 - STAHL J.P., GESLIN P., BRION J.P., STRUILLOU L., RAFFI F., PATEY O., FAUCONNIER J., et le groupe de travail sur les méningites à pneumocoque.  
Facteurs pronostiques et complications des méningites à pneumocoques.  
Les méningites purulentes communautaires.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 988 - 994.
- 6 - MARTIN C., THOMACHOT L., ALBANESE J.  
Infections cérébro-méningées iatrogéniques et traumatiques.  
La revue du praticien, Paris, 1994, 44 : 2207 - 2212.
- 7 - NASSIF X.  
Physiopathologie des méningites purulentes.  
Les méningites purulentes communautaires.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1016 - 1021.

- 8- HOEN B.  
Physiopathologie.  
Les méningites bactériennes.  
Les dossiers du praticien n° 320.  
Impact médecin hebdo du 26 avril 1996 : V II - V III.
- 9- ANGLARET X., MORTIER E.  
Méningites infectieuses.  
in Maladies infectieuses.  
Collection MED-LINE, Editions ESTEM, Paris, 1994 : 1 - 11.
- 10- STAHL J.P., MEUSNIER T.  
Critères cliniques.  
Méningites purulentes de l'adulte.  
Impact Internat, 1995, N 130 : 262.
- 11- LE TULZO Y., BOUGET J., THOMAS R.  
Méningites bactériennes communautaires de l'adulte et du vieillard : Diagnostic positif.  
La revue du praticien, Paris, 1994, 44 : 2165 - 2167.
- 12- DENIS F., PLOY M.C., MARTIN C.  
Apport des données microbiologiques dans le diagnostic étiologique bactérien des méningites purulentes.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1060 - 1067.
- 13- GENDREL D.  
Apport des données biochimiques dans le diagnostic des méningites purulentes communautaires.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1068 - 1072.
- 14- HUSSON M.O., IZARD D., SEYNAVE J.L., LECLERC H.  
Diagnostic rapide des méningites purulentes.  
Annales de Biologie Clinique, 1993, 41 : 427 - 433.
- 15- KRISTIANSEN B.E., ASK E., JENKINS A., FERMER C., RADSTROM P., SKOLD O.  
Rapid diagnosis of meningococcal meningitis by polymerase chain reaction.  
Lancet, 1991, 337 : 1568 - 1569.
- 16- GIORGINI D., NASSIF X., TAHA M.K.  
Caractérisation épidémiologique rapide de *Neisseria meningitidis* par réaction de polymérisation en chaîne à partir des prélèvements biologiques.  
La Presse Médicale, 1997, 26 : 1516 - 1519.

- 17 - NOUHAUD S.  
Interêt de la recherche d'antigènes solubles dans le liquide céphalo-rachidien.  
A propos de 31 cas de méningites purulentes de l'enfant.  
Thèse, Université de Limoges, spécialité Médecine.  
Limoges, 1985, N° 44.
- 18 - QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M.  
Factors Influencing Bactericidal Activity in cerebrospinal Fluid.  
Treatment of bacterial meningitis.  
New England Journal of Medicine, 1997, 336 : 709.
- 19 - BERGOGNE - BEREZIN E.  
Méningites bactériennes : diffusion intra-rachidienne des antibiotiques.  
Applications thérapeutiques de la pharmacocinétique tissulaire des antibiotiques.  
La Presse médicale, 1996, 25 : 412 - 413.
- 20 - MODAI J.  
Pénétration des antibiotiques dans le LCR chez l'homme.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1032 - 1043.
- 21 - FLANDROIS J.P.  
La notion de sensibilité, Méthodes d'étude *in vitro*.  
*in* Bactériologie Médicale.  
Collection AZAY, Lyon, 1997, 4 : 85 / 5 : 89 - 92.
- 22 - FLANDROIS J.P.  
Les effets des antibiotiques sur la croissance des bactéries.  
*in* Bactériologie Médicale.  
Collection AZAY, Lyon, 1997, 2 : 73 - 76.
- 23 - FLAMENT-SAILLOUR M., PERRONNE C.  
Traitement.  
Les méningites bactériennes.  
Les dossiers du praticien n° 320.  
Impact médecin hebdo du 26 avril 1996 : IX - XIII.
- 24 - PILLY E.  
Antibiothérapie d'urgence au domicile en présence de lésions purpuriques.  
*in* Maladies Infectieuses.  
par l' APPIT, 15<sup>ème</sup> édition, Montmorency, 1996 : 228.
- 25 - RAGNAUD J.M.  
Quelle antibiothérapie de première intention devant une méningite purulente sans germe à l'examen direct ?  
Les méningites purulentes communautaires.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 953 - 957.



- 26 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Antibiothérapie d'attaque.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 5 : 62 - 64.
- 27 - QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M.  
Empirical selection of antibiotic.  
Treatment of bacterial meningitis.  
New England Journal of Medicine, 1997, 336 : 710.
- 28 - LAHBABI M.S., BENOMAR S., BOUSKRAOUI M., ADNANE F., SQALLI M., BENBACHIR M.  
Méningites purulentes néonatales.  
Etude analytique de 94 observations à Casablanca.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1997, 27 : 88 - 92.
- 29 - LENOIR G., SORIN M., SILLY-GAILLEZ C., CHERON G.  
Intérêt des aminosides dans le traitement des méningites purulentes.  
Traitement des méningites purulentes chez l'enfant.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1086 - 1093.
- 30 - RAGNAUD J.M.  
Estimation de la proportion de cas de méningite purulente à examen direct négatif selon l'agent étiologique.  
Les méningites purulentes communautaires.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 956.
- 31 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Données épidémiologiques : Létalité.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 3 : 39.
- 32 - RAGNAUD J.M. et les membres du jury de la 9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Quelle antibiothérapie de première et de deuxième intention devant une méningite à pneumocoque ?  
Texte court du consensus.  
Les méningites purulentes communautaires.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 947.
- 33 - BARAFF. et coll.  
Fréquence des séquelles de méningites dans les pays industrialisés, selon l'agent pathogène en cause.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 3 : 40.

- 34 - BEYTOUT J., GOURDON F., MONGHAL M., LAURICHESSE H., REY M.  
Résistance aux antibiotiques.  
Données épidémiologiques sur les méningites purulentes de l'adulte et de l'enfant.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 974 - 984.
- 35 - WOLFF M.  
Traitement antibiotique des méningites purulentes de l'adulte.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1094 - 1101.
- 36 - RAYMOND J., BINGEN E., BRAHIMI N., BERGERET M., DOIT C., BADOUAL J.,  
GENDREL D.  
Méningite à pneumocoque résistant à la pénicilline et transmission nosocomiale en  
milieu hospitalier pédiatrique confirmé par analyse génomique.  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3 : 1239 - 1242.
- 37 - RAGNAUD J.M.  
Quelle antibiothérapie de première et de deuxième intention devant une méningite à  
pneumocoque ?  
Les méningites purulentes communautaires.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 958 - 961.
- 38 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N.,  
LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Antibiothérapie après identification du germe.  
*in* Méningites à *Streptococcus pneumoniae*.  
Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 5 : 64 - 68.
- 39 - BINGEN E., DOIT C.  
Arguments microbiologiques pour le choix du traitement optimal des méningites à  
pneumocoques résistant à la pénicilline.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1102 - 1110.
- 40 - VILADRICH P.F., CABELLOS C., PALLARES R., TUBAU F.,  
MARTINEZ-LACASA J., LINARES J., GUDIOL F.  
High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus*  
*pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins.  
Antimicrobial Agents Chemotherapy, 1996, 40 : 218 - 220.
- 41 - OLIVIER C.  
Traitement des méningites purulentes à pneumocoque de l'enfant.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1073 - 1085.

- 42 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G., SPICQ C., ABERRANE S.  
Etude de 64 méningites de l'enfant à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline.  
Réseau national de surveillance des infections pneumococciques (1987-1994).  
Médecine Maladies Infectieuses, 1994, 24 spécial : 986 - 997.
- 43 - BOURRILLON A.  
Méningites purulentes à pneumocoque : Stratégies thérapeutiques.  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3 (suppl. 1) : 105 s - 107 s.
- 44 - BEGUE P.  
Quelles associations d'antibiotiques pour les méningites à pneumocoques de l'enfant en 1996 ?  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3 : 411 - 413.
- 45 - BOURRILLON A., BINGEN E.  
Méningites purulentes à pneumocoques.  
Revue internationale de pédiatrie, 1996, 264 : 23 - 25.
- 46 - LONGUET P., VALLEE E., MICHEL M., PERRONNE C., JANVIER M., LEPORT C., VILDE J.L.  
Vancomycine dans les méningites à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline G.  
La Presse Médicale, 1993, 22 : 1818 - 1819.
- 47 - BINGEN E, BOURRILLON A.  
Pneumocoque résistant en pédiatrie : Incidences thérapeutiques.  
La Presse Médicale, 1995, 24 : 137 - 142.
- 48 - DOIT C.P., BONACORSI S.P., FREMAUX A.J., SISSIA G., COHEN R., GESLIN P.L., BINGEN E.H.  
In Vitro Killing Activities of antibiotics at Clinically Achievable Concentrations in Cerebrospinal Fluid against Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children with Meningitis.  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1994, 38 : 2655 - 2659.
- 49 - ALLOUCH P.Y., GUEZENNEC P., PANGON B., KITZIS M.D., GROSBUIS S., GNNASSIA J.C., GESLIN P., ACAR J.  
Traitement avec succès d'une méningite à pneumocoque péni-R par cefotaxime-fosfomycine.  
14<sup>e</sup> R.I.C.A.I., Paris, 1994, 45 / P5 : 1.
- 50 - QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M.  
Pathogen specific therapy.  
Treatment of bacterial meningitis.  
New England Journal of Medicine, 1997, 336 : 711 - 713.

- 51 - ROCKOWITZ J., TUNKEL A.R.  
Specific Antimicrobial Therapy.  
Bacterial Meningitis : Practical guidelines for management.  
Drugs, 1995, 50 : 842 - 847.
- 52 - BISROR V., BENICHOU J.J.  
Examen direct du liquide céphalo-rachidien.  
Méningites purulentes de l'enfant : Comment déterminer le traitement en urgence ?  
La revue du praticien, Médecine générale, 1997, 11 : 11 - 15.
- 53 - BRINQUIN L., ROUSSEAU J.M., BOULESTEIX G., DIRAISON Y.,  
BONSIGNOUR J.P.  
Vancomycine en perfusion continue dans les méningites à staphylocoques post-  
neurochirurgicales de l'adulte.  
La Presse Médicale, 1993, 22 : 1815 - 1817.
- 54 - RAGNAUD J.M.  
Quelle est la place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes ?  
Les méningites purulentes communautaires.  
Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 963 - 967.
- 55 - MERLE M., DUREUX J.B.  
Intérêt des corticoïdes dans les méningites bactériennes.  
La Presse Médicale, 1992, 21 : 1160 - 1164.
- 56 - WOLFF M.  
Méningites bactériennes et corticoïdes.  
La Lettre de l'infectiologue, 1992, 7 : 326 - 329.
- 57 - JACQZ AIGRAIN E.  
Place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes de l'enfant.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1111 - 1118.
- 58 - THOMAS R., LE TULZO Y., BELLISSANT E.  
Place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes chez l'adulte.  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1119 - 1124.
- 59 - TOWNSEND G.C., SCHELD W.M.  
The use of corticosteroids in management of bacterial meningitis in adults.  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1996, 37 : 1051 - 1061.
- 60 - HARVEY D.R., STEVENS J.P.  
What is the Role of Corticosteroids in Meningitis ?  
Drugs, 1995, 50 : 945 - 950.

- 61 - AUJARD Y.  
Les corticoïdes, un adjuvant discuté du traitement des méningites bactériennes.  
La Presse Médicale, 1993, 22 : 511 - 513.
- 62 - SCHAAD U.B., LIPS U., GNEHM H.E., BLUMBERG A., HEINZER I.,  
WEDGWOOD J.  
Dexamethasone therapy for bacterial meningitidis in children.  
Lancet, 1993, 342 : 457 - 461.
- 63 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N.,  
LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Antibioprophylaxie.  
in Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 6 : 79 - 80.
- 64 - BOSSERAY A.  
Prévention.  
Les méningites bactériennes.  
Les dossiers du praticien n° 320.  
Impact médecin hebdo du 26 avril 1996 : XIII - XIV.
- 65 - STAHL J.P., MEUSNIER T.  
Prévention.  
Méningites purulentes de l'adulte.  
Impact Internat, 1995, N 130 : 267 - 268.
- 66 - MOUZARD A.  
Prévention.  
Méningites purulentes de l'enfant.  
Impact Internat, 1996, N 129-130 : 289, 292 - 293.
- 67 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N.,  
LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
*Haemophilus influenzae b* : Evaluation de la stratégie vaccinale.  
in Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 7 : 83 - 92.
- 68 - BOUCHER J., ETHEVENAUX C., GUYOT C., LEROUX M.C., FRITZELL B.,  
SALIOU P., REINERT P.  
Essai de prévention des infections graves à *Haemophilus influenzae* type b et essai de  
tolérance, après vaccination PRP-T, dans le département du Val-de-Marne.  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3 : 775 - 781.
- 69 - BORDERON J.C.  
Effet de la vaccination.  
*Haemophilus influenzae* : colonisation et infection.  
Archives de Pédiatrie, 1995, 2 : 253.

- 70 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
*Neisseria meningitidis* : vaccins actuels et stratégies vaccinales.  
 in Méningites bactériennes.  
 Stratégies de traitement et de prévention.  
 Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 8 : 93 - 98.
- 71 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
*Streptococcus pneumoniae* : vaccins actuels et stratégies vaccinales.  
 in Méningites bactériennes.  
 Stratégies de traitement et de prévention.  
 Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 9 : 99 - 105.
- 72 - MEHL-AUGET I., VAILLANT V., LAURENT E., GOULET V., et les microbiologistes du réseau EPIBAC.  
 Surveillance des méningites à *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae* par le réseau EPIBAC, 1987-1994.  
 BEH N°3, 1997 : 11 - 12.
- 73 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
 Incidence annuelle (1994) en France des méningites à différents germes, selon la tranche d'âge.  
 in Méningites bactériennes.  
 Stratégies de traitement et de prévention.  
 Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 3 : 41.
- 74 - Les microbiologistes du réseau EPIBAC.  
 Etude des variations saisonnières des méningites bactériennes de 1987 à 1993.  
 Réseau National de Santé Publique.  
 Rapport du réseau EPIBAC 1987-1993 : 42 - 45.
- 75 - TOMASZ A.  
 Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae*.  
 Clinical Infectious Diseases, 1997, 24 (Suppl 1) : S85 - S88.
- 76 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N., LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
 Surveillance de la résistance des pneumocoques.  
 Traitement antibiotique et adjuvant.  
 in Méningites bactériennes.  
 Stratégies de traitement et de prévention.  
 Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 5 : 68 - 70.
- 77 - GESLIN P., COHEN R., FREMAUX A., SISSIA G., PSICQ C., GEORGES S.  
*S. pneumoniae* : LCR, souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G.  
 Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR.  
 9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
 Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 995 - 1005.

- 78 - SOUSSY C.J.  
Communiqué 1996.  
Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.  
Extrait de Pathologie Biologie, 1996, 44 : I - V<sup>III</sup>.
- 79 - OLIVIER C.  
Méningites à pneumocoques résistants à la pénicilline : épidémiologie.  
Symposium satellite : Le pneumocoque.  
Archives de Pédiatrie, 1996, 3 (Suppl 1) : 96S - 98S.
- 80 - BRAY P., LOMPRESZ F., GUIBOURDENCHE M., RIOU J.Y.  
Emergence de souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G,  
en France.  
La Presse Médicale, 1995, 24 : 1910.
- 81 - OPPENHEIM B.A.  
Antibiotic Resistance in *Neisseria meningitidis*.  
Clinical Infectious Diseases, 1997, 24 (Suppl 1) : S98 - S101.
- 82 - DABERNAT H.  
Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques d' *Haemophilus influenzae* .  
9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse.  
Sous l'égide de la SPLIF, Médecine Maladies Infectieuses, 1996, 26 : 1006 - 1009.
- 83 - GOULET V., LEPOUTRE A., ROCOURT J., COURTIEU A.L., DEHAUMONT P.,  
VEIT P.  
Epidémie de listériose en France : Bilan final et résultats de l'enquête épidémiologique.  
BEH N°4, 1993 : 13 - 14.
- 84 - Les microbiologistes du réseau EPIBAC.  
Surveillance des méningites à *Streptococcus agalactiae*.  
Réseau National de Santé Publique.  
Rapport du réseau EPIBAC 1987-1993 : 2 - 6.
- 85 - MOULIN A.M.  
L'aventure de la vaccination.  
Editions Fayard, Paris, 1996, Introduction : 11 - 37.
- 86 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAVAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N.,  
LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Vers un vaccin unique contre *Neisseria meningitidis* A, B et C.  
in Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 12 : 125 - 129.



- 87 - BINGEN E., BOURILLON A., CLAUD R., GESLIN P., GICQUEL B., GUERIN N.,  
LIVARTOWSKI A., NASSIF X., REINERT P., RIOU J.Y., SALIOU P.  
Vers un vaccin conjugué contre *Streptococcus pneumoniae*.  
*in* Méningites bactériennes.  
Stratégies de traitement et de prévention.  
Ed. INSERM, Paris, Expertise collective, 1996, 13 : 131 - 137.



## TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>1<sup>e</sup> Partie LES MENINGITES PURULENTES : DONNEES GENERALES .....</b>	<b>15</b>
<b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>16</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>18</b>
I- Introduction .....	18
II- Pénétration de l'agent pathogène dans le LCR .....	19
① Par contiguïté .....	19
② A distance .....	20
III- Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien .....	21
① La production in situ de cytokines .....	21
- Première conséquence : l'afflux de polynucléaires .....	22
- Deuxième conséquence : altération de la barrière hémato-encéphalique..	22
IV- Conclusion .....	23
<b>STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....</b>	<b>24</b>
I- Critères cliniques.....	24
II- Prélèvements.....	24
III- Examen biologique du LCR.....	25
① Cytologie.....	25
② Biochimie.....	26
③ Examen microscopique.....	28
④ Culture.....	30
IV- Détection de substances d'origine bactérienne.....	30
① Techniques non immunologiques.....	30
② Techniques immunologiques.....	31
<b>EFFET THERAPEUTIQUE DES ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU DU LCR.....</b>	<b>33</b>
① Degré de pénétration de l'antibiotique dans le LCR.....	33
② Activité intrinsèque de l'antibiotique sur la bactérie, dans le LCR infecté....	33
③ Concentration <i>in situ</i> de l'antibiotique.....	34

STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	35
I- Antibiothérapie d'attaque en l'absence de germe.....	35
① Antibiothérapie chez l'enfant et l'adulte.....	36
② Antibiothérapie chez le nouveau-né.....	36
③ Posologie des antibiotiques.....	36
II- Antibiothérapie après identification du germe.....	37
① <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	37
② <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	41
③ <i>Neisseria meningitidis</i> .....	41
④ <i>Listeria monocytogenes</i> .....	42
⑤ Germes du nouveau-né.....	42
⑥ Les staphylocoques.....	42

## PLACE DES CORTICOIDES DANS LE TRAITEMENT DES MENINGITES

PURULENTES.....	43
① Intérêt des corticoïdes.....	43
② Indications des corticoïdes.....	43

PREVENTION.....	45
I- Antibioprophylaxie.....	45
① <i>Neisseria meningitidis</i> .....	45
② <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	45
II- Stratégies vaccinales.....	46
① <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	46
② <i>Neisseria meningitidis</i> .....	47
③ <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	48

## 2<sup>e</sup> Partie LES MENINGITES PURULENTES : RESULTATS - DISCUSSION

<b>CHRU LIMOGES : 1990 - 1996</b> .....	49
---	----

METHODOLOGIE.....	50
-------------------	----

RESULTAT GENERAL.....	51
I- Résultats détaillés.....	51
II- Répartition des méningites purulentes de 90 à 96.....	53
① Evolution globale.....	53
② Evolution des méningites communautaires.....	54

III- Résultats en fonction de l'âge.....	57
① Répartition des méningites tout au long de la vie.....	57
② Répartition des méningites communautaires.....	58
ETUDE DE CHAQUE GERME.....	61
I - Place du staphylocoque.....	61
IV- Etude des méningites communautaires.....	62
① Définition.....	62
② Etude chez l'enfant (> 1 mois) et l'adulte.....	62
a) <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	62
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	62
◇ Répartition en fonction de l'âge.....	63
◇ Variations saisonnières.....	64
◇ Etude du sérotype.....	65
◇ Résistance aux antibiotiques.....	66
- 1 - Evolution de la résistance à la pénicilline G.....	66
- 2 - Résistance au cefotaxime.....	68
- 3 - Relations entre PSDP et sérotypes.....	71
b) <i>Neisseria meningitidis</i> .....	72
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	72
◇ Répartition en fonction de l'âge.....	73
◇ Variations saisonnières.....	74
◇ Etude du sérotype.....	75
◇ Résistance aux antibiotiques.....	75
c) <i>Haemophilus influenzae b</i> .....	77
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	77
◇ Répartition en fonction de l'âge.....	78
◇ Variations saisonnières.....	79
◇ Résistance aux antibiotiques.....	79
d) <i>Listeria monocytogenes</i> .....	81
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	81
◇ Répartition en fonction de l'âge.....	82
◇ Variations saisonnières.....	83
◇ Etude du sérotype.....	84
② Etude chez le nouveau-né.....	84
a) <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	84
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	84
a) <i>Escherichia coli K1</i> .....	85
◇ Répartition de 1990 à 1996.....	85

**CONCLUSION** ..... 86

**BIBLIOGRAPHIE** ..... 89

## Liste des figures

Figure 1	Distribution du liquide céphalorachidien (LCR) .....	18
Figure 2	Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes .....	23
Figure 3	Evolution des méningites purulentes à Limoges, de 1990 à 1996.....	53
Figure 4	Evolution des méningites communautaires à Limoges, de 1990 à 1996.....	54
Figure 5	Répartition générale des méningites purulentes par tranches d'âge, à Limoges.....	58
Figure 6	Répartition des méningites communautaires par tranches d'âge, à Limoges...	59
Figure 7	Résistance du pneumocoque à la pénicilline G, à Limoges, de 1990 à 1996....	67
Figure 8	Répartition des souches d' <i>H. influenzae b</i> productrices de $\beta$ -lactamase à Limoges, de 1990 à 1996.....	80

## Liste des tableaux

Tableau I	Incidence des méningites bactériennes en France, en 1994 .....	17
Tableau II	Posologie des antibiotiques utilisés au cours des méningites purulentes.....	37
Tableau III	Cocci Gram positif (pneumocoque) : stratégie thérapeutique.....	39
Tableau IV	Résultats détaillés à Limoges, de 1990 à 1996.....	52
Tableau V	Méningites communautaires à Limoges, de 1990 à 1996 (âge >1 mois)....	55
Tableau VI	Méningites communautaires du nouveau-né à Limoges.....	56
Tableau VII	Méningites communautaires en fonction de l'âge (>1 mois), à Limoges.....	60
Tableau VIII	Répartition des staphylocoques coagulase + et coagulase - à Limoges.....	61
Tableau IX	Typage du pneumocoque.....	65
Tableau X	Souches de PSDP issues du LCR en France, de 1990 à 1994.....	66
Tableau XI	Résistance du pneumocoque au cefotaxime à Limoges, en 1996.....	68
Tableau XII	Répartition des sérotypes de souches de PSDP à Limoges, de 1990 à 1996 .....	71
Tableau XIII	Typage du méningocoque.....	75
Tableau XIV	Souches de méningocoque issues de LCR, de sensibilité diminuée à la pénicilline G, en France, de 1991 à 1995.....	76
Tableau XV	Typage de <i>L. monocytogenes</i> .....	84
Tableau XVI	Méningites à streptocoque B : résultats en France de 1990 à 1993 et à Limoges de 1990 à 1996.....	85

## SERMENT D' HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 10

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**GILLES Cyril** : Méningites purulentes. Epidémiologie et sensibilité aux antibiotiques à partir du laboratoire de bactériologie du CHRU de Limoges de 1990 à 1996.

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Université de Limoges, 1998, 106 pages.

## RESUME :

Les méningites purulentes constituent une urgence médicale diagnostique et thérapeutique. Il importe de pouvoir affirmer rapidement la nature bactérienne de la méningite et de disposer sans retard d'indications sur l'étiologie, afin de mettre en oeuvre le plus vite possible l'antibiothérapie la mieux adaptée.

L'évolution des méningites purulentes en France au cours de ces dernières années est marquée par les deux faits suivants :

- d'une part la régression des méningites à *Haemophilus influenzae b* depuis le début de la vaccination;
- d'autre part la progression de la résistance du pneumocoque aux  $\beta$ -lactamines.

Notre étude porte sur les méningites bactériennes (tuberculose méningée exclue), à partir des résultats du laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Limoges, de 1990 à 1996.

164 cas ont été isolés, dont 117 cas chez l'adulte, 30 cas chez l'enfant (< 15 ans), et 17 cas chez le nouveau-né (< 1 mois).

Parmi les germes isolés, *S. pneumoniae* représente 11,6 %, *L. monocytogenes* 9,1 %, *N. meningitidis* 7,9 % et *H. influenzae b* 4,3 %. On observe une diminution des cas de méningites purulentes dues à *H. influenzae b*.

Concernant la sensibilité aux antibiotiques, cinq souches de *S. pneumoniae* sont de sensibilité diminuée à la pénicilline G, dont une est aussi de sensibilité diminuée au cefotaxime (enregistrée en 1996). La progression de la résistance du pneumocoque constatée au niveau national est donc également observée à Limoges.

## MOTS CLES :

MENINGITE PURULENTE  
MENINGITE BACTERIENNE  
EPIDEMIOLOGIE  
ANTIBIOTIQUES  
RESISTANCE

<b>JURY :</b>	Président	: Monsieur le Professeur F. DENIS
	Juges	: Monsieur le Professeur P. BERTIN : Monsieur le Professeur C. PIVA : Monsieur le Professeur P. WEINBRECK
	Membres invités	: Madame le Docteur M.L. FERIAI : Madame le Docteur M.C. PLOY



**GILLES Cyril** : Méningites purulentes. Epidémiologie et sensibilité aux antibiotiques à partir du laboratoire de bactériologie du CHRU de Limoges de 1990 à 1996.

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Université de Limoges, 1998, 106 pages.

## RESUME :

Les méningites purulentes constituent une urgence médicale diagnostique et thérapeutique. Il importe de pouvoir affirmer rapidement la nature bactérienne de la méningite et de disposer sans retard d'indications sur l'étiologie, afin de mettre en oeuvre le plus vite possible l'antibiothérapie la mieux adaptée.

L'évolution des méningites purulentes en France au cours de ces dernières années est marquée par les deux faits suivants :

- d'une part la régression des méningites à *Haemophilus influenzae b* depuis le début de la vaccination;
- d'autre part la progression de la résistance du pneumocoque aux  $\beta$ -lactamines.

Notre étude porte sur les méningites bactériennes (tuberculose méningée exclue), à partir des résultats du laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Limoges, de 1990 à 1996.

164 cas ont été isolés, dont 117 cas chez l'adulte, 30 cas chez l'enfant (< 15 ans), et 17 cas chez le nouveau-né (< 1 mois).

Parmi les germes isolés, *S. pneumoniae* représente 11,6 %, *L. monocytogenes* 9,1 %, *N. meningitidis* 7,9 % et *H. influenzae b* 4,3 %. On observe une diminution des cas de méningites purulentes dues à *H. influenzae b*.

Concernant la sensibilité aux antibiotiques, cinq souches de *S. pneumoniae* sont de sensibilité diminuée à la pénicilline G, dont une est aussi de sensibilité diminuée au cefotaxime (enregistrée en 1996). La progression de la résistance du pneumocoque constatée au niveau national est donc également observée à Limoges.

## MOTS CLES :

MENINGITE PURULENTE  
MENINGITE BACTERIENNE  
EPIDEMIOLOGIE  
ANTIBIOTIQUES  
RESISTANCE

<b>JURY :</b>	Président	: Monsieur le Professeur F. DENIS
	Juges	: Monsieur le Professeur P. BERTIN : Monsieur le Professeur C. PIVA : Monsieur le Professeur P. WEINBRECK
	Membres invités	: Madame le Docteur M.L. FERIAI : Madame le Docteur M.C. PLOY