

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 septembre 2022

Par

Pamela CHASSING

Né(e) le 6 mai 1998 à Tulle

Certaines méningites bactériennes et leurs traitements

Thèse dirigée par le Professeur Sylvie ROGEZ

Examineurs :

Pr. Sylvie ROGEZ, PU-PH, Président du jury

Dr. Sylvie DELABASSE, MCU, Juge

Dr. Camille HURON, Dr en pharmacie, Juge

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 septembre 2022

Par Pamela CHASSING

Né(e) le 6 mai 1998 à Tulle

Certaines méningites bactériennes et leurs traitements

Thèse dirigée par le Professeur Sylvie ROGEZ

Examineurs :

Pr. Sylvie ROGEZ, PU-PH, président du jury

Dr. Sylvie DELABASSEE, MCU, Juge

Dr. Camille HURON, Dr en pharmacie, Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

Mes plus respectueux remerciements s'adressent au Professeur Sylvie Rogez pour ses compétences, sa disponibilité et ses conseils avisés. Je suis très reconnaissante des nombreuses corrections apportées à cette thèse.

Je remercie la Docteur Sylvie Delebassée pour sa disponibilité en tant que membre du jury.

Merci également à Camille pour les corrections et les nombreux conseils pour la rédaction de cette thèse. Merci de son soutien pendant le stage, y compris maintenant au travail. Je te suis très reconnaissante d'avoir bien voulu être membre du jury.

Je tiens à remercier Amandine (BM) pour tout le temps que tu as consacré à ma thèse. Tous ces midis à faire les diagnostics bactériologiques, et ces soirées à les corriger. Ton soutien m'a été précieux et c'est avec beaucoup d'émotion que je te dis : MERCI.

Bien évidemment un très grand merci à mes parents pour m'avoir soutenu durant toutes ces années de pharmacie. Vous avez toujours été là pour moi, et j'ai une pensée vraiment particulière pour ma maman qui a été présente dans les moments difficiles. Je ne te remercierai jamais assez.

Un grand merci à Tom et Nicolas pour leurs soutiens, leurs investissements et leurs disponibilités pour la correction orthographique de cette thèse.

Une pensée à Philippe et Isabelle Rosa pour la relecture de cette thèse.

Je tiens à remercier Lise et Elodie pour votre soutien, tous ces voyages inoubliables, et ces bons moments passés ensemble. Vous êtes des personnes formidables !

Enfin, mes pensées vont pour Amandine, Leslie et Laura pour avoir été là durant ces six années de pharmacie. On a connu des joies, des peines, et parfois même des déceptions mais c'est toujours ensemble qu'on a surmonté ces épreuves.

Pour finir, merci à Etienne et Anne-Laure d'avoir été à nos côtés durant ces années de pharmacie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	17
Introduction	21
I. Définition et épidémiologie.....	22
I.1. Définition d'une méningite.....	22
I.2. Définition d'une bactérie	23
I.3. Épidémiologie	25
II. Symptomatologie.....	27
II.1. Symptomatologie clinique.....	27
II.2. Symptomatologie chez les nouveau-nés et les personnes âgées.....	28
II.3. Syndromes encéphaliques	29
II.4. <i>Purpura fulminans</i>	29
III. Examens diagnostiques	31
III.1. Ponction lombaire.....	31
III.1.1. Réalisation de la ponction lombaire	31
III.1.2. Contre-indications à la ponction lombaire.....	33
III.1.3. Les effets indésirables de la ponction lombaire	34
III.1.4. Imagerie cérébrale et électro-encéphalogramme	34
III.2. Étude du liquide cérébro-spinal (9)	35
III.2.1. Étude macroscopique du LCS.....	36
III.2.1.1. Les méningites à liquides troubles et à liquides clairs	36
III.2.2. Étude microscopique du LCS (9).....	37
III.2.3. Culture bactérienne.....	38
III.2.4. Biologie du LCS.....	38
IV. Les méningites à liquide trouble.....	39
IV.1. Méningite à <i>Neisseria meningitidis</i>	39
IV.1.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques	39
IV.1.1.1. Caractères bactériologiques.....	39
IV.1.1.2. Caractères épidémiologiques.....	39
IV.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire	41
IV.1.2.1. Physiopathologie.....	41
IV.1.2.2. Facteurs de virulence	42
IV.1.2.3. Réponse immunitaire	43
IV.1.3. Pouvoir pathogène.....	44
IV.1.3.1. Symptômes	44
IV.1.3.2. Facteurs prédisposants	45
IV.1.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à méningocoque.....	45
IV.1.4.1. Examen microscopique et techniques de biologie moléculaire.....	45
IV.1.4.2. Étude des cultures	45
IV.1.4.3. Étude des caractères bactériologiques	46
IV.1.4.4. Identification de la bactérie	47
IV.2. Méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	50
IV.2.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques.....	50
IV.2.1.1. Caractères bactériologiques.....	50
IV.2.1.2. Caractères épidémiologiques.....	51
IV.2.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire	51
IV.2.2.1. Physiopathologie (10,42,43,63,64).....	51

IV.2.2.2. Facteurs de virulence	52
IV.2.2.3. Réponse immunitaire	53
IV.2.3. Pouvoir pathogène.....	54
IV.2.3.1. Symptômes (10,43,64,67)	54
IV.2.3.2. Facteurs prédisposants (10,42,43,68).....	55
IV.2.4. Diagnostic bactériologique d'une infection à pneumocoque	55
IV.2.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire	55
IV.2.4.2. Étude des cultures	55
IV.2.4.3. Étude des caractères bactériologiques	57
IV.2.4.4. Identification de la bactérie	58
IV.3. Méningite à <i>Haemophilus influenzae</i>	60
IV.3.1.1. Caractères bactériologiques.....	60
IV.3.1.2. Caractères épidémiologiques.....	61
IV.3.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire	61
IV.3.2.1. Physiopathologie.....	61
IV.3.2.2. Facteurs de virulence	62
IV.3.2.3. Réponse immunitaire (42,43).....	62
IV.3.3. Pouvoir pathogène.....	62
IV.3.3.1. Symptômes	62
IV.3.3.2. Facteurs prédisposants	63
IV.3.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à <i>Haemophilus Influenzae</i>	64
IV.3.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire	64
IV.3.4.2. Étude des cultures	65
IV.3.4.3. Identification de la bactérie	66
IV.4. Méningite à <i>Listeria monocytogenes</i>	69
IV.4.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques	69
IV.4.1.1. Caractères bactériologiques.....	69
IV.4.1.2. Caractères épidémiologiques.....	70
IV.4.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire	70
IV.4.2.1. Physiopathologie (43,85,86,91).....	70
IV.4.2.2. Facteurs de virulence	72
IV.4.2.3. Réponse immunitaire (43,84).....	73
IV.4.3. Pouvoir pathogène.....	73
IV.4.3.1. Symptômes	73
IV.4.3.2. Facteurs prédisposants	74
IV.4.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à <i>Listeria monocytogenes</i>	75
IV.4.4.1. Examen microscopique et examen des caractères bactériologiques.....	75
IV.4.4.2. Étude des caractères bactériologiques	76
IV.4.4.3. Étude des cultures	76
IV.4.4.4. Identification de la bactérie	77
V. Principales méningites chez les nouveau-nés	78
V.1. Méningite à <i>Escherichia coli</i> K1	78
V.1.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques	78
V.1.1.1. Caractères bactériologiques.....	78
V.1.1.2. Caractères épidémiologiques.....	79
V.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire.....	80
V.1.2.1. Physiopathologie.....	80
V.1.2.2. Facteurs de virulence.....	80

V.1.2.3. Réponse immunitaire	81
V.1.3. Symptômes et facteurs prédisposants	82
V.1.3.1. Symptômes	82
V.1.3.2. Facteurs prédisposants.....	82
V.1.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à <i>Escherichia coli</i> K1	82
V.1.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles, PCR (10,43).....	82
V.1.4.2. Étude des caractères bactériologiques.....	83
V.1.4.3. Étude des cultures	83
V.1.4.4. Identification de la bactérie	84
V.2. Méningite à <i>Streptococcus agalactiae</i>	86
V.2.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques	86
V.2.1.1. Caractères bactériologiques.....	86
V.2.1.2. Caractères épidémiologiques.....	86
V.2.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire.....	86
V.2.2.1. Physiopathologie.....	86
V.2.3. Facteurs de virulence.....	88
V.2.3.1. Réponse immunitaire	90
V.2.4. Pouvoir pathogène.....	90
V.2.4.1. Symptômes	90
V.2.4.2. Facteurs prédisposants.....	91
V.2.5. Diagnostic bactériologique d'une méningite à <i>Streptococcus agalactiae</i>	92
V.2.5.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire	92
Des cultures sont ensuite réalisées.	93
V.2.5.2. Étude des caractères bactériologiques.....	93
V.2.5.3. Étude des cultures	93
V.2.5.4. Identification de la bactérie	94
VI. Prise en charge thérapeutique des méningites bactériennes	96
VI.1. Antibiothérapie.....	97
VI.1.1. Antibiothérapie pour traiter le <i>purpura fulminans</i>	99
VI.1.2. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Neisseria meningitidis</i>	99
VI.1.2.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie (23,24).....	100
VI.1.2.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	100
VI.1.2.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Neisseria meningitidis</i>	102
VI.1.2.4. Résistance de <i>Neisseria meningitidis</i> aux antibiotiques	102
VI.1.3. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	103
VI.1.3.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie	103
VI.1.3.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	103
VI.1.3.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Streptococcus pneumoniae</i>	104
VI.1.3.4. Résistance de <i>Streptococcus pneumoniae</i> aux antibiotiques (10,70)	104
VI.1.4. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Haemophilus influenzae</i>	105
VI.1.4.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie (7).....	105
VI.1.4.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	105
VI.1.4.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Haemophilus influenzae</i> .	105
VI.1.4.4. Résistance de <i>Haemophilus influenzae</i> aux antibiotiques.....	106
VI.1.5. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Listeria monocytogenes</i>	107
VI.1.5.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie	107
VI.1.5.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	108
VI.1.5.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Listeria monocytogenes</i> ..	109

VI.1.5.4. Résistance de <i>Listeria monocytogenes</i> aux antibiotiques	109
VI.1.6. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Escherichia coli</i> K1	109
VI.1.6.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie	109
VI.1.6.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	110
VI.1.6.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Escherichia coli</i> K1	110
VI.1.6.4. Résistance de <i>Escherichia coli</i> K1 aux antibiotiques	110
VI.1.7. Antibiothérapie pour traiter les méningites à <i>Streptococcus agalactiae</i>	111
VI.1.7.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie	111
VI.1.7.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie	111
VI.1.7.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre <i>Streptococcus agalactiae</i> (43,123).....	112
VI.1.7.4. Résistance de <i>Streptococcus agalactiae</i> aux antibiotiques	112
VI.2. Corticothérapie	113
VII. Prophylaxie des méningites par antibiotiques et vaccination	115
VII.1.1. Prophylaxie à l'égard de <i>Neisseria meningitidis</i>	115
VII.1.1.1. Antibioprophylaxie	116
VII.1.1.2. Vaccination	118
VII.1.2. Prophylaxie à l'égard de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	124
VII.1.2.1. Antibioprophylaxie	124
VII.1.2.2. Vaccination	124
VII.1.3. Prophylaxie à l'égard de <i>Haemophilus influenzae</i>	127
VII.1.3.1. Antibioprophylaxie	127
VII.1.3.2. Vaccination	127
VII.1.4. Prophylaxie des méningites à <i>Listeria monocytogenes</i>	129
VII.1.4.1. Antibioprophylaxie	131
VII.1.4.2. Vaccination	131
VII.1.5. Prophylaxie des méningites à <i>Streptococcus agalactiae</i>	132
VII.1.5.1. Antibioprophylaxie	132
VII.1.5.2. Vaccination	133
Conclusion	134
Références bibliographiques	137
Annexe 1 : Méningite à méningocoque et à pneumocoque – source : ECN.PILLY 2020 La mise à jour automatique des citations est désactivée. Pour voir la bibliographie, cliquez sur Actualiser dans l'onglet Zotero.....	149
Annexe 2 : Résistance de <i>S. agalactiae</i> – source : Maternal ans perinatal infection to <i>Streptococcus agalactiae</i> Anne Six, Caroline Joubrel, Asmaa Tazi, Claire Poyart, (127).....	151
Annexe 3 : Tableau d'identification API 20 E - source : Fiche d'identification API 20 E (39).	152
Annexe 4 : Calendrier des vaccinations 2021 - source : Ministère des solidarités et de la santé (150).....	157
Annexe 5 : Schémas vaccinaux contre le méningocoque C, B et ACWY - source : calendrier des vaccinations et recommandation vaccinales 2022, du Ministère de la santé et de la prévention (150).....	159
Annexe 6 : Schémas vaccinaux contre le pneumocoque - source : calendrier des vaccinations et recommandation vaccinales 2022, du Ministère de la santé et de la prévention (150).....	160
Annexe 7 : Posologie à injecter en fonction de l'âge du nourrisson - source : Vidal (156) ..	161
Annexe 8 : Traitement de <i>listeria monocytogenes</i> – source : infections à <i>Listeria monocytogenes</i> Léna Pasquier, Christian Chuard (95).	162

Table des illustrations

Figure 1 : localisation anatomique du liquide cérébro-spinal.	22
Figure 2 : hémolyse α et hémolyse β	24
Figure 3 : symptômes des méningites chez l'enfant et l'adulte.....	27
Figure 4 : symptômes des méningites chez le nourrisson.	28
Figure 5 : un homme de 43 ans avec un <i>purpura fulminans</i> symétrique sur les jambes.	30
Figure 6 : espace intervertébral des quatrième et cinquième vertèbres lombaires.	31
Figure 7 : schéma d'une aiguille à mandrin.....	32
Figure 8 : positionnement possible du patient lors de la réalisation de la ponction lombaire..	32
Figure 9 : aiguille de 22 Gauge.....	33
Figure 10 : image en cocarde au stade d'abcès encapsulé.....	35
Figure 11 : électroencéphalogramme montrant un tracé lent avec ondes lentes périodiques diffuses en faveur d'une encéphalite.	35
Figure 12 : pourcentage de l'incidence en fonction du type du méningocoque.....	40
Figure 13 : adhésion de <i>Neisseria meningitidis</i> aux cellules endothéliales humaines.....	41
Figure 14 : N-Acetyl-Neuraminic Acid.	42
Figure 15 : facteurs de virulence de <i>Neisseria meningitidis</i>	43
Figure 16 : mise en évidence de la cytochrome oxydase par la technique de Kovac.....	46
Figure 17 : mise en évidence de la catalase.....	47
Figure 18 : diagnostic de <i>Neisseria meningitidis</i> par galerie API NH.....	47
Figure 19 : réactions d'acidification à partir des glucides en gélose cystine-trypticase agar (CTA).	48
Figure 20 : mise en évidence du sérotype par réaction d'agglutination avec l'antisérum homologue.	48
Figure 21 : différentes étapes dans l'identification de <i>Neisseria meningitidis</i> (60).	49
Figure 22 : Oswald Avery, Maclyn McCarty et Colin MacLeod (1944).....	50
Figure 23 : mise en évidence d'une activité hémolytique.....	56
Figure 24 : identification de <i>S. pneumoniae</i> par le test de sensibilité à l'optochine.	57
Figure 25 : test de lyse par la bile, prouvant la présence du pneumocoque par la lyse des cellules dans la souche 2.	58
Figure 26 : différentes étapes d'identification de <i>S. pneumoniae</i> (60).....	59
Figure 27 : schéma de l'invasion par <i>H. haemophilus</i>	61
Figure 28 : symptômes des différents <i>Haemophilus</i>	63
Figure 29 : diminution de l'incidence des infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> grâce à la vaccination.	64

Figure 30 : examen direct d' <i>H. influenzae</i> (gram négatif en diplocoque d'aspect polymorphe). Source : Meriem Rachidi, Fatima Azzahraa Moussair, Naima Daoudi et Nabila Soraa (74)..	64
Figure 31 : gélose au sang frais, gélose chocolat et étude de l'exigence en facteurs X et V....	65
Figure 32 : exigence en facteur de croissance de <i>H. influenzae</i>	66
Figure 33 : galerie API- NH d' <i>Haemophilus influenzae</i>	67
Figure 34 : fiche de lecture pour identifier une bactérie grâce à une galerie API-NH.	67
Figure 35 : différentes étapes d'identification de <i>H. influenzae</i> (60).....	68
Figure 36 : <i>Listeria monocytogenes</i> , bacille à Gram positif.....	69
Figure 37 : invasion à <i>Listeria monocytogenes</i>	71
Figure 38 : cycle de multiplication intracellulaire de <i>L. monocytogenes</i>	72
Figure 39 : gènes de virulence de <i>L. monocytogenes</i>	73
Figure 40 : examen microscopique de <i>Listeria monocytogenes</i>	75
Figure 41 : hydrolyse rapide de l'esculine en 2-3 heures par <i>Listeria monocytogenes</i>	76
Figure 42 : gélose avec culture de <i>Listeria monocytogenes</i>	76
Figure 43 : culture de <i>Listeria monocytogenes</i> sur gélose au sang.....	77
Figure 44 : galerie d'identification Api Listeria.....	77
Figure 45: détermination de sérovar par agglutination et électrophorèse en champ pulsé.	77
Figure 46 : Theodor von Escherich.....	78
Figure 47 : bactérie avec fimbriae adhérent à la bordure intestinale.	79
Figure 48 : pathogénicité de <i>E. coli</i>	81
Figure 49 : coloration de Gram d' <i>Escherichia coli</i>	82
Figure 50 : présence de la nitrate réductase par réactif de Griess.....	83
Figure 51 : galerie API 20 Eensemencée avec une culture d' <i>Escherichia coli</i>	84
Figure 52 : galerie API 20 Eensemencée avec une culture d' <i>Escherichia coli</i>	84
Figure 53 : résultat de cultures sur Kligler-Hajna.....	85
Figure 54 : scénario physiopathologique de l'infection à <i>Streptococcus agalactiae</i>	87
Figure 55 : ST-17 GBS de l'intestin dans un cas mortel de méningite néonatal humain.....	89
Figure 56 : infection materno-foetale à <i>Streptococcus agalactiae</i>	91
Figure 57 : coloration de Gram de <i>Streptococcus agalactiae</i> , souche VB 006/11, au Gram...	92
Figure 58 : <i>S. agalactiae</i> sur gélose au sang après 24h d'incubation en atmosphère enrichie en CO ₂	93
Figure 59 : colonies de <i>S. agalactiae</i> apparaissant orange-rougeâtre sur gélose Granada, bleues sur gélose StrepBSelect™ et translucides sur géloses au sang.....	93
Figure 60 : colonies de <i>S. agalactiae</i> sur gélose chromID® StreptoD	94
Figure 61 : agglutination de <i>Streptococcus agalactiae</i> avec les particules de latex du groupe B, lors du test de Lancefield.	95

Figure 62 : stratégie globale de prise en charge d'une méningite.	96
Figure 63: traitement initial d'une méningite bactérienne ou supposée bactérienne.	97
Figure 64 : résistance de <i>E. coli</i> K1 aux antibiotiques (10).	110
Figure 65 : principaux composants du vaccin 4CMenB (Bexsero®).	120
Figure 66 : schéma vaccinal d' <i>Haemophilus influenzae</i>	128

Table des tableaux

Tableau 1 : causes des méningites ou méningo-encéphalites bactériennes en fonction de l'âge et du terrain.....	25
Tableau 2 : classement des principaux agents étiologiques responsables des méningites en fonction de l'âge et par ordre de fréquence.....	26
Tableau 3 : résultats de l'examen du LCS.....	37
Tableau 4 : résumé des pathologies invasives et non invasives, faisant suite à une colonisation lors de l'infection par le pneumocoque.....	54
Tableau 5: modalités d'administration de l'antibiothérapie.....	98
Tableau 6 : choix de l'antibiothérapie de première intention en cas d'examen direct positif ou après documentation microbiologique d'une méningite bactérienne aiguë en fonction des données du LCS.....	101
Tableau 7 : méningite à <i>Listeria monocytogenes</i>	107
Tableau 8 : posologie de la vancomycine chez les nouveau-nés.....	108
Tableau 9 : posologie des aminosides en fonction de l'âge.....	112
Tableau 10 : prophylaxie recommandée des sujets contacts à haut risque des enfants atteints de méningite à méningocoque ou <i>Haemophilus influenzae</i> de type b.....	117
Tableau 11 : posologies et mode d'administration de Neisvac® et Menjugate®.....	121
Tableau 12 : posologies et mode d'administration des vaccins Nimenrix® et Menveo®.....	122
Tableau 13 : vaccins recommandés, en fonction de l'âge et des circonstances.....	123

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ALAT	Alanine Aminotransférase
ANC	Acide Nalidixique et Colistine
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
API	Appareils et Procédés d'Identification
ARS	Agences Régionales de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATP	Adénosine-triphosphate
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BHM	Barrière hémato-méningée
β 2AR	β 2-adrenergic receptor-ROS signaling
CAMP test	Christie–Atkins–Munch-Peterson test
CDC	Center for Disease Control
CD147	Récepteurs cellulaires basigine
CFA	Colonization Factors of Adherence
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CLSC	Centre local de services communautaires
CNR	Centre National de Référence
CNR-strep	Centre National de Référence des streptocoques
CNRL	Centre National de Référence des listeria
CRP	Protéine C réactive ou <i>C-reactive protein</i>

CS	Coli surface factors
CTA	Cystine Trypticase Agar
C2G	Céphalosporines de 2 ^{ème} génération
C3G	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DGCCRF	Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes
DGS	Direction Générale de la Santé du Ministère chargé de la Santé
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
DSP	Direction de la Santé Publique
EEG	Électroencéphalogramme
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
FHbp	Factor H binding protein
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GNO	Gélose nutritive ordinaire
GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute Autorité de Santé
Hib	<i>H. influenzae</i> de type B
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
HUG	Hôpitaux universitaires de Genève
H2S	Hydrogène sulfureux
KD	Kilo dalton
IIM	Infection invasive à méningocoque
IIP	Infection invasive à pneumocoque

IM	Intramusculaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
LCS	Liquide-cérébrospinal
LLO	Listériolysine O
LOS	Lipooligosaccharides
LPS	Lipopolysaccharides
LT	Lymphocytes T
MEFAC	Ministère de l'Économie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics
MGG	May Grunwald Giemsa
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NadA	<i>Neisseria adhesin A</i>
NCAM	Cellules neurales fœtales humaines
Neu5Ac	N-acétyl-neuraminique
NFS	Numération formule sanguine
OMA	Otite moyenne aiguë
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PBP1a	peniciling binding-protein
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCV7	Vaccins pneumococques 7-valent
PL	Ponction lombaire
PLP	Protéine liant la pénicilline additionnelle
PME	Protéine de Membrane Externe
PNN	Polynucléaire neutrophile
PRP	Polyribosyl-Ribitol-Phosphate

PSDP	Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline
PVX	Gélose chocolat au sang cuit avec un supplément polyvitaminique « Polyvitex ® »
SGB	Streptocoque β -hémolytique
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficienc e acquise
SNC	Système Nerveux Central
SPF)	Santé publique France
TCA	Temps de Céphaline Activée
TNF α	Facteur de Nécrose Tumorale α
TP	Temps de saignement
TSS	Gélose avec trypticase Soja et 5% de sang de mouton
T4P	Pili de type IV
VIH	Virus de l'Immunodéficienc e Humaine
Zn	Zinc
(+)	Positif
(-)	Négatif

Introduction

Depuis vingt ans, la fréquence ainsi que la mortalité des méningites n'ont pas diminué. La majorité des méningites purulentes de l'enfant et de l'adulte sont attribuables à des bactéries très sensibles aux « nouveaux antibiotiques ». Néanmoins, le pronostic des méningites est très dépendant de la précocité du diagnostic (1,2).

Les méningites sont des maladies contagieuses définies par une inflammation des méninges provoquée par une infection (virus dans 70% à 80% des cas, bactérie ou plus rarement par un champignon ou un parasite), entraînant une morbidité et une mortalité considérables dans le monde (1). En effet, même si leur diagnostic est précoce et que le traitement est approprié, 8 à 15 % des patients meurent toujours, habituellement dans les 24 à 48 heures après l'apparition des symptômes, et 10 à 20 % des survivants conservent des séquelles définitives. Ces dernières peuvent être par exemple des lésions cérébrales se manifestant par une perte auditive ou des troubles de l'apprentissage (3,4).

Les méningites d'origine virales sont les plus fréquentes, avec notamment, sous nos climats, les méningites à entérovirus. Elles sont généralement bénignes chez les patients qui ne souffrent pas de déficit immunitaire. En effet, le rétablissement s'effectue le plus souvent en quelques jours et sans séquelles (5).

Les méningites bactériennes sont un problème mondial de santé publique. Elles représentent une urgence médicale, puisqu'en l'absence de traitement elles sont mortelles dans 50 % des cas (1,2).

L'étiologie des méningites bactériennes est variable en fonction de l'âge. Les infections du nouveau-né, sont majoritairement causées par *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1 tandis que *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* sont généralement associés aux méningites des enfants et des adultes (3). *Haemophilus influenzae* cause des atteintes méningées dans tous les groupes d'âges, avec une prédominance chez les enfants de moins de 5 ans (6).

L'incidence des méningites bactériennes d'une région à l'autre ainsi que les agents responsables sont variables. Il faut donc établir une différenciation claire entre eux afin de promouvoir un traitement adéquat (4).

Dans un premier temps nous évoquerons l'épidémiologie des méningites bactériennes et quelques définitions.

Dans un second temps, nous parlerons de la symptomatologie et des examens à réaliser en cas de suspicion de méningite.

Nous évoquerons ensuite, les principales bactéries responsables des méningites puis celles des méningites chez les nouveau-nés.

Pour finir, nous parlerons des traitements et de la prophylaxie à adopter envers chaque méningite.

I. Définition et épidémiologie

I.1. Définition d'une méningite

Une méningite est le développement d'une réaction inflammatoire, le plus souvent d'origine infectieuse, au niveau des enveloppes méningées. Les méninges sont composées de trois membranes, la dure-mère, l'arachnoïde et la pie mère, qui enveloppent l'encéphale et la moelle épinière (7).

La dure-mère (pachyméninge) correspond à la couche superficielle résistante qui est accolée à l'os (7).

L'arachnoïde, ou couche moyenne, et la pie-mère, ou couche interne qui recouvre directement le cerveau, forment le leptomen (7).

Entre l'arachnoïde et la pie-mère se trouve l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide cérébro-spinal (LCS). Toutes ces structures anatomiques sont représentées sur la Figure 1.

ANATOMIE:

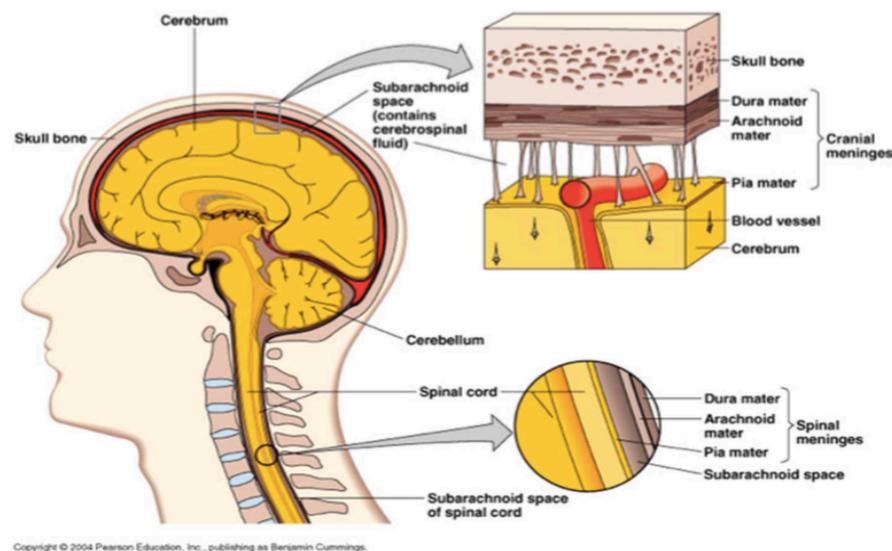


Figure 1 : localisation anatomique du liquide cérébro-spinal.

Source : Hôpitaux universitaires de Genève (8).

La majorité des méningites est provoquée par contamination du LCS par un agent infectieux tel qu'une bactérie ou un virus, provenant majoritairement du rhino-pharynx (9).

Il existe trois mécanismes d'infection possibles. Le premier est par voie hématogène où les bactéries traversent le tissu sous-épithélial, après contamination de l'oropharynx ou du nasopharynx et rejoignent le courant sanguin. Par le biais d'une capsule antiphagocytaire, elles échappent aux phagocytes circulants. Par la suite, elles franchissent les plexus choroïdes des ventricules latéraux et pénètrent dans le LCS où la quantité d'anticorps et de cellules phagocytaires est trop faible afin d'empêcher l'invasion (9).

De plus, en cas d'infection virale, l'invasion bactérienne est généralement facilitée.

Les deux autres mécanismes sont l'infection par contiguïté, où les bactéries traversent l'espace sous-arachnoïdien à partir d'un autre foyer infecté (abcès de cerveau, otite compliquée, brèche ostéoméningée, sinusite, spondylodiscite...) et l'inoculation directe accidentelle ou chirurgicale après une intervention neurochirurgicale, une infiltration, un traumatisme, certains actes médicaux (ponction lombaire avec manque des règles d'asepsies).

La colonisation du rhino-pharynx est possible notamment grâce à des adhésines et des récepteurs pour la lactoferrine. L'invasion survient par franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui se produit au niveau des plexus choroïdes puisque l'endothélium des capillaires neuro-méningés est fenêtré à ce niveau (9).

La réaction inflammatoire locale ainsi que les signes cliniques, des méningites purulentes, sont déclenchés par l'invasion du LCS par l'agent pathogène. L'inflammation peut être délétère pour le parenchyme cérébral car elle peut entraîner des phénomènes de nécrose purulente, d'hypertension intracrânienne, d'ischémie et de décès. L'atteinte du parenchyme est appelée méningo-encéphalite (9). Cette réaction inflammatoire peut être déclenchée par la production de cytokines (interleukines 1 et 6) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α).

I.2. Définition d'une bactérie

Les bactéries présentent une taille moyenne de 1 à 5 μm , on peut les voir en microscopie optique. Ce sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes (sans noyau), avec un génome constitué d'un seul chromosome d'acide désoxyribonucléique (ADN), et la présence possible de plasmides, qui sont des petits fragments d'ADN circulaire (10,11). Ce sont des êtres ubiquistes, qui sont très diversifiés pouvant coloniser tous les milieux et vivre ou croître dans des conditions extrêmes (bactéries méthanotrophes, bactéries sulfoxydantes...).

L'identification repose initialement sur l'aspect et la forme de la bactérie. Il existe deux sortes de bactéries en fonction de la forme :

- les cocci, sphériques ou cylindriques, relativement ronds ;
- les bacilles de forme allongée, en bâtonnets droits, ou en forme de bâtonnets incurvés comme les vibrions, on en trouve encore en forme de filaments hélicoïdaux très fins comme les spirochètes.

Les cocci peuvent se présenter groupés par 2 (diplocoques), par 4 (tétrades), en chaînette (comme les streptocoques) ou en grappes de raisin (comme les staphylocoques).

Les bacilles peuvent être très courts, longs ou filamenteux. Leurs extrémités peuvent être arrondies, carrées ou pointues (10,11).

Les bactéries utilisent aussi des sources de carbone pour leur croissance. C'est la répression catabolique. Elles absorbent, dans un premier temps, les sources de carbone rapidement métabolisables puis dans un second temps, celles non privilégiées (12).

Elles utilisent les glucides comme substrat dans un ensemble de réactions nommées « réaction glucidique ». Afin de fournir de l'énergie sous forme d'Adénosine-Triphosphate (ATP) et des nutriments pour les synthèses bactériennes, les sucres sont dégradés par la cellule (10,13). L'étude de l'utilisation des glucides participe à l'identification des germes puisque toutes les bactéries n'utilisent pas les mêmes sucres (glucose, lactose, fructose...). Certaines possèdent une β -galactosidase qui est une enzyme intervenant dans le métabolisme du lactose. Afin que la bactérie puisse exploiter le lactose, celui-ci doit pénétrer dans la bactérie par le biais d'une enzyme, la lactose perméase. L'hydrolyse du lactose en glucose et galactose est alors catalysée par la β -galactosidase (10,14,15).

Certaines bactéries possèdent une catalase, qui est une enzyme capable de décomposer l'eau oxygénée avec libération d'oxygène (10,16). Cela est utilisé pour leur identification.

L'oxydase est une enzyme, nécessaire à la chaîne respiratoire bactérienne, recherchée en diagnostic bactériologique, puisque si une bactérie est dite « oxydase (+) », elle est capable d'oxyder la forme réduite de dérivés N-méthylés de la paraphénylènediamine en semi-quinone.

Le composé formé est rose violacé. L'enzyme est la cytochrome-oxydase présente dans la chaîne respiratoire du complexe enzymatique IV (10,17–19).

D'autres bactéries possèdent des lécithinases qui sont responsables de la rupture de la membrane plasmique des hématies provoquant leur lyse, ce qui libère de l'hémoglobine qui est ensuite plus ou moins digérée (10).

La dégradation de l'hémoglobine peut être totale ou partielle. Lorsqu'elle est totale, on la nomme hémolyse β , à bord nets (zone claire entourant la colonie bactérienne), complète (première image, Figure 2). La digestion incomplète, appelée hémolyse α , est à bords flous (décoloration verdâtre entourant la colonie bactérienne dans la gélose au sang), (deuxième image, Figure 2). Une absence d'hémolyse est possible (20).

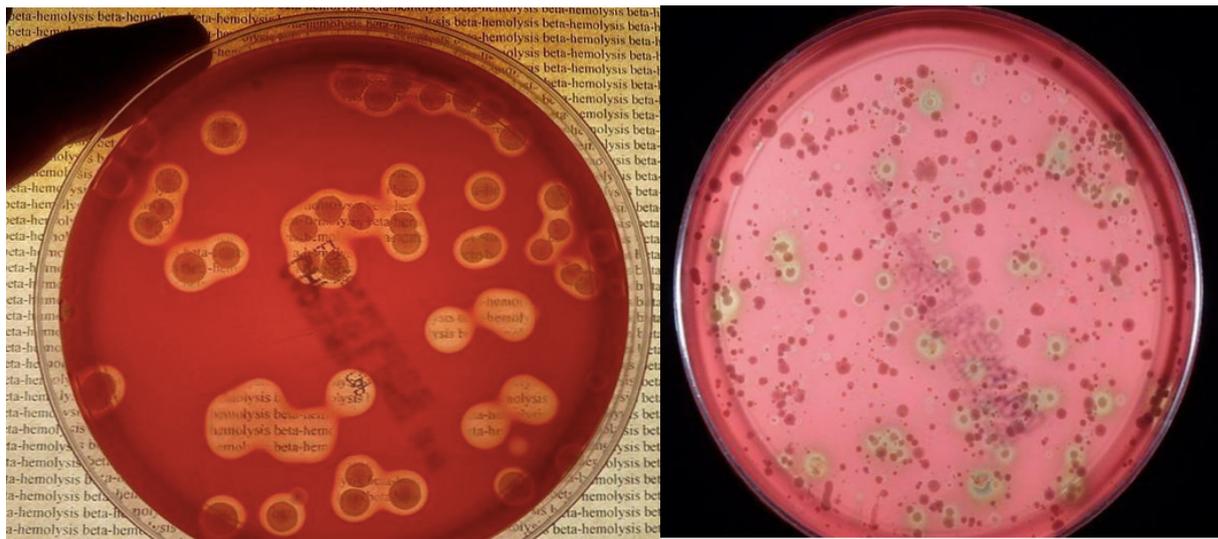


Figure 2 : hémolyse α et hémolyse β .

Source : hémolyses α et β sur gélose au sang avec une barre graduée par HansN (20).

Afin d'identifier une bactérie, il est également essentiel d'observer le type respiratoire de la bactérie.

En fonction de la pression partielle en oxygène, quatre types de bactéries se distinguent :

- 1) les bactéries aérobies strictes qui sont complètement dépendantes de l'oxygène (10) ;
- 2) les bactéries micro-aérophiles qui ne nécessitent ni trop d'oxygène ni pas assez pour se développer. Elles poussent à une pression partielle en oxygène précise (10) ;
- 3) les bactéries aéro-anaérobies sont des bactéries capables de se développer en présence d'oxygène ou en milieu dépourvu d'oxygène. Ces bactéries exploitent des conditions très larges. Elles vivent dans des environnements anaérobies mais supportent également l'oxygène (10) ;
- 4) les bactéries anaérobies strictes qui poussent uniquement dans des conditions dépourvues d'oxygène. Elles possèdent des voies métaboliques n'utilisant pas l'oxygène. De plus, ce dernier leur est toxique (10).

I.3. Épidémiologie

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 2/3 des cas de méningite purulente communautaire touchent les enfants de moins de 5 ans. L'incidence mondiale de ces dernières est d'environ 1 million par an (21).

Les agents étiologiques responsables des méningites sont divers et varient selon le groupe d'âge et la zone géographique (Tableau 1). Toutes régions confondues, l'étiologie prédominante des méningites bactériennes demeure *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) et *Neisseria meningitidis* (méningocoque). Elles représentent respectivement 25,1 à 41,2 % et 9,1 à 36,2 % des cas (4).

Le Tableau 1, provenant du Collège des Enseignants de Neurologie (7) est un résumé des liens existant entre les principales causes bactériennes et les terrains des patients :

Tableau 1 : causes des méningites ou méningo-encéphalites bactériennes en fonction de l'âge et du terrain.

Source : Collège des Enseignants de Neurologie (7).

Terrain	Causes principales
Nouveau-né < 3 mois	<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B) <i>Escherichia coli</i> et autre entérobactéries <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Enfant de 1 à 5 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (si non vacciné)
Enfant > 5 ans, adolescent et adulte jeune < 24 ans	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (si non vacciné)
Adulte ≥ 24 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Immunodépression	Micro-organismes habituels <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Mycobactéries atypiques <i>Cryptocoque</i> <i>Nocardia</i> <i>Aspergillus</i>
Splénectomie	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Neurochirurgie, valve de dérivation ventriculaire	<i>Staphylococcus aureus</i> et <i>épidermidis</i>
Brèche ostéo-méningée post-traumatique	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

(Source : CEN, 2021.)

Une revue systématique et méta-analyse publiée dans le *Pallas Health Research and Consultancy BV* (2), résume les données disponibles sur l'étiologie des méningites bactériennes publiées au cours des cinq dernières années. Le but est d'améliorer les connaissances actuelles sur la méningite bactérienne dans différents groupes d'âges et régions géographiques :

- le pneumocoque engendrerait plus de méningites chez les enfants avec 22,5 % des cas en Europe, 41,1 % en Afrique. Chez les adultes, il serait responsable de 9,6 % des cas dans le Pacifique occidental et 75,2 % en Afrique (2) ;
- les bactéries responsables des méningites néo-natales en Afrique, seraient davantage attribuées à *Escherichia coli* (17,7 %) et *S. pneumoniae* (20,4 %), alors que chez les enfants européens âgés de 1 à 5 ans *N. meningitidis* serait le plus fréquent (47,0 %).

En raison du faible nombre d'études, des méta-analyses sur tous les groupes d'âges et pour toutes les régions n'ont pas pu être réalisées. Néanmoins, une différence est notable dans l'étiologie des méningites bactériennes en fonction des groupes d'âges et entre les régions géographiques. Ces différences doivent encore être systématiquement examinées à l'échelle mondiale afin de contribuer à la gestion de la maladie grâce à l'élaboration de stratégies de prévention et de directives de traitement efficaces. La connaissance de ces dissemblances permet de faciliter la prévention et le traitement des méningites (2).

Le Tableau 2 résume le classement des principaux agents étiologiques responsables des méningites purulentes en fonction de l'âge et par ordre de fréquence :

Tableau 2 : classement des principaux agents étiologiques responsables des méningites en fonction de l'âge et par ordre de fréquence

Source : Guy Leyral et microbiologie medicale (9,22).

Agents étiologiques, par ordre de fréquence

Age				
Nouveau-nés	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i> K1	<i>Listeria monocytogenes</i>	
De 1 mois à 3 mois	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
De 3 mois à 5 ans	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae b</i>	
De 5 ans à 24 ans	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
De 24 à 65 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>		
Adultes de plus de 65 ans	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	

II. Symptomatologie

II.1. Symptomatologie clinique

De l'adulte à l'enfant les signes cliniques de la méningite sont généralement révélateurs de la maladie. En effet, les signes les plus récurrents de la maladie, retrouvés chez 95 % des patients sont :

- maux de tête ;
- vomissements ;
- altération de la vigilance ;
- fièvre à 39-40 degrés ;
- raideur de la nuque (7,9).

Les céphalées, les vomissements et la raideur méningée font partie d'un syndrome appelé le syndrome méningé (7,9). Ce dernier est la conséquence de l'irritation méningée de l'arachnoïde et de la pie-mère (Figure 3).

Selon le Collège des Enseignants de Neurologie (7), les céphalées sont précoces, constantes, intenses, diffuses, continues. De plus, ces dernières sont généralement exagérées par différents stimuli tels que les mouvements de tête, l'examen physique du patient ou la lumière et le bruit. En effet, les patients sont habituellement atteints de photophobie et de photophonie (Figure 3).

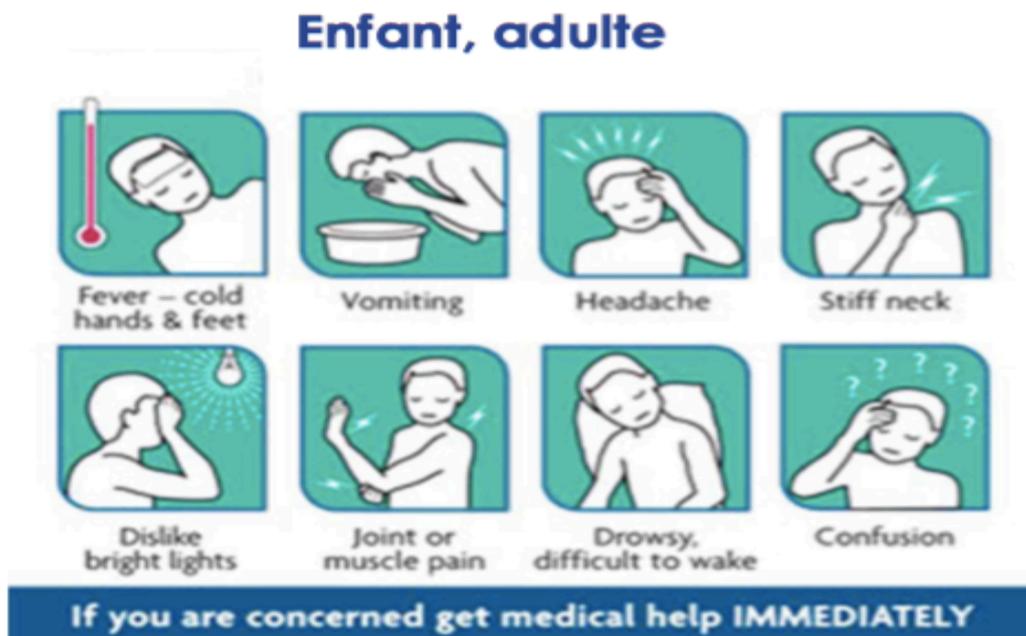


Figure 3 : symptômes des méningites chez l'enfant et l'adulte.
Source : Hôpitaux universitaires de Genève (8).

Les vomissements sont précoces, inconstants, spontanés, en jet, survenant sans effort, encouragés par les changements de position.

La raideur méningée est habituellement la conséquence de contractures des muscles paravertébraux. Ces dernières sont elles-mêmes dues à la douleur entraînée par l'irritation des méninges. Le patient est généralement retrouvé allongé, le dos tourné à la lumière, les membres semi-fléchis et la figure en hyperextension (position en chien de fusil). La raideur méningée est mise en évidence par la résistance invincible et douloureuse de la nuque lors de la flexion de la tête du patient. Elle peut aussi être démontrée par le signe de Brudzinski qui se définit par une flexion involontaire des membres inférieurs. Les réflexes tendineux et cutanés sont perturbés de façon variable (7).

Néanmoins, la raideur méningée peut également être prouvée par le signe de Kernig (impossibilité de s'asseoir sans fléchir les genoux). Celui-ci se traduit aussi par une résistance douloureuse à l'extension complète de la jambe lorsque la cuisse est fléchie (7).

D'autres symptômes peuvent également apparaître lors d'une méningite (7). Il s'agit de l'hyperesthésie cutanée diffuse, des réflexes ostéotendineux vifs et de la raie méningée de Trousseau (dessin d'un trait blanc sur la peau avec une pointe qui rougit avant de disparaître).

II.2. Symptomatologie chez les nouveau-nés et les personnes âgées

Chez les nourrissons le diagnostic clinique est plus compliqué. Dans un premier temps, il est difficile pour l'examineur de mettre en évidence la raideur de la nuque. De plus, celle-ci est souvent masquée par une hypotonie axiale. Dans un second temps, les vomissements toujours présents ne peuvent pas être rattachés avec certitude à la maladie (Figure 4). En effet, les signes cliniques ne sont pas spécifiques de la maladie (9).



Figure 4 : symptômes des méningites chez le nourrisson.
Source : Hôpitaux universitaires de Genève (8).

Cependant, d'après le Collège des Enseignants de Neurologie (7), une méningite doit être évoquée si l'enfant :

- gémit (Figure 4) ;
- présente une hyperesthésie cutanée (cris lors de la mobilité) ;
- présente des modifications du comportement (Figure 4) ;
- présente un refus de biberon (Figure 4) ;
- présente des périodes d'agitations, alternées avec des périodes de somnolence (Figure 4) ;
- présente une convulsion fébrile (plus grave).

Chez les personnes âgées les symptômes peuvent être plus inconstants :

- 31 à 81 % des cas de céphalées ;
- 79 à 95 %, de fièvre ;
- 54 à 92 % de raideur de la nuque ;
- 69 à 89 % de syndrome confusionnel et de troubles de conscience.

II.3. Syndromes encéphaliques

D'après le Collège des Enseignants de Neurologie (7), un syndrome encéphalique apparaît en cas d'inflammation de l'encéphale. Ce syndrome peut survenir de manière isolée ou plus communément associé au syndrome méningé. C'est ce que l'on nomme une méningo-encéphalite.

Un syndrome encéphalique peut se présenter sous forme de troubles de la conscience (pouvant aller de la somnolence au coma profond), de syndromes confusionnels, de troubles comportementaux, de crises épileptiques partielles simples ou complexes, de crises épileptiques généralisées, de mal épileptique, de troubles neurovégétatifs. Ces derniers comprennent une irrégularité du pouls, de la température, de la pression artérielle et une souffrance du tronc cérébral.

Le syndrome encéphalique peut également se manifester par des signes de focalisation, comme un déficit moteur qui peut entraîner une monoplégie ou hémiplégie. Les signes de focalisation peuvent aussi se manifester par une paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens, une aphasie, des tremblements ou une myoclonie (secousse musculaire involontaire, soudaine et brève).

II.4. *Purpura fulminans*

D'après ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), en cas de suspicion de méningite ou de méningo-encéphalite, les signes de gravité doivent être recherchés. Ces derniers sont le purpura extensif, les troubles de la vigilance avec un test de Glasgow inférieur ou égal à 11, des signes de souffrance du tronc cérébral, des signes de focalisation neurologique, un état de mal convulsif et une instabilité hémodynamique.

Un purpura peut se définir comme une extravasation de sang hors de capillaires de la peau (24). La quête d'un purpura doit être automatique lorsque le patient est intégralement déshabillé.

Le *purpura fulminans* est signe de gravité puisque associé à 25% de décès chez les patients sous traitement. Il doit être évoqué en cas de purpura fébrile comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur à 3 mm (Figure 5). Ces signes sont souvent associés à un sepsis ou choc septique (24).

De plus, le *purpura fulminans* est le plus souvent associé à un sepsis à *Neisseria meningitidis* et peut donc être à l'origine de la méningite cérébrospinale. C'est une forme brusque, le plus souvent mortelle qui doit être déclarée aux autorités sanitaires (24). Il survient dans 15 à 25 % des infections invasives au méningocoque (24).

Les symptômes du purpura sont des pétéchies ou des ecchymoses ne s'effaçant pas à la pression et qui peuvent aboutir à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ce sont des lésions douloureuses (24,25). Ils sont représentés sur la Figure 5.



Figure 5 : un homme de 43 ans avec un *purpura fulminans* symétrique sur les jambes.

Source : Hôpitaux universitaires de Genève (26).

Les lésions s'accroissent et se multiplient rapidement. Des éléments nécrotiques, hémorragiques bleus ou noirs, en forme de bulles ou de vésicules, peuvent apparaître.

En plus de ces lésions, il peut y avoir des manifestations comme des céphalées, une température élevée ou des signes de choc septique (24,25). Ce dernier, se définit par une insuffisance circulatoire, perturbant le fonctionnement habituel des organes. Ceci entraîne différents signes tels qu'une hypotension artérielle, une tachycardie, une respiration rapide, des troubles de la conscience, une oligurie, une acidose métabolique, un pouls rapide et difficile à percevoir, une cyanose, une hypothermie ou parfois une hyperthermie (24,27).

Dans certains cas, il existe aussi des complications plus graves telles que des gangrènes du tissu sous-cutané, des muscles et des os.

De plus, des séquelles graves comme des lésions cutanées, des nécroses, des troubles neurologiques, des troubles auditifs surviennent chez 15 % des patients survivants. Lorsqu'il y a suspicion d'un *purpura fulminans* méningococique chez un patient, un traitement par antibiotique est à réaliser en urgence. Le risque vital étant trop élevé et les séquelles trop graves, l'antibiothérapie doit débuter avant l'hospitalisation ou les prélèvements. Ensuite le patient sera transféré dans une unité de soins intensifs, adaptée à l'âge du patient. Il faut ensuite prévenir l'entourage, d'une éventuelle contamination, dans les moindres délais (7,23,24,28).

III. Examens diagnostiques

III.1. Ponction lombaire

Contrairement aux caractéristiques cliniques seules, l'examen principal qui permet d'affirmer le diagnostic de la méningite est la ponction lombaire (PL). Elle permet d'analyser le LCS. L'analyse doit être réalisée en urgence, en cas de suspicion de méningite.

Cet examen doit également être réalisé avant l'instauration de l'antibiothérapie, sauf dans les deux cas suivants (23,29) :

- en cas de suspicion d'infection à *Neisseria meningitidis*, étant données la gravité de l'infection et sa rapidité d'évolution ;
- si le patient ne peut pas être pris en charge en centre hospitalier dans les 90 minutes. Il va de soi que le rendement de culture bactérienne obtenu avec le LCS sera considérablement diminué si le patient a reçu un antibiotique (23,29).

III.1.1. Réalisation de la ponction lombaire

La PL s'effectue normalement entre l'espace intervertébral des quatrième et cinquième vertèbres lombaires (Figure 6).

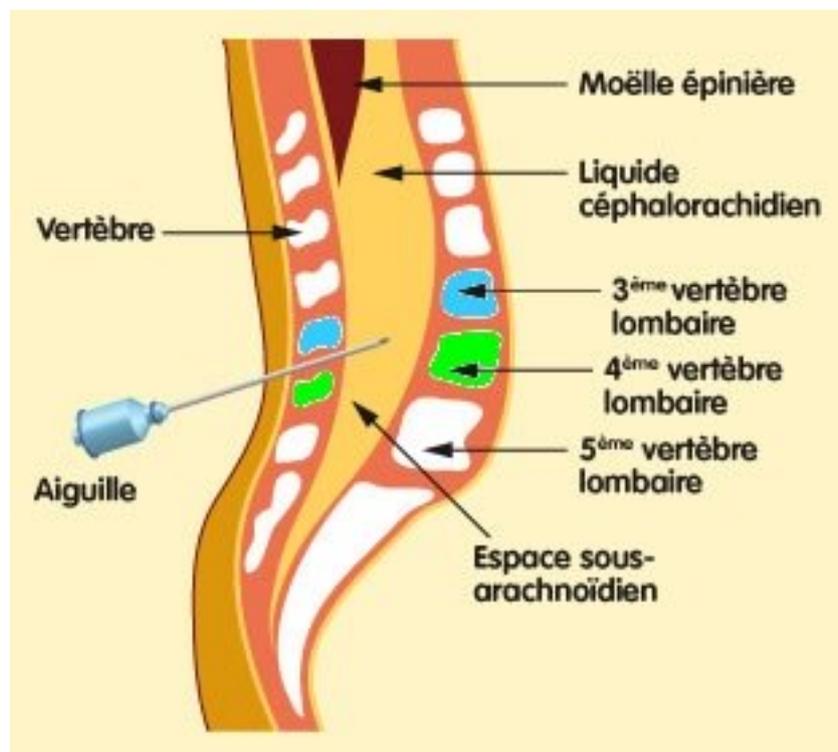


Figure 6 : espace intervertébral des quatrième et cinquième vertèbres lombaires.

Source : centre médical neurologique (30).

Mais elle peut aussi s'effectuer au niveau des espaces interépineux, L3-L4, L4-L5 et L5-S1, à l'aide d'une aiguille à mandrin (Figure 7). Dans tous les cas, il est indiqué d'effectuer la ponction en-dessous de la ligne horizontale tracée entre les crêtes iliaques comme représentée sur la Figure 8 (31).

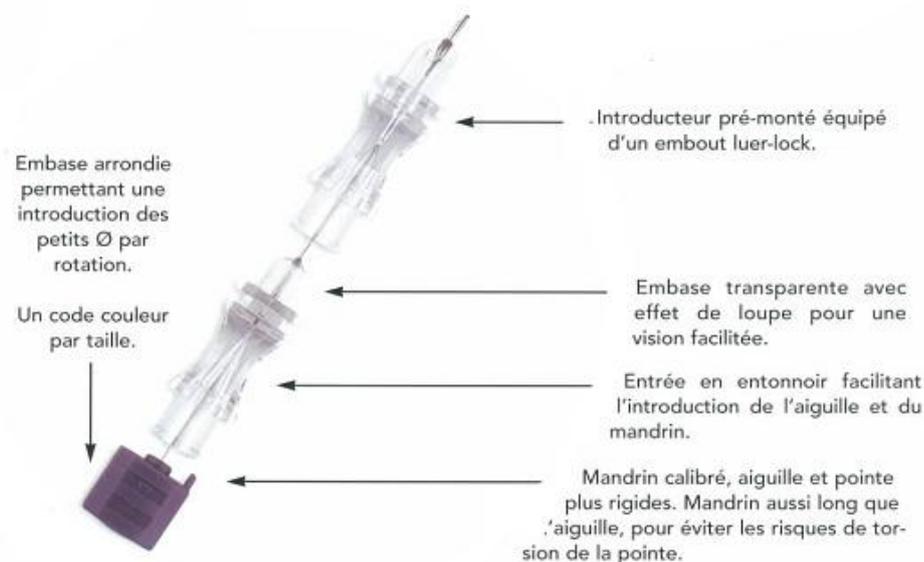


Figure 7 : schéma d'une aiguille à mandrin.

Source : dossier d'information Euro-Pharmat Dispositif médical (32).

En cas de difficulté de réalisation, il peut être nécessaire de ponctionner sous imagerie médicale comme la radioscopie ou l'échographie (31).

Le patient doit se tenir assis et courbé en avant ou éventuellement couché sur le côté (Figure 8). Les enfants sont majoritairement tenus couchés sur le côté (31). La pose d'un patch d'anesthésie locale peut être proposée au patient une heure avant la réalisation de l'acte médical (en dehors de l'urgence médicale).

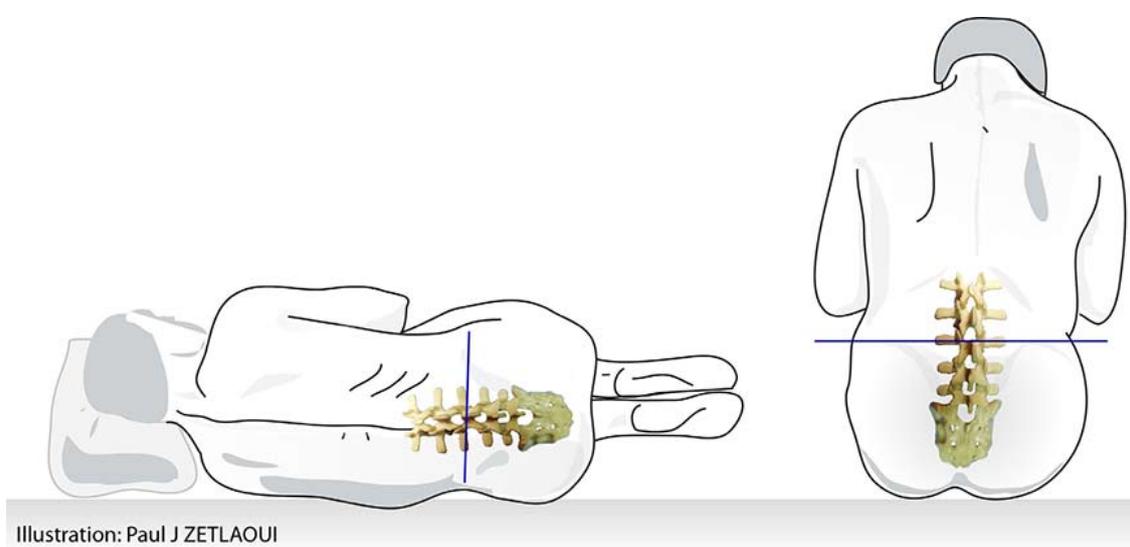


Figure 8 : positionnement possible du patient lors de la réalisation de la ponction lombaire.

Source : Haute Autorité de Santé (31).

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), avant de réaliser la PL, la peau du patient et les doigts du préleveur doivent être désinfectés à la teinture d'iode (31). Des gants stériles doivent être portés par le préleveur. La PL doit être réalisée avec une aiguille atraumatique, c'est-à-dire qui a une extrémité non tranchante. Cette aiguille doit avoir un diamètre maximal de 22 Gauge avec un code couleur noir (Figure 9). La Gauge notée G est l'unité de mesure indiquant le diamètre externe d'un dispositif médical. Plus la Gauge est élevée, plus l'aiguille est fine. Les différents numéros de Gauge définissent le nombre de dispositifs médicaux identiques qui peuvent être contenus dans un pouce carré (33).



Figure 9 : aiguille de 22 Gauge.

Source : PMD médical catalogue consommable (34).

Avant de pénétrer la peau, il faut utiliser l'introducteur fourni avec l'aiguille et avant de retirer l'aiguille, le préleveur doit réintroduire entièrement le mandrin dans l'aiguille.

Le LCS s'écoule, successivement (goutte à goutte), dans trois tubes stériles de quelques millilitres. Cela permet d'avoir un prélèvement valable en cas de présence accidentelle de sang dans le premier tube. Le LCS est ensuite analysé au laboratoire où il est transporté à chaud, environ 37 degrés, car le refroidissement amoindrit les probabilités de culture de *Neisseria meningitidis* ou *Streptococcus pneumoniae* (très sensible à la variation de température).

De plus, il est important de noter qu'une glycémie veineuse est systématiquement réalisée en même temps que la PL, afin d'interpréter la glycorachie. Cette dernière représente le taux de glucose présent dans le liquide cébrospinal (7).

III.1.2. Contre-indications à la ponction lombaire

Les ponctions lombaires ne peuvent pas être réalisées dans certaines situations (31). L'hypertension intracrânienne en est un exemple, car celle-ci peut entraîner un risque d'engorgement cérébral se manifestant par :

- un processus expansif intracrânien ;
- une mydriase unilatérale ;
- un hoquet ;
- un mouvement d'enroulement ;
- des troubles ventilatoires ;
- la malformation d'Arnold-Chiari (amygdales cérébelleuses anormalement basses et s'engageant au travers du *foramen magnum* qui est aussi malformé).

Les autres contre-indications sont les infections au point de ponction, une thrombopénie sévère (nombre de plaquettes inférieur à $50\ 000/\text{mm}^3$ de sang), les troubles de la coagulation, l'instabilité hémodynamique et les traitements modifiant l'hémostase (7).

En effet, les troubles de l'hémostase (TP < 50 % ou TCA ratio > 1,5), qu'ils soient induits par les anticoagulants ou spontanés, contre-indiquent la PL (7).

Néanmoins, pour les thrombopénies gestationnelles ou les purpuras thrombopéniques immunologiques, la PL peut être tolérée si la thrombopénie est stable et supérieure ou égale à $30\ 000/\text{mm}^3$ de sang (31).

Cependant, pour réaliser une PL lors d'une thrombopénie évolutive non stabilisée, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque.

En cas de suspicion de méningite et de contre-indication à la PL, l'antibiothérapie doit être débutée après les hémocultures, et en association avec la dexaméthasone. La même stratégie doit s'appliquer également en cas d'admission à l'hôpital ne pouvant pas s'effectuer dans les 60 minutes (23).

III.1.3. Les effets indésirables de la ponction lombaire

La PL peut entraîner certains effets indésirables comme des douleurs lombaires ou un syndrome post-PL, qui est une hypotension engendrée par une fuite persistante de LCS à cause d'une brèche méningée. Ceci provoque une céphalée orthostatique qui apparaît généralement dans les 2 à 4 jours après une PL. Cette dernière est habituellement bilatérale, occipitale, occipito-frontale ou diffuse, irradiant dans la nuque, le dos et parfois aux épaules. Elle peut être associée à d'autres signes comme des nausées et vomissements, une diplopie (par atteinte de la VI^{ème} paire de nerfs crâniens), une hypoacousie ou plus rarement une hyperacousie ou une photophobie (7,23,31).

Selon la HAS (31), le syndrome post-PL n'entraîne pas de fièvre et il est partiellement ou totalement soulagé par le décubitus dorsal.

Il existe des syndromes post-PL sans céphalées, qui entraînent des vertiges ou des troubles auditifs isolés.

Les hématomes, pouvant-être péri-médullaires ou intracrâniens, sont des complications de la PL qui sont très rares. Ils sont généralement favorisés par les troubles de la coagulation, les ponctions multiples ou les traitements modifiant l'hémostase. Ces derniers représentent une urgence diagnostique et thérapeutique et nécessitent une imagerie ainsi qu'un avis spécialisé.

Des infections peuvent aussi survenir après la réalisation d'une PL. Elles sont habituellement dues à un manque de règles d'asepsie et peuvent provoquer des méningites, des spondylodiscites, des abcès au point de ponction, etc...

III.1.4. Imagerie cérébrale et électro-encéphalogramme

Selon le Collège des Enseignants de Neurologie (7), une imagerie cérébrale doit être réalisée si le patient présente une contre-indication à la PL ou pour éradiquer toute suspicion de contre-indication à la PL.

Elle doit aussi être accomplie si le patient présente des signes encéphaliques tels que des anomalies neurologiques ou des convulsions (hydrocéphalie).

Une imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM cérébrale) avec injection d'un produit de contraste sera alors réalisée, afin d'obtenir une image en cocarde au stade d'abcès encapsulé (Figure 10). Ces complications apparaissent avec prédominance lors d'une méningite à pneumocoques (7).

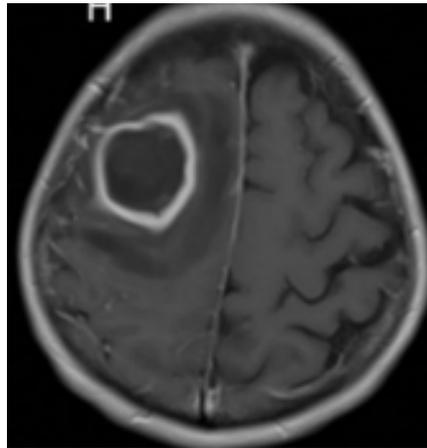


Figure 10 : image en cocarde au stade d'abcès encapsulé.

Source : Collège des Enseignants de Neurologie (7).

Chez les patients dont la neuro-imagerie ne présente pas de particularité et dont l'état clinique ne s'améliore pas, la PL devrait être recommencée (importance chez les méningites causées par le pneumocoque possédant une sensibilité réduite à la ceftriaxone), (35).

L'électroencéphalogramme (EEG) est utilisé en cas de suspicion d'encéphalite. Le tracé peut être ralenti, avoir des ondes lentes, des pointes ou pointes-ondes prenant un aspect pseudopériodique ou périodique (Figure 11). Néanmoins, la présence d'une encéphalite ne doit pas être exclue si l'apparence de l'EEG paraît normale (7).



Figure 11 : électroencéphalogramme montrant un tracé lent avec ondes lentes périodiques diffuses en faveur d'une encéphalite.

Source : ECN, 2021 (23).

III.2. Étude du liquide cérébro-spinal (9)

Lors d'une atteinte méningée, la multiplication des bactéries dans le LCS, est favorisée par la faible proportion des moyens de défense. En effet, il n'y a présence d'aucun facteur pouvant entraîner une phagocytose tels que le complément, les immunoglobulines ou les polynucléaires.

III.2.1. Étude macroscopique du LCS

Après le prélèvement du LCS, son apparence doit être notée. Un trouble suggère une concentration importante de leucocytes. Le LCS peut être limpide, clair, trouble ou hémorragique (7,9,23).

Les liquides clairs, dit comme de l'eau de roche représentent le LCS « normal » (pas de leucocyte, pas d'hématie...), (Tableau 3). Cependant, ils peuvent également être pathologiques (7,9,23).

Les liquides troubles sont décrits, eux, comme « opalescents, troubles, très troubles ou en eau de riz » et sont toujours pathologiques. De plus, ces derniers présagent dans la majorité des cas, d'une méningite d'origine bactérienne à évolution aiguë (Tableau 3).

Enfin, les liquides hémorragiques peuvent avoir deux étiologies possibles qui sont l'hémorragie méningée ou la rupture d'un vaisseau au cours du prélèvement. La distinction des deux causes se fait après centrifugation. En effet, à cause de l'ancienneté des globules rouges présents, le surnageant sera jaune dans le cas d'une hémorragie méningée, contrairement à une rupture de vaisseau ou celui-ci restera incolore (7,9,23).

III.2.1.1. Les méningites à liquides troubles et à liquides clairs

Le LCS physiologique, qui est stérile, comporte normalement un à deux leucocytes par mm^3 . Habituellement ces leucocytes sont des cellules mononucléées (9).

Les méningites à liquide trouble ou méningites purulentes sont des méningites bactériennes dont le LCS présente une hypercytose supérieure à 200 mm^3 (habituellement supérieure à 1000 mm^3). Cette hypercytose est essentiellement composée de polynucléaires neutrophiles altérés pouvant être associés à de rares lymphocytes, une protéinorachie supérieure à 1g/L , une hypoglycorachie inférieure ou égale à 40% de la glycémie et souvent des lactates augmentés (23), (Tableau 3).

Cependant, cette règle ne s'applique pas à *Listeria monocytogenes* qui donne dans 80% des cas un liquide clair avec soit une majorité de polynucléaire neutrophiles (25% des cas), soit une majorité de cellules mononucléées (32% des cas) ou un mixte (43% des cas).

Cette règle ne s'applique pas non plus aux méningites à *Mycobacterium tuberculosis*, qui sont en régression, devenues rares, touchant principalement les immunodéprimés et les personnes vivant dans des conditions précaires (9). Cette bactérie entraîne une méningite à liquide clair avec une glycorachie très abaissée, une protéinorachie supérieure à 1g/L et un nombre de cellules (à prédominance lymphocytaire) conséquentes pour un liquide non trouble (9).

Les méningites à liquide clair sont, elles, des méningites où le LCS comporte entre 100 et 300 leucocytes/ mm^3 (habituellement 200 ou $300/\text{mm}^3$). Généralement, la lymphocytose est pratiquement pure (90% de lymphocytes). Les lymphocytes peuvent être adjoints à de rares polynucléaires (9,23). Elles sont en général d'étiologie virale (Tableau 3).

Il existe également des méningites où le LCS présente jusqu'à 50 % de polynucléaires éosinophiles. L'étiologie de ces méningites est, dans la majorité des cas, parasitaire (*Taenia solium*, *Ankylostomoses*, *Ascaris*, douves) ou faisant suite à l'injection intrarachidienne de médicaments (9).

Le Tableau 3, de l'ECN.PILLY 2020 6^{ème} édition, résume les différences entre les méningites à liquides clairs, à liquides troubles et le LCS normal (23) :

Tableau 3 : résultats de l'examen du LCS.
Source : ECN.PILLY 2020 6^{ème} édition (7).

TUE6-148-1 : Résultats de l'examen du LCS			
	LCS normal	Méningite purulente = prédominance de PNN	Méningite à liquide clair = prédominance de lymphocytes
Macroscopie : turbidité	Clair (eau de roche)	Trouble en général (trouble visible à l'œil nu = cytorachie > 300 éléments blancs/mm ³)	Clair
Éléments (leucocytes) Total et formule	< 5/mm ³ Lymphocytes 60-70 % Monocytes 30-50 % Ni PNN ni hématies	> 20/mm ³ , et en général > 1000/mm ³ PNN > 50 %	5 à 100/mm ³ en général, parfois 100-1000/mm ³ Lymphocytes > 50 %
Glycorachie	> 2/3 x glycémie	≤ 0,4 x glycémie (sensibilité 80 % et spécificité 98 % pour l'étiologie bactérienne)	> 2/3 x glycémie : viral < 0,4 x glycémie : <i>Listeria</i> ou BK
Protéïnorachie	< 0,40 g/L	En général > 1 g/L	Souvent < 1 g/L si viral 1-2 g/L si bactérien
Lactatorachie	< 3,2 mmol/L	> 3,2 mmol/L	< 3,2 mmol/L
Examen direct avec colorations spécifiques (Gram...)	Négatif	Positif dans 60-80 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable Cocci Gram positif : pneumocoque ; diplocoque Gram négatif : méningocoque Si négatif , envisager méningite décapitée par antibiotiques, bactérie fragile ou faible inoculum	Négatif si viral Positif dans moins d'un tiers des cas si <i>Listeria</i> ou BK
Étiologie		· méningite bactérienne · 30 % des méningites virales au début (surtout entérovirus)	Le plus fréquent. · normoglycorachique = viral <i>a priori</i> . Toujours rechercher des signes d'encéphalite. · hypoglycorachique = <i>Listeria</i> , BK · 10 % des méningites bactériennes au début

III.2.2. Étude microscopique du LCS (9)

En plus de l'étude macroscopique, il faut réaliser l'étude microscopique du LCS. Pour cela, il s'agit de réaliser la numération des leucocytes en cellule de Malassez (cellule de comptage), et la formule leucocytaire après coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG) pour déterminer le pourcentage de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN). Dans notre cas, nous nous intéresserons aux méningites d'origine bactérienne principalement à polynucléaires. Il faut également rechercher la présence de bactéries grâce à une coloration de Gram qui permettra de mettre en évidence si les bactéries observées sont à Gram négatives (coloration rose) ou à Gram positives (coloration violette).

La présence de diplocoques à Gram (+) oriente vers un *Streptococcus pneumoniae* (première cause de méningite bactérienne d'origine communautaire chez les adultes), de diplocoques à Gram (-) vers *Neisseria meningitidis* et de chaînette à Gram (+) vers *Streptococcus agalactiae*. Les bacilles à Gram (-) oriente vers *Escherichia coli* et les bacilles à Gram (+) vers *Listeria monocytogenes*.

III.2.3. Culture bactérienne

Lorsque le LCS arrive au laboratoire, il faut ensemencer des milieux de culture en fonction du résultat du Gram. Il s'agit des milieux PVX (gélose chocolat au sang cuit avec un supplément polyvitaminique « Polyvitex ® ») qui est une gélose chocolat enrichie, TSS (Trypticase Soja et 5% de sang de mouton), qui est une gélose ordinaire, ainsi qu'un bouillon Schaedler (milieu liquide non sélectif riche en nutriments), pour apprécier la culture anaérobie. Après 24 à 48 heures d'incubation, la lecture de ces boîtes et bouillon est réalisée. S'il y a présence de colonies ou si le liquide est trouble, il sera nécessaire de réaliser une identification bactérienne. En l'absence de ces dernières, la culture sera rendue négative au bout de 72h (9,36,37).

Pour l'identification, différentes techniques sont possibles, soit par automate (spectromètre de masse, Vitek) soit à l'aide de galeries (galerie Appareils et Procédés d'Identification (Api) 20 E pour *Escherichia coli* K1, API NH pour *Haemophilus influenzae*, API Listéria pour *Listeria monocytogenes...*), (38,39).

La spectrométrie de masse (maldi tof...) repose sur la séparation et la détection des ions créés et provenant de la molécule à analyser, dans une chambre de collision ou dans une source d'ionisation. Le graphique, résultant de cette méthode, est le spectre de masse. Des méthodes séparatives comme la chromatographie en phase gazeuse et en phase liquide peuvent être jointes à cette méthode. L'aire du pic chromatographique est alors proportionnelle à la quantité de produit injecté (40).

Néanmoins, la technique la plus utilisée de nos jours est la Polymerase Chain Reaction (PCR), due à sa fiabilité et sa rapidité. C'est une méthode de détection des antigènes solubles, qui consiste en l'utilisation de réactifs à base de latex. En effet, son principe est fondé sur la réplique ciblée *in vitro* et successive d'une matrice double brin d'ADN permettant l'obtention, en quelques heures, d'un million de copies d'un fragment d'ADN spécifique (de longueur définie), à partir d'un échantillon complexe et peu abondant. L'échantillon provient directement du prélèvement qui est une méthode sensible et rapide (41).

Un antibiogramme est réalisé, généralement directement à partir du LCS à cause de l'urgence des résultats, s'il y a assez de germes. Il est effectué sur un milieu Mueller-Hinton, qui est enrichi ou non selon le germe pressenti à l'examen direct. Si nécessaire, un deuxième antibiogramme pourra être fait, par technique standard, sur la culture (9).

III.2.4. Biologie du LCS

Lorsqu'une méningite est supposée, certains examens biologiques doivent être réalisés en plus de la PL (7). Ces examens sont le dosage de la protéine C réactive ou *C-reactive protein* (CRP), la numération formule sanguine (NFS), l'ionogramme sanguin (sodium, potassium, chlore), la créatininémie, la glycémie, le bilan hépatique (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline, bilirubine).

Des hémocultures peuvent être prélevées en supplément de ces analyses.

Lors d'une méningite bactérienne, la glycorachie est effondrée alors que la protéinorachie est augmentée, contrairement à une méningite virale (glycorachie normale et protéinorachie modérément augmentée (< 1 g/L)).

IV. Les méningites à liquide trouble

Parmi les bactéries pyogènes occasionnant des méningites à liquide trouble ou panaché, nous nous intéresserons dans cette thèse à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* (pouvant être caractérisés par un liquide clair = aspect polymorphe ; Tableau 7) *Echerichia coli* K1 et *Streptococcus agalactiae* (7). Cependant, nous parlerons de ces deux dernières espèces dans la partie des méningites du nourrisson.

IV.1. Méningite à *Neisseria meningitidis*

Le genre *Neisseria* correspond à des cocci à Gram négative (Annexe 1), immobiles, disposés en diplocoques accolés par une face plane (aspect en grain de café) ou en tétrades, et aérobies stricts (mais nécessitant un supplément en CO₂ pour leur culture *in vitro*). Ce sont des germes fragiles et sensibles aux variations de température (9,42,43).

La famille des *Neisseriaceae* contient principalement *Neisseria gonorrhoeae*, responsable d'urétrite aiguë, de prostatite chez l'homme, de cervicite ou de salpingite aiguë chez la femme et *Neisseria meningitidis* responsable de méningites. Cette espèce bactérienne est la seule pouvant donner lieu à des épidémies de méningites (42,43). Elle a été découverte par le pathologiste et bactériologiste autrichien Anton Weichselbaum, en 1887. Il la nomma « *Diplococcus intracellulatis meningitidis* » puisqu'elle est responsable des méningites cérébrospinales (44).

IV.1.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques

IV.1.1.1. Caractères bactériologiques

La méningite dite à méningocoque (provoquée par *Neisseria meningitidis*) représente 90% des cas qui surviennent entre 15 et 24 ans (42).

Ces bactéries présentent les caractères bactériologiques des *Neisseria*, déjà mentionnés, et en outre sont : oxydase, catalase, glucose, maltose, tous positifs (9).

IV.1.1.2. Caractères épidémiologiques

La transmission est interhumaine et s'effectue *via* des gouttelettes de Pflügge, de sécrétions respiratoires ou pharyngées (Annexe 1). La bactérie est très fragile et ne survit pas dans l'environnement c'est pour cela que la contamination s'effectue par contact étroit (baisers), rapproché (éternuements, toux) ou prolongé (plus d'une heure), une promiscuité de moins d'un mètre entre deux personnes ou un rapport sexuel (45).

La méningite cérébrospinale émerge épisodiquement en petits foyers et avec des fluctuations saisonnières (hiver et printemps) et représenterait environ 50 000 cas par an selon l'OMS, avec 1 à 3 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés (46). Cette maladie serait présente sur l'ensemble de la planète à des taux différents en fonction des sérogroupes, de la région du monde ou de la sensibilité et de l'âge des personnes. Elle peut apparaître de manière sporadique ou provoquer de grandes épidémies (42,43).

Le méningocoque touche majoritairement une partie de l'Afrique subsaharienne. Cette zone qui s'étend du Sénégal jusqu'à l'Éthiopie est appelée la « ceinture de la méningite » ou ceinture de Lapeyssonnie. Dans cette région, les infections invasives à méningocoque apparaissent durant la saison sèche (de décembre à juin) car, pendant cette période, le vent de sable, dit « harmattan », les nuits froides et les infections des voies respiratoires supérieures prédominent.

Ceci a pour conséquence d'endommager la muqueuse rhinopharyngienne et augmente le risque d'infection par le méningocoque (1,47).

De plus, à cette période, la surpopulation, les grands déplacements de population dûs aux pèlerinages et les marchés traditionnels régionaux sont également facteurs de grandes épidémies (1).

Dans la « ceinture de la méningite », le sérotype A était traditionnellement responsable de la majorité des épidémies. Cependant, depuis 2010, celui-ci, a quasiment disparu depuis la vaccination avec le vaccin conjugué antiméningococcique A.

Neisseria meningitidis regroupe actuellement 12 sérogroupes ou sérotypes qui sont répartis en fonction de l'immunogénicité et de la composition de la capsule polysaccharidique. Les trois principaux sont A, B et C mais il existe aussi les sérotypes X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K et L. A, B, C, W135, X et Y sont à l'origine de la majorité des infections invasives (1,4).

La dissémination est dite clonale, lorsqu'une souche à l'origine d'une épidémie se répand, par la suite, pendant toutes les autres épidémies (1,47).

Les sérogroupes C, W135 et X sont apparus récemment en Afrique sub-saharienne. Le sérotype B, responsable de cas sporadiques, est prédominant en Europe et en Amérique.

Le sérotype C est à l'origine de petites bouffées épidémiques, non seulement en Amérique ou en Europe mais aussi en Asie et en Afrique Sub-Saharienne (4).

Le sérotype W135 semble en augmentation globale dans le monde depuis 2015 (1).

De plus, des données de caractérisations des souches par le centre national de référence des méningocoques, prouve l'expansion d'une nouvelle souche de sérotype W en France. Cette dernière serait associée à une forte létalité (45).

L'étiologie en pourcentage des méningites, en France, est résumée dans le secteur suivant :

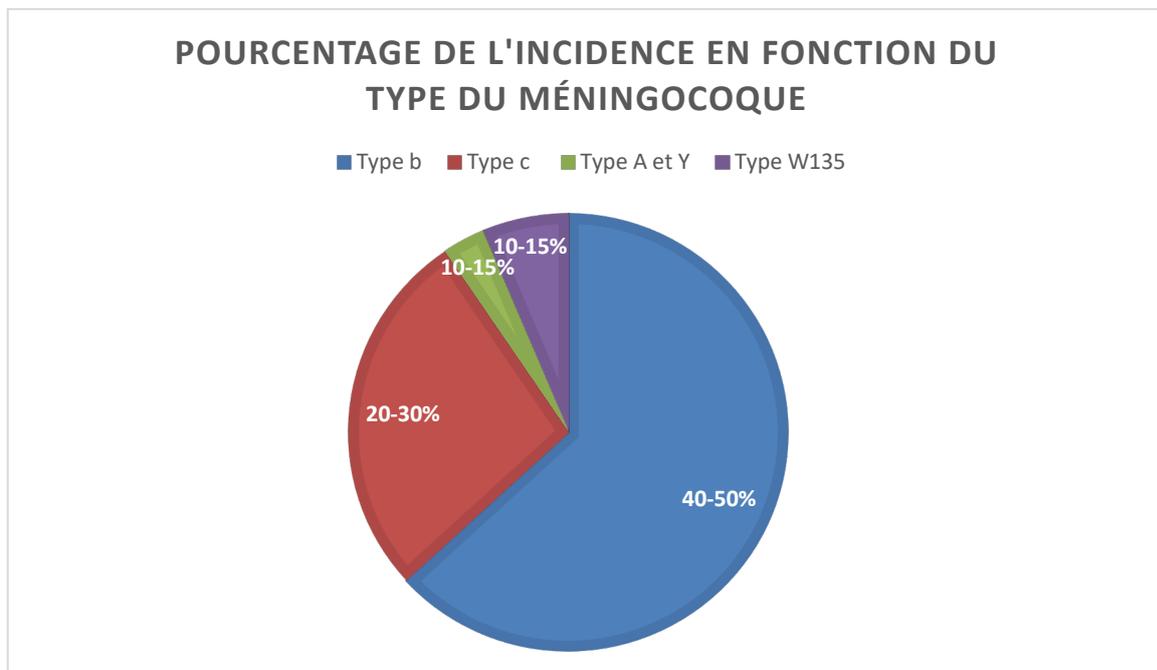


Figure 12 : pourcentage de l'incidence en fonction du type du méningocoque.

Source : Santé publique France (48).

IV.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

IV.1.2.1. Physiopathologie

La transmission de *Neisseria meningitidis* se fait par voie aérienne (46). La porte d'entrée du méningocoque est le rhinopharynx. La bactérie se fixe majoritairement sur la paroi postérieure du pharynx, grâce à ses pili C1 qui adhèrent aux microvillosités des cellules non ciliées de l'épithélium (43).

L'adhésion sur les cellules endothéliales est assurée par les pili de type IV (T4P), montrée par la Figure 13. En effet, une interaction directe a lieu, entre le T4P et un complexe formé par les deux récepteurs cellulaires basigine (CD147) et β 2-adrenergic receptor-ROS signaling (β 2AR), (49). Ce dernier est stabilisé (à la surface des cellules endothéliales) par la protéine d'échafaudage α -actinine-4, qui est montrée par la Figure 13 (50).

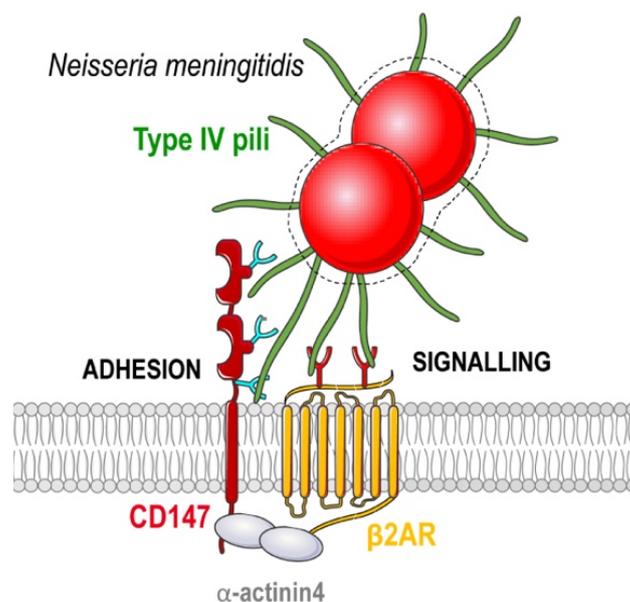


Figure 13 : adhésion de *Neisseria meningitidis* aux cellules endothéliales humaines.

Source : meningococcus, this famous unknow (51).

Cette colonisation du nasopharynx serait facilitée par les IgA protéases qui sont élaborées par le méningocoque. Ce sont des exo-enzymes qui clivent les immunoglobulines de la sous-classe IgA1 mais pas de la sous-classe IgA2. Ce sont des protéases impliquées dans la pathogénicité de la bactérie (43).

L'invasion de l'épithélium s'effectue grâce à des protéines d'adhérence nommées opacity protein, Opa et Opc (10,43,52). Avec l'aide de ces dernières, la bactérie va pénétrer dans les tissus et arriver au niveau des capillaires (Figure 15).

Après fixation de *N. meningitidis* sur la surface de la muqueuse pharyngée, la membrane externe bactérienne s'accroche à la membrane cytoplasmique cellulaire. Les cellules épithéliales phagocytent les méningocoques adhérents. Ils les transportent ensuite dans des phagosomes jusqu'au pôle basal cellulaire. Ces méningocoques sont alors expulsés vivants dans le chorion sous-jacent, où ils se multiplient et provoquent une réaction inflammatoire. Ils franchissent ensuite la paroi des capillaires sanguins du chorion et diffusent dans tout l'organisme par voie sanguine pouvant entraîner des métastases septiques méningées, cutanées, articulaires et des hémorragies du foie, de la rate, des reins, des poumons et des glandes surrénales. L'inflammation des cellules de l'épithélium endommagé, provoque une extravasation de liquide.

L'hémoconcentration de la bactérie peut engendrer un choc septique conduisant au décès du patient.

Ainsi, la bactériémie provoque un purpura cutanéomuqueux (extravasation de sang dans le derme provoquant des lésions cutanées et/ou des muqueuses) évoluant vers un *purpura fulminans* avec inflammation, nécrose et thrombose des vaisseaux sanguins. Ces lésions sont engendrées par la libération d'endotoxine bactérienne. Celle-ci, produite massivement lors des formes graves de méningococcie, peut aussi provoquer des coagulations intravasculaires et des désordres hémodynamiques lors d'un *purpura fulminans*, aboutissant au choc septique (10,24,43).

IV.1.2.2. Facteurs de virulence

La virulence de *N. meningitidis* provient de sa capsule, des pili, des lipooligosaccharides (LOS), des protéines de membrane externe (PME) comme PorA, PorB, Opa (Figure 14), Opc, FetA, *Neisseria* adhesin A (NadA), Factor H binding protein (FHbp), des mécanismes de séquestration du fer et des facteurs de virulences (53–55).

La capsule octroie à la bactérie une résistance contre les anticorps, le complément ou la phagocytose. De ce fait, les souches capsulées sont responsables de maladies invasives.

Dans sa capsule, la bactérie possède de l'acide N-acétyl-neuraminique (Neu5Ac), qui est la forme la plus courante d'acide sialique chez l'homme (Figure 14).

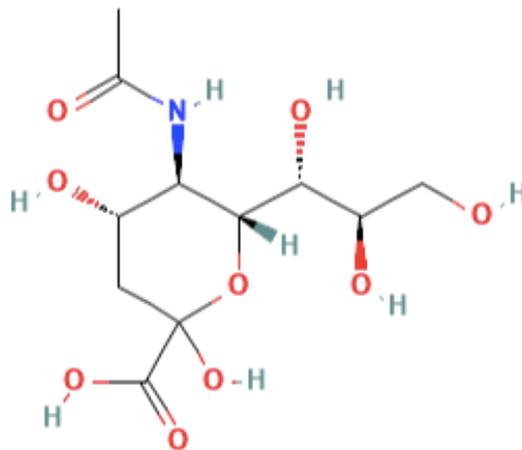


Figure 14 : N-Acetyl-Neuraminic Acid.

Source : PubChem (56).

De manière importante, le sérotype B possède un homopolymère d'acide sialique lié en 2-8 retrouvé aussi dans les cellules neurales fœtales humaines (NCAM). Ce polysaccharide n'est pas immunogène puisqu'il est identique à un sucre retrouvé au niveau du cerveau. Le vaccin qui repose sur une immunisation contre le polysaccharide capsulaire, sera donc inefficace pour le sérotype B (50).

Le LOS est une endotoxine bactérienne ne comportant pas de chaîne latérale mais un lipide A et un core oligosaccharidique qui peut être sialylé. Il présente un rôle important dans le choc septique engendré par la bactérie. Il existe plusieurs LOS numérotés par des chiffres.

Les immunotypes L1 à L8 sont retrouvés dans les sérogroupes B et C, et les L9 à L11 dans le séro groupe A (Figure 15).

Les PME sont répertoriées en fonction de leur poids moléculaire en 5 classes individualisées :

- classe 1 : ces porines permettent la classification des sous-types (Figure 15) ;
- classe 2-3 : ces porines permettent la classification des sérotypes ;
- classe 4 : rôle inconnu ;
- classe 5 : PME permettant l'adhésion et l'invasion des cellules de l'hôte (57).

Les différentes souches de méningocoques sont identifiées grâce à leurs sérogroupes (déterminés par la capsule), leurs immunotypes (déterminés par le LOS), leurs sérotypes et leurs sous-types (déterminés par les différentes classe 2/3 de PME).

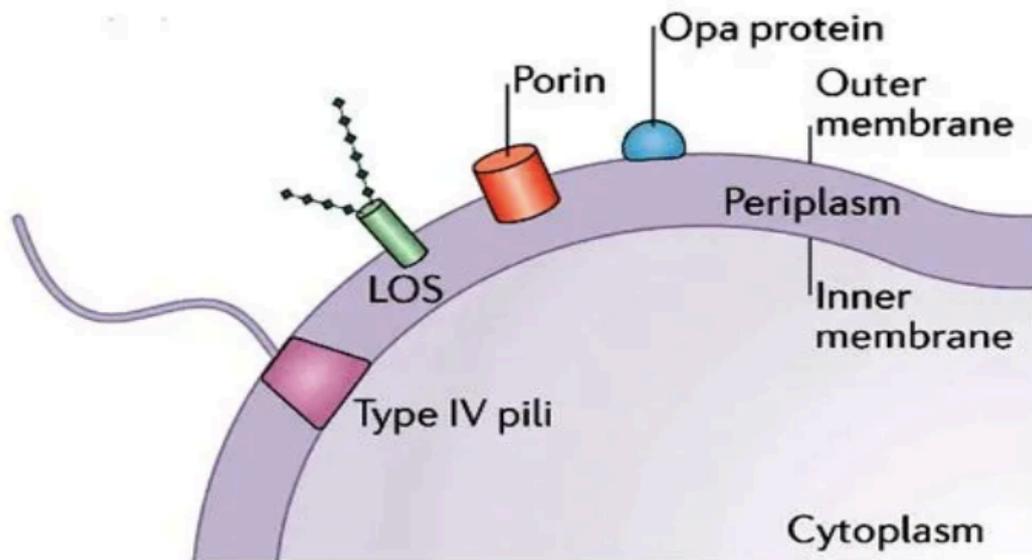


Figure 15 : facteurs de virulence de *Neisseria meningitidis*.

Source : Acharya Tankeshwar (58).

IV.1.2.3. Réponse immunitaire

Deux semaines après la contamination au niveau du rhinopharynx, les anticorps apparaissent : l'immunité est de nature humorale (43).

La protection la plus adéquate contre le méningocoque repose sur les anticorps bactéricides et les voies du complément. Ces anticorps sont dirigés contre les polysaccharides capsulaires, les protéines de la membrane externe et les liposaccharides de la bactérie.

Secondairement, la protection dépend de l'opsonisation et de la destruction des phagocytes. De ce fait, les personnes les plus à risque d'être atteintes de méningococcie invasive sont :

- les personnes souffrant de déficience congénitale ou acquise en complément ;
- les personnes souffrant de déficit de l'immunité humorale ;
- les personnes atteintes d'asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes atteintes de virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La contamination se faisant majoritairement chez les nourrissons de moins d'un an, l'immunité se fabrique naturellement au cours de la vie (43,47,57).

IV.1.3. Pouvoir pathogène

IV.1.3.1. Symptômes

Après contamination, l'incubation de *Neisseria meningitidis* dure de trois à dix jours.

Les symptômes de la maladie peuvent aller de la bactériémie transitoire au choc septique.

Comme nous l'avons vu, l'infection commence par une colonisation des voies respiratoires supérieures pouvant évoluer en invasion s'accompagnant de sepsis et parfois de méningite. Lors du passage de la bactérie dans le sang, une forte fièvre (38 - 39,5 degrés), des frissons, des myalgies, des arthralgies ainsi que des vomissements et des nausées apparaissent.

Les signes cliniques les plus courants de la méningite sont des céphalées, de la fièvre, une photophobie, des vomissements et une raideur de la nuque. Dans 28 à 77% des cas, les symptômes du sepsis sont accompagnés d'éruption érythémateuse, d'éruption pétéchiale ou purpurique. Ces dernières sont constituées de macules pas bien délimitées et possédant un centre hémorragique. Ces lésions sont riches en bactéries et se propagent dans l'organisme, avec une préférence pour le tronc et les membres inférieurs. Les pétéchies peuvent aussi se situer sur la muqueuse buccale ou conjonctivale. Dans 15 à 25% des cas, le sepsis présente un caractère suraigu, c'est le *purpura fulminans* (10,24,43,46,47).

Chez 20 % des patients, une méningococcie fulminante peut apparaître accompagnée d'une défaillance multi-viscérale et d'une CIVD. Dans 50 % de ces cas, le patient évolue vers la mort.

L'infection peut atteindre les méninges, *via* le sang, on parle de méningite cérébrospinale. L'inflammation méningée est intense et est accompagnée d'un nombre élevé de leucocytes, principalement de polynucléaires neutrophiles, dans le LCS (en moyenne supérieur à 1000/mm³). Les valeurs biologiques montrent alors une glycorachie effondrée et un taux élevé de protéines (> 1g/L).

La maladie peut également entraîner des séquelles à long terme dans 10 à 20 % des cas tels que des déficits neurologiques, des troubles du développement, une ischémie ou une nécrose des membres. Certains patients (notamment ceux déficitaires en constituants terminaux du système du complément), développent des infections chroniques qui s'étendent de plusieurs semaines à plusieurs mois.

En l'absence de sepsis, le méningocoque peut être responsable de pneumonie lobaire ou broncho-pneumonie. Ce phénomène se produit notamment lors d'une infection préalable par un virus à tropisme respiratoire. Cette pathologie est rare avec cette bactérie, tout comme les problèmes cardiaques, notamment les tamponnades (péricardite purulente pouvant donner une hypotension ou un état de choc à un épanchement péricardique compressif) ou les péritonites.

Les sepsis peuvent également compliquer une arthrite. Au niveau de la ponction articulaire le liquide est purulent avec de nombreux polynucléaires neutrophiles et présence de la bactérie.

Une arthrite aseptique peut apparaître après l'infection par la bactérie. C'est la conséquence d'un dépôt de complexes immuns circulants ou d'une réaction de type Arthus (réaction d'hypersensibilité de type III) dans l'articulation (10,43,46,47).

IV.1.3.2. Facteurs prédisposants

Certains facteurs favorisent la transmission de la bactérie :

1) les facteurs environnementaux :

- le faible taux d'humidité ;
- les mois d'hiver dans les régions à climat tempéré ;
- la sécheresse, l'exposition au vent « Harmattan » de l'Afrique subsaharienne.

2) Les autres facteurs de risques :

- le surpeuplement ;
- l'exposition active ou passive au tabac (1,46,47,47).

De ce fait, certaines personnes sont également plus à risque de contamination (7). Il s'agit des personnes vivant à proximité les unes des autres comme les étudiants logés dans des dortoirs ou les recrues militaires, des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, des microbiologistes travaillant habituellement avec des isolats de méningococcies, des voyageurs de la « ceinture de la méningite » ou Hajj ou Omra en Arabie Saoudite et des personnes recevant l'inhibiteur du complément éculizimab (1,46,47).

Effectivement, l'éculizumab est un anticorps administré contre le composant C5 du complément. Il est utilisé notamment pour traiter l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Le risque de développer une méningococcie serait de 200 à 300 fois plus élevé chez les patients sous ce traitement, aux États-Unis (59).

IV.1.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à méningocoque

L'analyse peut s'effectuer sur le LCS, le sang, les lésions cutanées et le nasopharynx, moins habituellement sur les liquides articulaires et les produits d'origine respiratoire. De plus, en cas de suspicion de méningite à méningocoque, des hémocultures et un prélèvement naso-pharyngé sont réalisés. Dans notre cas, nous nous intéresserons principalement au LCS, puisque le diagnostic direct s'établit majoritairement avec cet examen. Si la bactérie est présente, le liquide sera trouble à l'œil nu, dû à la présence de nombreux leucocytes (9,10,23,43).

IV.1.4.1. Examen microscopique et techniques de biologie moléculaire

Au microscope on peut parfois apercevoir un nombre important de polynucléaires neutrophiles, des diplocoques à Gram négatif, généralement groupés par deux ou en grains de café, qui peuvent se loger dans ces PNN (7,9,43).

La méthode de biologie moléculaire PCR, permet un diagnostic avec indication du sérotype, même en cas d'échec de culture.

Le centre national de référence (CNR) des méningocoques a mis au point une technique permettant de détecter la présence d'ADN du méningocoque et de déterminer les sérotypes les plus fréquents, par diagnostic direct sur produit pathologique, grâce au PCR (45).

IV.1.4.2. Étude des cultures

Du fait de la fragilité des bactéries, de la nécessité de conditions de transport, de conservations contraignantes et de l'antibiothérapie précoce de plus en plus utilisée, l'étude des cultures, à partir des prélèvements biologiques reste difficile (45).

La bactérie est très sensible aux variations de température, de pH et à la déshydratation. De ce fait, la culture doit être faite le plus rapidement possible (43).

La culture du méningocoque se fait sur milieux gélosés tels que des géloses au sang, ou des géloses chocolat enrichies en facteurs de croissance tels que l'hémoglobine apportant le facteur X et le polyvitex apportant le facteur V. En rajoutant de la colistine, de la vancomycine, de la nystine ou de l'amphotéricine B, le milieu devient sélectif (37).

Un milieu sélectif et un milieu non sélectif doivent être ensemencés, lorsque les prélèvements proviennent d'un site où la bactérie est commensale (comme la sphère oropharyngée ou génitale), ou un site anatomique non stérile. Cette manipulation aide au diagnostic car certaines souches sont inhibées par la colistine, sauf *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* et *N. lactamica* (43).

Les cultures sont faites à une température de 37°C sous 5 à 10% de CO₂. L'atmosphère doit être aérobie. La culture s'effectue aussi sur des milieux liquides, toujours sous CO₂ qui permet l'accroissement bactérien (46).

Après culture sur milieu solide, les colonies apparaissent grisâtres, avec un bord régulier et atteignent 1 à 2 mm de diamètre en 24 heures (43,46).

IV.1.4.3. Étude des caractères bactériologiques

L'orientation s'effectue ensuite par détection d'une cytochrome-oxydase et d'une catalase (9,10,43,60).

La cytochrome-oxydase (Figure 16) correspond à la présence d'une enzyme oxydase intracellulaire qui oxyde un réactif, le phénylènediamine, afin de former l'indophénol (composé coloré en violet). Cette réaction a lieu en présence d'oxygène, du cytochrome C et d'acide ascorbique (agent réducteur limitant l'auto-oxydation), (9,19).

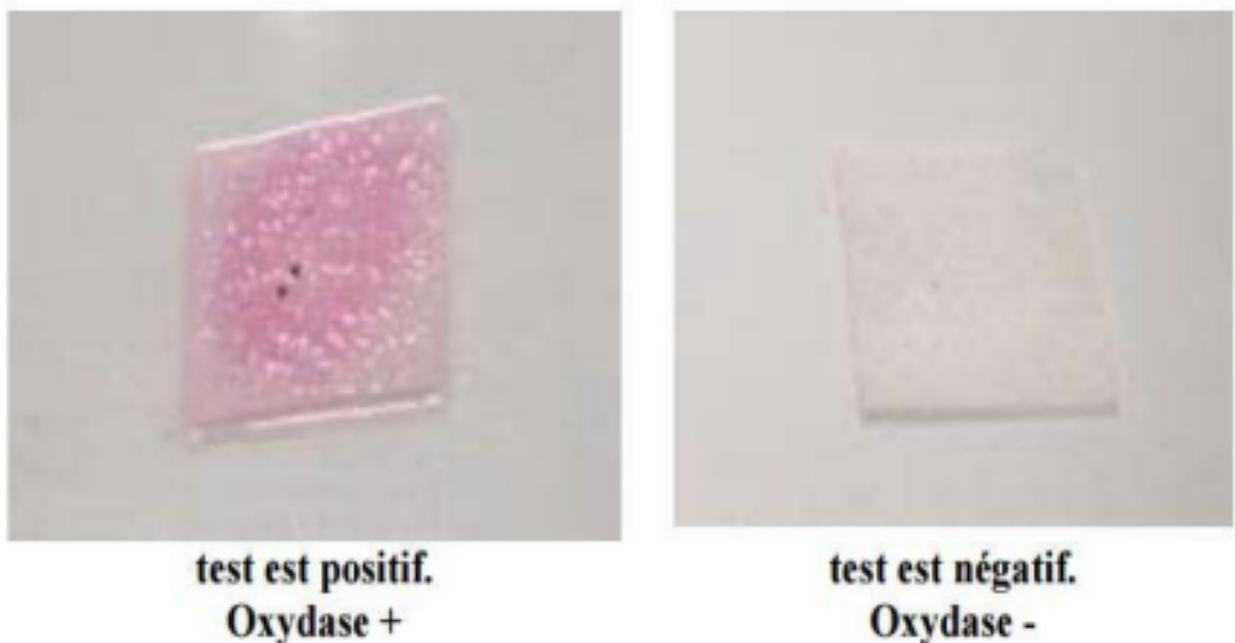


Figure 16 : mise en évidence de la cytochrome oxydase par la technique de Kovac.
Source : cours techniques d'analyses des produits pathologiques du Dr. BENSEGHIR Hassane (61).

La catalase (Figure 17) est mise en évidence par contact d'une colonie suspecte de *Neisseria meningitidis* avec de l'eau oxygénée. Une effervescence, attribuable à un dégagement de dioxygène, prouve la présence d'une catalase (57).

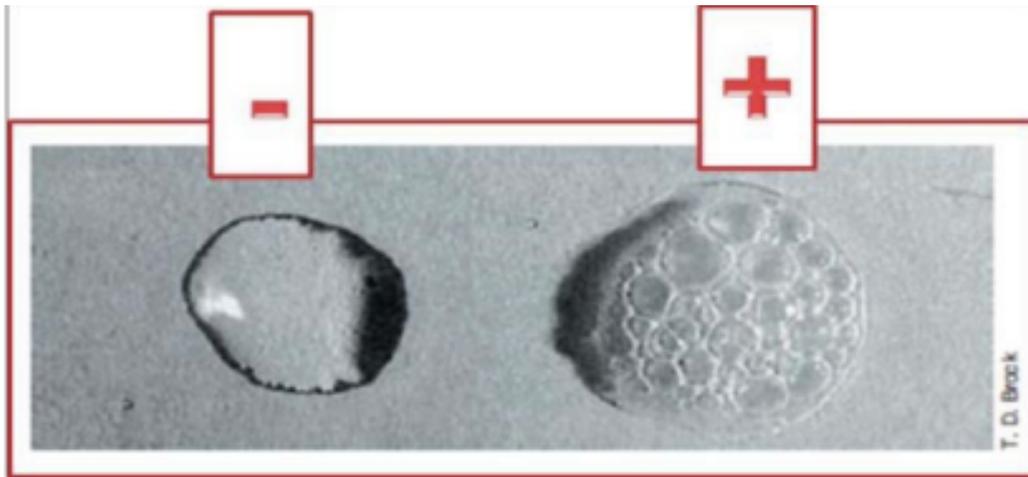


Figure 17 : mise en évidence de la catalase.

Source : cours techniques d'analyses des produits pathologiques du Dr. BENSEGHIR Hassane (61).

IV.1.4.4. Identification de la bactérie

L'étape suivante est l'analyse biochimique de l'action du méningocoque sur les glucides (9,43). Elle se détermine par ensemencement d'une galerie d'appareils et procédés d'identification NH (galeries API NH) et après 24 heures d'incubation à 37 °C (Figure 18).

L'action des glucides permet d'identifier *Neisseria meningitidis* puisqu'il est glucose (+), maltose (+), fructose (-) et saccharose (-).



Figure 18 : diagnostic de *Neisseria meningitidis* par galerie API NH.

Source : cours du Dr. P. MORAND et le Professeur X. NASSIF
Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (57).

Sur la Figure 19, on peut voir les réactions d'acidification à partir des glucides en gélose cystine-trypticase (CTA). Celle-ci permet de discerner *N. meningitidis* des autres *Neisseria spp.* L'oxydation du glucose et du maltose est démontrée par la production d'acide, ce qui se traduit par une acidification du milieu donc par la couleur jaune sur la photo. L'absence d'hydrolyse du lactose et du saccharose (absence d'acidification) est mise en évidence par la couleur rouge (60).

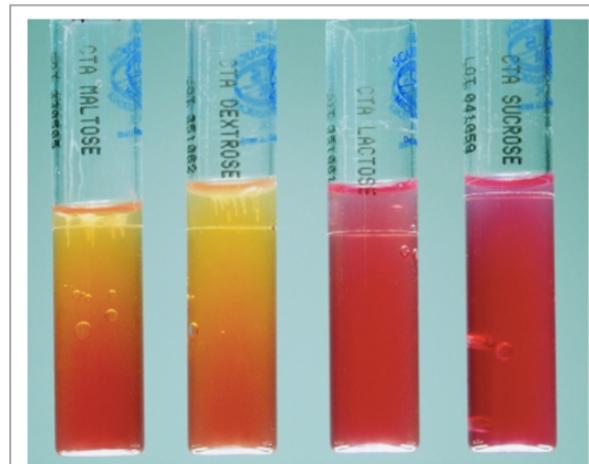


Figure 19 : réactions d'acidification à partir des glucides en gélose cystine-trypticase agar (CTA).

Source : International Journal of Corporate Social Responsibility (60).

Ensuite il faut déterminer le sérotype capsulaire (A, B, W135, Y...) grâce à différents antisérums spécifiques ou par PCR (Figure 20).



Figure 20 : mise en évidence du sérotype par réaction d'agglutination avec l'antisérum homologue.

Source : International Journal of Corporate Social Responsibility (60).

Sur la Figure 20, on peut apercevoir la formation d'un agglutinat et un éclaircissement du liquide quand la suspension de l'isolement est mélangée avec l'antisérum homologue (A). La réaction reste trouble et homogène, avec un mélange de sérum hétérologue (B) ou en présence de soluté salin (C) lorsque le résultat est négatif (60).

La Figure 21 est un schéma récapitulatif, permettant de résumer les principales étapes de l'identification de *Neisseria meningitidis*.

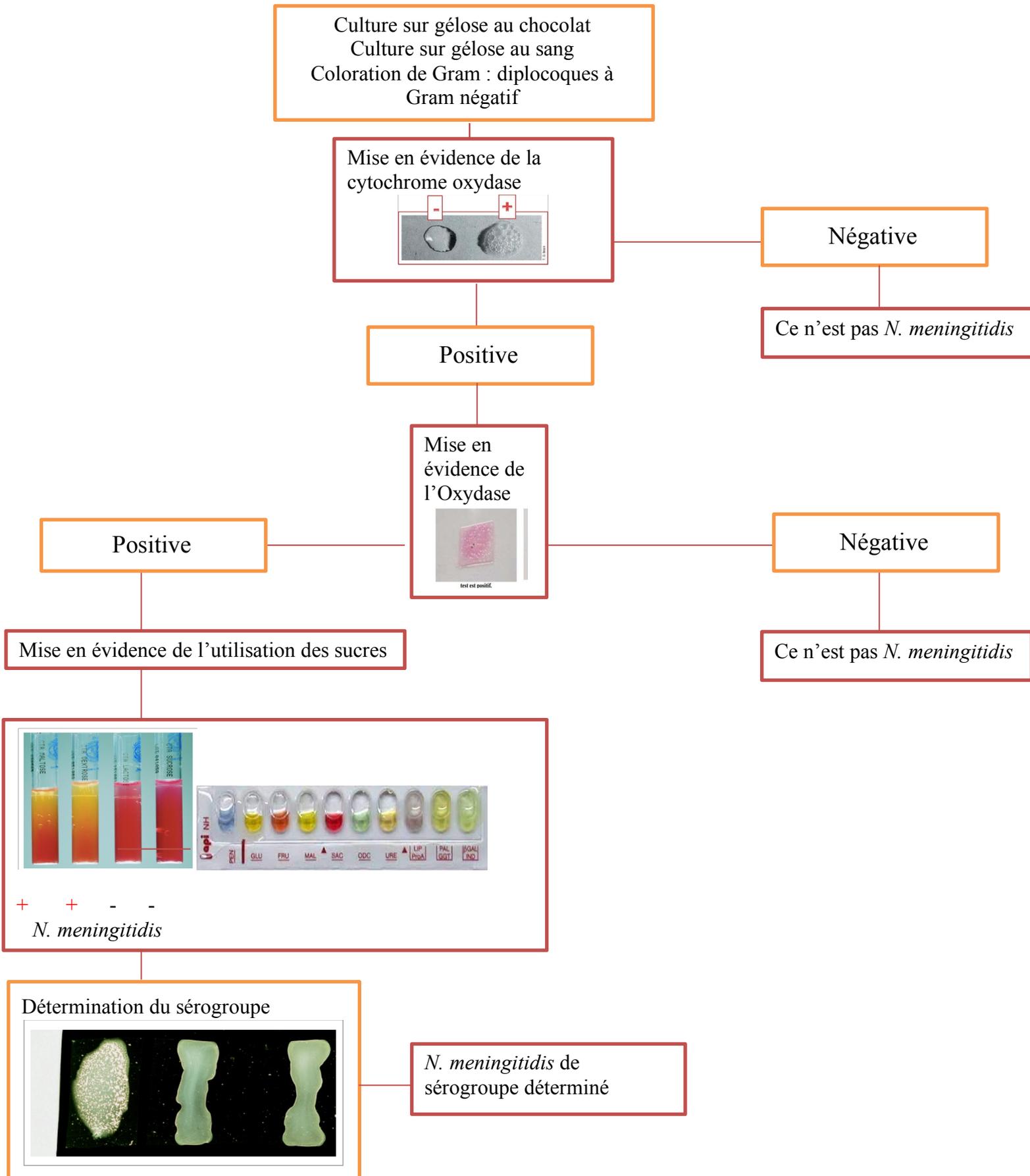


Figure 21 : différentes étapes dans l'identification de *Neisseria meningitidis* (60).

IV.2. Méningite à *Streptococcus pneumoniae*

Le pneumocoque fut initialement mis en évidence par Pasteur en 1881, par isolement dans la salive d'un patient. C'est la 1ère cause des méningites bactériennes communautaires chez l'adulte et l'enfant. Elle est associée au pronostic le plus grave. En effet, il nécessite une hospitalisation en soins intensifs et provoque la mort dans 30 % des cas des méningites, sinon il peut laisser des séquelles parfois graves. Les méningites à pneumocoque sont plus fréquentes en hiver (10,43,62,63).

IV.2.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques

IV.2.1.1. Caractères bactériologiques

Le pneumocoque est un cocci à Gram positif qui appartient à la flore commensale des voies aériennes supérieures des êtres humains et de nombreux mammifères (10,43,62,63).

Il fait partie de la famille des *Streptococcaceae*. *Streptococcus pneumoniae* se présente sous forme de diplocoque en forme de huit et parfois en courtes chaînettes. Cette bactérie est immobile. Elle peut posséder une capsule qui est un élément majeur de son pouvoir pathogène, puisqu'elle empêche la phagocytose par inactivation du complément. Elle n'est pas sporulée (10,43).

S. pneumoniae est catalase négative et vit dans des milieux aéro-anaérobies mais possède un métabolisme fermentatif (42,43).

En 1910 plusieurs sérotypes sont découverts et en 1928 Frederick Griffith découvre deux souches de pneumocoques, la souche R (rugueuse, rough) non capsulée et non pathogène et la souche S (lisse, smooth) capsulée et pathogène. Il a réalisé qu'en injectant à une souris des pneumocoques de souche R ("rough" et non virulents) vivants et une petite quantité de pneumocoques S ("smooth", capsulés et virulents) tués, on peut récupérer des pneumocoques S vivants dans son sang responsables de sa mort (43,64).

En 1944 plusieurs scientifiques comme Avery, MacLeod et MacCarthy (Figure 22) prouvent que l'ADN est la substance qui provoque la transformation bactérienne (65,66). Après s'être intéressés aux découvertes de Frederick Griffith, les bactériologistes mettent en évidence que la souche S est constituée d'une couche de polysaccharides et produit des colonies lisses et brillantes. La souche R, elle, ne possède pas de « pelage » et produit des colonies qui semblent rugueuses et irrégulières. La souche R assez inoffensive est dépourvue d'une enzyme nécessaire à la fabrication de la capsule retrouvée dans la souche S virulente (43,66).

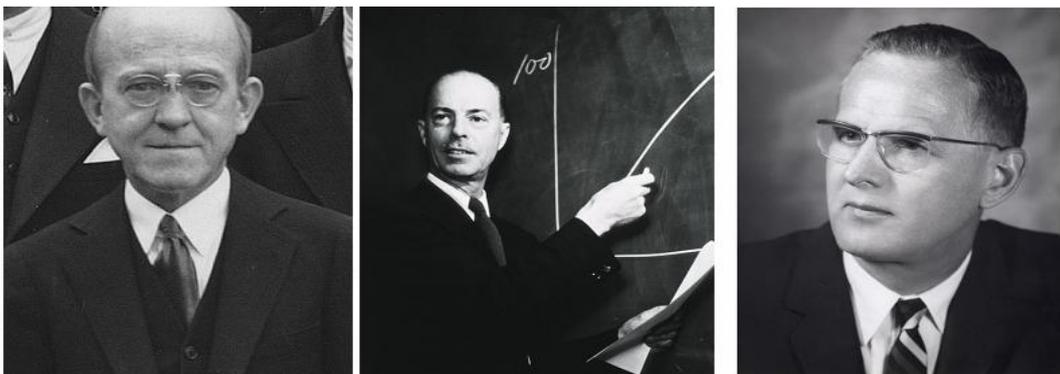


Figure 22 : Oswald Avery, Maclyn McCarty et Colin MacLeod (1944).

Source : history of DNA (65).

IV.2.1.2. Caractères épidémiologiques

La bactérie est un pathogène respiratoire majeur, mais elle est aussi responsable d'autres infections communautaires, de gravité variable. Cette variabilité est due à une grande hétérogénéité capsulaire et de sérotypes. Elle est strictement humaine et se transmet directement d'homme à homme car elle est très fragile, ne survivant pas en milieu extérieur et se desséchant très facilement. Ceci diminue donc les possibilités de transmission qui sont aérienne, interhumaine et non épidémique avec un pic hivernal (10,62,63,67).

Il est retrouvé plusieurs sérotypes de pneumocoques capsulés au niveau de la gorge chez 5 à 10 % des adultes et 20 à 40 % des enfants, dont 60 % en crèche. Dans les communautés vivant en promiscuité, comme les militaires, ce chiffre peut atteindre 50 à 60 %. La transmission est maximale chez les enfants de moins de 2 ans et les personnes de plus de 60 ans (10,62,63,67).

IV.2.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

IV.2.2.1. Physiopathologie (10,42,43,63,64)

La primo-colonisation du nasopharynx, par *Streptococcus pneumoniae*, s'effectue généralement au cours des premiers mois de la vie. Un grand nombre de personnes sont porteuses saines et colonisées.

Streptococcus pneumoniae est une bactérie commensale qui va devenir invasive et pathogène après un stress bactérien (fait de rester longtemps dans le froid ou l'humidité p. ex.). La bactérie va alors coloniser la muqueuse ciliée du rhinopharynx et ainsi atteindre les alvéoles pulmonaires de proche en proche. Il y a donc un élément déclenchant, comme le froid ou l'humidité, qui fait que cette bactérie va devenir invasive.

Une surinfection peut survenir après altération de l'épithélium cilié due au tabac ou provoquée par un virus. Le pneumocoque est un des principaux agents de surinfection de la grippe avec risque de décès.

Après la colonisation de la muqueuse ciliée du rhinopharynx, la bactérie atteint le segment bronchique. Une pullulation bactérienne se produit et finit par parvenir aux alvéoles pulmonaires de proche en proche. Il se produit alors une lyse bactérienne avec libération de toxines au niveau des alvéoles pulmonaires. L'invasion peut atteindre plusieurs lobes pulmonaires.

Les alvéoles pulmonaires sont le lieu d'une exsudation majeure en réponse à l'importante multiplication de la bactérie dans les alvéoles. Rapidement, un amoncellement de nombreux polynucléaires neutrophiles colmatent et remplissent ces alvéoles. Les anticorps spécifiques comme les opsonines vont alors induire une réponse immunitaire qui est à l'origine de la guérison. Plus tardivement les macrophages nettoient et perméabilisent les alvéoles. Chez les immunodéprimés les blessures peuvent entraîner une abcédation et une destruction irréversible du tissu pulmonaire.

L'infection du tissu pulmonaire est majorée par la forte augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, le ralentissement du réflexe épiglottique à cause du froid, un décubitus ou un traumatisme thoracique.

Les toxines bactériennes se propagent par voie sanguine. Elles vont alors se disséminer au niveau de différents tissus. Ceci a pour conséquence des réactions inflammatoires importantes parfois mortelles.

L'infection des voies aériennes peut s'étendre par contiguïté ou par voie hématogène.

A - Infection par contiguïté

Le germe, localisé au niveau du tissu alvéolaire proche de la plèvre, peut entrer dans la cavité pleurale donnant une pleurésie à pneumocoque puis, parfois, de multiples abcès extensifs. Par le même processus, l'infection peut donner lieu à une péricardite à pneumocoque.

B - Infection par voie hématogène

Dans près de 20 à 25% des pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*, le germe migre dans les ganglions lymphatiques puis dans le sang. De ce fait, les bactéries peuvent constituer un foyer infectieux métastatique et provoquer une méningite purulente, des arthrites, une endocardite aiguë ou une péritonite chez le cirrhotique. Cela peut évoluer vers une forme fulminante avec CIVD.

Par ailleurs, les bactéries peuvent atteindre l'espace sous-arachnoïdien et franchir les plexus choroïdes.

La dissémination hématogène est fréquente chez les immunodéprimés, les malades splénectomisés, les patients atteints de drépanocytose, thalassémie, d'une hémopathie maligne sous chimiothérapie, d'agammaglobulinémie, les patients atteints de splénectomie ou souffrant de maladie sous-jacente comme le diabète, d'éthylisme chronique ou de myélome.

Les méningites sont donc majoritairement secondaires à un foyer infectieux primaire mais peuvent aussi avoir une origine primaire notamment chez les immunodéprimés.

Elles peuvent aussi être, beaucoup moins fréquemment, la conséquence d'une effraction des méninges, telle une petite plaie chronique ou traumatique comme une fracture récente, mettant en communication le LCS et la flore des voies aériennes supérieures contenant de nombreux pneumocoques. La conséquence de cette effraction est une réaction inflammatoire extrême et la formation d'un exsudat contenant de nombreux polynucléaires et de nombreuses protéines inflammatoires comme le fibrinogène. L'intensité de cette réaction inflammatoire est directement liée à la gravité des signes cliniques. L'écoulement du liquide-cérébrospinal peut être perturbé par le cloisonnement de l'espace sous-arachnoïdien dû à la réaction inflammatoire. Cet obstacle à l'écoulement du LCS peut entraîner des séquelles graves notamment des hydrocéphalies.

Plus rarement les méninges sont atteintes, par effraction de ces dernières. Les bactéries, présentes dans la flore des voies aériennes supérieures, sont alors en contact avec le LCS. Ce phénomène se produit lors d'un traumatisme, comme une fracture à la base du crâne, ou lors d'une infection, par exemple lors d'un foyer d'otite chronique.

IV.2.2.2. Facteurs de virulence

Streptococcus pneumoniae possède une capsule polysidique qui est responsable de sa virulence car celui-ci empêche la bactérie d'être phagocytée par les polynucléaires et les macrophages. En effet, cette dernière possède un gel muqueux polysaccharidique qui lui permet d'arrêter la phagocytose par effet chimio-répulsif des phagocytes. Ceci diminue l'opsonisation. De plus, c'est un polymère dont la structure chimique est différente d'une souche à l'autre, ce qui explique les 93 sérotypes capsulaires (10,42,43,67).

Cette capsule polysaccharidique entraîne la production d'anticorps par l'hôte atteint, ces anticorps étant spécifiques du sérotype impliqué. De plus, ces antigènes capsulaires sont utilisés dans la fabrication des vaccins (10,42,43).

La bactérie possède deux protéines A et C de surface qui sont responsables de la virulence maximale de la bactérie. Ces protéines permettent la colonisation de la bactérie par diminution de la viscosité du mucus et donc une adhésion. Elles permettent également la traversée de la muqueuse par fixation sur les récepteurs des Ig et induisent la traversée de la barrière hémato-encéphalique.

De plus, un polysaccharide C commun à tous les sérotypes de pneumocoque peut interagir avec la CRP qui est une globuline sérique qui apparaît très vite au début des syndromes inflammatoires aigus.

En outre, un antigène M protéique semblable à la protéine M appartenant au streptocoque du groupe A est présent.

La bactérie exprime également une pneumolysine, qui est un facteur exprimé après la lyse, et qui est similaire à la streptolysine O des streptocoques du groupes A. Cette pneumolysine est oxygène-labile et non sécrétée. C'est une toxine cytoplasmique libérée après l'autolyse bactérienne qui est responsable de multiples pathogénités. C'est aussi la cause d'effets cytotoxiques comme la lyse cellulaire, l'inhibition ou la réduction de l'action du système immunitaire spécifique et non spécifique. De plus, elle est aussi impliquée dans l'activation de la voie classique du complément et l'amplification de la réaction inflammatoire. Ce phénomène d'amplification de la réaction inflammatoire est responsable de l'altération de la muqueuse respiratoire, de la toxicité cochléaire (pouvant entraîner une surdité), et de la rupture de la BHM.

Une neuraminidase aussi sécrétée par la bactérie, joue un rôle dans l'invasion bactérienne. D'autres enzymes, telles que l'IgA protéase et les adhésines, seraient impliquées dans cette invasion.

La bactérie possède des autolysines comme la Lyt A qui sont impliquées dans la libération de la pneumolysine.

La virulence de la bactérie est surtout déterminée par sa capacité à résister à la phagocytose et à sa multiplication extracellulaire rapide (10,42,43).

IV.2.2.3. Réponse immunitaire

Une infection par *Streptococcus pneumoniae* entraîne une immunité humorale avec une sécrétion d'anticorps spécifiques de type opsonines. Cela permet la phagocytose de ces bactéries et leurs anéantisements par les enzymes lysosomiales.

Ces anticorps sont détectables quelques jours après le début de l'infection et demeurent présents pendant des années. Cela induit une forte immunité spécifique dirigée contre le sérotype de la souche responsable de l'infection.

De plus, une résistance acquise contre les souches du même sérotype capsulaire est produite grâce à la fabrication d'IgA spécifiques dans les sécrétions des voies respiratoires.

La persistance des antigènes polysaccharidiques dans l'organisme explique les forts taux d'anticorps anti-pneumocoques (9,43).

IV.2.3. Pouvoir pathogène

IV.2.3.1. Symptômes (10,43,64,67)

Streptococcus pneumoniae est responsable de plusieurs pathologies, qui dépendent de la dissémination ou non de la bactérie, dans l'organisme après atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL).

En effet, ce germe provoque en premier lieu des atteintes non invasives ORL, notamment chez l'enfant. Les infections sont essentiellement des otites moyennes aiguës (en particulier chez les enfants de moins de deux ans), des angines, des pharyngites, des laryngites, des mastoïdites ou des sinusites. Tous ces symptômes principaux peuvent être accompagnés d'une rhinorrhée ou de signe d'infection des voies aériennes.

Les atteintes sont purulentes car le germe est pyogène, capable de provoquer une accumulation locale de PNN altérés qui entraîne la formation de pus. Toutes ces infections sont en général bénignes.

Néanmoins, si la bactérie se propage au niveau du parenchyme pulmonaire ou du cerveau, l'invasion des muqueuses puis la bactériémie provoquent une pneumopathie ou une méningite (Tableau 4).

C'est la première cause des pneumonies franches lobaires aiguës (pneumonies brutales, douloureuses touchant un seul côté du thorax), qui nécessitent une hospitalisation en soins intensifs. Ces pneumonies provoquent la mort dans 24 % des cas (Tableau 4).

Le début des méningites est foudroyant avec un syndrome méningé comme déjà décrit (maux de tête, raideur de la nuque, vomissements en jet et pouvant être accompagnés de photophobie, de fièvre et d'une position en chien de fusil). Les symptômes peuvent être plus graves aboutissant à un coma, des convulsions ou des paralysies des nerfs crâniens.

De plus, le cloisonnement de l'espace sous-arachnoïdien entraîne des rechutes et des séquelles définitives. Malgré un traitement antibiotique la mortalité reste de 30%.

Les méningites peuvent donc découler d'une brèche ostéoméningée post-traumatique, qui peut être ancienne, ou d'un foyer infectieux de voisinage comme une pneumopathie, un foyer ORL (sinusite, otite, mastoïdite).

Tableau 4 : résumé des pathologies invasives et non invasives, faisant suite à une colonisation lors de l'infection par le pneumocoque.

Colonisation bactérienne	
Pathologie non invasive	Pathologie invasive (invasion des muqueuses et bactériémie)
Otite moyenne aiguë	Pneumopathie
Sinusite	Méningite

IV.2.3.2. Facteurs prédisposants (10,42,43,68)

Nous rappelons que la bactérie est commensale et va devenir invasive et pathogène après un stress bactérien, comme le froid ou l'humidité.

La majorité des infections surviennent pendant la petite enfance avant l'apparition de l'immunité naturelle (avant 2 ans) ou lors d'une diminution de l'immunité (âge, traitements immunosuppresseurs, splénectomie, globulinémie, drépanocytose, diabète, cirrhose du foie, SIDA...).

En temps normal, les bactéries se multiplient en extracellulaire et sont facilement détruites dans le cytoplasme des phagocytes par les enzymes lysosomiales des polynucléaires et des macrophages recrutés dans les foyers infectieux. Ces mécanismes de défense empêchent la dissémination et l'implantation des micro-organismes.

Néanmoins, la bactérie possède 93 sérotypes différents. Les sérotypes impliqués varient en fonction du temps, du climat et des différentes régions du monde. Ceci explique également qu'un même individu puisse s'infecter plusieurs fois.

Certains facteurs, dont l'existence de différents sérotypes, la promiscuité, le manque d'hygiène, les traitements, influencent le portage de la bactérie.

Les infections concomitantes, fragilisant l'immunité des personnes, sont aussi des facteurs prédisposant à l'infection par le pneumocoque.

IV.2.4. Diagnostic bactériologique d'une infection à pneumocoque

Le diagnostic bactériologique est basé sur l'étude du prélèvement tel que le LCS, le liquide articulaire, le liquide pleural ou encore les crachats et expectorations.

Lors d'une suspicion de méningite à pneumocoque, on visualise, en général dans le LCS, de nombreux polynucléaires ($\geq 1000-2000/\text{mm}^3$), souvent altérés (43).

IV.2.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire

Streptococcus pneumoniae étant un germe fragile, il doit être rapidement transporté au laboratoire d'analyse, en cas de suspicion de cette bactérie.

À l'examen microscopique, on observe des cocci à Gram positif, généralement capsulés, dans le liquide de ponction stérile (43).

Sur un LCS par exemple, il est possible de mettre en évidence la capsule par le test à l'encre de Chine ; cette dernière ne peut pas passer la capsule hermétique du pneumocoque qui apparaîtra entouré d'une grande zone non colorée par l'encre de Chine (10,43).

Pour diagnostiquer une méningite à pneumocoque, on peut rechercher des antigènes solubles bactériens dans le LCS, par le biais d'un antiserum polyvalent. Mais plus fréquemment on recherchera la présence du germe par PCR qui est beaucoup plus sensible et donne un résultat en environ 1h (9,10,43).

IV.2.4.2. Étude des cultures

La culture du LCS ne peut pas se faire sur milieux ordinaires et s'effectue donc sur milieu cœur-cerveille ou sur gélose Columbia au sang pouvant être rendue sélective par l'ajout d'acide nalidixique ou de colistine, ou sur gélose au sang cuit. Comme le germe est extrêmement fragile, il faut ensemercer les prélèvements le plus tôt possible sur les milieux de culture. Les hémocultures sont aussi un bon moyen de diagnostic et doivent être réalisées en cas de suspicion

d'infection invasive à pneumocoque, car les bactéries se propagent aux ganglions lymphatiques et gagnent le sang (9,10,43).

Ces bactéries sont anaérobies préférentielles et aéro-tolérantes (elles utilisent la fermentation pour produire de l'adénosine triphosphate (ATP) et rarement l'oxygène), donc leur croissance s'effectue préférentiellement dans une atmosphère enrichie avec 5 ou 10% de CO₂ ou en anaérobiose (69). Après 18 heures d'incubation à 37°C sous CO₂, les premières colonies apparaissent. Elles sont de type S, transparentes, brillantes, non pigmentées, sous forme de gouttes de rosée, pour les souches capsulées. En ce qui concerne les colonies non capsulées, elles sont de type R, sèches et sont souvent dépourvues de virulence. Les colonies atteignent, en général, 1 à 2 mm de diamètre et sont rondes, avec une déclivité centrale correspondant à une zone d'autolyse. Les colonies sont entourées d'une zone verdâtre correspondant à une hémolyse incomplète (43,70). En effet, une hémolyse de type α est observée (Figure 23).

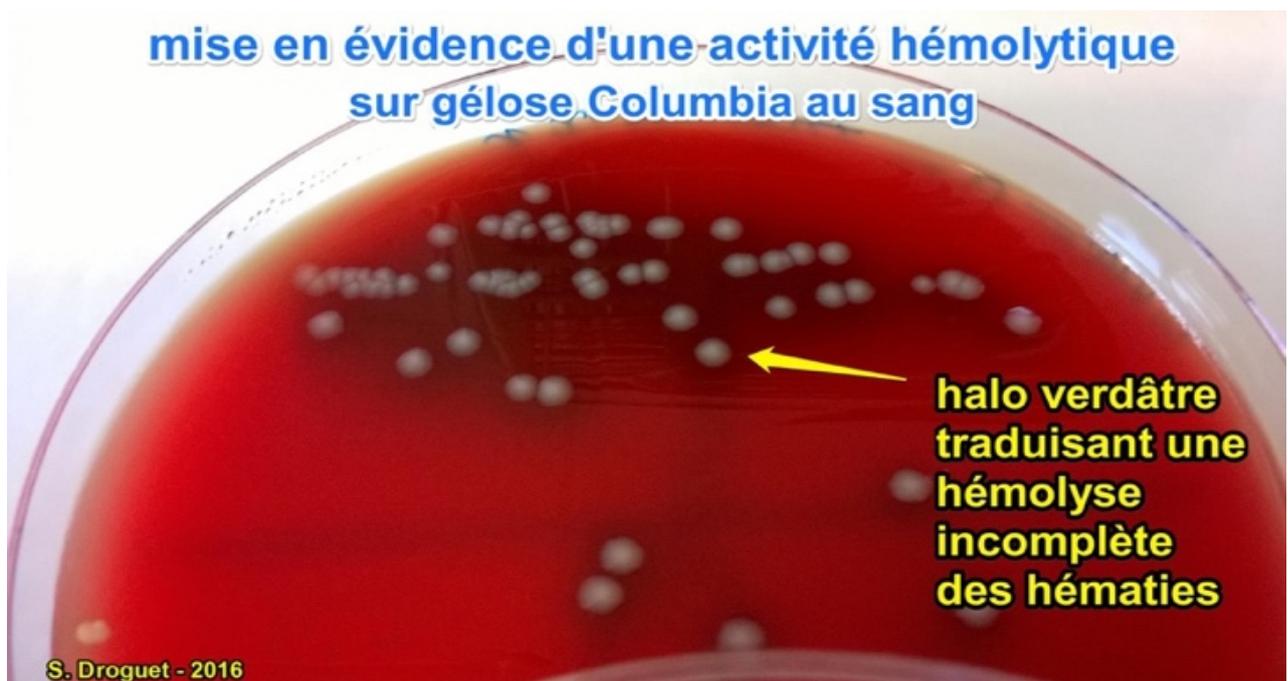


Figure 23 : mise en évidence d'une activité hémolytique.
Source : Sébastien Droguet 2016 (71).

Sur la culture, une recherche d'antigènes capsulaires est également possible. Le pneumocoque est alors mis en évidence par agglutination de particules de latex sensibilisées par les antisérums, test de diagnostic rapide (9,43,72).

Il est possible aussi de révéler sa sensibilité à l'optochine (éthylhydrocupréine). Pour cela il suffit de déposer un disque imprégné de cette molécule, sur une gélose au sang préalablement ensemencée avec une suspension bactérienne. Un diamètre d'inhibition d'au moins 14mm (des fois moins) signifie que la bactérie est sensible à l'optochine, ce qui est caractéristique de ce germe (10,69).

Sur la Figure 24, on peut voir que la souche de la strie du haut n'est pas un pneumocoque puisqu'elle est résistante à l'optochine. *A contrario*, les stries du centre et du bas sont des pneumocoques puisque ce sont des souches sensibles (60).

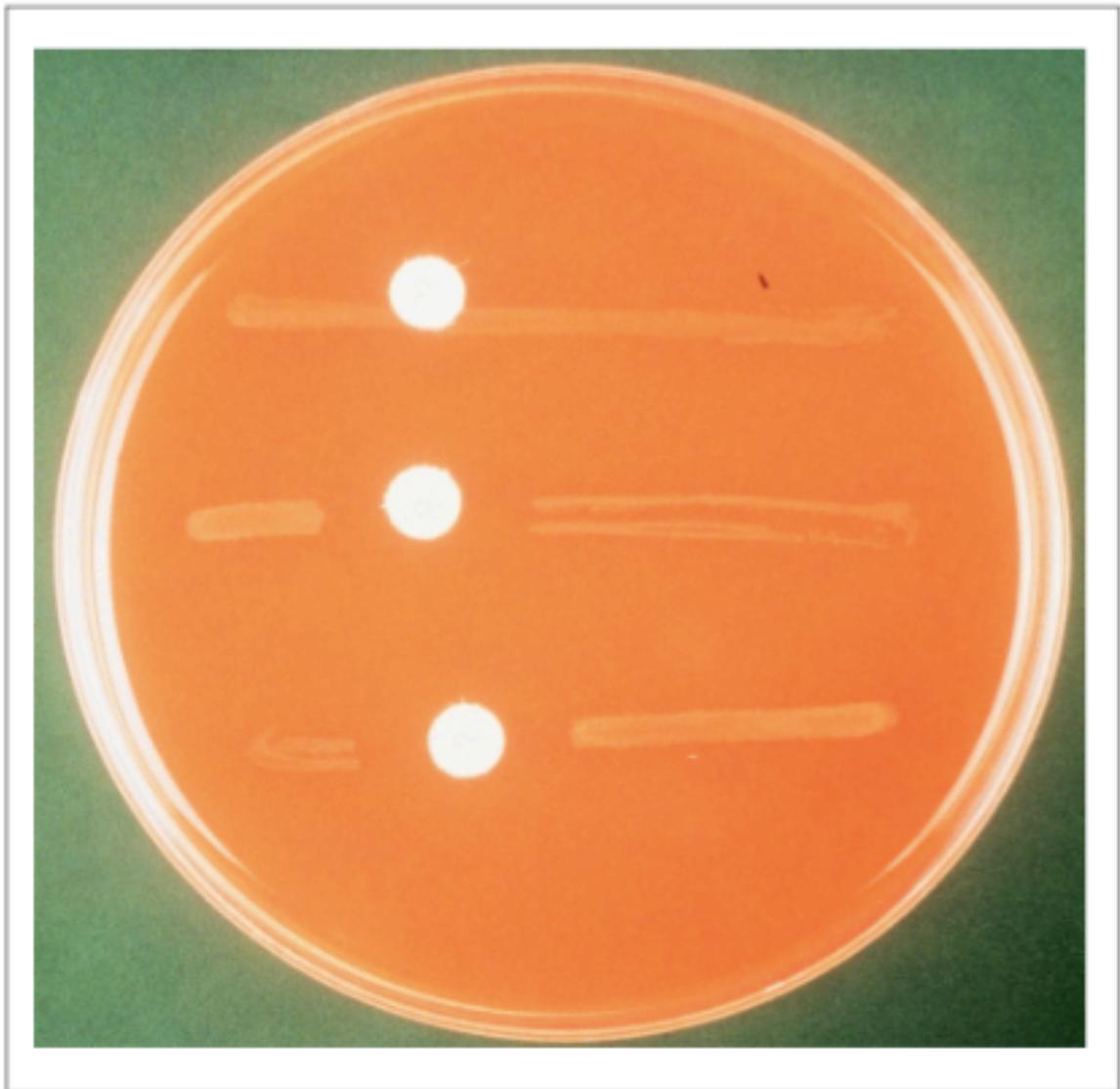


Figure 24 : identification de *S. pneumoniae* par le test de sensibilité à l'optochine.
Source : International Journal of Corporate Social Responsibility (60).

IV.2.4.3. Étude des caractères bactériologiques

Les souches sensibles à l'optochine peuvent ensuite subir le test de lyse par la bile. Du fait de leur grande fragilité, les pneumocoques seront en effet lysés par la bile et les sels biliaires, présents dans les bouillons de culture (test de Neufeld). Pour cela, une suspension dense d'une culture sur gélose au sang de 24 h est utilisée, à laquelle on ajoute deux gouttes de solution de désoxycholate de sodium à 10% (43,69).

Après incubation à 37°C pendant 30 minutes, la suspension s'éclaircit en présence du pneumocoque contrairement à la même suspension qui ne possède pas de désoxycholate (69).

Sur la Figure 25, on peut voir que la souche 1 n'est pas un pneumocoque puisque les deux tubes sont troubles même si une légère diminution du trouble est perceptible dans le tube avec les sels biliaires, qui reste comparable au tube témoin (premier tube à gauche). La souche 2 correspond, quant à elle, à la bactérie, puisque le tube à l'extrême droite est translucide, dû à la lyse des cellules. Par comparaison, le témoin (deuxième tube à partir de la droite) reste très trouble (60).

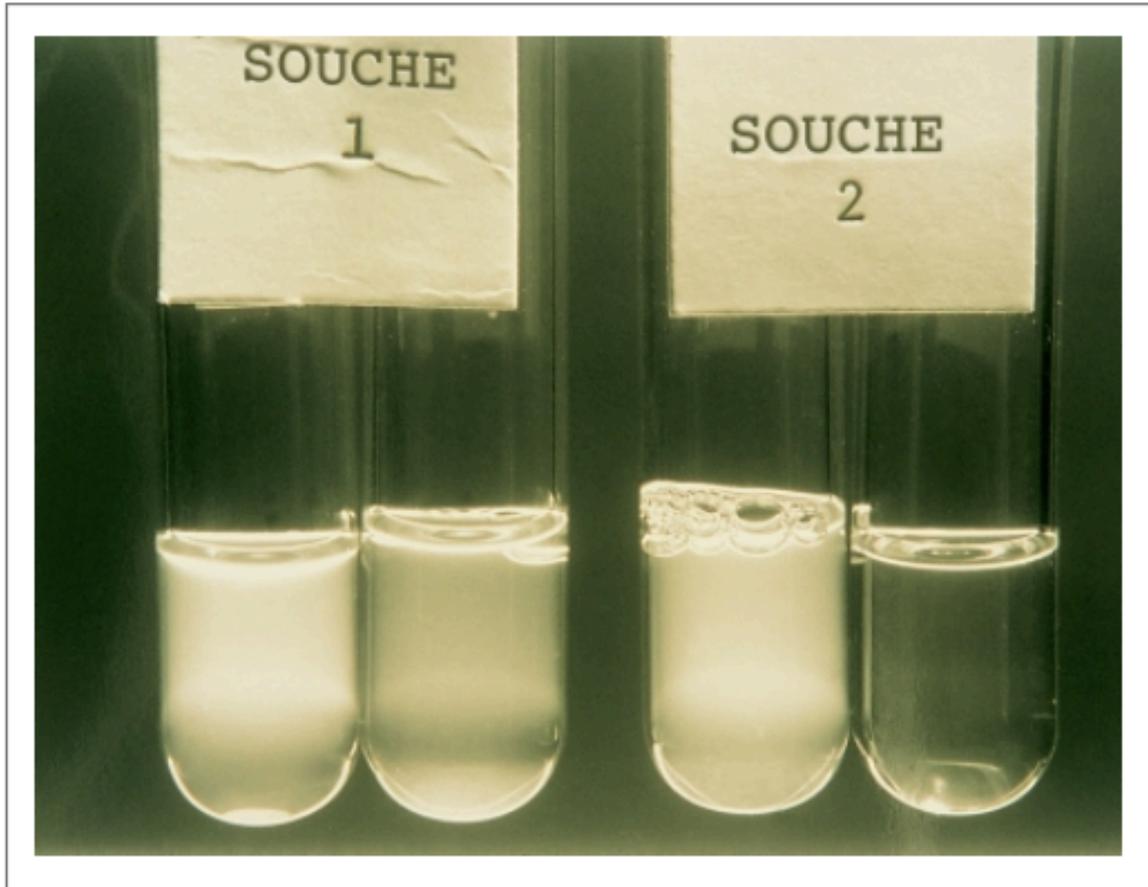


Figure 25 : test de lyse par la bile, prouvant la présence du pneumocoque par la lyse des cellules dans la souche 2.

Source : International Journal of Corporate Social Responsibility (60).

IV.2.4.4. Identification de la bactérie

L'identification peut ensuite être complétée par une galerie API ou par spectrométrie de masse (10,43).

La majorité du temps, le diagnostic, s'effectue *via* un test de PCR multiplex. Comme décrit dans la première partie, le test s'effectue en quelques heures en recherchant et en mettant en évidence des séquences d'ADN spécifiques. Le résultat est disponible pour une quinzaine de germes en 1H et la méthode est très sensible (41).

Le diagnostic peut aussi être établi par d'autres techniques de biologie moléculaire telles que les sondes Accuprobe mais cette technique est plus rare (73).

La Figure 26, permet de résumer les principales étapes de l'identification de *S. pneumoniae*.

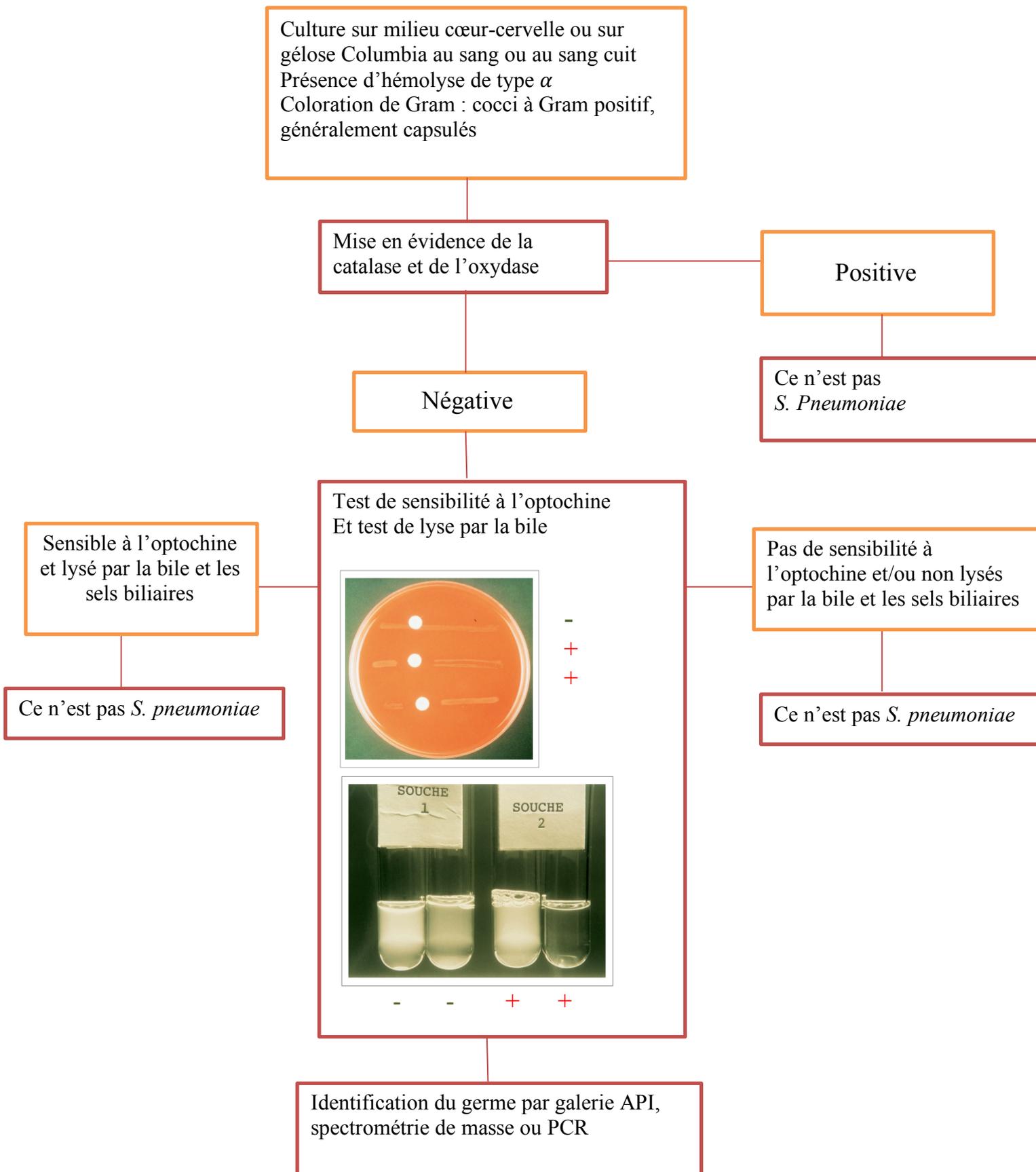


Figure 26 : différentes étapes d'identification de *S. pneumoniae* (60).

IV.3. Méningite à *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae est la cause de nombreuses infections aiguës, principalement des méningites chez l'enfant et de surinfections chez les malades présentant des affections respiratoires chroniques (43,74).

L'*Haemophilus influenzae* reste l'un des agents bactériens majoritairement responsables d'infections qui peuvent se révéler invasives et graves. La mortalité reste cependant inférieure à 10 % des cas et des séquelles peuvent apparaître dans 20 à 30% des cas (10).

Pendant longtemps ces bactéries ont été considérées comme responsables de la grippe. Cependant, en 1931, l'étiologie virale de la grippe a été mise en évidence (75,76).

Elles sont responsables de beaucoup de méningites purulentes ou de pneumonies et de surinfections bactériennes comme lors de l'épidémie de grippe meurtrière de 1918 dite « grippe espagnole » qui causa des millions de morts (43,75).

La grande fréquence des infections et l'apparition de nombreuses résistances aux antibiotiques ont fait de cette bactérie un problème alarmant de santé publique (77).

IV.3.1.1. Caractères bactériologiques

Haemophilus influenzae est une bactérie de la famille des *Pasteurellaceae* et du genre *Haemophilus*. C'est un petit coccobacille (0,5 à 2µm) à Gram négatif qui fut isolé pour la première fois en 1890, par Richard Pfeiffer. De ce fait, la bactérie porte aussi le nom de bacille de Pfeiffer. Il s'agit de bactéries polymorphes, immobiles, aéro-anérobies facultatives, à métabolisme fermentatif et respiratoire et habituellement non capsulées. Elles sont oxydase positive (43,75,76). Elles sont pléiomorphes ou filamenteuses (notamment en cas de carence en facteurs de croissance).

Le genre *Haemophilus* possède des exigences nutritives en facteur X (hémine) et V (nicotinamide adénine dinucléotide = NAD), intervenant au niveau de la chaîne respiratoire, qui expliquent la longue phase de commensalisme au niveau des muqueuses au cours de l'évolution. Ces facteurs se retrouvent dans le sang c'est pour cela que la bactérie ne cultive que sur gélose au sang cuit (74–76).

Il existe six sérotypes (de a à f), identifiables par leurs antigènes capsulaires. Le sérotype b est le plus pathogène et sa capsule est constituée de polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP). Cependant, seulement 5% des adultes ou des enfants sont contaminés par des souches capsulées. Avant l'antibiothérapie, ces dernières demeurèrent longtemps au niveau de la gorge des survivants aux méningites (43,74–76).

Le portage de souches de type b tend vers la disparition et s'est nettement amoindri, grâce à la vaccination anti Hib. Malgré cela, la forme capsulée de type b est celle qui provoque le plus de méningites. Les autres types n'en provoquent qu'exceptionnellement. Les angines, les pharyngites, les épiglottites et les pneumonies sont aussi provoquées par des formes capsulées appartenant majoritairement au type b. La bactérie peut aussi coloniser la muqueuse vaginale, et de ce fait, provoquer la contamination et des infections génitales et néonatales (dont l'évolution pourra être septicémique ou non). Dans 50 % des cas, la souche mise en cause appartient également au type b (6,43,75,76).

Néanmoins, certaines méningites à *Haemophilus influenzae* de type a ont été rapportées, surtout chez les enfants de 6 à 24 mois (74). Une étude, qui porte sur les sujets-contacts d'une personne présentant une méningite, a prouvé que tous étaient porteurs de la même souche à l'origine de l'infection des méninges (74).

IV.3.1.2. Caractères épidémiologiques

Les *Haemophilus* sont des parasites stricts des muqueuses des voies respiratoires supérieures de l'enfant et de l'adulte et de nombreux vertébrés (y compris homéothermes ou à sang-froid comme les poissons). Ils ne se retrouvent jamais dans la nature (43).

Ce germe est commensal de la flore oro-pharyngée. De ce fait, les infections commencent principalement au niveau des voies aériennes supérieures. C'est le point de départ de la colonisation (autant pour les infections opportunistes broncho-pulmonaires et ORL que les manifestations invasives). Chez l'Homme, la colonisation débute précocement après la naissance et se poursuit tout au long de la vie (43,75). La transmission s'effectue par contact direct d'un individu à l'autre. Le taux de portage est conséquent, dans la population, avec un pourcentage de 60 à 80 % au niveau de la gorge (42,43,77).

IV.3.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

IV.3.2.1. Physiopathologie

L'infection s'établit après colonisation de la muqueuse des voies respiratoires par une souche virulente capsulée de *Haemophilus influenzae* de type b, ou après un traumatisme crânien. L'implantation peut être faite par un petit effectif de bactéries et est favorisée par la baisse des défenses locales (notamment en cas d'atteinte du système muco-ciliaire), ou par une infection virale. Il s'ensuit, un envahissement bactérien avec inflammation aiguë locale et migration de celle-ci aux ganglions lymphatiques régionaux (43). Les bactéries franchissent alors les petits vaisseaux. La multiplication sanguine est possible grâce à la protection de la capsule contre la phagocytose et l'action lytique du complément (75). L'infection reste localisée dans la majorité des cas. Cependant, si le patient présente une baisse de son immunité, l'état septique s'installe. Les bactéries traversent le plexus choroïde et rejoignent l'espace sous-arachnoïdien. Survient alors une réaction inflammatoire intense dans le LCS avec une hypercytose à 10 000-20 000 cellules par mm³ composée essentiellement de polynucléaires neutrophiles. La protéinorachie dépasse les 2 g par litre et nous pouvons constater une forte diminution de la glycorachie. La multiplication des bactéries dans le LCS provoque une leptoméningite avec une invasion des vaisseaux de la pie-mère et thrombose veineuse (42,43,75). L'apparition des troubles vasculaires engendre une hypoxie et un œdème du tissu cérébral (Figure 27).

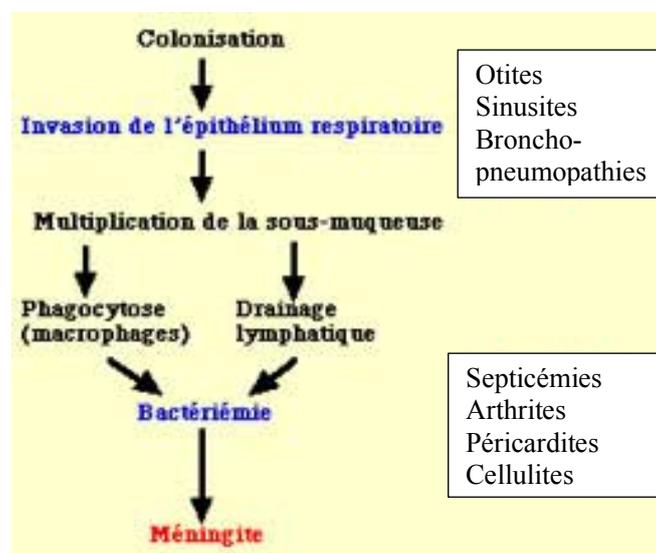


Figure 27 : schéma de l'invasion par *H. haemophilus*.

Source : cours du Professeur H. DABERNAT, Faculté de Médecine Toulouse - Purpan (75).

IV.3.2.2. Facteurs de virulence

Comme tout bacille à Gram négatif, les *Haemophilus* présentent une paroi constituée de mucopeptide recouvert d'un lipopolysaccharide (antigène O), l'ensemble étant éventuellement recouvert d'une capsule (43).

Comme évoqué dans la partie précédente, la virulence de *Haemophilus influenzae* est principalement causée par sa capsule polysidique (78). Cette dernière provoque la résistance de la bactérie à l'action lytique du complément et à la phagocytose. Le type b est le plus virulent, suivi par les types a, e et f (42,43).

Concernant les souches non capsulées elles sont majoritairement responsables de poussées de surinfections chez les patients présentant une mucoviscidose ou une bronchite chronique (plus rarement des sinusites, bronchites ou otites), (75,78).

Comme on a pu le voir dans la partie sur les caractères épidémiologiques de la bactérie, le sérotype capsulaire b est le plus souvent rencontré dans les souches pathogènes (76).

Les protéines pariétales M et P et les fimbriae de nature protéique facilitent l'adhésion aux cellules des épithéliums respiratoires et conjonctivaux (43).

Des protéases extracellulaires sécrétées pourraient détruire diverses sous-classes (43).

IV.3.2.3. Réponse immunitaire (42,43)

Les bacilles capsulés, extracellulaires, entraînent une réaction immunitaire, majoritairement humorale et une réaction inflammatoire importante. Des protéines solubles du sang, appelées opsonines, se fixent sur les bactéries et facilitent la phagocytose et la destruction par les PNN.

L'immunité naturelle des adultes ou des enfants de plus de 5 ans, acquise dans la population générale, permet à la majorité des individus une protection adéquate contre l'infection à *H. influenzae*. Actuellement, à partir de l'âge de 3 ans, l'immunité acquise est assez importante pour être corrélée à une diminution de la fréquence des méningites.

Les personnes hypogammaglobulinémiques, immunodéprimées ou splénectomisées présentent davantage de bactéries et confirment le rôle des anticorps dans la prévention contre la maladie.

IV.3.3. Pouvoir pathogène

IV.3.3.1. Symptômes

H. influenzae est majoritaire chez les enfants chez lesquels elle cause des infections aiguës. Les affections majeures de la bactérie sont ORL : angines, pharyngites, sinusites, otites, conjonctivites, et des infections cutanées par extension locale comme des cellulites de la région péri-orbitale ou des joues (Figure 28). Ces infections sont habituellement bénignes mais peuvent revêtir un caractère néfaste si les germes se répandent par voie hématogène. Il faut aussi être vigilant si la bactérie atteint l'épiglotte en provoquant de la fièvre, une dyspnée et une dysphagie. Cette infection peut être très grave, puisque l'épiglotte peut bloquer les voies respiratoires et engendrer une détresse respiratoire puis la mort (43,75,78,79).

La bactérie est également responsable d'infections pulmonaires. Elle peut causer des surinfections d'infections virales (comme lors de la grippe espagnole) ou des infections chroniques (43,75).

Les infections chroniques dont l'étiologie est *Haemophilus influenzae* peuvent survenir dans le contexte de la mucoviscidose, d'une bronchite chronique ou de broncheectasie.

Le germe peut être aussi à l'origine de pneumonies lobaires ou d'une broncho-pneumonie associée à un épanchement pleural inflammatoire (Figure 28).

H. influenzae peut aussi être responsable d'infections génitales et de sepsis néo-natal. Ces infections surviennent majoritairement après l'accouchement et atteignent la mère comme l'enfant. Elles deviennent septiques contrairement aux atteintes hors grossesse, qui sont plus rares donnant endométrites, salpingites et bartholinites (43,75,78,79).

Les sepsis, comme montré sur la Figure 28, provoquent une fièvre à 40 degrés, une somnolence, une anorexie et des complications métastatiques avec mort par choc septique en l'absence de traitement (43).

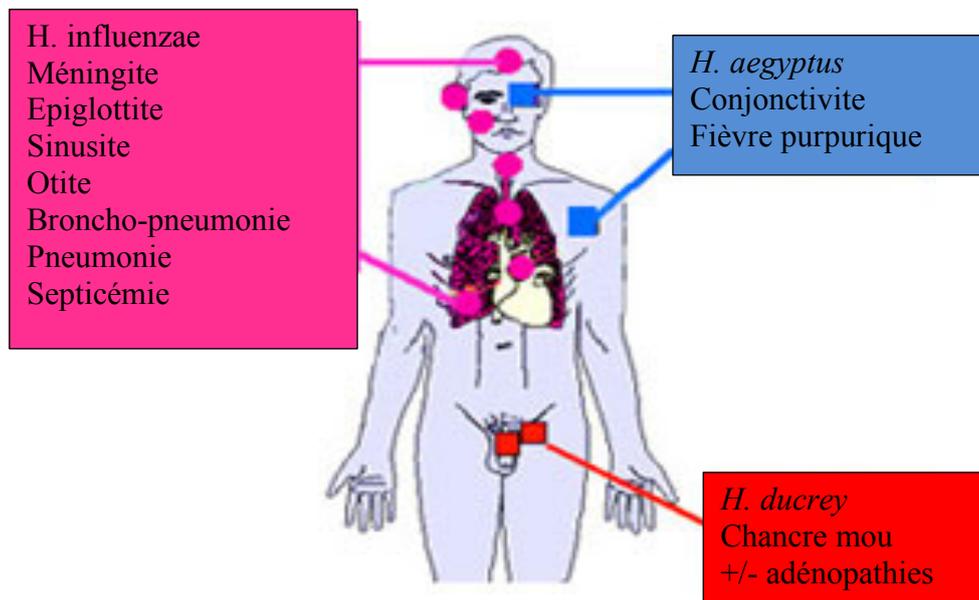


Figure 28 : symptômes des différents *Haemophilus*.

Source : cours du Professeur H. DABERNAT

Faculté de Médecine Toulouse – Purpan, (75).

Plus rarement, des métastases infectieuses peuvent se localiser au niveau vasculaire, osseux, cutané et sur les séreuses (43). Elles peuvent susciter l'apparition d'endocardite, de péricardite, péritonite, ostéomyélite, d'abcès sous-cutanés ou des arthrites (Figure 27).

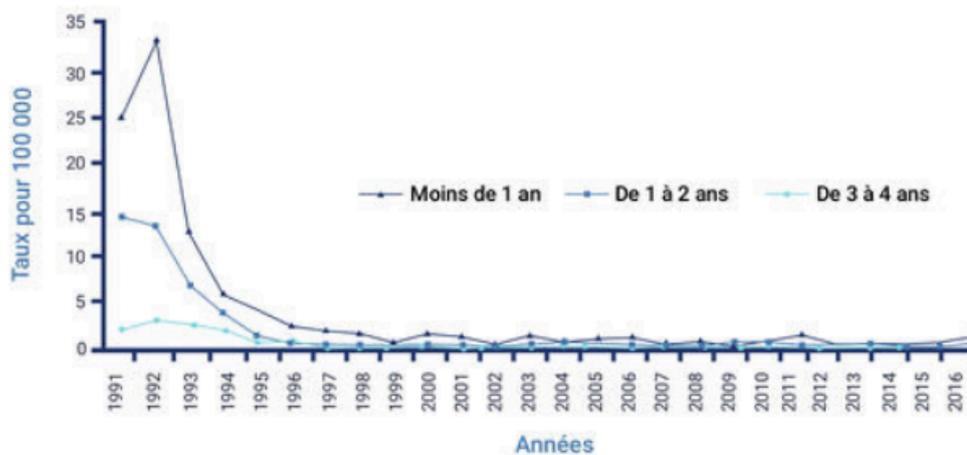
IV.3.3.2. Facteurs prédisposants

Hors vaccination, les méningites à *Haemophilus influenzae* de type b sont aiguës, purulentes et touchent majoritairement les enfants de 3 mois à 3 ans (période située entre la fin de la protection par les anticorps d'origine maternelle et l'apparition des propres anticorps de l'enfant) ou les personnes atteintes de déficit immunitaire ou de traumatisme crânien (75). Néanmoins, d'autres personnes comme celles d'origine ethnique noire ou Amérindiens, celles qui travaillent dans une crèche ou une garderie ou qui vivent dans des espaces surpeuplés, ont aussi un risque accru de contracter une infection à la bactérie (80).

Depuis la vaccination obligatoire des enfants, les méningites à *H. influenzae* type b sont devenues exceptionnelles (42,43,75).

La Figure 29 ci-dessous prouve que l'incidence des méningites a diminué depuis la vaccination, mais aussi que cette dernière reste plus élevée chez les moins de 3 ans, contrairement au reste de la population (81).

Nombre de méningites à *Haemophilus influenzae*, en France Métropolitaine, de 1991 à 2016.



Source : Réseau Epibac, Santé publique France.

Figure 29 : diminution de l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* grâce à la vaccination.

Source : réseau Epibac, Santé publique France (81).

IV.3.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à *Haemophilus Influenzae*

Il n'y a pas de diagnostic indirect (par sérologie) pour les infections à *H. influenzae*. La seule identification possible est directe et biologique. C'est la mise en évidence de la bactérie après examen microscopique et après mise en culture (75).

IV.3.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire

La première étape de l'examen bactériologique consiste en l'étude microscopique du LCS. À l'état frais, il sera retrouvé des petits coccobacilles immobiles (9).

À la coloration de Gram, ces coccobacilles apparaîtront roses (Gram négatif), quelquefois polymorphes ou de forme longue et souvent capsulés (Figure 30).

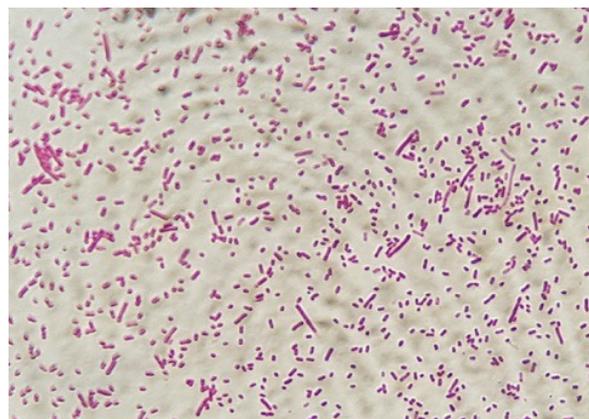


Figure 30 : examen direct d'*H. influenzae* (gram négatif en diplocoque d'aspect polymorphe).

Source : Meriem Rachidi, Fatima Azzahraa Moussair, Naima Daoudi et Nabila Soraa (74).

L'agglutination sur lame à l'aide de sérums spécifiques ou les tests PCR avec des amorces spécifiques, permettent de déterminer les capsules des bactéries (82).

Il est possible d'effectuer une recherche des antigènes solubles. Les antigènes de type b sont mis en évidence dans le LCS, par agglutination passive de particules de latex ou par électro-synérèse (migration d'un antigène chargé négativement vers un anticorps chargé positivement, dans un gel d'Agar), mais c'est une méthode très ancienne (43).

Ce diagnostic utilise des anticorps anti-polyosides purifiés. Les antigènes ainsi mis en évidence permettent une identification plus rapide de l'infection avant confirmation par PCR ou par culture (43).

IV.3.4.2. Étude des cultures

L'ensemencement doit s'effectuer sur gélose au sang et sur gélose chocolat enrichie en facteurs X et/ou V puisque l'espèce nécessite ces derniers pour se développer (Figures 31).

La croissance est favorisée par une atmosphère enrichie en CO₂ à 10%. *H. influenzae* et *H. parainfluenzae* sont distinguées par leurs besoins en facteur X et V (75).

Sur la Figure 31, on peut voir des colonies bombées et muqueuses qui ne poussent qu'en présence des facteurs X et V associés.



Figure 31 : gélose au sang frais, gélose chocolat et étude de l'exigence en facteurs X et V.
Source : cours du Professeur H. DABERNAT
Faculté de Médecine Toulouse – Purpan (75).

Sur la Figure 32 de l'International Journal of Corporate Social Responsibility (60), la boîte de gélose est divisée en quatre quadrants. Le premier quadrant, en haut à gauche contient de l'hémine (facteur X) et celui en bas à gauche du NAD (facteur V). Le quadrant en haut à droite contient à la fois les facteurs X et V et le dernier quadrant de la gélose à l'infusion de cœur additionnée de 5% de sang de cheval.

On constate que la bactérie pousse sur tous les 4 quadrants mais faiblement sur ceux où il n'y a que le facteur X ou le facteur V. Les deux facteurs sont donc nécessaires à la culture.

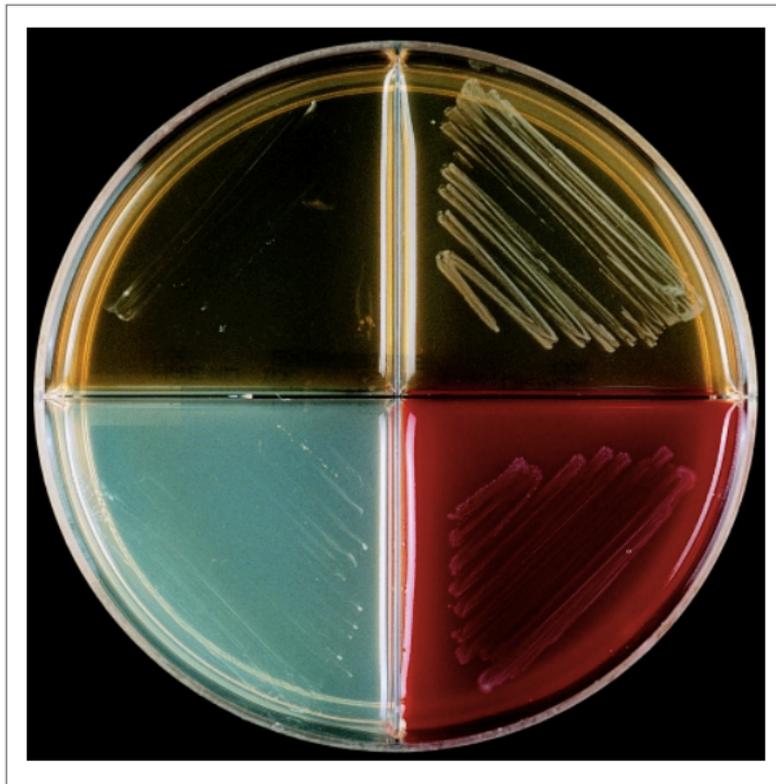


Figure 32 : exigence en facteur de croissance de *H. influenzae*.
Source : International Journal of Corporate Social Responsibility (60).

Le type capsulaire (a à f) se détermine grâce à différents antisérums spécifiques (75). Le type antigénique se met en évidence par formation d'un agglutinat avec éclaircissement du liquide quand la suspension bactérienne est mélangée avec l'antisérum homologue.

IV.3.4.3. Identification de la bactérie

Le diagnostic repose sur les méthodes de diagnostic moléculaire comme le PCR, ou la spectrométrie de masse. Néanmoins il peut s'effectuer par ensemencement d'une galerie API NH. Ces galeries comportent 10 microcupules avec des substrats déshydratés. Grâce à des fermentations de sucres ou des réactions enzymatiques, on peut réaliser 12 tests d'identification. La nature des tests utilisés dépend de la bactérie étudiée.

Les réactions produites pendant la période d'incubation se révèlent par virage de l'indicateur coloré, de façon spontanée ou dévoilée par addition de réactifs (38).

Sur la Figure 33, l'identification de *Haemophilus influenzae* peut se faire grâce aux caractères D-glucose, D-fructose, L-ornithine, uréase, et indole car ils sortent positifs.

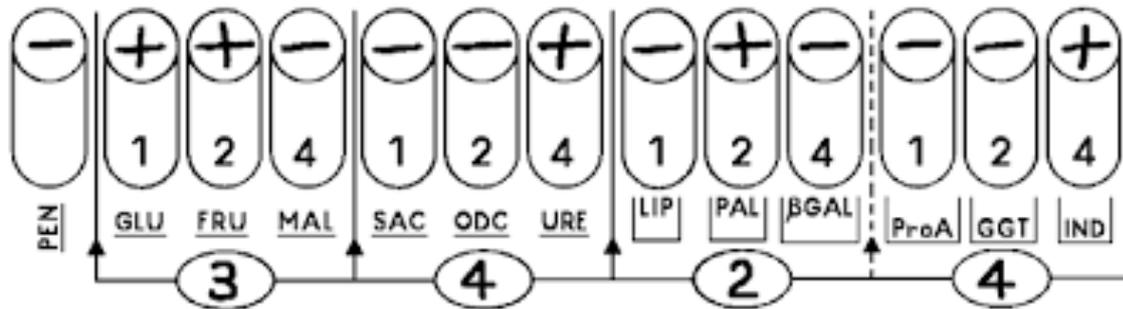


Figure 33 : galerie API- NH d'*Haemophilus influenzae*.
Source : fiche-technique-API-NH BioMérieux (42).

La Figure 34 de la fiche-technique-API-NH, nous indique comment interpréter les résultats en fonction des couleurs obtenues, après production des réactions.

TABLEAU DE LECTURE

TESTS	COMPOSANTS ACTIFS	QTE (mg/cup.)	REACTIONS	RESULTATS	
				NEGATIF	POSITIF
1) <u>PEN</u>	potassium benzylicilline	1,36	PENicillinase	bleu (absence de pénicillinase)	jaune jaune-vert jaune-bleu (présence de pénicillinase)
2) <u>GLU</u> 3) <u>FRU</u> 4) <u>MAL</u> 5) <u>SAC</u>	D-glucose D-fructose D-maltose D-saccharose	0,5 0,1 0,1 0,5	acidification (GLUcose) acidification (FRUctose) acidification (MALtose) acidification (SACcharose)	rouge rouge-orangé	jaune orange
6) <u>ODC</u>	L-ornithine	0,552	Ornithine DéCarboxylase	jaune-vert gris-vert	bleu
7) <u>URE</u>	urea	0,41	UREase	jaune	rose-violet
8a) <u>LIP</u>	5-bromo-3-indoxyl-caprate	0,033	LIPase	incolore gris pâle	bleu (+ précipité)
9a) <u>PAL</u>	4-nitrophényl-phosphate 2CHA	0,038	Phosphatase ALcaline	incolore jaune pâle	jaune
10a) <u>βGAL</u>	4-nitrophényl-βD-galactopyranoside	0,04	β GALactosidase	incolore	jaune
8b) <u>ProA</u>	L-proline-4-méthoxy-β-naphtylamide	0,056	Proline Arylamidase si LIP est +, ProA est toujours -	<u>ZYM B / 3 min</u> jaune orange pâle (brun si LIP +)	
9b) <u>GGT</u>	γ-glutamyl-4-méthoxy-β-naphtylamide	0,049	Gamma-Glutamyl Transférase	<u>ZYM B / 3 min</u> jaune orange pâle (jaune-orange si PAL +)	
10b) <u>IND</u>	L-tryptophane	0,036	INDole	<u>JAMES / 3 min</u> incolore rose	

- Les quantités indiquées peuvent être ajustées en fonction des titres des matières premières.
- Certaines cupules contiennent des composants d'origine animale, notamment des peptones.

Figure 34 : fiche de lecture pour identifier une bactérie grâce à une galerie API-NH.
Source : fiche-technique-API-NH BioMérieux (38).

La Figure 35 permet de résumer les principales étapes de l'identification de *H. influenzae*.

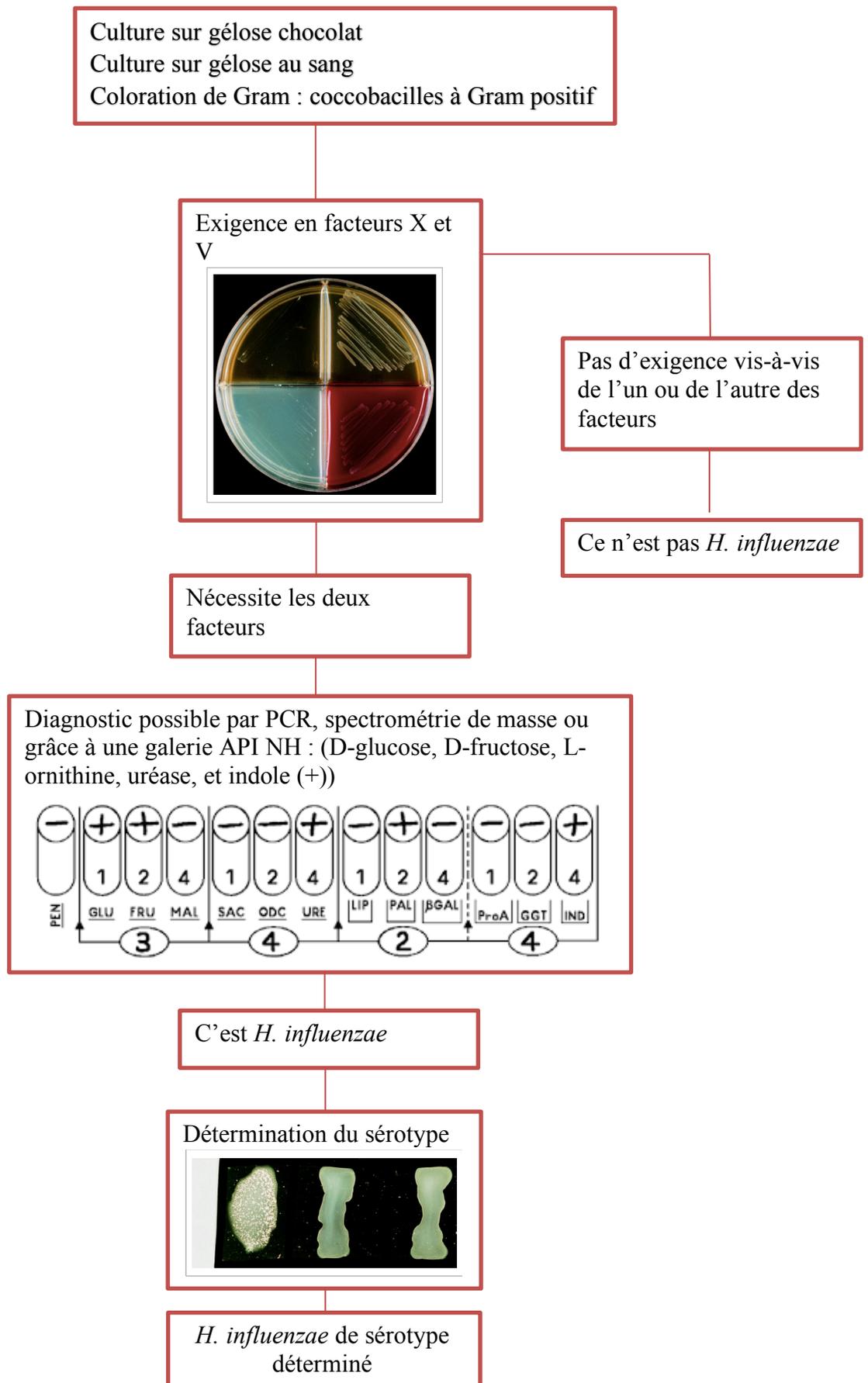


Figure 35 : différentes étapes d'identification de *H. influenzae* (60).

IV.4. Méningite à *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes est une bactérie ubiquitaire, tellurique, très fréquente dans l'environnement, pouvant provoquer des infections graves chez l'homme et l'animal (43,83). Environ 1% des méningites bactériennes sont causées par cette bactérie. Elle est aussi responsable de 0,5% de mortalité périnatale (entre la 22^e semaine d'aménorrhée et le 7^e jour après la naissance). C'est un agent pathogène virulent, grâce à son pouvoir de réplication dans les macrophages et les tissus. La listériose neuro-méningée aussi appelée méningo-encéphalite lympho-monocytaire atteint les enfants et les adultes mais prédomine tout-de même chez le nouveau-né (43,84).

IV.4.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques

IV.4.1.1. Caractères bactériologiques

Listeria monocytogenes est un bacille à Gram positif de 1-4 μm / 0,5 μm (Figure 36 et Tableau 7), aéro-anaérobie, catalase et esculine, positives, intracellulaire facultatif. Elle est non sporulée, et généralement résistante en milieux hostiles (10% de NaCl, 40% de bile, 0,5 % de tellurite de potassium ou autres antiseptiques). Elle appartient à la famille des Listeriaceae (84,85).

Le germe possède 15 antigènes somatiques numérotés de I à XV correspondant aux acides teichoïques (acides présents uniquement chez les Gram (+) associés au peptidoglycane ou à la membrane cytoplasmique), et 5 antigènes flagellaires nommés de A à E, permettant de définir 13 sérovars. Le sérovar 4b, qui représente 75% des souches humaines, et les sérovars 1/2a, b, c représentant les 25% restant, sont les seuls retrouvés en clinique humaine. Les sérovars ont maintenant été remplacés par 5 géosérogroupes dont la détermination est réalisée par PCR (83,84,86).



Figure 36 : *Listeria monocytogenes*, bacille à Gram positif.

Source : Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie-©AEMIP (87).

IV.4.1.2. Caractères épidémiologiques

L'infection par *Listeria* ou listériose invasive est rare (1 à 5 cas par million d'habitants), touchant majoritairement les pays développés. Selon le Center for Disease Control (CDC), 1 600 personnes contractent la listériose chaque année et environ 260 personnes meurent de la maladie (84). Cette maladie est connue pour la fréquence des atteintes neuro-méningées chez l'homme et l'animal. C'est une bactérie ubiquitaire et saprophyte qui se développe sur les végétaux, les animaux, et peut être retrouvée dans le sol, dans l'eau ou dans les matières fécales animales (84,85).

De plus, la bactérie qui croît et se multiplie entre 4 et 10 degrés peut donc persister dans les aliments tels que le lait non pasteurisé, les légumes, les fruits, le fromage, le poulet, le bœuf, les saucisses, les pâtés de viande ou la viande froide (Tableau 7). Ces aliments sont le plus souvent contaminés à un taux supérieur à 10^5 CFU par gramme. 1 à 10% de la population présente un portage digestif et 70% un portage intermittent puisqu'elle est souvent exposée même à faible dose (43,88).

La transmission est donc essentiellement digestive par ingestion d'un aliment contaminé, chez les animaux comme les hommes (ensilages, nourriture souillée...). Cela représente 99% des cas. Environ 10-30% du portage est fécal (43,85).

Elle peut se développer entre 3 degrés et 45 degrés. À 37 degrés, la bactérie est immobile mais mobile à 22 degrés (10,85,86). Elle apparaît parfois en courtes chaînettes de 3 à 5 bactéries. La bactérie est intracellulaire et retrouvée à l'intérieur du cytoplasme des polynucléaires et des monocytes du LCS. Elle peut donner une fermentation acétoïne (intermédiaire, chez les entérobactéries, lors de la fermentation du butane-2,3-diol). La fréquence des contaminations alimentaires est due à la croissance lente de la bactérie à basse température et à un long séjour des aliments dans le froid avant la consommation (43).

La chaleur pendant 30 min à 55 degrés ou pendant 1 à 2 min à 100°C permet de détruire la bactérie. Elle est également très sensible au pH acide et vit à un pH optimum de 7,2 à 7,6 (86).

La contamination peut aussi s'effectuer de la mère à l'enfant, soit contamination transplacentaire, soit lors de l'accouchement. Néanmoins, la listériose n'est pas transmissible de personne en personne (43,85).

La listériose est une maladie qui survient de façon sporadique dans 95 % des cas, ou par petites épidémies (88). Celles-ci sont plus fréquentes à la fin de l'été et à l'automne et se terminent, généralement, par des cas mortels. Néanmoins, selon Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), (89) et l'Organisation Mondiale de la santé (90), la listériose est rare. En fonction des différentes régions du monde, la fréquence, par an, serait de 0,1 à 10 cas par million d'habitants.

IV.4.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

IV.4.2.1. Physiopathologie (43,85,86,91)

La porte d'entrée de l'infection chez l'Homme est donc située au niveau digestif par apport d'aliments contaminés. *L. monocytogenes* est une bactérie invasive et intracellulaire facultative qui se multiplie dans les entérocytes ou dans des endroits protégés des défenses immunitaires. A partir de l'intestin ou du foyer infectieux localisé, les bactéries atteignent les ganglions lymphatiques régionaux et ensuite la circulation sanguine, véhiculées puis libérées par les monocytes. Les bactéries gagnent ensuite le foie et la rate qui sont les organes-cibles et s'y multiplient.

Les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial (foie, rate) ingèrent alors rapidement ces dernières. Après une première destruction par les macrophages, généralement les cellules de Küpffer, les germes ayant survécu se multiplient très vite dans les macrophages puis rejoignent le parenchyme sous-jacent où ils créent des nécroses proches des capillaires sanguins.

Dans la majorité des cas, l'infection est contrôlée par le système immunitaire. Néanmoins, l'infection n'est pas contrôlée dans l'intestin, la rate ou le foie si l'inoculum de germes est conséquent ou si l'hôte est fragilisé. Dans ce cas, les bactéries sont libérées dans la circulation sanguine, en plus grosse quantité et pour une durée plus longue. Le placenta et le système nerveux central sont alors exposés (Figure 37). Les bactéries rejoignent le système nerveux central par voie hématogène. Elles pénètrent l'espace sous-arachnoïdien, en formant des foyers infectieux à la jonction des capillaires artériels et veineux. Ces jonctions s'étendent par contiguïté de la substance grise aux leptoméninges.

La présence de bactéries dans le LCS engendre une réaction inflammatoire (quelquefois intense) et la présence de nombreux polynucléaires et monocytes. On y retrouve 50% de lymphocytes et 50% de polynucléaires, contrairement aux autres méningites bactériennes où le taux de lymphocytes est supérieur à celui des polynucléaires.

Généralement après le 5ème mois de grossesse chez la femme enceinte, *L. monocytogenes* colonise le placenta et induit la formation de nombreux granulomes inflammatoires. Apparaît, alors une chorio-amniotite et une infection de l'enfant *in utero* dans 90% des cas. Dans les 10% de cas restants, l'enfant peut être contaminé à la naissance (Figure 37).

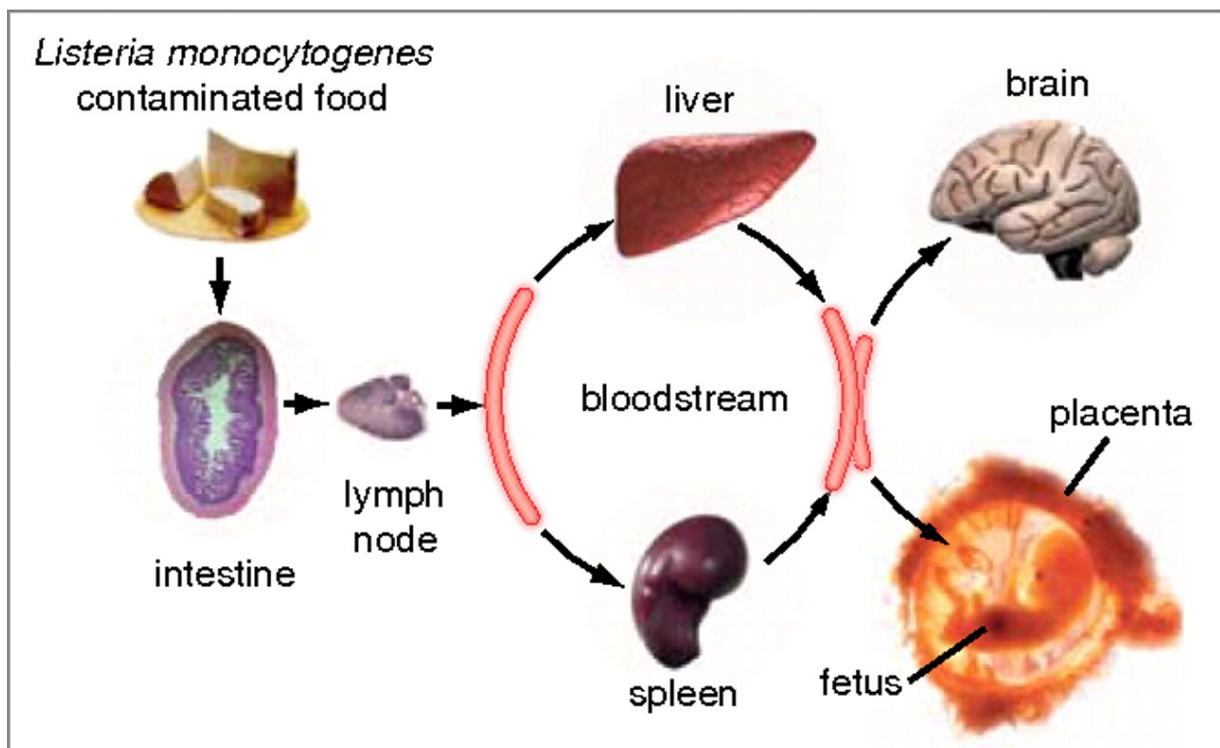


Figure 37 : invasion à *Listeria monocytogenes*.
Source : Pascale Cossart and Elsevier (91).

IV.4.2.2. Facteurs de virulence

L. monocytogenes accède aux cellules par l'intermédiaire d'une protéine bactérienne de surface de 80 kDa nommée l'internaline. Cette dernière interfère avec la E-cadhérine (récepteur présent sur certaines cellules notamment intestinales). Après liaison, l'internalisation des bactéries a lieu (Figure 38). Une autre protéine de surface appelée InlB, permet l'entrée des bactéries dans diverses cellules dont les hépatocytes (84,86). Quel que soit le type de cellule, les bactéries se retrouvent donc dans des phagosomes dont elles vont pouvoir lyser la membrane grâce à deux facteurs de virulence : une listériolysine O et une phospholipase C (84). En effet, elles sécrètent, alors, une protéine de 58 Kilo dalton (KD), la listériolysine O (exotoxine hémolytique). La carence en fer dans les tissus accentue ce processus (84). Cette toxine cytolytique se fixe sur le cholestérol, à un pH de 5,5 qui est également le pH du phagosome. Après lyse de la membrane vacuolaire par cette enzyme, les bactéries sont libres à l'intérieur du cytoplasme cellulaire et inaccessibles au processus de destruction des microbes des cellules (Figure 38), (43).

À l'intérieur du cytoplasme, les germes se multiplient et polymérisent l'actine F en actine G par le biais de la protéine ActA (Figure 38). Ce processus engendre la création de "comètes" d'actine qui permettent la propulsion des bactéries hors des cellules, ou de cellule à cellule (43,84,86).

Les bactéries acquièrent facilement le fer nécessaire à leur croissance afin de croître. Lors du passage de cellule à cellule, une double membrane se forme à partir des membranes des deux cellules, qui entoure les bactéries. Elle sera détruite par l'activité de la listériolysine O (LLO) et d'une autre phospholipase (43,85,86).

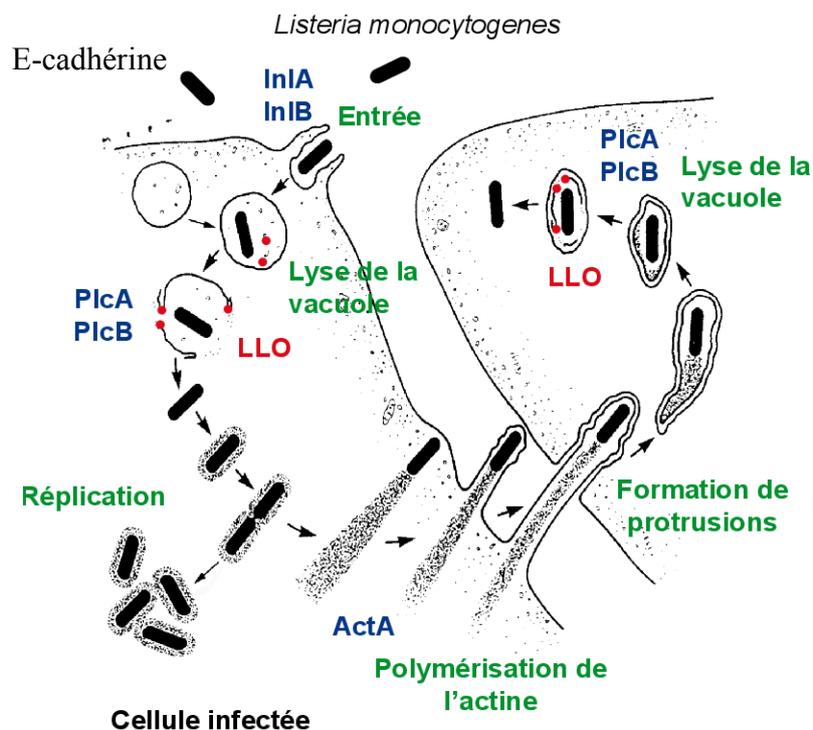


Figure 38 : cycle de multiplication intracellulaire de *L. monocytogenes*.

Source : Julien K. Malet (1).

Au niveau génétique (Figure 39), autour du gène *hly*, codant pour la listériolysine O, on retrouve les gènes de virulence de la bactérie répartis en un îlot chromosomique de pathogénicité. En avant, il y a l'opéron lécithinase qui rassemble les gènes *mpl* qui code une métalloprotéase zinc-dépendante essentielle à la maturation de la phosphatidyl-choline phospholipase C, ainsi que les gènes *actA* et *plcB*. En arrière, se trouve l'opéron *prfA*, qui contient le gène *prfA* (activateur contrôlant la totalité des gènes de virulence). Plus loin sur le chromosome se trouvent les gènes *inlA* et *inlB* (86).

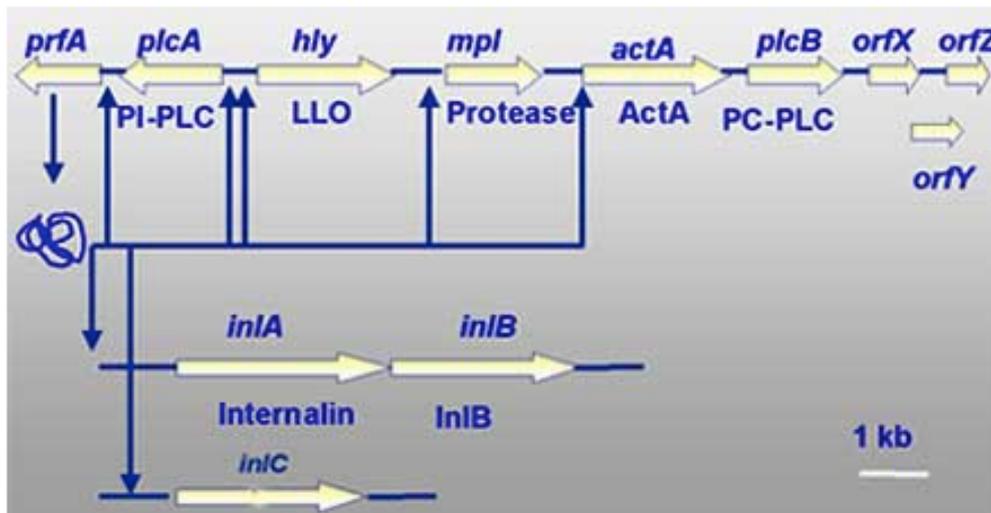


Figure 39 : gènes de virulence de *L. monocytogenes*.

Source : Professeur P. Berche, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (86).

IV.4.2.3. Réponse immunitaire (43,84)

La listériose induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire T. C'est une réponse thymo-dépendante. Il n'y a pas d'intervention des anticorps dans les processus de défense. Des lymphocytes T (LT) spécifiques apparaissent dans les premiers jours de l'infection. Ces LT activent et recrutent, par l'intermédiaire des lymphokines, des monocytes sanguins d'origine médullaire dans les tissus infectés. L'arrivée de macrophages dans ces tissus entraîne l'apparition de granulomes inflammatoires, dans lesquels les bactéries sont détruites.

Les cellules T-mémoire permettent de conserver une résistance acquise de longue durée après l'infection.

IV.4.3. Pouvoir pathogène

IV.4.3.1. Symptômes

La période d'incubation est en général de 2 à 3 semaines mais peut varier d'un individu à l'autre et aller jusqu'à 70 jours (92).

Chez le nouveau-né, deux formes de listériose sont les manifestations les plus fréquentes : sepsis ou méningite.

Si l'infection se produit *in utero* (la majorité du temps par voie sanguine), c'est la listériose néonatale précoce dont les manifestations surviennent entre les premières heures et la première semaine qui suivent la naissance.

L'infection survient généralement vers la 29^{ème} semaine d'aménorrhée, due à une altération de l'immunité cellulaire qui permet une bactériémie puis une colonisation placentaire et finalement une multiplication bactérienne au niveau du placenta (Figure 37). L'infection d'un fœtus lors

d'une infection maternelle n'est pas systématique. Mais lorsqu'elle survient après le 5^{ème} mois de grossesse, ce phénomène peut engendrer une mort *in utero*, un avortement spontané, un accouchement prématuré (avec détresse respiratoire, cyanose...) ou une atteinte systémique du nouveau-né. Le foie, la rate, l'encéphale, les poumons, le tube digestif, ainsi que tous les autres organes, peuvent être gravement atteints. C'est le « granulomatosis infantiseptica » qui est une infection généralisée et caractérisée par une nécrose focale étendue avec une infiltration monocytaire du foie, de la rate et, moins habituellement, des poumons et des intestins. Il entraîne la mort dans plus de 50% des cas. Les symptômes sont associés à une méningite dans 2/3 des cas (43,85,88).

Après la naissance d'autres symptômes apparaissent en quelques heures, tels qu'une fièvre, une hépatosplénomégalie, un ictère voire une atteinte pulmonaire sévère comme une pneumonie ou des infections localisées comme des conjonctivites (43,84-86,88).

Si le nouveau-né se contamine lors de l'accouchement, il s'agit d'une listériose néonatale tardive, qui est rare. Les signes cliniques apparaissent une semaine après la naissance (entre 8 à 60 jours) et une méningite survient dans la plupart des cas (43,85,88,93).

Chez la femme enceinte, l'infection passe le plus souvent inaperçue et est découverte lors de l'accouchement par les symptômes du nourrisson. Malgré tout, la mère peut ressentir un syndrome fébrile, un épisode pseudo-grippal, une pharyngite ou une simple diarrhée. Néanmoins, un avortement ou un accouchement prématuré de l'enfant peuvent survenir (43).

De plus, pendant le dernier trimestre de grossesse certains cas de sepsis mortels, chez la femme enceinte, ont été constatés à faible fréquence (43,86).

Listeria monocytogenes est une des rares bactéries capables de provoquer des encéphalites (43,93). Dans 70% des cas touchant le grand-enfant ou l'adulte, la méningo-encéphalite est associée à une atteinte sélective du tronc cérébral et des nerfs crâniens correspondant à un tableau de rhombencéphalite (Tableau 7).

Cependant, chez 5% des personnes en bonne santé, la listériose peut être retrouvée, sans atteintes ni signes apparents (85,88). En effet, les personnes sans facteur de risque sont asymptomatiques et la maladie est bénigne (listériose non invasive). Celle-ci peut malgré tout occasionner une gastroentérite ou une bactériémie avec fièvre, myalgies et céphalées (84,94). Chez les personnes immunodéprimées ou âgées, des méningites, des encéphalites, des abcès cérébraux ou des endocardites peuvent apparaître (88).

Des complications graves, peuvent être observées comme une coagulation intravasculaire disséminée une insuffisance rénale aigüe ou un syndrome de détresse respiratoire, lors d'une listériose invasive (88).

D'autres atteintes telles que des conjonctivites ou des affections localisées cutanées peuvent survenir, mais ce sont des infections habituellement bénignes (43).

IV.4.3.2. Facteurs prédisposants

La listériose invasive est une pathologie qui atteint principalement les personnes âgées, les immunodéprimés, les nouveau-nés et les femmes enceintes (43,84,88).

Une listériose neuroméningée doit être spécialement surveillée chez ces personnes et celles qui utilisent une corticothérapie, une chimiothérapie, chez les patients greffés, les patients alcooliques et ceux fragilisés par une maladie sous-jacente (hémodialysés, présentant une hémopathie, transplantés d'organe ou de moelle, diabétiques alcooliques, personnes atteintes de SIDA, de cancers solides, de maladies hépatiques comme la cirrhose ou l'hémochromatose).

Les sujets âgés ou les jeunes enfants sans problème de santé ont le même risque de développer une forme grave. La maladie touche également des personnes ou des animaux en bonne santé (43,84,86,95).

Des formes septiques sans atteinte nerveuse sont plus rares, majoritairement mortelles et retrouvées chez les immunodéprimés (43).

IV.4.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à *Listeria monocytogenes*

Le diagnostic bactériologique de la listériose est établi à l'aide de l'isolement et de l'identification de la bactérie, à partir des produits pathologiques.

Des granulomes typiques sont observés lors de l'examen anatomo-pathologique.

Les prélèvements sont réalisés par ponction lombaire et mis en hémocultures, lorsqu'ils sont orientés par les symptômes chez l'adulte ou le grand enfant.

En cas de fièvre inexplicée chez la femme enceinte, une hémoculture est effectuée en même temps que la mise en place immédiate d'une antibiothérapie (avant les résultats de l'hémoculture)

Pendant l'accouchement, le placenta et les lochies sont recueillis pour analyse bactériologique.

Chez le nouveau-né, les prélèvements pratiqués sont une ponction lombaire, des hémocultures et un prélèvement de méconium ou de selles en cas de diarrhée (43,84,85).

IV.4.4.1. Examen microscopique et examen des caractères bactériologiques

À partir du LCS, il est possible d'observer à l'examen microscopique, des coccobacilles à Gram (+), non sporulés, parfois en courtes chaînettes de 3 à 5 bactéries, mobiles à l'état frais et à température ambiante (9,43,86). Ces bactéries sont souvent intracellulaires et associées aux polynucléaires et aux monocytes du LCS, (Figure 40).

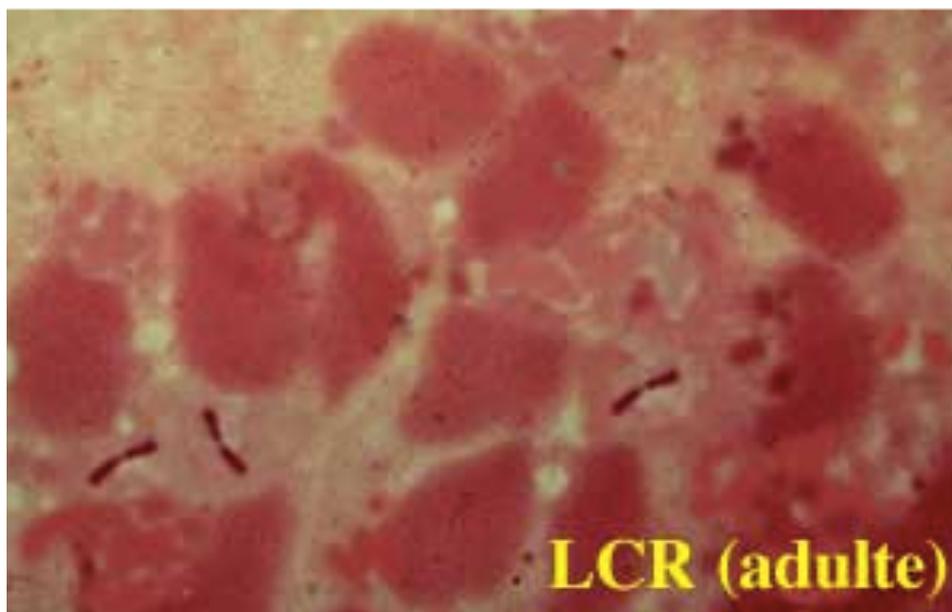


Figure 40 : examen microscopique de *Listeria monocytogenes*.

Source : Professeur P. Berche

Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V, (86).

IV.4.4.2. Étude des caractères bactériologiques

Dans un premier temps, l'orientation diagnostique s'établit d'après certains caractères bactériologiques : catalase (+) et esculine (+), (Figure 41). La bactérie présente un type respiratoire aéro-anaérobie facultatif. Ces caractères permettent d'orienter facilement le diagnostic, par rapport à d'autres bacilles à Gram positif, non sporulés (non retrouvé dans le LCS) ou des streptocoques pouvant être confondus avec *Listeria monocytogenes* (9,43,86).



Figure 41 : hydrolyse rapide de l'esculine en 2-3 heures par *Listeria monocytogenes*.
Source : Professeur P. Berche, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (86).

IV.4.4.3. Étude des cultures

La bactérie se cultive sur des milieux ordinaires mais se développe mieux sur des milieux gélosés comme la gélose Mueller-Hinton. Elle peut aussi croître sur des géloses au sang frais rendues sélectives pour les bactéries à Gram positif grâce à deux antibiotiques, l'acide nalidixique et la colistine (ANC), qui inhibent la majorité des bactéries à Gram négatif (9,43,86).

Les colonies poussent lentement à 37 °C et peuvent survivre à 4 °C (43,86). Elles sont petites, environ 1mm, à bords réguliers, de couleur bleue/verte sur milieu Mueller-Hinton (Figure 42) et transparentes, avec un halo clair (zone d'hémolyse β) sur gélose au sang (Figure 43).

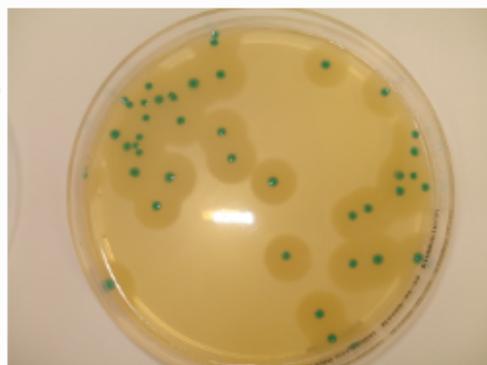


Figure 42 : gélose avec culture de *Listeria monocytogenes*.
Source : Vigilab (96).



Figure 43 : culture de *Listeria monocytogenes* sur gélose au sang.

Source : Professeur P. Berche-Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (86).

IV.4.4.4. Identification de la bactérie

L. monocytogenes, *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. innocua* et *L. welshimeri* (les cinq principales espèces du genre *Listeria*) sont distinguées grâce à leur production d'acides à partir du D-xylose et du L-rhamnose (Figure 44). Leurs caractères biochimiques sont identifiés grâce à une galerie Api Listeria. *L. monocytogenes* est xylose (-) et rhamnose (+), (9).



Figure 44 : galerie d'identification Api Listeria.

Source : Professeur P. Berche, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (86).

Les sérovars 1/2 et 4b (souches pathogènes chez l'homme) sont déterminés par agglutination sur lame en présence de sérums monospécifiques (Figure 45), (86).

Il existe aussi d'autres techniques de détermination des sérovars, comme la lysotypie, qui consiste à déterminer la sensibilité à certains bactériophages virulents afin de différencier des souches bactériennes d'une même espèce. Ou encore, par électrophorèse en champ pulsé (Figure 45) ou par PCR pour les génosérogroupe. Cela permet de faire un lien entre la souche présente chez le patient et celles rencontrées chez d'autres patients ou sur les aliments incriminés. L'électrophorèse en champ pulsé, qui peut être utilisée dans ce contexte, consiste à modifier l'orientation et/ou la polarité du champ électrique alternativement au cours du temps. La molécule d'ADN se réoriente en fonction du nouveau champ, lors de chaque modification de ce dernier (86).

• **typage moléculaire** (ADN en champ pulsé)



Figure 45: détermination de sérovar par agglutination et électrophorèse en champ pulsé.

Source : Professeur P. Berche, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, PARIS V (86).

D'autres méthodes de diagnostic sont également réalisables comme l'utilisation de PCR....

V. Principales méningites chez les nouveau-nés

V.1. Méningite à *Escherichia coli* K1

Escherichia coli est l'une des espèces bactériennes les plus communément retrouvées en pathologie humaine. Elle appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est une bactérie commensale qui compose en grande part la flore microbienne aérobie du tube digestif humain ou des animaux à sang chaud. C'est une espèce très virulente, qui regroupe plusieurs bactéries très diverses possédant de multiples pouvoirs pathogènes (97). *E. coli* est capable de provoquer des méningites néo-natales, des infections spontanées digestives ou urinaires, des infections opportunistes diverses notamment chez les personnes immunodéprimées (43,97).

V.1.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques

V.1.1.1. Caractères bactériologiques

Escherichia coli se présente sous forme de bacilles à Gram négatif, isolés pour la première fois par un pédiatre et bactériologiste, Theodor von Escherich en 1885, qui est représenté par la Figure 46 (98). Cette bactérie vit en conditions aéro-anaérobies facultatives et elle est oxydase négative. Ses caractères biochimiques sont : indole, glucose et lactose positifs, mais H₂S négatif. La recherche de l'utilisation du lactose permet de distinguer *Escherichia coli* d'autres espèces d'entérobactéries. La bactérie est cultivée sur milieu ordinaire (43). Dans la majorité des cas, elle produit du gaz lors de la fermentation (exception de certaines espèces immobiles, ne produisant pas de gaz qui sont appelées Alkalescens dispar).



Figure 46 : Theodor von Escherich.

Source : Clinical Infection Diseases, Stanford T.Shulman, Hervert C., Ronald H.Sims (98).

E. coli comporte 186 types identifiés et différenciés d'antigènes somatiques O (lipopolysaccharide). D'après le microbiologiste Frits Ørskov, 60% des souches isolées sont représentées par 10 groupes répertoriés. Ce sont les antigènes O : 1, 2, 4, 6, 7, 9, 8, 18, 22, 75 (43).

On répertorie aussi 53 types connus d'antigènes flagellaires H, de nature protéique et 1 seul type par souche, qui n'existent que si la souche est mobile (43).

Les antigènes de surface, de nature polysaccharidique, sont les antigènes K de type B qui possèdent au moins 80 sous-types et sont continuellement associés à un petit effectif d'antigènes O, principalement le 8, 9, 20 et 101 (43).

Il existe une association d'antigènes O et K révélée par la liaison des gènes correspondants sur le chromosome bactérien (43,99).

Les antigènes K les plus souvent rencontrés, sont désignés par K1, K2, K5, K12, K13. Un rôle anti-phagocytaire leur est attribué (43).

Dans notre cas, nous nous intéresserons majoritairement à *E. coli* K1, puisque c'est l'espèce responsable de méningites chez les nouveau-nés (100,101). Cette bactérie possède un antigène K qui est un homopolymère d'acide sialique (100).

Parmi les antigènes de surface, il est possible de retrouver les antigènes F qui sont associés aux adhésines et aux fimbria qui sont représentés par la Figure 47 et 48 (101).

E. coli est mobile la plupart du temps car elle possède des flagelles péritriches (43).

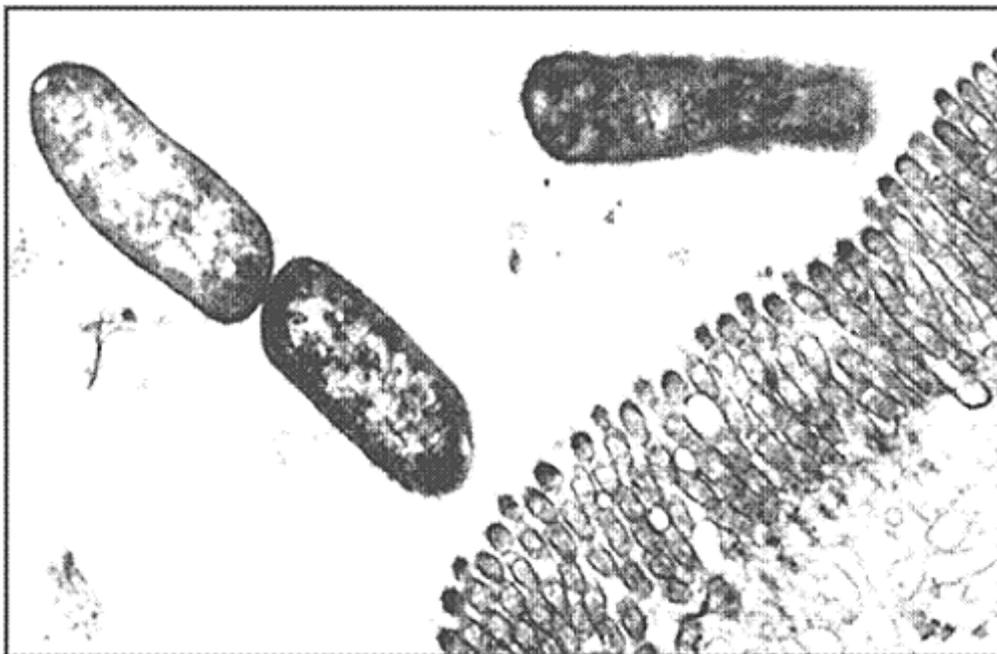


Figure 47 : bactérie avec fimbriae adhérant à la bordure intestinale.

Source : Fairbrother JM et Gyles CL (2006). *E. coli* infections. Dans Diseases of Swine. Straw BE, D'Allaire S, Zimmerman JE et Taylor DJ (éditeurs). Iowa State University Press. Ames, Iowa, É.U. 9^e édition Chapitre 38 : 639-674 (102).

V.1.1.2. Caractères épidémiologiques

Ces bactéries sont des hôtes normaux, souvent non pathogènes, de l'intestin. Néanmoins, elles détiennent un potentiel pathogène qu'elles expriment dans certaines circonstances et ce sont des pathogènes opportunistes. Elles peuvent se retrouver dans l'eau, les aliments, le sol. Elles seraient responsables de 40 % des méningites et des sepsis néonataux (43,103,104). Ces infections proviennent le plus souvent de la flore endogène du tube digestif. Cependant, leur origine peut provenir d'une transmission par contact d'une personne à l'autre ou par un matériel infecté (43).

V.1.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

V.1.2.1. Physiopathologie

La contamination du nouveau-né s'effectue au moment de l'accouchement par voie vaginale ou par contact avec le liquide amniotique infecté après rupture prématurée des membranes. Cependant le taux d'infection disséminée reste faible (43).

L'infection néonatale à partir de la flore génitale est fréquente mais seulement environ 1% des nourrissons auront une forme disséminée qui est probablement due à une prématurité, un accouchement difficile et long ou une infection amniotique (43).

Le sérotype K1 représente plus de 80% des souches isolées du LCS et de 40% des souches isolées d'hémocultures (43).

Généralement, lors d'un sepsis néonatal, les bactéries accéderaient au LCS *via* les plexus choroïdes. Ceci expliquerait l'apparition de ventriculites ou d'abcès cérébraux chez les nouveau-nés infectés (43,105).

Des expériences utilisant des souches de *E. coli* K1 sur des rats ont provoqué chez eux des sepsis associés à 30% de méningite (43,100). Elles ont démontré que ces souches étaient les plus virulentes chez le rat nouveau-né contrairement à d'autres souches présentant des sérotypes capsulaires différents. La bactérie colonise le rat nouveau-né avec une fréquence remarquablement élevée, puis passe vers les compartiments sanguins. Elle agresse ensuite les méninges par traversée des plexus choroïdes et atteinte de l'espace sous-arachnoïdien. L'atteinte de la voie digestive serait un facteur augmentant la probabilité qu'une atteinte méningée survienne (100).

V.1.2.2. Facteurs de virulence

Outre les 186 types d'antigène somatique O (LPS) et les 53 types d'antigène flagellaire, la bactérie possède d'autres facteurs de virulence comme les adhésines (Figure 48).

La bactérie possède aussi plusieurs pili (appendices qui se positionnent à la surface de la paroi de nombreuses bactéries à Gram négatif) :

- Les pili communs ou de type 1 qui agglutinent les globules rouges de poule, provoquent une hémagglutination en présence de mannose mais ne possèdent pas de rôle dans la pathogénicité de la bactérie ;
- Les pili sexuels (ils sont codés par des plasmides qui sont des petits fragments d'ADN circulaires retrouvés à l'intérieur de la cellule bactérienne et ne dépendent pas du génome bactérien),

Il y a au moins 21 adhésines. Ce sont des « colonization factors of adherence » (CFA) et des « coli surface factors » (CS) qui sont parfois rattachées aux fimbriae. Elles agglutinent les globules rouges en présence de D-mannose. Elles jouent un rôle important dans l'implantation des souches pathogènes sur les muqueuses de l'homme (10,43,106).

Les sidérophores permettent aux bactéries de se multiplier, car elles leur confèrent une affinité pour le Fe^{3+} (10).

E. coli détient également des endotoxines, comme le LPS, qui sont pyrogéniques (Figure 48). La toxicité du lipide A, composant du LPS et donc de l'endotoxine, libéré *in situ* par la bactérie, peut entraîner des lésions tissulaires et un choc endotoxinique (10,102).



Il existe aussi des entérotoxines et des exotoxines chez certaines bactéries. Ces dernières sont produites et excrétées par les bactéries (10,102).

Ces toxines sont des toxines LT (thermolabiles) ou ST (thermostables). Il existe également des shigatoxines I et II dites Stx et qui sont des vérotoxines (10,106). Ce sont de gros complexes protéiques qui inactivent les ribosomes, inhibent la synthèse protéique et diffusent par voie systémique ou générale (Figure 48).

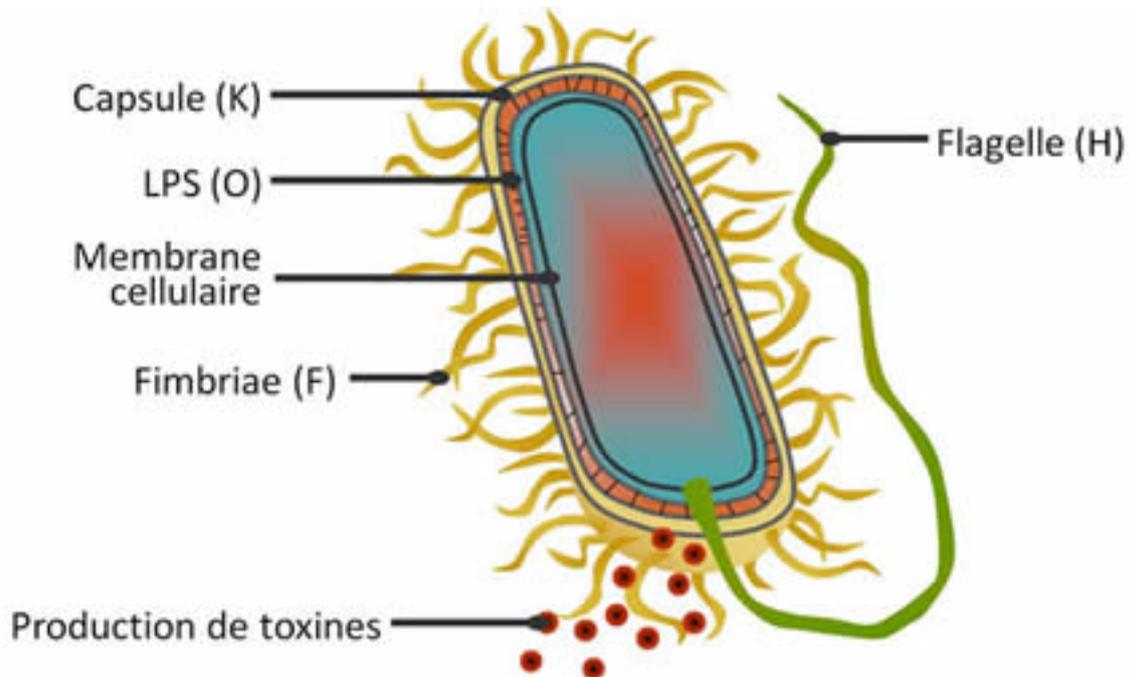


Figure 48 : pathogénicité de *E. coli*.

Source : ec, Le Laboratoire d'*Escherichia coli*, Université de Montréal (107).

Une α hémolysine, présente chez la bactérie, lui permet d'attaquer les cellules (108).

A part *E. coli* K1, d'autres souches possèdent des antigènes K à antigénicité croisée avec *Streptococcus pneumoniae* (K7), *Haemophilus influenzae* de type b (K100) ou le méningocoque de type C (K92). Ces bactéries sont toutes pourvoyeuses de méningite (43).

De plus, chez l'enfant de moins de 3 ans atteint de sepsis à *E. coli*, environ 30% des souches isolées détiennent de l'antigène K1 (43).

L'invasion de l'organisme par la bactérie est aussi possible, grâce à d'autres facteurs de virulence (102). Parmi ces derniers, il y a la capacité de la bactérie à résister au pouvoir bactéricide du complément. La résistance est possible grâce aux protéines membranaires Iss et Trat qui sont codées par les plasmides ColV et R6-5 (43,99,104,109,110).

Néanmoins, tous ces facteurs ne sont pas systématiquement formés par la bactérie.

V.1.2.3. Réponse immunitaire

E. coli entraîne une réponse immunitaire caractéristique, dès lors qu'elle se multiplie dans l'épithélium intestinal.

Dans un premier temps, des immunoglobulines A (IgA) sécrétées empêcheraient l'accrochage de la bactérie à la muqueuse. Ce processus faciliterait l'opsonisation des germes (43).

Dans un second temps, l'invasion bactérienne provoque aussi une infiltration de polynucléaires neutrophiles. Ces derniers suppriment les micro-organismes pathogènes, à l'intérieur de la muqueuse intestinale (43).

Des IgA locaux apparaissent également lors de l'atteinte méningée. Selon des chercheurs de l'université de Cambridge, afin de protéger le cerveau, les plasmocytes qui sont situés à proximité des vaisseaux sanguins passant par les méninges, sécrètent des immunoglobulines qui proviendraient de la muqueuse intestinale. En effet, à l'intérieur des méninges, on retrouverait des cellules identiques à celles de l'intestin et qui répondent aux mêmes règles de défense vis-à-vis des agents pathogènes (111). Dans les jours suivant l'infection, des anticorps sériques anti-O et anti-H ainsi que des anticorps anti-toxine deviennent détectables (43).

V.1.3. Symptômes et facteurs prédisposants

V.1.3.1. Symptômes

E. coli K1 a le pouvoir de provoquer des infections néonatales graves, telles que des sepsis qui sont parfois aggravés de méningites (105).

L'espèce est responsable d'environ 20% des sepsis et 40% des méningites néo-nataux. Cela représente une urgence médicale, à cause de l'évolution rapide chez les nouveau-nés au système immunitaire immature (43).

Malgré les traitements antibiotiques, la mortalité reste élevée et des complications sérieuses telles que des ventriculites, des hydrocéphalies ou des séquelles neurologiques définitives peuvent survenir chez les survivants (43,105).

V.1.3.2. Facteurs prédisposants

Les facteurs de risques à une infection méningée chez le nouveau-né sont une infection amniotique, un accouchement prématuré ou un accouchement long et difficile (43,112).

V.1.4. Diagnostic bactériologique d'une méningite à *Escherichia coli* K1

V.1.4.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles, PCR (10,43)

E. coli K1 est une entérobactérie, par conséquent, l'examen direct doit mettre en évidence de grands bacilles à Gram (-), mobiles, possédant une ciliature péritriche (Figure 49).

Afin de diagnostiquer une méningite par *E. coli* K1, une recherche d'antigènes solubles peut être effectuée dans le LCS. Plus couramment, on effectue une PCR.

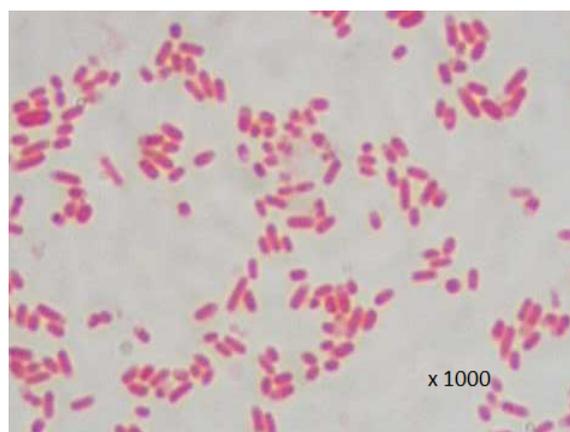


Figure 49 : coloration de Gram d'*Escherichia coli*.
Source : Vigilab, M. Boyer (113).

V.1.4.2. Étude des caractères bactériologiques

Sur une culture positive, afin d'orienter le diagnostic, il est possible de réaliser un test d'oxydase. En effet, *E. coli* K1 ne possède pas d'oxydase. De plus, cette bactérie est aéro-anaérobie facultative, c'est-à-dire qu'elle peut se développer quelle que soit la concentration en O_2 .

Elle est aussi capable de réduire les nitrates en nitrites puisqu'elle possède une nitrate réductase. Afin de mettre cette dernière en évidence, un bouillon nutritif enrichi avec 1/1000 nitrate de potassium (KNO_3) est ensemencé. Après 24h d'incubation à $37^\circ C$, trois gouttes d'acide sulfanilique (réactif 1 = « nitrite I ») et trois gouttes d' α -naphtylamine (réactif 2 = « nitrite II ») sont ajoutées au milieu. Ces réactifs réagissent avec les nitrites, pour former une coloration rouge du milieu. Si le milieu reste incolore, l'addition d'une poudre de zinc (Zn) permettant de réduire les nitrates en nitrites est indispensable. En effet, après ajout de la poudre de zinc, l'apparition d'une couleur rouge due à la réduction par le zinc des nitrates encore présents, signifie qu'il y a présence de nitrites, alors qu'une absence de couleur prouve que la bactérie a déjà réduit les nitrates jusqu'au stade azote (Figure 50). Cette technique, très ancienne, n'est plus utilisée (114).

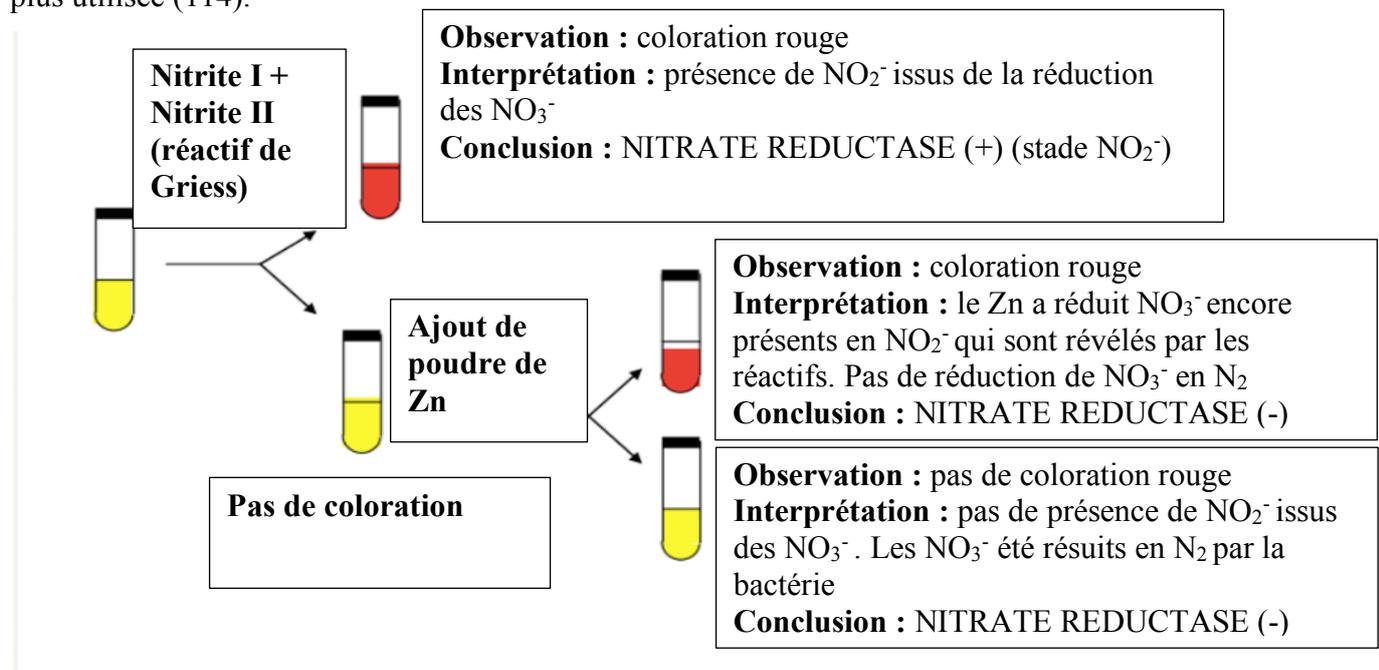


Figure 50 : présence de la nitrate réductase par réactif de Griess.

Source : microbiologie clinique (114).

Pour finir, le germe fermente le glucose en produisant du gaz et il utilise ce sucre par voie fermentative.

V.1.4.3. Étude des cultures

Le germe est peu exigeant et peut être mis en culture sur des milieux non sélectifs comme une gélose nutritive ordinaire (GNO), ou une gélose au sang non sélective. Après 24 heures d'incubation à $37^\circ C$, les colonies de taille moyenne à grande et transparentes apparaissent. Il existe aussi des géloses chromogènes comme la gélose CHROM agar, dans lesquelles on a incorporé un certain nombre de substrats et d'indicateurs colorés. En fonction des catégories de germes, des couleurs différentes apparaissent

Cependant, le germe ne pousse pas sur milieu synthétique au citrate ou milieu de Simmons, ce qui permet une première orientation diagnostique (43).

V.1.4.4. Identification de la bactérie

L'identification repose sur la réalisation d'une galerie API 20 E, qui permet de mettre en évidence le caractère indole (+), la fermentation du lactose, du glucose, du mannitol et du sorbitol ainsi que la présence d'une galactosidase qui sont représentés par la Figure 51 et 52 (43). La galerie s'interprète grâce à une fiche de lecture (Annexe 3).



Figure 51 : galerie API 20 E ensemencée avec une culture d'*Escherichia coli*.

Source : Philippinjl (115).

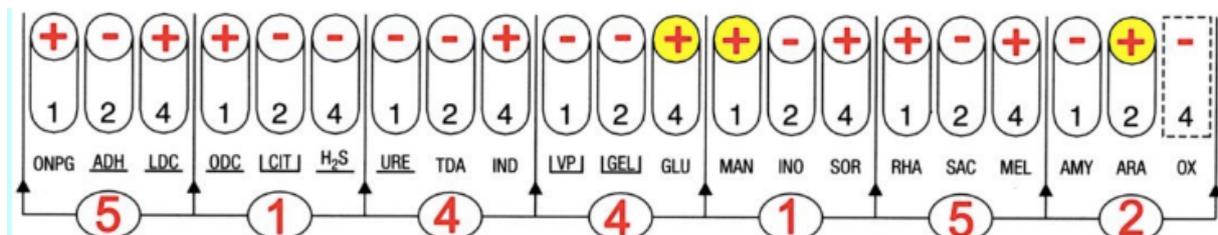


Figure 52 : galerie API 20 E ensemencée avec une culture d'*Escherichia coli*.

Source : microbiologie médicale (116).

Une autre méthode d'identification qui apporte de nombreux renseignements (métabolisme, aspect, caractéristiques) sur les entérobactéries est l'étude sur milieu de Kligler-Hajna.

Ce milieu est composé de lactose, de glucose et d'un indicateur coloré de pH qui est le rouge de phénol. Il permet donc de mettre en évidence la fermentation du glucose et du lactose, la production d' H_2S et la production de gaz.

D'une manière générale, le milieu est ensemencé par stries serrées sur la pente et par piqûre centrale dans le culot, puis incubé 24 h à 37°C avec le bouchon dévissé, pour une atmosphère aérobiose.

La bactérie utilise toujours en premier lieu le glucose jusqu'à épuisement, car les enzymes nécessaires à l'utilisation du lactose sont inhibées par le glucose.

Ce milieu comporte deux zones distinctes qui sont le culot et la pente.

Dans le culot, en anaérobiose, la bactérie va dégrader le glucose par voie fermentative, ce qui va entraîner la formation de produits acides et donc engendrer une acidification du milieu d'où un virage de l'indicateur coloré de pH du rouge au jaune. Il sera éventuellement possible de lire la production de gaz, grâce à la formation de bulles.

Sur la pente, en aérobiose, la bactérie va dégrader le glucose par voie oxydative, ce qui va provoquer une acidification faible du milieu (117).

Deux cas s'offrent alors :

- le lactose ne peut pas être dégradé par la bactérie ; dans ce cas, après avoir épuisé le glucose, elle dégrade les peptones, ce qui entraîne la formation de produits basiques. Cela sera mis en évidence par une alcalinisation du milieu et donc un virage du jaune (qui est acquise par la fermentation du glucose) au rouge ;
- le lactose peut être utilisé par la bactérie ; dans ce cas, après avoir épuisé le glucose, elle dégrade le lactose ce qui entraîne la formation de produits acides. L'acidification du milieu perdure donc et la pente reste jaune (117).

Néanmoins, certains germes ne fermentent ni le lactose ni le glucose, par conséquent, aucune modification de couleur du milieu n'aura lieu (117). De plus, si une coloration noire de sulfure de fer, apparaît dans le culot, c'est la preuve d'une production d'H₂S (réaction produite par la réduction du thiosulfate en présence de citrate ferrique).

La Figure 53 de probio, Bactériologie, Biologie médicale, Microbiologie (117), illustre différents cas :

- le tube A est le tube témoin ;
- le tube B est rouge orangé, la bactérie présente est donc glucose (-), lactose (+), H₂S (-), sans production de gaz ;
- la bactérie mise en culture dans le tube C, qui possède un culot jaune et une pente rouge, est glucose (+), lactose (-), H₂S (-), et ne produit pas de gaz ;
- la bactérie du tube D est glucose (+), lactose (+), H₂S (-), et produit du gaz puisque le culot et la surface sont jaunes et la gélose est fragmentée. Ce tube peut représenter *Escherichia coli* puisque c'est une bactérie qui fermente les deux glucides, produit du gaz mais pas d'H₂S ;
- enfin, la bactérie du dernier tube E est glucose (+), lactose (-), H₂S (+), sans production de gaz, puisque le tube possède une surface rouge, un culot jaune et une coloration noire.

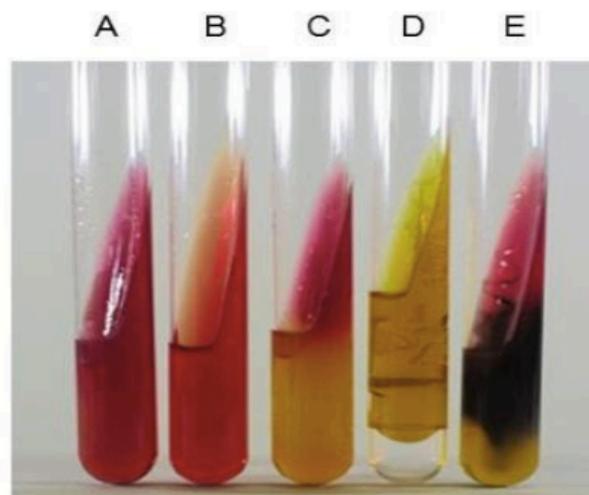


Figure 53 : résultat de cultures sur Kligler-Hajna.

Source : by probio on novembre 06, 2018 in bacteriology, medical biology, microbiology (117).

Afin d'analyser si le germe identifié est pathogène, une étude des plasmides (qui transmettent de nombreux facteurs de virulence) peut être faite par PCR (10).

V.2. Méningite à *Streptococcus agalactiae*

Le streptocoque β -hémolytique du groupe B de Lancefield ou *Streptococcus agalactiae* appartient à la famille des *Streptococcaceae* et au genre *Streptococcus*.

Découvert pour la première fois en 1935, c'est une des principales espèces de streptocoques pathogènes pour l'homme et principalement pour le nouveau-né (avec *Escherichia coli* K1). C'est actuellement le deuxième facteur d'infection néonatale invasive telle qu'une méningite ou un sepsis, après *E. coli*. Effectivement, cette bactérie est responsable d'environ 50 % des méningites chez les nourrissons âgés de 4 jours à 3 mois. La bactérie est aussi responsable d'infections nosocomiales chez les malades immunodéprimés (43).

V.2.1. Caractères bactériologiques et épidémiologiques

V.2.1.1. Caractères bactériologiques

Streptococcus agalactiae est capsulée, c'est un coccus à Gram positif, en chaînettes (118).

La bactérie est β -hémolytique, immobile et non sporulée. Elle est catalase négative, présente un métabolisme fermentatif et vit dans des conditions aéro-anaérobies (119).

V.2.1.2. Caractères épidémiologiques

Cette bactérie est commensale des voies aériennes supérieures, des voies digestives et est présente dans la flore vaginale chez 25% des femmes (118). Il faut penser au dépistage du micro-organisme, puisqu'environ 15% des états fébriles de la femme en *post-partum* sont dus à ce germe. Le dépistage du portage vaginal est réalisé systématiquement entre la 35^{ème} et 37^{ème} semaines d'aménorrhée, en France (120).

L'enfant se contamine presque toujours directement lors de l'accouchement. Selon l'Institut Pasteur (121), environ 50% des nourrissons nés de mères porteuses de la bactérie, sont infectés. En l'absence d'une prévention par antibiotique, une infection se développera chez 1 à 2 % de ces nouveau-nés, au moment de l'accouchement.

L'apparition d'une infection clinique sera néanmoins rare (43,121,122). En effet, l'incidence des naissances de bébés infectés est d'environ 2 à 4 pour mille naissances, lors d'infections précoces (dans les 48 premières heures) et de 1 pour mille naissances, lors d'infections tardives (de 7 jours suivant la naissance aux 3 premiers mois de vie).

V.2.2. Physiopathologie, facteurs de virulence et réponse immunitaire

V.2.2.1. Physiopathologie

La bactérie est commensale occasionnelle des voies génitales de la femme et du tube digestif (20 à 30 %). La colonisation est continue ou intermittente (119).

L'infection néonatale commence donc par la colonisation du tractus génital de la femme enceinte (118).

La transmission s'effectue alors, de la mère à l'enfant, par le biais de l'accouchement au moment de la naissance, ou par voie ascendante lors d'une rupture prématurée des membranes (118,123).

A - Infection par le biais de l'accouchement

La mère, porteuse de la bactérie au niveau vaginal, contamine l'enfant lorsque celui-ci inhale ou déglutit au moment du passage dans le vagin. Les bactéries contaminent, de ce fait, les voies aériennes et digestives du nourrisson (encadré B et C, Figure 54).

D'après des hypothèses incontestables, les bactéries coloniseraient l'intestin, puis migreraient dans le tube digestif, afin d'accéder à la circulation sanguine (43,119). Dans les cas les plus graves, elles peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et infecter le système nerveux central. Cela aboutit à un sepsis associé à une méningite. L'invasion cellulaire s'effectue par un mécanisme de transcytose médiée par les composants du cytosquelette ainsi que par différentes protéines de surface. Une fois dans la cellule, la bactérie utilise sa β -hémolysine ou β -cytolysine afin de créer des pores et ainsi provoquer une lyse cellulaire par effet cytolytique. Ces pores sont formés dans les cellules épithéliales pulmonaires et les cellules endothéliales de la BHE (119).

Le type d'infection chez le nouveau-né dépend du moment de la contamination. Si la contamination est précoce, c'est-à-dire au cours des cinq premiers jours de vie (habituellement dans les 48 premières heures), cela conduit à une infection systémique après migration des bactéries à travers l'épithélium pulmonaire (encadré B, Figure 54).

Lors d'un syndrome tardif, qui se manifeste entre 1 semaine et 3 mois de vie, les méningites purulentes sont possibles. Le mécanisme physiopathologique reste obscur à ce jour.

La transmission mère-enfant est la plus probable mais une contamination par le biais de l'hôpital ou une source communautaire pourrait également être possible.

L'infection pourrait également survenir lors d'une translocation digestive tardive qui ferait suite à une colonisation intestinale néonatale précoce. L'aboutissement de ces deux phases conduirait à une dissémination hémato-gène et pourrait entraîner le franchissement de la BHE et l'infection du système nerveux central (encadré D, Figure 54).

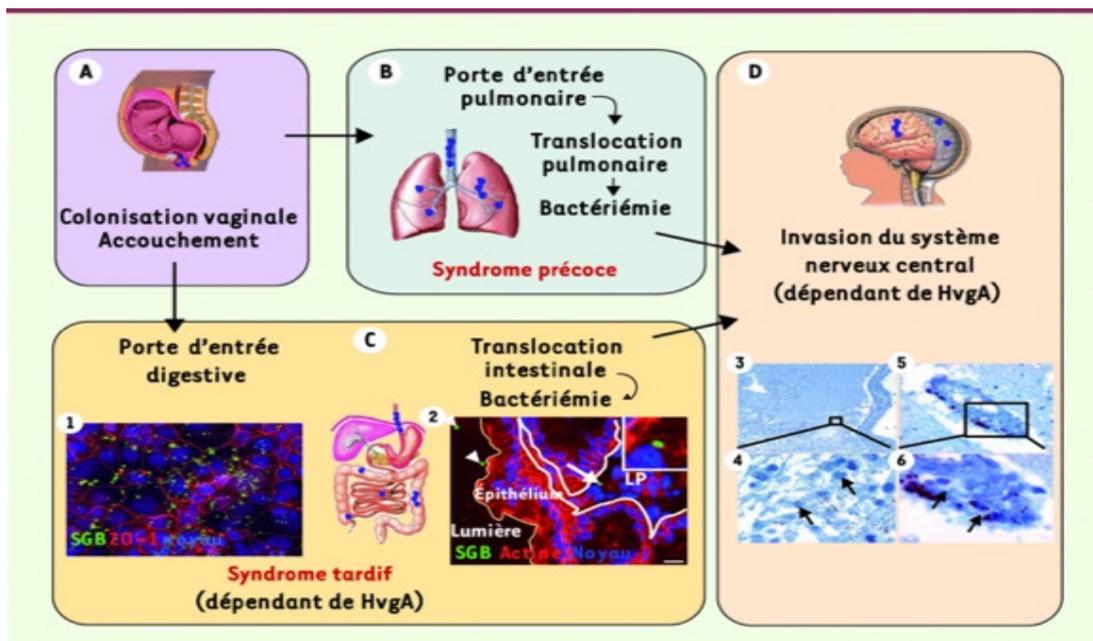


Figure 54 : scénario physiopathologique de l'infection à *Streptococcus agalactiae*

Source : A. Tazi, S. Bellais, A. Bouaboud, I. Tardieux, C. Poyart INSERM U1016, Institut Cochin ; CNRS (UMR 8104) ; Faculté de médecine, Université Paris Descartes, Paris, France, (119).

Les 4 images, présentes dans l'encadré D, montrent l'analyse immuno-histopathologique du système nerveux central d'un nouveau-né. Ce dernier est mort d'une infection tardive associée à une méningite. Les streptocoques du groupe B, dévoilés par le biais d'un anticorps polyclonal spécifique, infectent les méninges (photos 3 et 4) et les micro-vaisseaux cérébraux (photos 5 et 6). Ces photos sont aussi représentées par la Figure 55.

Néanmoins, la capacité de *S. agalactiae* à franchir les barrières cellulaires dépend du potentiel de virulence de la souche (119,123).

B - Infection par rupture prématurée des membranes amniotiques

Un autre facteur, prédisposant à l'infection par *S. agalactiae*, est la rupture prématurée des membranes amniotiques associée à une invasion et une multiplication de la bactérie dans le liquide amniotique (43,124).

V.2.3. Facteurs de virulence

Selon le Centre National de Référence des streptocoques (CNR-Strep), la majorité des syndromes précoces et tardifs du nouveau-né serait due au sérotype III, représentant 50% des souches. *A contrario*, le sérotype II serait responsable de la majorité des méningites de l'adulte (120).

S. agalactiae possède 10 sérotypes capsulaires différents. Ces derniers sont Ia, Ib, II à IX. Les méningites néonatales seraient associées à la séquence-type ST-17. Cette séquence-type 17 est aussi appelée complexe clonal 17 CC17. Il existe 5 complexes clonaux de CC1 à CC23. Le CC17 se définirait par une bactériémie qui engendrerait un risque important d'apparition de méningite. Il serait désigné comme « hyper-virulent ». Il adhère 2 à 10 fois plus aux cellules épithéliales intestinales, aux cellules épithéliales des plexus choroïdes constituant la barrière hémato-encéphalique et aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux, que des souches cliniques non ST-17 (120).

Par ailleurs, cette séquence-type possède un variant allélique nommée BibA et un variant désigné HvgA pour Hypervirulent group B streptococcus (119,125).

D'après un travail de l'Institut Cochin (119), la colonisation intestinale précoce est réalisée grâce à l'adhésine HvgA. En effet, grâce à cette dernière, la bactérie détient de meilleures capacités d'adhésion aux cellules des barrières intestinales et hémato-encéphaliques. Sur la Figure 54, les streptocoques du groupe B sont situés au niveau digestif et représentés par les deux encadrés 1 et 2. L'adhésine HvgA favorise la contamination du système nerveux central par les bactéries circulantes. Ceci est illustré par l'encadré D de la Figure 54.

Toujours d'après l'Institut Cochin (119), des expériences réalisées *in vitro* sur *Lactococcus lactis* (non pathogène et non adhérent), ont démontré que l'expression de HvgA par les streptocoques du groupe B leur permet d'obtenir un plus grand pouvoir d'adhésion spécifique (aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux et aux cellules épithéliales intestinales).

De plus, une comparaison de la faculté de colonisation digestive d'une souche ST-17 et d'une souche non ST-17, a été faite. Cette expérience a été réalisée en inoculant par voie orale des souris et en décomptant ensuite les bactéries au niveau fécal. Le résultat de l'expérience montre que la souche ST-17 infecte plus longtemps et en plus grande quantité le tube digestif.

En rajoutant un mutant HvgA à la souche ST-17, l'expérience prouve que cette dernière dépasse complètement, en moins d'une semaine, la souche non ST-17. HvgA confère une plus grande capacité à franchir les barrières intestinales. De ce fait, les streptocoques du groupe B ST-17 ont une plus grande facilité à coloniser l'intestin et à établir une translocation digestive.

Le nombre de bactéries est aussi plus élevé dans le cerveau des souris contaminées par la souche ST-17 HvgA que l'autre.

HvgA confère donc au germe la capacité à envahir le système nerveux central. Une étude spécifique de la BHE, démontre que le système nerveux central des animaux infectés par ST-17 associée à HvgA, est intensément infecté.

Les organes contaminés, 48 heures après l'inoculation, sont les plexus choroïdes, les méninges, les microvaisseaux cérébraux et le parenchyme cérébral.

Cette étude démontre le rôle de HvgA dans la contamination du système nerveux central par les souches ST-17.

Cela permet d'apporter une première explication moléculaire à l'hypervirulence du sérotype ST-17 (Figure 55). C'est le principal déterminant du tropisme neuroméningé pour le streptocoque du groupe B chez le nouveau-né.

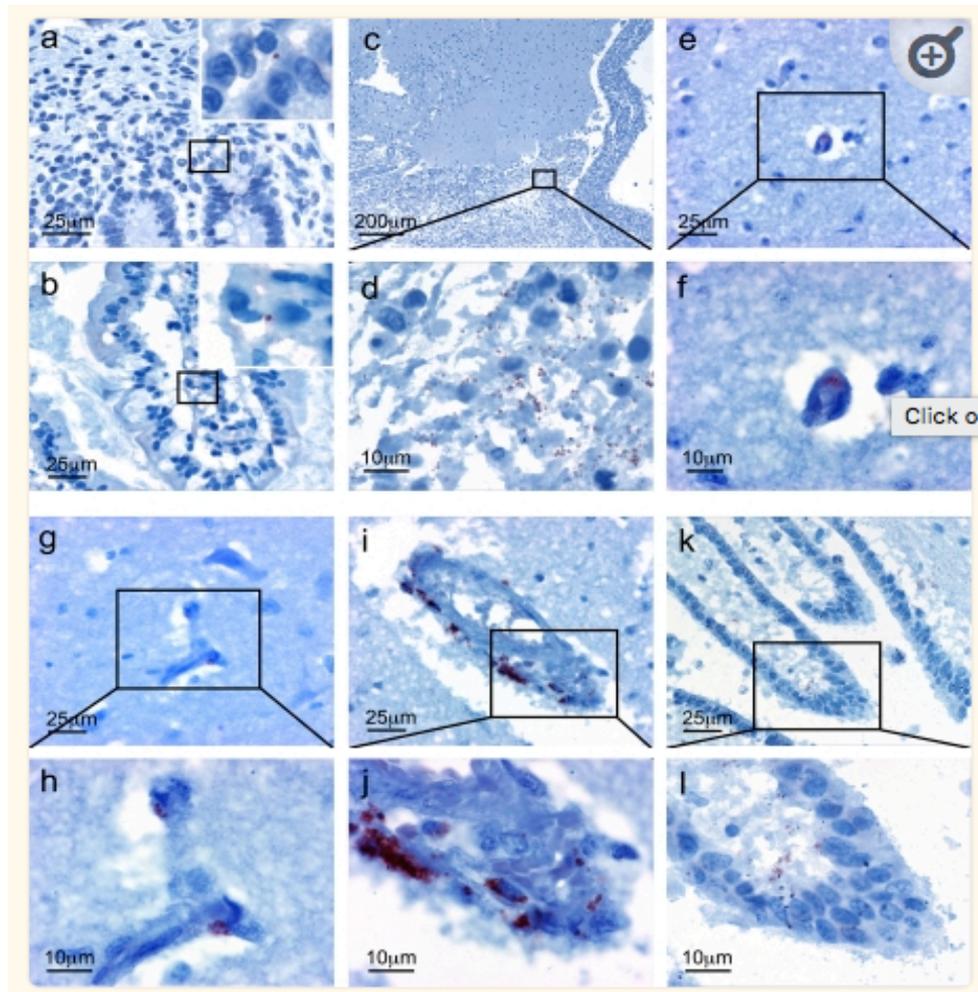


Figure 55 : ST-17 GBS de l'intestin dans un cas mortel de méningite néonatal humain.

Source : the surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates, Asmaa Tazi et al. (125).

La capsule polysaccharidique permet de protéger la bactérie de la réponse immunitaire par différents mécanismes (123). En fonction de l'importance de la capsule et de sa structure, la bactérie semble résister à la phagocytose et présente une plus grande capacité à envahir les tissus (126).

La capsule octroie à la bactérie la capacité d'empêcher l'activation de la voie alterne du complément et celle de résister à son opsonisation (43,123).

Ce phénomène est possible grâce à l'acide sialique, qui est présent dans la structure des composés polyosidiques capsulaires, augmentant l'affinité du C3b pour le facteur H (le facteur H se lie par affinité au C3b lors du déroulement de la voie alterne du complément), (Annexe 2). Cela entraîne le blocage de la voie alterne du complément et empêche la phagocytose du germe. Le mimétisme moléculaire de l'acide sialique empêche la bactérie d'être reconnue par le système immunitaire (119,127).

Afin de provoquer une méningite, *S. agalactiae* doit échapper au système immunitaire de l'organisme infecté et ensuite traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour cela, la bactérie expose de nombreux facteurs de virulence à sa surface, comme la β -hémolysine ou β -cytolysine et de nombreuses protéines de surface telles que les protéines β , ScpB, CspA et BibA. Ces protéines agissent en s'attachant aux immunoglobulines et au complément et ainsi bloquent les défenses de l'hôte (118,124). La bactérie a également la capacité de se défendre contre les peptides antimicrobiens (défensines et cathélicidines) en ajoutant des résidus D-alanine aux acides lipotéichoïques et grâce à la protéine de liaison aux pénicillines (123). Cette dernière est nommée « penicilin binding-protein » (PBP1a). Afin de coloniser les cellules de l'hôte, les bactéries doivent d'abord y adhérer. Grâce à différents facteurs, *S. agalactiae* peut y accéder, notamment aux cellules de la barrière foeto-placentaire, de l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique et celles des épithéliums vaginaux, pulmonaire et digestif. Ces facteurs sont des protéines hydrophobes retrouvées sur la surface bactérienne comme, par exemple, les ligands du fibrinogène et de la fibronectine (Annexe 2).

L'adhésion de la bactérie s'effectue également grâce à ses pili (123).

V.2.3.1. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire à une infection par *S. agalactiae* est majoritairement humorale. La phagocytose s'effectue par les anticorps opsonisants.

En effet, lors d'une infection par la bactérie, les opsonines et les cellules phagocytaires jouent un rôle important dans la réponse immunitaire et dans la destruction des bactéries. L'opsonisation des germes est possible, par le biais des IgG et du complément.

Ils freinent ainsi la colonisation et l'invasion des muqueuses respiratoires et digestives. Les anticorps, dirigés contre le polyside C de la paroi bactérienne, ne sont pas protecteurs contrairement à ceux dirigés contre les polysides capsulaires.

Chez le nouveau-né, les défenses immunitaires humorales et cellulaires ne sont pas encore acquises. C'est un facteur favorisant l'infection de *S. agalactiae* (43).

V.2.4. Pouvoir pathogène

V.2.4.1. Symptômes

La survenue de symptômes est majoritairement liée à la virulence des souches rencontrées et à l'inoculum bactérien initial. Néanmoins, des signes cliniques d'infection ne surviennent que rarement.

Les symptômes peuvent être différents en fonction du moment de la contamination (122). Il y a des infections précoces dont la contamination passerait par une translocation pulmonaire et des infections dites tardives dont la transmission serait *a priori* digestive (Figure 54 et 56).

Dans 2 % des cas, l'infection précoce, entraîne une pneumopathie qui peut progresser vers une bactériémie ou un choc septique. Les méningites représentent moins de 10 % des cas (Figure 56). En l'absence de thérapeutique, le décès survient dans 55% des cas (122).

Lors d'une infection tardive, les bactéries peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et infecter le système nerveux central. Cela aboutit à une septicémie associée à une méningite.

Les signes cliniques s'expriment alors comme un sepsis fréquemment associé à une méningite. Sans traitement le décès survient dans plus de 20% des cas (122).

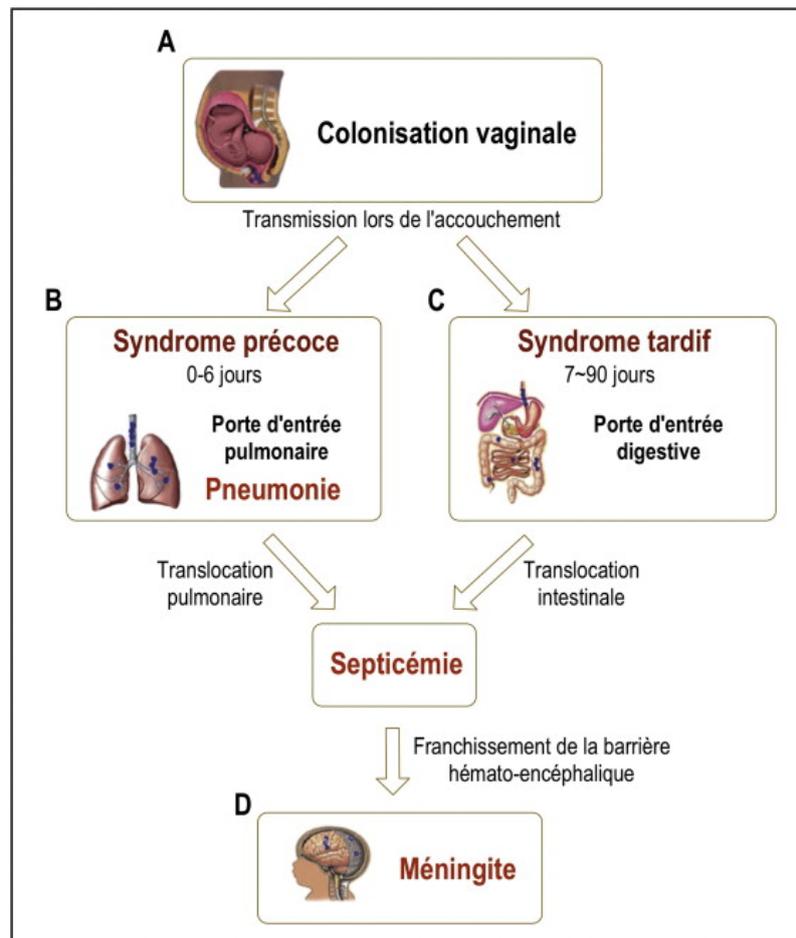


Figure 56 : infection materno-foetale à *Streptococcus agalactiae*.

Source : maternal and perinatal infections to streptococcus agalactiae Anne Six, Caroline Joubrel, Asmaa Tazi, Claire Poyart (122).

Dans 6 à 36% des cas, le portage vaginal de *S. agalactiae* chez la femme enceinte est asymptomatique. Cinquante pour cent des manifestations cliniques surviennent pendant le *post-partum*. Les atteintes touchent le placenta, la cavité amniotique et le haut de l'appareil génital et donc entraînent des bactériémies, des endométrites, des chorioamniotites, et des morts fœtales *in utero*.

V.2.4.2. Facteurs prédisposants

Le risque de manifestation clinique est augmenté avec la prématurité de l'enfant, puisque ses anticorps, transmis par la mère avant la 37^{ème} semaine de grossesse, sont peu nombreux. La synthèse du complément est également faible chez les nouveau-nés prématurés (118). La bactérie est opportuniste et responsable d'infections nosocomiales chez le malade immunodéprimé. Elle peut aussi infecter les nouveau-nés par transmission manu-portée des personnels soignants (119). Les infections peuvent être nosocomiales, malgré une prédominance d'étiologie communautaire.

Outre les infections foeto-maternelles, d'autres infections existent chez l'adulte en bonne santé. Cependant, la majorité des contaminations ont lieu chez les patients immunodéprimés ou atteints de pathologies sous-jacentes telles qu'une cirrhose, une insuffisance rénale, un diabète, un cancer ou une dénutrition ...

Dans l'ordre des infections invasives répertoriées pour *S. agalactiae*, hors infection materno-fœtale, nous retrouvons :

1. les bactériémies (40% des manifestations cliniques) ;
2. les infections de la peau et/ou des tissus mous ;
3. les infections ostéo-articulaires ;
4. les pneumonies ;
5. les infections urinaires ;
6. les méningites ;
7. les endocardites.

V.2.5. Diagnostic bactériologique d'une méningite à *Streptococcus agalactiae*

V.2.5.1. Examen microscopique, recherche d'antigènes solubles et techniques de biologie moléculaire

Le diagnostic urgent de la méningite chez le nouveau-né, s'effectue sur un prélèvement de LCS. Une fois celui-ci prélevé, le germe incriminé est recherché par PCR.

Les antigènes solubles peuvent aussi être recherchés par un test d'agglutination. Ce test se révèle souvent négatif car il est peu sensible et susceptible d'entraîner des faux-négatifs (9).

L'examen direct permet d'observer des cocci à Gram positif, en chaînettes (Figure 57).

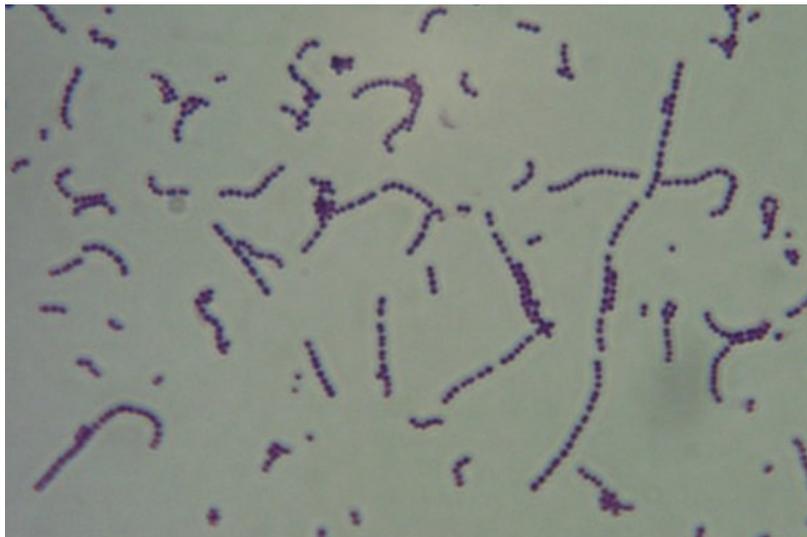


Figure 57 : coloration de Gram de *Streptococcus agalactiae*, souche VB 006/11, au Gram.
Source : Olov Carlsson (BVF, SLU), Lise-Lotte Fernström (BVF, SLU) & Karl-Erik Johansson (BVF, SLU & SVA), (128).

Des cultures sont ensuite réalisées.

V.2.5.2. Étude des caractères bactériologiques

Comme tous les streptocoques, *Streptococcus agalactiae* est catalase négative. De ce fait, lors de la réalisation du test de catalase, aucune bulle de gaz ne doit apparaître (10,43).

V.2.5.3. Étude des cultures

La bactérie se développe sur des milieux riches comme la gélose au sang (10,129). Après incubation pendant 18h à 37°C, les colonies apparaissent grisâtres, translucides, entourées d'une étroite zone d'hémolyse complète (β -hémolyse) et mesurent environ 3 à 4 mm (Figure 58).



Figure 58 : *S. agalactiae* sur gélose au sang après 24h d'incubation en atmosphère enrichie en CO₂.

Source : Pascal Fraperie (129).

La gélose Granada est un milieu sélectif et chromogène, constitué de plusieurs peptones, de pyruvate, de glucose, de méthotrexate, de sérum de cheval, d'amidon et d'antibiotiques inhibant la majorité des bactéries à Gram négatif et les levures (Figure 59). Elle est utilisée pour le dépistage vaginal de la femme enceinte (119).

Après 24 h d'incubation à 37°C, en conditions d'anaérobiose, les colonies obtenues sont capables d'exprimer un pigment orange-rougeâtre, grâce au méthotrexate, au sérum de cheval et à l'amidon contenus dans la gélose (Figure 59). Ce pigment est spécifique du streptocoque β -hémolytique du groupe B qui donne donc des colonies orangées sur ce milieu (130).

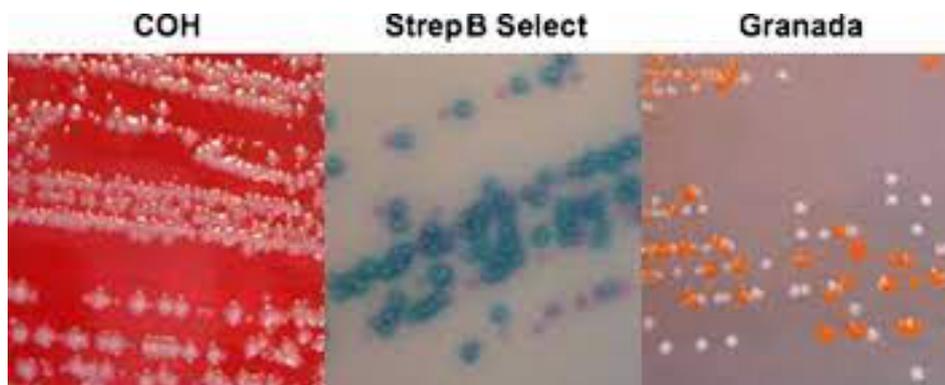


Figure 59 : colonies de *S. agalactiae* apparaissant orange-rougeâtre sur gélose Granada, bleues sur gélose StrepBSelect™ et translucides sur géloses au sang.

Source : A.Tazi, A.Doloy, H.Réglier-Poupet, M-E Hemet, J.Raymond, C.Poyart (119).

Les bactéries poussent aussi sur gélose StrepBSelect™, qui est composée de peptones, de substances nutritives, d'un mélange sélectif d'antibiotiques, d'antifongiques et de substrats chromogènes permettant la détection de l' α -glucosidase et de l'estérase (131).

Les substrats chromogènes permettent l'apparition de colonies colorées, après incubation en aérobiose à l'abri de la lumière, pendant 24 à 48h à 37°C, permettant ainsi l'identification bactérienne (Figure 59). Dans le cas de la gélose StrepBSelect™ (131) :

- les colonies bleues sont spécifiques du Streptocoque B ;
- les colonies roses ou violettes sont spécifiques des entérocoques ;
- les petites colonies de couleur rose sont spécifiques des lactobacilles.

La bactérie peut également croître sur la gélose chromID™ Strepto B. Cette dernière est composée d'une base nutritive associée à diverses peptones, de trois substrats chromogènes (dont deux permettant la mise en évidence de l' α -glucosidase et l'estérase) et d'un mélange d'antibiotiques (131) :

Après incubation à 37°C pendant 18 à 24h, les colonies apparaissent de couleur rose pâle pouvant aller jusqu'au rouge (Figure 60).



Figure 60 : colonies de *S. agalactiae* sur gélose chromID® StreptoD
Source : BioMérieux (132).

V.2.5.4. Identification de la bactérie

Le diagnostic des bactéries est également possible par la mise en évidence de leur capacité à hydrolyser l'hippurate de sodium. Au laboratoire, si *S. agalactiae* est présent dans l'échantillon analysé, les produits de dégradation résultant de l'hydrolyse de l'hippurate seront mis en exergue.

De plus, la réalisation d'un Christie–Atkins–Munch–Peterson (CAMP) test, qui s'avère positif, démontre la présence de *S. agalactiae* (43).

Le principe du test repose sur la mise en évidence d'un CAMP-factor (protéine sécrétée par la bactérie et potentialisant l'hémolyse provoquée par un *S. aureus*) se traduisant par un aspect en ailes de papillons apparaissant au niveau de la zone de contact entre ce streptocoque et un *S. aureus*.

L'identification de la bactérie est confirmée par le sérotypage ou sérogroupage de Lancefield. *S. agalactiae* possède l'antigène du groupe B.

La classification de Lancefield s'appuie sur la nature antigénique du polysaccharide C, composé pariétal des streptocoques, qui permet le groupement des différentes espèces de streptocoques hémolytiques.

Le sérogroupage de Lancefield repose sur l'agglutination de particules de latex afin d'établir le groupage rapide des streptocoques hémolytiques A, B, C, D, F et G, qui possèdent des antigènes hémolytiques de groupe pouvant être identifiés par des sérums anti-groupes.

Les particules de latex (présentes dans les réactifs) sont sensibilisées contre les antigènes de groupe, par le biais d'anticorps dirigés contre ces derniers. Le résultat du test s'avère positif si en moins de 2 minutes une agglutination franche apparaît (133).

Streptococcus agalactiae agglutine avec les particules de latex identifiant le groupe B comme sur la Figure 61 (131).

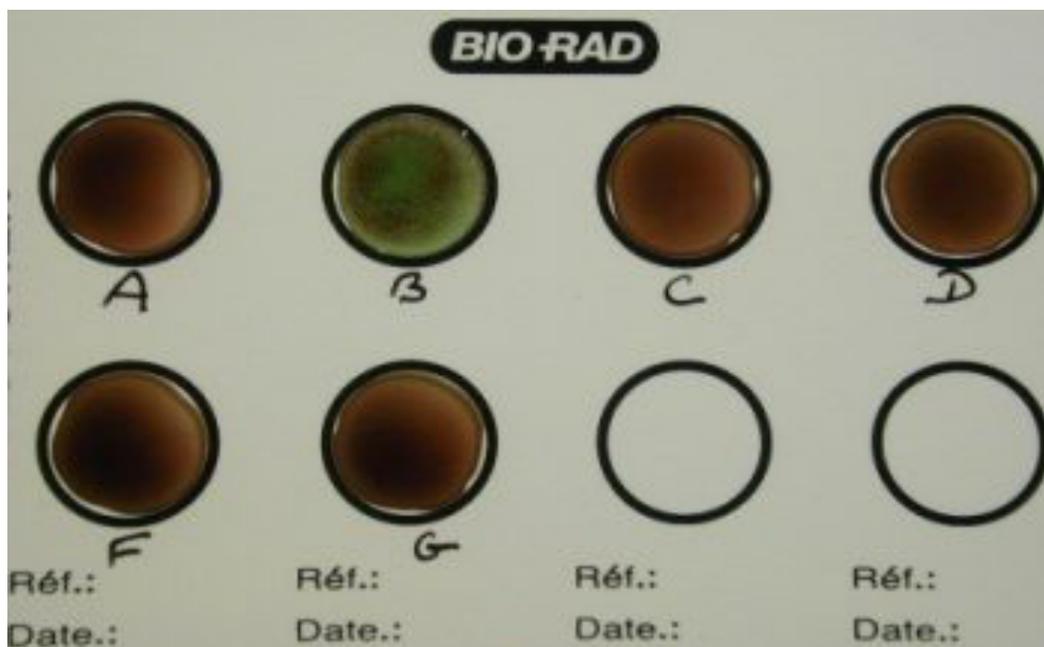


Figure 61 : agglutination de *Streptococcus agalactiae* avec les particules de latex du groupe B, lors du test de Lancefield.

Source : BioMérieux (132).

VI. Prise en charge thérapeutique des méningites bactériennes

Lors d'une méningite bactérienne, la précocité du traitement peut sauver la vie. Un traitement pré-hospitalier par benzylpénicilline ou ceftriaxone par voie parentérale est préconisé (Figure 62).

D'après l'ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), lorsqu'une méningite est suspectée l'antibiothérapie ne peut pas être instaurée avant les résultats de la PL, sauf dans les situations suivantes :

- suspicion de *purpura fulminans* ;
- impossibilité de réalisation d'une PL en pré-hospitalier (hôpital distant de plus de 90 min) ;
- contre-indication à la réalisation de la PL (Figure 62).

La stratégie globale de prise en charge est résumée sur la Figure 62 de ECN.PILLY 2020 6^e édition (23) :

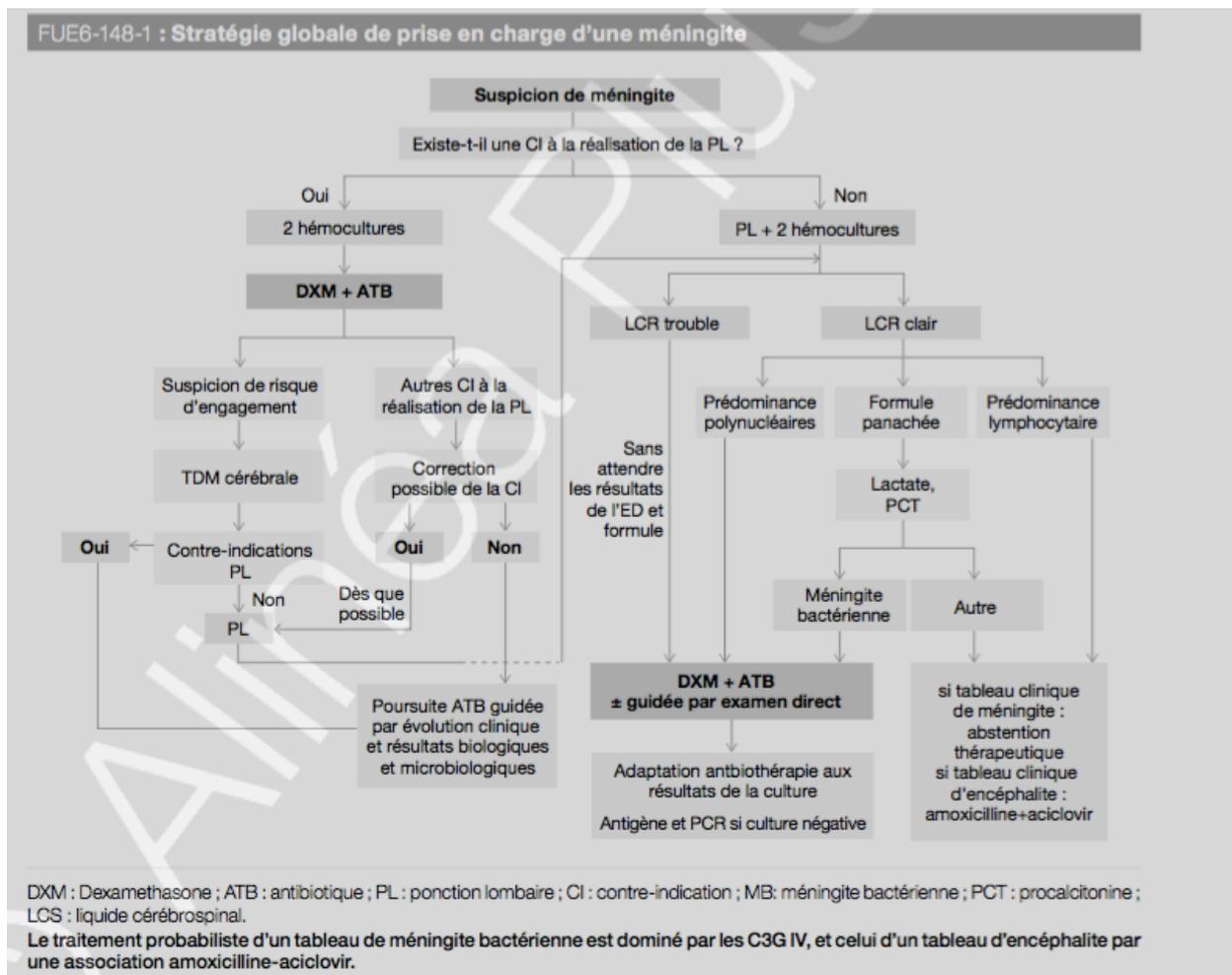


Figure 62 : stratégie globale de prise en charge d'une méningite.
 Source : ECN.PILLY 2020 6^e édition (23).

VI.1. Antibiothérapie

L'antibiothérapie doit s'appuyer sur les premiers résultats de l'analyse du LCS (Tableau 5), sauf si la situation d'urgence impose le commencement du traitement avant les résultats de la PL. La durée du traitement et son adaptation dépendent des résultats et de la documentation microbiologique. En l'absence de ces informations et si le diagnostic de méningite bactérienne reste probable, l'antibiothérapie initiale sera instaurée pour une durée de 14 jours (7).

Le traitement initial à effectuer lors d'une méningite bactérienne demeure l'administration d'une céphalosporine de troisième génération (céftriaxone ou céfotaxime). En cas d'indisponibilité des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), l'amoxicilline sera prescrite. En cas de suspicion de listériose neuro-méningée, le traitement empirique sera de l'amoxicilline associée à de la gentamicine (Figure 63).

En effet, les C3G, les fluoroquinolones et la fosfomycine sont contre-indiquées car la bactérie présente une résistance naturelle à ces dernières (92).

Lorsque le diagnostic bactériologique de méningite à *Listeria* est finalement posé, la céphalosporine de 3^{ème} génération est arrêtée et seules sont maintenues amoxicilline et gentamicine (Figure 63).

La Figure 63 extraite de ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), résume cette attitude thérapeutique.

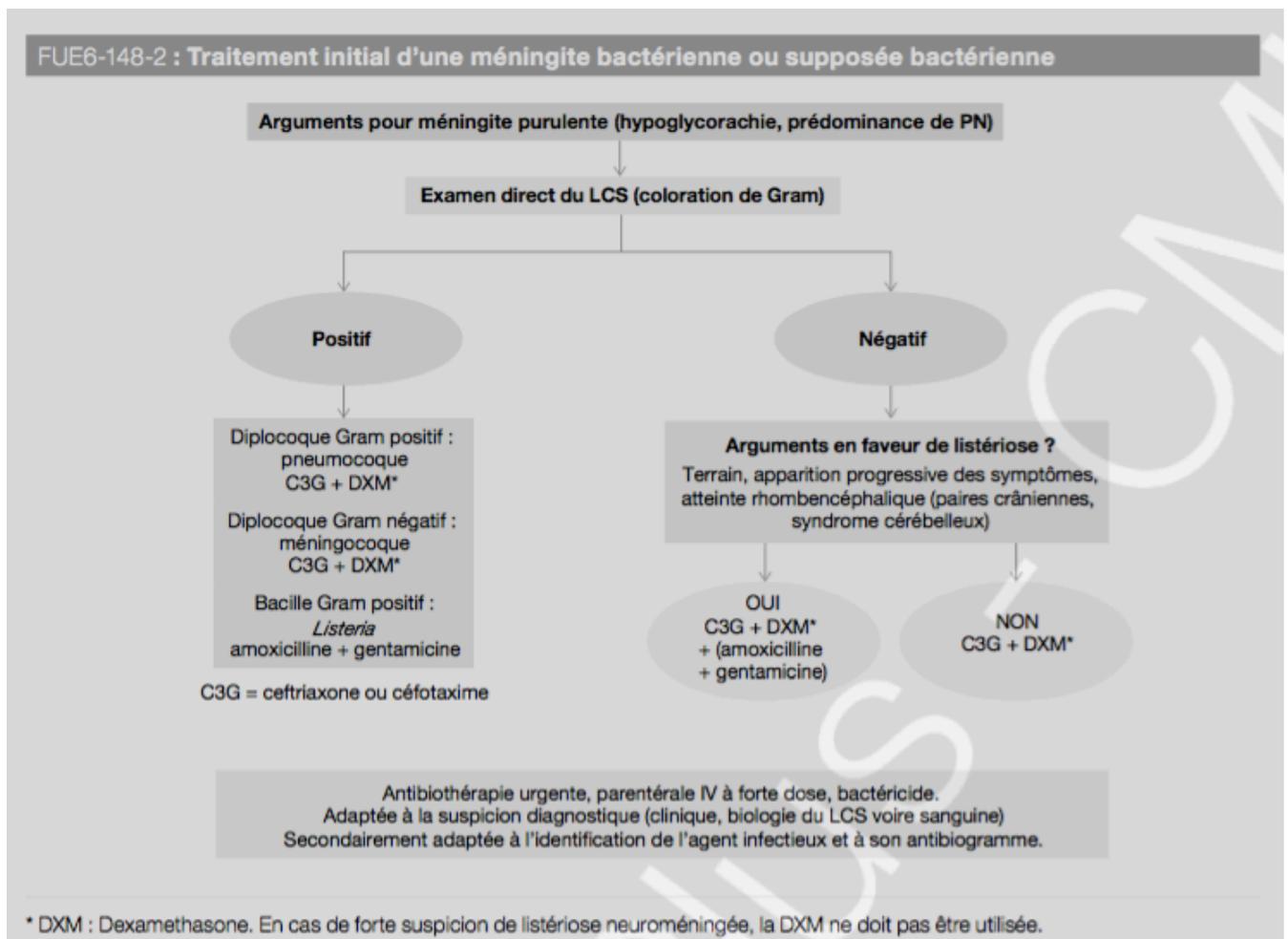


Figure 63: traitement initial d'une méningite bactérienne ou supposée bactérienne.

Source : ECN.PILLY 2020 6^{ème} édition (23).

L'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques doit aussi être prise en compte avant le début du traitement. On recense une diminution de sensibilité à l'amoxicilline chez 30% des méningocoques et une sensibilité réduite à toutes les β-lactamines chez le pneumocoque (23).

D'après l'ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), il faut rester vigilant, lors de l'utilisation d'antibiotiques, puisque la détection d'une bactérie par culture est très vite rendue impossible après le début de l'utilisation de ces derniers. De plus, un retard thérapeutique ou un traitement inadapté peuvent accroître la surmortalité et le risque de séquelles, en cas de méningite bactérienne, notamment si le patient est atteint de méningite purulente. L'antibiothérapie est une urgence qui doit être commencée dans un délai d'une heure après le début de la prise en charge.

Le Tableau 5 précise à quel moment doit débiter l'administration de ces médicaments.

Tableau 5: modalités d'administration de l'antibiothérapie.

Source : l'ECN.PILLY 2020 6^e édition (23).

Moment d'administration	Avant tout prélèvement bactériologique	Après les hémocultures (PL non nécessaire)	Après les hémocultures et avant la PL (association avec la dexaméthasone)	Juste après les hémocultures et la PL (association avec la dexaméthasone)	Une fois les résultats de l'examen direct du LCS disponibles (30-60 min) dans les autres cas, si :
Cause déterminant le moment d'administration	<i>Purpura fulminans</i> pris en charge en préhospitalier	<i>Purpura fulminans</i> détecté et pris en charge à l'hôpital	-contre-indication à la PL -admission à l'hôpital impossible dans les 90 minutes.	LCS macroscopiquement trouble, ou très forte suspicion de méningite bactérienne	-examen direct ou PCR à pneumocoque positifs. -examen direct négatif, mais : cellularité > 1000/mm ³ , glycorachie ≤ 0,4 x la glycémie, lactates > 3,2 mmol/L, protéinorachie > 1 g/L, procalcitonine > 0,5 ng/mL.

VI.1.1. Antibiothérapie pour traiter le *purpura fulminans*

D'après la revue Premiers Choix Prescrire (24), en cas de suspicion d'un *purpura fulminans* méningococcique, l'antibiothérapie doit être administrée le plus rapidement possible. Des β -lactamines à large spectre d'action doivent être administrées.

L'antibiotique de première intention reste les céphalosporines de troisième génération comme la ceftriaxone ou le céfotaxime (réservé à l'usage hospitalier) par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). Toutefois, les céphalosporines peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité, qui peuvent être croisées avec les pénicillines (24).

Les effets indésirables peuvent être les troubles hématologiques dont des saignements, des atteintes rénales ou des troubles digestifs. En cas de réaction anaphylactique grave et établie, il est conseillé de recourir à une prise en charge hospitalière.

L'association, avec un médicament qui altère la fonction rénale (anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de l'enzyme conversion...) entraîne une accumulation de l'antibiotique et de ce fait, une majoration des effets indésirables (24). De plus, la ceftriaxone peut aussi provoquer des lithiases biliaires, rénales et des hyper-bilirubinémies.

La ceftriaxone est injectée à dose unique de 1 à 2 grammes chez l'adulte et de 50 à 100 mg/kg, sans dépasser 1 gramme chez les nourrissons et les enfants.

Le céfotaxime est à injecter en dose unique de 1 gramme chez les adultes et 50 mg/kg (sans dépasser 1 gramme) chez les nouveaux nés, les nourrissons et les enfants (24).

L'administration de ceftriaxone ou de céfotaxime par voie IM est effectuée, en prophylaxie du *purpura fulminans*, lorsque le patient présente une résistance bactérienne connue ou une prévention inadaptée avec la rifampicine.

Outre les C3G, une autre bêta-lactamine à large spectre d'action peut être administrée. C'est de l'amoxicilline à la posologie de 25 à 50 mg/kg (sans dépasser 1 gramme) chez les nourrissons et les enfants et 1 g chez les adultes. Deux heures après administration de l'antibiotique, une deuxième dose doit être injectée (24).

Les effets indésirables de l'amoxicilline sont surtout de l'ordre digestif tels que des diarrhées, (parfois liées à des colites pseudomembraneuses ou des candidoses), nausées, vomissements. L'amoxicilline peut provoquer aussi des réactions d'hypersensibilité.

De plus, avec ce traitement il faut faire attention aux interactions médicamenteuses. En effet, l'amoxicilline associée à de l'allopurinol peut engendrer des éruptions cutanées maculo-papuleuses ou une majoration des saignements par interaction avec les anti-vitamines-K. Elle peut aussi entraîner une accumulation de méthotrexate par réduction de son élimination rénale (24).

VI.1.2. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Neisseria meningitidis*

Selon ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), les recommandations actuelles pour traiter *Neisseria meningitidis* seraient l'utilisation des C3G par voie parentérale en traitement probabiliste, avec un relais par amoxicilline IV si la souche n'a pas de sensibilité diminuée. En effet, selon ECN.PILLY 2020 : « 30 % des méningocoques ont une diminution de sensibilité à l'amoxicilline, ce qui compromet son utilisation en traitement probabiliste et fait choisir une C3G injectable à forte dose ».

Pour les nourrissons de > 3 mois, la vancomycine est associée au traitement (134,135).

En cas d'allergie aux C3G, d'autres antibiotiques peuvent également être administrés, comme la ciprofloxacine et la rifampicine (23).

Tous ces antibiotiques doivent être administrés pendant une durée 4 jours ou 7 jours si l'évolution n'est pas rapidement favorable (Annexe1).

VI.1.2.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie (23,24)

Les C3G demeurent les antibiotiques de première intention contre la bactérie.

La ceftriaxone peut être utilisée pour les patients présentant une hypersensibilité aux pénicillines. La dose recommandée est de 1 ou 2 perfusions de 75 mg/kg par jour, (en 1 ou 2 perfusions), en IV pendant 5 à 7 jours. Cet antibiotique peut être administré chez la femme enceinte (Tableau 6).

Le céfotaxime doit être administré à une dose de 200 mg/kg par jour en 4 perfusions ou en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure par voie intraveineuse si l'antibiothérapie doit être réalisée avant les résultats de la PL. Sinon la posologie est de 300 mg/kg par jour en IV (Tableau 6).

VI.1.2.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

Après confirmation par les résultats microbiologiques, le céfotaxime est employé à 200 mg/kg par jour en administration continue ou en 4 à 6 perfusions, pendant 5 à 7 jours (7).

La posologie de la ceftriaxone demeure la même que celle employée avant le résultat microbiologique (Tableau 6).

Si la bactérie ne possède pas de diminution de sensibilité envers les pénicillines G, ces dernières relaient alors les C3G. Ces antibiotiques doivent être administrés par voie intraveineuse à la dose de 300 000 unités par jour et par kg de pénicilline G chez l'adulte, et 200 à 400 mg par jour et par kg d'ampicilline chez l'enfant (7).

La benzylpénicilline peut aussi être administrée à une dose recommandée de 1,8 g en IV (35).

La durée d'antibiothérapie recommandée dans ce contexte est de 5 à 7 jours. Néanmoins, une expérience se déroulant pendant une très grande épidémie en Nouvelle-Zélande, décrite dans la publication de Nicholas Young et Mark Thomas (35), montre que sur les 88 patients concernés, 3 jours seulement de traitement par benzylpénicilline suffisaient pour obtenir une efficacité.

De plus, lors d'une méningite ou d'un sepsis à méningocoque, le traitement doit être instauré le plus rapidement possible puisque sa précocité conditionne le pronostic de la maladie.

Si le patient est atteint de *purpura fulminans*, une réanimation médicale est souvent associée.

La pénicilline G et l'ampicilline demeurent des traitements de choix lorsqu'ils sont efficaces *in vitro* sur la bactérie. De surcroît, leur diffusion méningée est bonne (43).

Cependant, les pénicillines n'empêchent pas le portage du méningocoque dans le nasopharynx (35).

Tableau 6 : choix de l'antibiothérapie de première intention en cas d'examen direct positif ou après documentation microbiologique d'une méningite bactérienne aiguë en fonction des données du LCS.

Source : Collège des Enseignants de Neurologie (7).

Traitement de première intention en fonction des résultats de l'examen direct		Antibiothérapie après confirmation microbiologique		
Examen direct	Antibiotique	Documentation microbiologique	Antibiotique	Durée totale
Suspicion de pneumocoque (cocci à Gram positif)	Céfotaxime ou ceftriaxone	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		10 à 14 jours
		CMI céphalosporine $\leq 0,5$ mg/L		
		CMI amoxicilline $\leq 0,5$ mg/L	De préférence amoxicilline ou maintien C3G	
		CMI amoxicilline $\geq 0,5$ mg/L	Céfotaxime ou ceftriaxone	
		CMI céphalosporine $> 0,5$ mg/l		
		Céfotaxime ou ceftriaxone		
Suspicion de méningocoque (cocci à Gram négatif)	Céfotaxime ou ceftriaxone	<i>Neisseria meningitidis</i>		5 à 7 jours
		CMI amoxicilline $\leq 0,125$ mg/L	Amoxicilline ou maintien C3G	
		CMI amoxicilline $> 0,125$ mg/L	Céfotaxime ou ceftriaxone	
Suspicion de listériose (bacille à Gram négatif)	Amoxicilline + gentamicine	<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline + gentamicine pendant 7 jours puis amoxicilline seule	14 à 21 jours
Suspicion de <i>H. influenzae</i> (bacille à Gram négatif)	Céfotaxime ou ceftriaxone	<i>Haemophilus influenzae</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone	7 jours
Suspicion d' <i>E. coli</i> (bacille à Gram négatif)	Céfotaxime ou ceftriaxone + gentamicine si âge < 3 mois	<i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone + gentamicine 2 jours si âge < 3 mois	21 jours

VI.1.2.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Neisseria meningitidis*

En cas d'allergie aux C3G et chez les femmes n'étant pas enceintes, la rifampicine ou la ciprofloxacine peuvent être administrées (Annexe 1), (23).

La rifampicine est prise par voie orale, à la dose de 600 mg 2 fois par jour pendant 2 jours. Cependant, il faut être vigilant en cas d'association à d'autres traitements. Notamment, chez les femmes prenant une pilule contraceptive orale ou chez les patients prenant des médicaments importants puisque la rifampicine est un inducteur enzymatique (7,24).

La moxifloxacine et la ciprofloxacine sont utilisées chez les patients présentant des réactions graves aux pénicillines, médiées par les lymphocytes T, notamment le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), nécrolyse épidermique toxique ou le syndrome de Stevens-Johnson (35).

D'autres antibiotiques, comme la spiramycine, sont actifs sur le méningocoque et peuvent être administrés (43).

N. meningitidis est également très sensible au chloramphénicol puisque 1 mg/L suffit à inhiber 90 % des souches. Cet antibiotique est une bonne alternative thérapeutique, en cas d'allergie aux β -lactamines. Sa diffusion méningée est très bonne et son administration s'effectue, par voie intraveineuse, à la dose journalière de 50 à 75 mg/kg/jour (43,136). Néanmoins, cette molécule n'est plus utilisée en France à cause de sa toxicité hématologique. En effet, le chloramphénicol peut entraîner une perturbation du métabolisme du fer qui est dose-dépendante et réversible et une aplasie médullaire idiosyncrasique qui est irréversible (136).

VI.1.2.4. Résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

Neisseria meningitidis est très sensible aux antibiotiques et en particulier aux β -lactamasines. Malgré tout, il existe depuis 1995 des souches de sensibilité diminuée, soit par acquisition d'une protéine liant la pénicilline additionnelle, la PLP2, de moindre affinité ou par réduction de la perméabilité de la membrane externe.

Ces souches sont de plus en plus détectées. Cependant, de fortes doses de pénicilline restent cliniquement efficaces et une résistance franche à cet antibiotique demeure rare (43).

In vivo, les pénicillines sont moins efficaces que les céphalosporines particulièrement celles de troisième génération (C3G).

Assurément, les céfoximes, la ceftriaxone, la cefménoxime ou le latamoxef ont prouvé leur efficacité à des taux 10 à 100 fois inférieurs à la pénicilline G et à l'ampicilline dont les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont proches de 0,1 mg/l (43).

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible bactérienne.

VI.1.3. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Streptococcus pneumoniae*

Les méningites à pneumocoque sont une urgence médicale. Le pronostic (séquelles neurologiques définitives et mortalité) dépend de la précocité de la mise en place de l'antibiothérapie (137).

D'après l'ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), les C3G demeurent le traitement de référence, de première intention, en fonction des résultats cliniques. En cas d'allergie aux C3G, d'autres antibiotiques tels la vancomycine associée à la rifampicine ou le méropénème peuvent être administrés (Annexe 1).

Après confirmation microbiologique, les pénicillines sont utilisées en relais des C3G, afin d'arrêter l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Néanmoins, les C3G peuvent être maintenues si le pneumocoque présente une sensibilité diminuée aux β -lactamines (Tableau 6). Effectivement, d'après l'ECN.PILLY 2020 6^e édition (23) : « En France, les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) sont fréquents (20 % des souches isolées de LCS). Toutes les β -lactamines sont touchées à des degrés divers. »

La vancomycine est associée au traitement pour les nourrissons > 3 mois (134,135).

Le traitement recommandé est une cure intraveineuse d'antibiotiques d'une durée de 10 jours, pouvant aller jusqu'à 14 jours si l'évolution n'est pas rapidement favorable et la souche est sensible. Pendant les 4 premiers jours de la dexaméthasone doit être administrée (Annexe 1).

VI.1.3.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie

Les C3G sont administrées en traitement de première intention (7), aux doses de :

- 300 mg/kg par jour, par voie intraveineuse, en 4 perfusions ou en administration continue avec une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure, pour le céfotaxime ;
- 100 mg/kg par jour en IV, en 1 ou 2 perfusions pour la ceftriaxone (Tableau 6).

En cas de résistance à la ceftriaxone, le traitement initial de première intention peut être poursuivi, en ajoutant de la rifampicine (35). L'association de ce traitement (C3G ou rifampicine), avec la vancomycine, est recommandée depuis 1996, comme traitement empirique lors de l'attente de l'antibiogramme (138). D'après une étude sur le traitement d'une méningite présumée chez des enfants canadiens de six semaines ou plus, publiée dans le *Paediatric Children Health* (138), la combinaison de ceftriaxone et de vancomycine ou de ceftriaxone et de rifampine augmenterait l'activité bactéricide du LCS contrairement à l'utilisation seule de la ceftriaxone.

La vancomycine associée à la rifampicine ou le méropénème peuvent aussi être administrés en cas d'allergie aux C3G (138).

Néanmoins, l'association de la vancomycine est moins recommandée à cause des effets indésirables de l'antibiotique comme le risque néphrotoxique... (139,140). De ce fait, la vancomycine est interrompue si la bactérie est sensible aux C3G seules (35).

VI.1.3.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

Après confirmation microbiologique, si la souche est sensible à la pénicilline, on peut traiter par 2,4 g de benzylpénicilline par voie intraveineuse, toutes les 4 heures. Cela permet d'éviter d'utiliser inutilement un agent à large spectre comme la ceftriaxone ou le céfotaxime (7,35).

Les pénicillines conservent leurs titres d'antibiotiques de choix pour le pneumocoque. Les souches résistantes restent accessibles à une antibiothérapie à des doses thérapeutiques (43).

Si l'amoxicilline présente une CMI $\leq 0,5$ mg/L (Tableau 6), elle doit être donnée au patient à la dose de 200 mg/kg par jour de manière continue ou en 4 à 6 perfusions (7) :

En cas de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), à la place de l'amoxicilline, les C3G peuvent être maintenues à une dose réduite de :

- 200 mg/kg par jour (IV), de céfotaxime ;
- 75 mg/kg par jour (IV), de ceftriaxone.

Si la CMI $\geq 0,5$ mg/L les C3G sont injectées à la dose de :

- 200 mg/kg par jour de céfotaxime ;
- 75 mg/kg par jour de ceftriaxone.

Cependant si la CMI des C3G est $\geq 0,5$ mg/L, l'injection est de :

- 300 mg/kg par jour pour le céfotaxime ;
- 100 mg/kg par jour pour la ceftriaxone.

Chez les patients infectés par des souches sensibles à la ceftriaxone, le traitement peut cependant être poursuivi avec 2 g de ceftriaxone IV toutes les 12h.

En cas d'allergie aux C3G, elles peuvent être associées à 60 mg/kg de vancomycine ou 20 mg/kg de rifampicine, comme décrit précédemment (23,35).

Parmi les pénicillines, l'ampicilline peut aussi être administrée à forte dose de 200 à 400 mg/kg/jour par voie intraveineuse en perfusion lente de 1 à 2 heures, 3 à 4 fois par jour (35).

VI.1.3.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Streptococcus pneumoniae*

D'autres antibiotiques comme la moxifloxacine IV, à 400 mg toutes les 24 h peuvent aussi être envisagée, même si l'usage de ce dernier est davantage préconisé pour traiter les pneumonies à pneumocoque (141). Cette démarche est importante pour les personnes présentant une immunodéficience ou une fuite de LCS (35).

En cas d'allergies aux C3G, 200 mg/kg de fosfomycine peuvent également être administrés (140).

VI.1.3.4. Résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques (10,70)

La majorité des antibiotiques actifs sur les germes à Gram positif demeurent efficaces sur les pneumocoques. Cependant ces derniers présentent une résistance naturelle de bas niveau aux aminosides.

De plus, de nombreuses résistances croisées aux β -lactamines sont apparues chez le pneumocoque. Il ne s'agit pas d'un mécanisme enzymatique, mais de la modification des PLP ou protéines de liaison à la pénicilline qui sont les cibles des β -lactamines. Elles subissent des mutations ponctuelles qui engendrent des substitutions d'acides aminés avec réduction de l'affinité pour la β -lactamine concernée. Les PLP sont des enzymes qui interviennent dans la synthèse d'un composant de la paroi bactérienne, le peptidoglycane.

Pour les PSDP, avant d'amorcer une antibiothérapie, il faut mesurer les CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline, d'une C3g (céfotaxime ou ceftriaxone). On observera une augmentation des CMI de toutes les β -lactamines, dont l'ampleur varie avec la molécule. L'antibiogramme classique ne présente ici pas d'intérêt et il faudra effectuer un E-test pour la/(les) molécules d'intérêt. En France la résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline et à l'érythromycine demeure parmi les plus élevées d'Europe. Les taux rapportés sont de 80 % pour l'érythromycine, de 69 % pour la tétracycline et de 24 % pour le cotrimoxazole.

VI.1.4. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Haemophilus influenzae*

D'après le Collège des Enseignants de Neurologie (7), lors d'une suspicion de méningite à *Haemophilus influenzae*, les premiers antibiotiques administrés sont les C3G (céfotaxime ou ceftriaxone). Après confirmation microbiologique, les C3G sont, habituellement, maintenues par voie intraveineuse, pendant une durée de 7 jours. De la vancomycine est associée au traitement pour les nourrissons de > 3 mois (134,135). Le traitement doit commencer le plus précocement possible.

VI.1.4.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie (7)

Le traitement de première intention lors d'une suspicion d'atteinte méningée et avant les résultats de la PL est de 200 mg/kg de céfotaxime par jour en IV (en 4 perfusions ou en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure).

Elle peut être aussi de 75 mg/kg par jour en IV de ceftriaxone, en une ou deux perfusions (Tableau 6).

VI.1.4.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

Après confirmation microbiologique et comme pour les méningites précédentes, les antibiotiques sont administrés par voie intraveineuse, pendant une durée de 7 jours, généralement ce sont les C3G qui sont choisies (ceftriaxone ou céfotaxime), (7).

L'ajout de corticoïdes aux antibiotiques peut prévenir les lésions cérébrales (80). Ils sont recommandés chez les enfants (142).

Les C3G sont toujours utilisées en première intention et généralement maintenue après la confirmation microbiologique d'une méningite à *H. influenzae* (Tableau 6). La dose injectée est toujours de :

- 200 mg/kg par jour en IV, en 4 perfusions IV lentes de 15 minutes ou en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg en 1 heure ;
- 75 mg/kg par jour en IV, en 1 ou 2 perfusions de 60 minutes (7).

VI.1.4.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Haemophilus influenzae*

Les traitements doivent stériliser le LCS en 48 heures, afin d'être considérés comme efficaces. Ils doivent être administrés pendant 7 jours, même après la stérilisation du LCS, afin que la réaction inflammatoire ait quasiment disparu, c'est-à-dire qu'il y ait moins de 50 cellules inflammatoires par mm³ (143).

Les méningites purulentes de l'enfant peuvent aussi être traitées par ampicilline, par voie intraveineuse, à la dose de 200 à 400 mg/kg/jour, en 4 perfusions discontinues de 1 heure (43).

Cependant, l'augmentation et la fréquence des souches sécrétrices de β -lactamase oriente le choix du traitement vers les C3G qui sont majoritairement actives sur l'ensemble des souches, ou vers l'association à l'acide clavulanique (puissant inhibiteur des β -lactamases, Augmentin[®]), (43).

D'autres antibiotiques peuvent également être utilisés puisque nombre d'entre eux sont actifs sur *H. influenzae* (75,80) :

- pénicillines (amoxicilline, ampiciline) ;
 - céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime) ;
 - phénicolés (chloramphénicol, mais plus utilisé en France à cause de sa toxicité hématologique) ;
 - tétracyclines ;
 - sulfamide seul ;
 - sulfamide associé au triméthoprime ;
 - fluoroquinolones (ciprofloxacine).
- 

VI.1.4.4. Résistance de *Haemophilus influenzae* aux antibiotiques

Néanmoins, le choix des antibiotiques dépend considérablement du siège de l'infection (C3G valorisées pour les méningites) et nécessite un antibiogramme avant utilisation, puisque de nombreuses familles d'antibiotiques sont touchées par la résistance acquise de *H. influenzae*. La première famille, déjà évoquée, est celle des β -lactamines, *Haemophilus* produisant des β -lactamases. Par exemple, plus de 50% des souches sont résistantes à l'ampicilline (76). Cependant, l'activité des aminopénicillines est restaurée si on les associe à un inhibiteur de β -lactamase comme l'acide clavulanique.

Comme pour les pneumocoques, les PLP, cibles des β -lactamines, peuvent subir une modification par un mécanisme non enzymatique. Des mutations ponctuelles apparaissent et entraînent une substitution d'acides aminés avec réduction de l'affinité pour les β -lactamines. Les macrolides comportant un cycle de 16 atomes sont confrontés à une résistance naturelle de la bactérie (43).

De plus, l'espèce est moyennement sensible aux molécules comportant un cycle de 14 ou de 15 atomes. Cela concerne les antibiotiques tels que l'érythromycine, les streptogramines, les céphalosporines de première génération (notamment la céfalotine), (75).

En outre, la bactérie a développé une résistance acquise contre les familles d'antibiotiques suivantes :

- tétracyclines ;
- phénicolés ;
- fluoroquinolones ;
- triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Cependant pour certaines d'entre elles l'incidence est très faible (75).

La résistance aux antibiotiques concerne davantage les souches capsulées et invasives, qui bien que résistantes, demeurent sensibles aux traitements par C3G injectables comme la céfotaxime et ceftriaxone (7,43).

VI.1.5. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Listeria monocytogenes*

Selon ECN.PILLY 2020 6^e édition (23), les recommandations actuelles lors d'une suspicion de listériose neuro-méningée, après examen direct mais avant confirmation microbiologique seraient l'utilisation d'amoxicilline associée à de la gentamicine. Ces deux médicaments seraient également utilisés respectivement pendant 21 et 5 jours, pour traiter *Listeria monocytogenes*, après confirmation microbiologique (Tableau 6 et Tableau 7). Ce traitement est associé à de la vancomycine chez les nouveau-nés atteints d'une infection nosocomiale (105,135).

Pour l'atteinte méningée, l'antibiothérapie par voie IV est habituellement maintenue pendant 21 jours, puisqu'une durée trop courte peut permettre des rechutes (7,23).

En cas d'allergie au β -lactamines, d'autres antibiotiques tels que le cotrimoxazole en monothérapie peuvent être administrés (Tableau 7).

Les C3G et la fosfomycine sont contre-indiquées puisque la bactérie présente une résistance naturelle à ces dernières (92).

Tableau 7 : méningite à *Listeria monocytogenes*.

Source : selon ECN.PILLY 2020 6^e édition (23).

TUE6-148-5 : Méningite à <i>Listeria monocytogenes</i>	
Bactériologie	Bacille Gram positif Présent dans l'environnement Contamination digestive (crudités, fromages non pasteurisés...)
Terrain	Age > 50 ans, grossesse, alcoolisme, immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie)
Clinique	Rhombencéphalite avec syndrome méningé : début progressif , signes d'atteinte du tronc cérébral (en particulier paralysie des nerfs crâniens).
Examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none">• LCS : typiquement panaché (PNN et lymphocytes en proportions égales), mais parfois purulent ou lymphocytaire.• Examen direct positif dans 40 % des cas.• Hypoglycorachie.• Hémo cultures
Antibiothérapie	<ul style="list-style-type: none">• Amoxicilline + gentamicine (respectivement 21 et 5 jours)• Allergie aux β-lactamines : cotrimoxazole en monothérapie• Durée : 21 jours
Traitement préventif	<ul style="list-style-type: none">• Pas de transmission interhumaine• Règles d'hygiène alimentaire chez les sujets à risque• Contrôle sanitaire des aliments

VI.1.5.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie

Avant identification du germe responsable de la méningite, le traitement est de 200 mg/kg par jour d'amoxicilline en IV (en 4 perfusions ou en administrations continue avec une dose de charge de 50 mg/Kg sur 1 heure) associé à 3 à 5 mg/Kg en IV (en une perfusion journalière) (7). L'ajout de gentamicine semble réduire la mortalité, bien que cela n'ait pas été prouvé dans des essais randomisés (35).

Les nouveau-nés atteints d'une infection nosocomiale doivent recevoir, dans un premier temps, de la vancomycine à la posologie indiquée sur le Tableau 8.

Cet antibiotique doit être associé à un aminoside (gentamicine) et quelquefois à une C3G ou un carbapénème actif contre *Pseudomonas aeruginosa* (céfépime ou méropénem), compte tenu du risque de l'atteinte méningée (105,135).

Tableau 8 : posologie de la vancomycine chez les nouveau-nés.
Source : Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, Bradley JS, Nelson JD (135).

Créatinine sérique (mg/dL)			
≤ 28 semaines de gestation	> 28 semaines de gestations	Dose (IV) *	Intervalle administration
< 0,5	< 0,7	15 mg/Kg	Toutes les 12 heures
0,5-0,7	0,7-0,9	20 mg/Kg	Toutes les 24 heures
0,8-1	1-1,2	15 mg/Kg	Toutes les 24 heures
1,1-1,4	1,3-1,6	10 mg/Kg	Toutes les 24 heures
> 1,4	> 1,6	15 mg/Kg	Toutes les 48 heures

La dose * est administrée en perfusion IV lente en pas moins de 60 min. Commencer par une dose de 20 mg/Kg. Idéalement, ajuster le dosage pour obtenir une ASC (aire sous la courbe) : CMI de 24 heures de 400 mg.h/L. Si ce calcul ne peut pas être effectué, surveiller le taux sérique minimal (cible= 10-12 mcg/mL (6,9-8,3 micromoles/L)).

VI.1.5.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

En cas de méningite avérée à *Listeria monocytogenes*, les recommandations sont l'injection par voie IV de 200 mg/kg par jour, en 4 perfusions ou en administration continue, d'amoxicilline associé de 5 mg/kg en une perfusion unique journalière de gentamicine (7,43).

Les antibiotiques de choix pour la listériose méningée demeurent les pénicillines (la benzylpénicilline ou l'amoxicilline) aux doses de (35) :

- 2,4 g de benzylpénicilline en IV toutes les 4 heures ;
- 2 g d'amoxicilline en IV toutes les 4 heures (35).

Chez les patients allergiques aux pénicillines uniquement, le triméthoprime/sulfaméthoxazole peut également être utilisé (140). La posologie est de 5 mg/ Kg de triméthoprime, quatre fois par jour (Annexe 8).

L'association de l'ampicilline ou de l'amoxicilline avec un aminoside représente une autre option thérapeutique. Les doses d'ampicilline, par voie veineuse, sont de 200 mg/kg/jour chez l'adulte et de 400 mg/kg/jour chez le nourrisson et l'enfant, pendant les premiers jours de l'infection. Celles de l'amoxicilline sont également de 200 mg/kg/j en IV. L'amoxicilline est associée à la gentamicine par voie IM ou IV, à la forte dose de 3 à 6 mg/kg/jour. L'ajout de cet antibiotique semble décroître le taux de mortalité, mais cela n'a pas été prouvé dans des essais randomisés (35,43).

Selon le Collège des Enseignants de Neurologie (7) au bout de 5 jours l'amoxicilline peut être continuée seule (Tableau 6).

Au final, la thérapie contre la listériose méningée repose sur l'association d'amoxicilline ou d'ampicilline à haute dose avec un aminoside comme la gentamicine pour une durée de traitement de trois semaines (21 jours). Les trois antibiotiques pris au même moment ont une action synergique et *in vitro* cette action est hautement bactéricide (35,92).

VI.1.5.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Listeria monocytogenes*

En cas d'allergie aux pénicillines, l'antibiotique de choix est le cotrimoxazole en monothérapie sinon le méropénème peut être utilisé (23,43,93).

La gentamicine peut être associée au triméthoprime-sulfaméthoxazole en cas d'allergie aux pénicillines (Annexe 8). Cette combinaison est également très efficace, puisque le triméthoprime-sulfaméthoxazole a une bonne diffusion dans le système nerveux central et dans le compartiment intracellulaire (92,93).

Chez les adultes avec une immunité cellulaire déprimée ou âgés de plus de 50 ans, le traitement de référence sera de la ceftriaxone et de l'ampicilline associées à la vancomycine (84).

D'autres molécules comme la rifampicine ou les tétracyclines peuvent aussi être données en même temps que l'aminoside, afin de traiter la méningite (43).

VI.1.5.4. Résistance de *Listeria monocytogenes* aux antibiotiques

Outre sa résistance naturelle aux C3G, à l'oxacilline, à l'aztréonam, à l'acide nalidixique et à la fosfomycine, *L. monocytogenes* reste très sensible aux antibiotiques et la résistance acquise aux antibiotiques demeure rare (35). Tous les antibiotiques demeurent majoritairement actifs sur la bactérie. Sa sensibilité est pratiquement la même pour la pénicilline G, l'ampicilline, la gentamicine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les tétracyclines (seules quelques souches très rares sont résistantes). D'autres molécules sont actives sur la bactérie comme la rifampicine ou la vancomycine mais cette dernière n'est pas efficace dans le contexte d'une méningite (86).

VI.1.6. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Escherichia coli* K1

D'après le Collège des Enseignants de Neurologie (7), les recommandations pour traiter une méningite à *Escherichia coli* K1 sont les C3G (cefotaxime ou ceftriaxone). Si l'enfant a moins de 3 mois on associera 5 mg/kg de gentamicine en IV, en une perfusion unique journalière aux C3G. Ce traitement sera le même que ce soit en première intention (en fonction des résultats de l'examen direct) ou après les résultats microbiologiques. La durée de traitement conseillée afin de guérir une atteinte méningée à *E. coli* K1 est de 15 à 21 jours, mais le traitement des méningites à bacilles à Gram négatif reste difficile (Tableau 6).

VI.1.6.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie

Dans la crainte d'une résistance bactérienne ou si le patient atteint de la méningite est un nouveau-né, un aminoside (gentamicine) et une C3G (ou une β -lactamine à large spectre comme méropénème) sont donnés dans l'attente des résultats de l'antibiogramme (7). La posologie des C3G est de :

- Céfotaxime : 4 perfusions ou administration continue de 200 mg/kg par jour en IV avec une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure.
- Ceftriaxone : 1 ou 2 perfusions de 75 mg/kg par jour en IV (Tableau 6).
- Gentamicine (enfant < 3 mois) : 5 mg/kg en IV, en une perfusion journalière (Tableau 6).

Comme pour *Listeria monocytogenes*, s'il y a suspicion d'infection nosocomiale chez le nouveau-né, de la vancomycine aux doses indiquées par le Tableau 8 peut lui être administrée. Dans ce cas, les C3G sont parfois remplacées par un carbapénème actif contre *Pseudomonas aeruginosa* (105,135).

VI.1.6.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

Chez les bébés présentant une méningite avérée à *Escherichia coli* K1, une céphalosporine de 3^e génération comme le céfotaxime ou la ceftriaxone sont administrés pour une durée de 21 jours. Elles sont parfois associées à de la gentamicine (enfant < 3 mois) pendant 2 jours. Les posologies restent les mêmes que celles données avant confirmation microbiologique (7).

VI.1.6.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Escherichia coli* K1

Le choix de l'antibiothérapie dépend de la sensibilité *in vitro* de la souche en cause et de sa diffusion dans le système nerveux central (10,43).

L'ampicilline est recommandée pour vaincre la bactérie, mais 34% des souches sont résistantes à cet antibiotique et le taux de mortalité demeure de 15 à 20% avec de nombreuses séquelles chez les survivants (10). L'antibiotique est souvent associé à un aminoside (105).

VI.1.6.4. Résistance de *Escherichia coli* K1 aux antibiotiques

La bactérie demeure le plus souvent sensible aux principaux antibiotiques que sont l'ampicilline, les céphalosporines, les aminosides, la colistine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les tétracyclines (43). Cependant, comme pour les bactéries précédentes, de nombreuses souches acquièrent des résistances. Ces dernières sont le plus souvent acquises par transfert de plasmides au contact d'autres espèces bactériennes (10). Le pourcentage de bactéries résistantes pour les principales classes d'antibiotiques est représenté dans la Figure 64 ci-dessous :

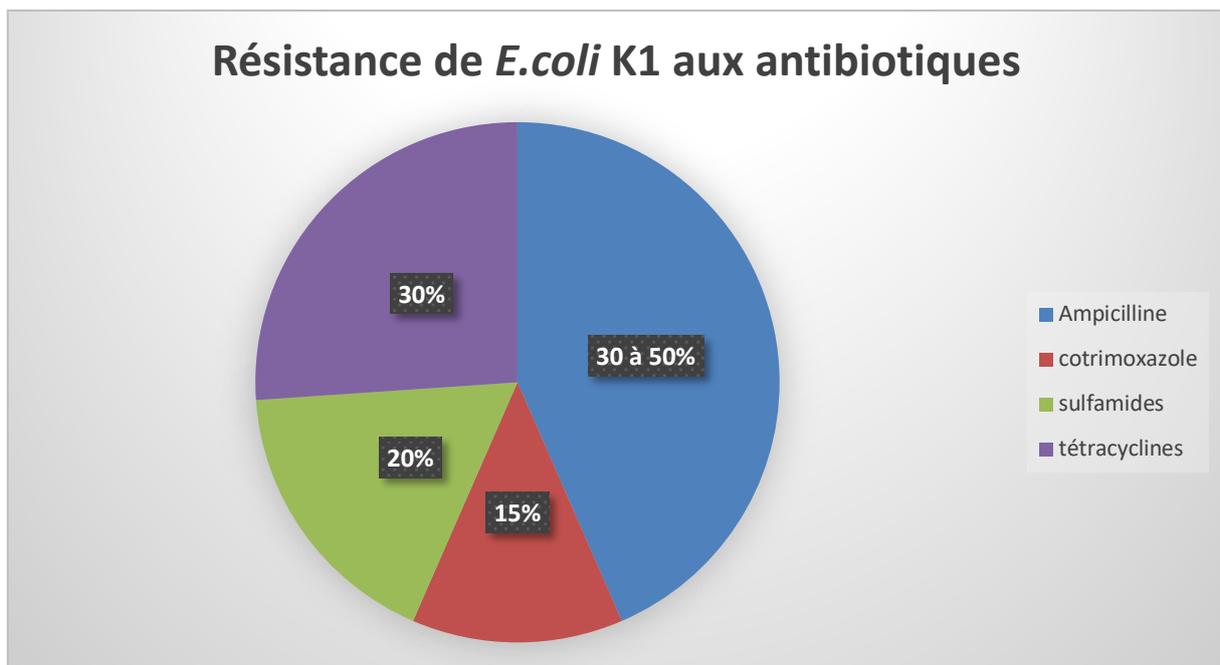


Figure 64 : résistance de *E. coli* K1 aux antibiotiques (10).

La bactérie peut également être résistante aux C3G, céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G) et aux aminosides (43,144,145).

VI.1.7. Antibiothérapie pour traiter les méningites à *Streptococcus agalactiae*

Selon le Vidal (142), les recommandations pour traiter une méningite à *Streptococcus agalactiae* sont 200 mg/kg d'amoxicilline pendant 14 à 21 jours, éventuellement associée à de la gentamicine (enfant < 3 mois).

Les C3G injectables restent les antibiotiques à administrer en première intention, avant confirmation microbiologique de la bactérie, puisqu'elles diffusent à concentration efficace, notamment dans le LCS (7,135,146). Chez le nouveau-né, la vancomycine et la gentamicine sont associées aux traitements. Les C3G sont parfois remplacées par un carbapénème actif contre *Pseudomonas aeruginosa* (105,135).

VI.1.7.1. Antibiothérapie avant confirmation microbiologique de la bactérie

Le traitement de première intention est de 50 mg/kg toutes les 12 heures (8 j < enfant < 28j) ou toutes les 8 heures (enfant ≤ 7 jours), par jour de céfotaxime. Elle peut être aussi de 50 mg/kg par jour de ceftriaxone (7,135,146). Si l'enfant a moins de 3 mois, le traitement est associé à 5 mg/kg de gentamicine en IV en 1 perfusion journalière unique (105). Néanmoins, l'utilisation prolongée des C3G peut entraîner certains effets indésirables tels que des candidoses invasives ou l'apparition plus rapide de résistance (céfotaxime utilisé régulièrement empiriquement).

Comme pour *Escherichia coli* ou *Listeria monocytogenes*, avant l'identification du germe, les nouveau-nés reçoivent de la vancomycine à la posologie indiquée sur la Tableau 8. Cet antibiotique doit être associé à un aminoside et la majorité du temps à une C3G ou un carbapénème actif contre *Pseudomonas aeruginosa* (céfépime ou méropénem). Il faut néanmoins être vigilant puisque 2 souches résistantes à la vancomycine ont été découvertes (105,135).

VI.1.7.2. Antibiothérapie après confirmation microbiologique de la bactérie

Streptococcus agalactiae est naturellement sensible aux β-lactamines notamment à la pénicilline G dont la CMI est comprise entre 0,01 et 0,4 mg/L (43). C'est pour cela, que le traitement contre la bactérie repose sur 200 mg/kg d'amoxicilline pendant 14 à 21 jours (142).

Le traitement des méningites néo-natales doit être instauré dans les meilleurs délais. La pénicilline G ou l'ampicilline peuvent aussi être utilisées à très forte dose et par voie intraveineuse :

- Chez le nouveau-né âgé de ≤1 semaine, il y a deux possibilités :
 - 100 000 unités/kg IV toutes les 6 heures de pénicilline G ;
 - 100 mg/kg IV d'ampicilline toutes les 8 heures.
- Chez les nourrissons âgés de ≥ 7 jours :
 - 75 mg/kg d'ampicilline toutes les 6 heures (105).

L'ampicilline est administrée pour une durée de 2 semaines minimum. L'administration se fait de préférence en IV par perfusion de 1 à 2 heures, 4 fois par jour, à la posologie de 200 à 300 mg/kg/jour (43).

Chez les nouveau-nés, la gentamicine est rajoutée systématiquement à ce traitement et ne sera arrêtée que si le LCS devient stérile ou si la clinique du nourrisson s'améliore (105). L'ajout de cette molécule administrée par voie intramusculaire, est très bénéfique puisque les deux molécules agissent en synergie (105).

La posologie de cet antibiotique doit être adaptée à l'âge. Cette adaptation en fonction de l'âge est résumée dans le Tableau 9 :

Tableau 9 : posologie des aminosides en fonction de l'âge.
Source : Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy (135).

Aminosides	Voie d'administration	Dose individuelle	Intervalle d'administration						Commentaires
			< 30 semaines de gestation		30 à 34 semaines de gestation		≥ 35 semaines de gestation		
			Age post-natal		Age post-natal		Age post-natal		
			0-14 jours	> 14 jours	0-10 jours	> 10 jours	0-7 jours	> 7 jours	
Gentamicine*, tobramycine	IV, IM	4-5 mg/kg	5 mg/kg toutes les 48 heures	5 mg/kg toutes les 36 heures	5 mg/kg toutes les 36 heures	5 mg/kg toutes les 36 heures	4 mg/kg toutes les 24 heures	5 mg/kg toutes les 24 heures	concentrations sériques du médicament est nécessaire Niveau de pic cible 6-12 mg/L (12,5-25,1 micromoles/L) ou 10 × CMI; minimum < 2 mg/L (4,2 micromoles/L) Diminution nécessaire de la posologie en cas d'insuffisance rénale
*Un prélèvement doit être effectué 30 min après une perfusion IV de 30 min.									
CMI = concentration minimale inhibitrice.									
Adapté d'après Bradley JS, Nelson JD: <i>Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy</i> , ed. 24. Itasca, American Academy of Pediatrics, 2018.									

VI.1.7.3. Autres antibiotiques pouvant être utilisés contre *Streptococcus agalactiae* (43,123)

La bactérie est sensible au chloramphénicol (plus utilisée à cause de sa toxicité hématologique), aux tétracyclines, à l'érythromycine et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Cependant, elle présente une résistance de bas niveau aux aminosides (résistance naturelle).

VI.1.7.4. Résistance de *Streptococcus agalactiae* aux antibiotiques

Quelques rares souches seraient résistantes à la pénicilline. Ce phénomène est dû à des mutations dans les gènes codant les PLP. L'impact de ces résistances sur l'évolution clinique des patients n'est cependant pas connu (123).

En France, 30% des souches sont résistantes aux macrolides et 1% aux fluoroquinolones notamment à la lévofloxacine. L'absence de sensibilité aux aminosides demeure basse pour la bactérie, comme pour tous les streptocoques. Ces dernières présentent une synergie notable lors de leurs associations avec les β-lactamines ou les glycopeptides. Néanmoins, certaines souches présentent une résistance de haut niveau à la gentamicine mais cela demeure rare (résistance acquise). De plus, 90% des souches possèdent une résistance acquise aux tétracyclines (123).

La bactérie est aussi insensible à la bacitracine (43).

VI.2. Corticothérapie

Les lésions au cours d'une méningite sont souvent la conséquence de la réaction inflammatoire située au niveau de l'espace sous arachnoïdien. La dexaméthasone a une action anti-inflammatoire. Elle réduit l'inflammation cérébrale et l'œdème (35).

Une publication de Nicholas Young et Mark Thomas, dans *Internal Medicine Journal* (35), une méta-analyse d'essais cliniques, démontre qu'un traitement précoce par de la dexaméthasone a réduit de 30 à 36% les taux de mortalité chez les patients atteints de méningite à pneumocoque. L'usage de cette dernière aurait également réduit la perte auditive et d'autres troubles neurologiques.

Malheureusement, ces effets bénéfiques n'ont pas été observés dans l'analyse d'un sous-groupe de patients atteints de méningite à méningocoque.

Au cours des méningites bactériennes, le système immunitaire inné de l'hôte s'active et entraîne des dommages. La paroi des bactéries à Gram (-) porte des lipopolysaccharides (LPS), l'ADN quant à lui possède des motifs CpG. Le LPS et les motifs CpG sont connus pour être les éléments les plus puissants stimulant la synthèse par les monocytes/macrophages de substances pro-inflammatoires, comme certaines cytokines ou des radicaux libres. Ces molécules inflammatoires sont délétères pour les tissus en relation anatomique avec les espaces sous-arachnoïdiens, comme les nerfs crâniens ou les vaisseaux sanguins. L'inflammation peut se propager dans le système nerveux central et induire des œdèmes cérébraux ou des lésions neuronales apoptotiques.

Les modèles expérimentaux de méningite, notamment à pneumocoque, et la clinique humaine démontrent que les premières injections d'antibiotiques induisent une libération abondante de LPS et d'ADN bactérien et donc induisent une réaction inflammatoire très nuisible pour le système nerveux central. Les complications neurologiques des méningites à pneumocoque sont souvent liées à la réaction inflammatoire qui se déclare quelques jours après l'initiation de l'antibiothérapie justifiant de l'administration d'une corticothérapie (147).

L'efficacité de la dexaméthasone IV est favorisée par sa bonne diffusion méningée. La dose à injecter en IV, est de 10 mg chez l'adulte et de 0,15 mg/kg chez l'enfant. L'injection s'effectue toutes les 6 heures pendant une durée totale de traitement de 4 jours (7,35,140,142).

La première injection s'effectue immédiatement avant celle de l'antibiotique, ou de façon concomitante mais au plus tard dans les 12 h qui suivent le début du traitement par antibiotique, afin d'atténuer les inflammations causées par une bactériolyse médiée par un antibiotique (23).

La corticothérapie précoce permet une réduction de la moitié des décès et des séquelles dans les méningites à pneumocoque. En effet, cette prise en charge thérapeutique est indiquée chez l'adulte, dans le contexte de méningite confirmée bactériologiquement à pneumocoque. Le traitement IV de 10 à 14 jours doit être complété, avec de la dexaméthasone pendant les 4 premiers jours (35,140).

Lors d'une méningite à méningocoque, chez l'adulte, elle est également recommandée pendant les 4 premiers jours (7,140). *A contrario*, elle doit être arrêtée chez l'enfant (142).

Mais s'il s'agit d'une méningite à méningocoque ou à *Listeria*, elle doit être arrêtée. En effet, la corticothérapie est contre-indiquée, puisqu'il a été prouvé que les patients recevant ce traitement, en présence de méningite à *Listeria*, ont un taux de mortalité plus élevé que ceux qui ne l'ont pas reçu (35).

Elle ne doit pas, non plus, être utilisée en cas d'immunodépression (7).

Elle est conseillée dans le contexte de méningite confirmée bactériologiquement à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant. En effet, d'après le Vidal (142), chez l'enfant, la corticothérapie doit être arrêtée si un méningocoque est isolé. Elle doit être répétée, à la dose initiale (0,15 mg/kg), toutes les 6 heures pendant 4 jours si un pneumocoque ou *H. influenzae* sont isolés.

Les autres indications sont le diagnostic présumé de méningite bactérienne, sans certitude microbiologique, mais avec traitement probabiliste par antibiothérapie chez l'adulte et chez le nourrisson de 3 à 12 mois (23).

D'après le Collège des Enseignants de Neurologie (7), ces autres indications sont :

- « indication d'une imagerie cérébrale, qui retarde *de facto* la réalisation de la ponction lombaire ;
- LCS trouble ;
- examen direct du LCS négatif, mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCS et du sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne ».

Lors d'un LCS trouble ou d'un examen direct du LCS négatif mais avec données (provenant des autres examens biologiques du LCS et du sang) permettant de maintenir le diagnostic de méningite bactérienne, la corticothérapie doit être arrêtée, si le diagnostic final ne correspond pas à ses indications.

Les autres corticoïdes ne doivent pas être utilisés en raison de leurs pénétrations inférieures dans le système nerveux central (SNC), (35).

VII. Prophylaxie des méningites par antibiotiques et vaccination

La vaccination reste, pour de nombreuses infections, la meilleure prophylaxie existante. Des vaccins contre *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* de type b (Hib) permettent de réduire l'incidence des méningites bactériennes.

Dans les années 1990 et 2000, sont apparus les vaccins conjugués contre l'Hib et le pneumocoque ainsi que des programmes de prévention supplémentaires exploitant ces vaccins (2).

D'après la publication de Nicholas Young et Mark Thomas (35), l'usage des vaccins Hib contre *H. influenzae* et des vaccins pneumococques 7-valent (PCV7) contre *S. pneumoniae*, a permis une décroissance significative des cas de méningite bactérienne dans le monde (populations vaccinées et non vaccinées).

Une autre réduction de l'incidence de ces méningites a été observée lors de l'introduction des vaccins contre *N. meningitidis* (13,5 % entre 1968-1985 et 5,2% entre 1989-2011 chez les enfants), (2).

Malheureusement, à ce jour, il n'existe aucun vaccin contre *L. monocytogenes* ou *E. coli* K1 et *S. agalactiae* qui provoquent majoritairement des méningites chez les nouveau-nés. Afin de prévenir ces dernières, chez les personnes à haut risque, d'autres stratégies doivent être mises en place, comme la chimioprophylaxie (35).

La majorité des vaccins (tels que l'infanrix hexa® ou prevenar 13®) doit être conservée dans la partie la plus froide du réfrigérateur, où la température se situe entre 2 °C et 8 °C, afin de garder leur efficacité (148,149). Néanmoins, toute rupture de la chaîne du froid à température inférieure à 25 °C pendant quelques heures ne devrait pas avoir de conséquence sur leur activité. Il peut, en effet, y avoir un laps de temps de quelques heures entre l'achat du vaccin en pharmacie et son stockage ou son utilisation (148).

Depuis le 1er janvier 2018, en France, 8 vaccins supplémentaires sont obligatoires chez l'enfant de moins de 2 ans (Annexe 4). Ce sont les vaccins contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* b, l'hépatite B, le méningocoque C, le pneumocoque et la rubéole, les oreillons et la rougeole (150).

VII.1.1. Prophylaxie à l'égard de *Neisseria meningitidis*

D'après le Ministère des solidarités et de la santé (45), tout biologiste ou clinicien suspectant un cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) doit le signaler, dans les moindres délais, par téléphone à la plateforme de veille et de gestion sanitaires de l'ARS (avant transmission écrite), afin d'établir une procédure d'urgence pour la mise en œuvre des mesures de prophylaxie.

Selon, le Ministère des solidarités et de la santé (45), un sujet contact se définit comme « une personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas dans les dix jours précédant son hospitalisation. Il s'agit principalement des personnes qui vivent ou sont gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité. Dans les autres circonstances, l'évaluation du risque doit prendre en compte l'ensemble des critères suivants :

- La proximité : la transmission des sécrétions rhino-pharyngées est facilitée par une distance de moins d'un mètre
- Le type de contact : il s'agit uniquement de contacts en face à face

- La durée : à moins d'un mètre, la probabilité de transmission des sécrétions rhino-pharyngées augmente avec la durée du contact
- Lors d'un contact « bouche à bouche », la durée importe peu.

Le médecin de ville ou le médecin hospitalier, doit identifier les contacts familiaux du malade afin de leur proposer une antibioprofylaxie. Le médecin en charge de la veille sanitaire de l'ARS, doit : « identifier les contacts extra-familiaux, coordonner la mise en place de l'antibioprofylaxie dans la collectivité fréquentée par le cas, s'assurer que tout a été mis en œuvre pour identifier et informer les sujets contacts familiaux et extra-familiaux et que ces personnes ont un accès aux soins ; vérifier qu'une information a été faite afin que ces personnes consultent un médecin en cas de troubles évocateurs d'IIM » (45).

VII.1.1.1. Antibioprofylaxie

La prophylaxie de l'entourage d'un patient, présentant une infection invasive à *Neisseria meningitidis*, doit s'effectuer le plus tôt possible par traitement antibiotique. Cela permet de réduire le portage naso-pharyngé et la transmission du méningocoque. Cette antibiothérapie doit s'effectuer chez les personnes ayant eu un contact étroit avec le patient dans les 10 jours avant l'apparition des symptômes (7,45). Elle doit aussi être établie pour tous les nourrissons et enfants d'une même collectivité, comme les crèches ou les écoles, lorsqu'un cas survient dans cette collectivité (Annexe 1).

Une fois l'antibiothérapie de prévention administrée, les patients doivent être suivis pendant au moins 10 jours après l'exposition à la bactérie (7).

Depuis les nouvelles recommandations du 27 juillet 2018, l'amoxicilline n'est plus recommandée lors du traitement initial des cas contacts (45).

L'antibiothérapie administrée doit avoir une action rapide, prolongée, et atteindre des concentrations salivaires supérieures à la CMI sur *Neisseria meningitidis*. Le médicament doit posséder peu de contre-indications, être bien toléré et utilisable en traitement de courte durée. La rifampicine est l'antibiotique correspondant le mieux à tous ces critères (45)

La dose à administrer est de 600 mg de rifampicine, deux fois par jour, pendant 2 jours par voie orale chez l'adulte (7,24). Chez l'enfant, à partir de 1 mois, la dose sera de 10 mg/kg et de 5 mg/kg chez les nourrissons avant l'âge de 1 mois (Tableau 10).

Cependant, la rifampicine peut entraîner de nombreux effets indésirables comme des troubles digestifs (nausées, douleurs épigastriques, diarrhées, vomissements), des anomalies hépatiques avec des hépatites parfois mortelles ou une coloration rouge-orangée des larmes et des urines... De plus, avec la rifampicine il faut faire attention au risque d'interaction médicamenteuse. En effet, celle-ci est un puissant inducteur enzymatique qui peut diminuer l'efficacité des autres traitements notamment la contraception hormonale ou les anti-vitamines K (24).

Comme montré dans le tableau 10, En cas d'allergie ou de résistance bactérienne connue à la rifampicine, la dose à administrer est de 20 mg/kg ou 500 mg de ciprofloxacine, en dose unique, par voie orale ou une injection IM unique de 250 mg de ceftriaxone, ou 125 mg chez les enfants de moins de 15 ans (7,24).

La prise de fluoroquinolone (ciprofloxacine) doit être guidée par l'antibiogramme. Les effets indésirables de cette famille médicamenteuse, sont nombreux (7,24,45). Ces derniers sont des tendinopathies avec ruptures tendineuses, des troubles neuropsychiques (céphalées, convulsions, insomnie...), une photosensibilité, des troubles musculo-squelettiques persistants,

des décollements de rétine, un anévrisme aortique, un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et des torsades de pointes (Tableau 10).

Les interactions médicamenteuses sont, elles aussi, nombreuses, notamment avec les médicaments qui altèrent la fonction rénale : diurétiques, sartans, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils diminuent l'élimination rénale de l'antibiotique (24).

L'absorption digestive des fluoroquinolones peut être réduite par certains anti-acides (contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium), le fer ou le zinc (24).

Pendant longtemps, les premiers antibiotiques utilisés en prophylaxie de la méningite cérébro-spinale étaient les sulfamides. Cependant, on a démontré que l'utilisation de cet antibiotique est inefficace sur la généralité des souches isolées en France (7,35).

Tableau 10 : prophylaxie recommandée des sujets contacts à haut risque des enfants atteints de méningite à méningocoque ou *Haemophilus influenzae* de type b.
Source : LE MANUEL MSD version professionnels de la santé (151).

Prophylaxie recommandée des sujets contacts à haut risque* des enfants atteints de méningite à méningocoque ou à *Haemophilus influenzae* de type b

Médicament et indication	Âge	Posologie	Durée
Rifampicin [†] (pour <i>Neisseria meningitidis</i>)	< 1 mois	5 mg/kg IV ou par voie orale toutes les 12 h	2 jours
	≥ 1 mois	10 mg/kg IV ou par voie orale toutes les 12 heures (maximum 600 mg par voie orale toutes les 12 heures)	2 jours
Rifampicin [†] (pour <i>H. influenzae</i>)	< 1 mois	10 mg/kg IV ou par voie orale 1 fois/jour	4 jours
	≥ 1 mois	20 mg/kg IV ou par voie orale 1 fois/jour (maximum 600 mg par voie orale 1 fois/jour)	4 jours
Ceftriaxone (pour les deux agents pathogènes)	< 15 ans	125 mg IM	Dose unique
	≥ 15 ans	250 mg IM	Dose unique
Ciprofloxacine [‡] (pour les deux agents pathogènes)	> 1 mois	20 mg/kg par voie orale (maximum 500 mg)	Dose unique

De plus, pour l'entourage proche (la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins ou voisins de classe du patient), la vaccination est fortement recommandée en plus de l'antibioprophylaxie (24,45).

Cette dernière sera suffisante si le sujet n'a pas été en contact avec le malade de façon répétée (45).

VII.1.1.2. Vaccination

Selon Santé Publique France et le Ministère de la Santé (152), outre les immunodéprimés, la vaccination est obligatoire pour les patients à haut risque d'infection invasive, comme :

- les personnes cas contact étroit avec un cas sporadique d'IIM ou si un ou plusieurs cas apparaissent dans un groupe de population ainsi que dans l'entourage d'une personne ou lors d'une épidémie ;
- les personnels de laboratoire de recherche travaillant sur le méningocoque ;
- certains voyageurs (la vaccination préconisée dépend de la zone de destination).

A- Recommandation vaccinale autour d'un cas sporadique d'IIM :

Lors d'un cas sporadique d'IIM, si un patient est cas contact, la vaccination doit se faire dans un délai de dix jours (au-delà le risque redevient équivalent à celui de la population générale). Elle est prise en charge par les autorités sanitaires suivant l'apparition du cas, en supplément de la chimioprophylaxie. En effet, la souche, responsable de la méningite, peut être réintroduite dans l'entourage du malade, malgré l'antibioprophylaxie (45).

Si un cas d'IIM survient dans une population, cela veut dire qu'une souche pathogène circule (45). Les vaccins à injecter varient en fonction du sérotype du méningocoque responsable (35). Une fois ce dernier connu, la vaccination doit être faite le plus rapidement possible dans un délai fixé (45). Elle est recommandée, notamment, si l'infection par le sérotype responsable de la maladie est évitable par celle-ci.

En effet, d'après le ministère des solidarités et de la santé (45) : « La vaccination autour d'un cas sporadique d'IIM complète l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérotype contre lequel existe un vaccin (vaccin conjugué C si sérotype C ; vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W si sérotype A, Y ou W) ». Cependant, le résultat du sérotypage peut ne pas être disponible dans un délai approprié afin de mettre en œuvre la vaccination (35).

La vaccination sera proposée également aux malades, même décédés, (risque d'infection non immunisante comme pour les nourrissons de moins de 1 an) et aux cas contacts qui les côtoient de manière régulière et répétée (45).

Une IIM immunise le sujet contre le sérotype qui cause sa méningite, normalement pour une période durable. Néanmoins, cette règle ne s'applique pas lorsque cette dernière survient avant l'âge d'un an (45).

De ce fait, d'après le Ministère des Solidarités et de la Santé (45) les bébés qui ont contractés une IIM C avant cet âge devront se faire vacciner contre ce sérotype, en suivant les recommandations du calendrier des vaccinations (45). La vaccination devra ensuite être poursuivie conformément au calendrier des vaccinations (Annexe 4).

Néanmoins, Si ces nourrisson ont été vacciné contre le sérotype C (une dose de Nimenrix®), à cause d'un IIM A, Y ou W, la dose ne sera pas prise en compte pour l'immunisation contre ce sérotype (45).

A contrario, chez une personne de plus de 12 mois ayant reçu une primovaccination contre le sérotype C, une dose de Nimenrix® pourra être estimée comme une dose de rappel. Si ces personnes n'ont pas été vaccinées antérieurement contre le sérotype C, mais qu'elles

reçoivent une dose de vaccin quadrivalent ACYW, leur vaccination contre le séro groupe C sera considérée à jour.

D'après le Ministère des Solidarités et de la Santé (45), l'actualisation des recommandations de prophylaxie autour d'un cas d'IIM, rend désormais la vaccination contre ce séro groupe possible à l'âge de 5 mois avec un rappel à 12 mois (intervalle d'au moins 6 mois entre les deux doses). Elle peut même être administrée à partir de 2 mois lors d'une vaccination autour d'un cas.

Des rappels peuvent être recommandés, compte-tenu de l'âge de la première injection et du délai depuis la primovaccination, dans des populations dans lesquelles un cas est répertorié ou lors d'une épidémie à méningocoque C.

Autour d'un cas d'IIM B, la vaccination contre ce séro groupe ne sera recommandée qu'en zone de campagne de vaccination (45). Son usage est réservé aux sujets à risque, aux grappes de cas, aux épidémies, aux hyper-endémies ou aux immunodéprimés. En effet, la vaccination autour d'un cas de méningocoque de séro groupe B n'est pas systématique (45).

D'après le Ministère des Solidarités et de la Santé (45), pour les cas contacts d'IIM A, Y, W seule une dose des vaccins quadrivalent ACYW sera administrée. Ainsi, la prophylaxie post-exposition ne sera pas une protection rapide.

Depuis le 27 juillet 2018, le vaccin Nimenrix® peut s'administrer, en prophylaxie, chez les nourrissons à partir de six semaines (modification de son AMM), en cas d'IIM. De ce fait, pour les tranches d'âge qui nécessitent un schéma vaccinal qui demande plusieurs doses, seule la première dose sera injectée (45).

B- Recommandation vaccinale pour les personnels de laboratoire :

D'après le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022, du Ministère des solidarités et de la Santé (150), les personnels des laboratoires de recherche, qui travaillent sur *Neisseria meningitidis* devraient se faire vacciner contre les sérotypes C, B, A, Y et W135.

C- Recommandation vaccinale pour les voyageurs :

La vaccination contre les séro groupes A, C, W et Y (vaccin tétravalent ACYW135) est préconisée pour certains voyageurs se dirigeant vers la « ceinture de la méningite » en Afrique subsaharienne ou dans toute autre zone susceptible d'être touchée par une épidémie et en cas de résidence ou de séjour en contact étroit avec la population locale (150).

D- Recommandation générale :

D'après Santé Publique France (48), la majorité des cas de méningites, en France, proviennent des séro groupes B (40-50%), C (20-30%), W (10-15%) et Y (10-15%).

Séro groupe B :

En 2016, un vaccin, le 4CMenB, nommé BEXSERO® de GlaxoSmithKline (GSK), a été développé et protège contre 80% des souches de méningocoques du groupe B qui circulent en France, chez les enfants à partir de 2 mois et avant l'âge de 2 ans (1^{ère} dose à 3 mois, 2^{ème} dose à 5 mois et rappel à 12 mois).

Depuis le 22 avril 2022, elle est recommandée pour l'ensemble des nourrissons et entre dans le nouveau calendrier vaccinal 2022 (152,153).

D'après le Ministère des Solidarités et de la Santé (45), l'immunité apparaît en moyenne dix jours après la vaccination. Des rappels peuvent être établis compte tenu de l'âge et du délai de la primovaccination.

Néanmoins, la durée de la protection de ce dernier reste inconnue et la production de vaccins efficaces contre le sérotype B est très difficile du fait de similitudes antigéniques au niveau de polysaccharides capsulaires avec des antigènes cérébraux (154).

Les injections doivent se faire en IM profonde à des endroits différents en fonction de l'âge :

- face antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson ;
- région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés.

Les sites d'injections doivent être changés à chaque administration si plusieurs vaccins sont utilisés en même temps (152).

La pharmacodynamie de ce vaccin repose sur la stimulation de la production d'anticorps bactéricides reconnaissant les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA, qui sont protecteurs de l'infection invasive à méningocoque (Figure 65).

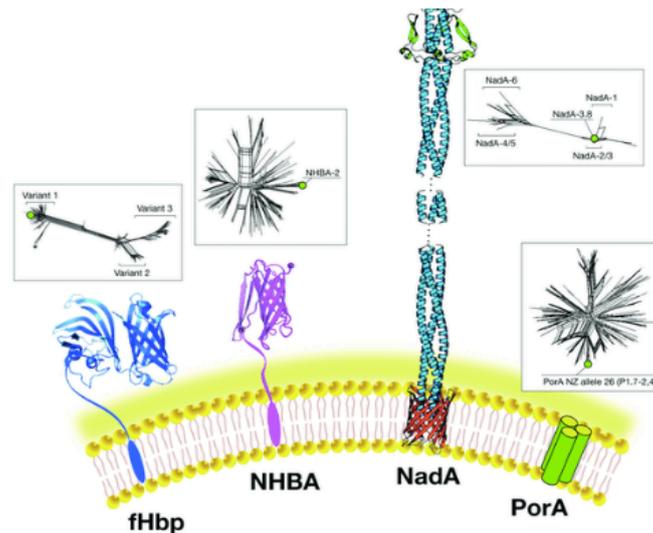


Figure 65 : principaux composants du vaccin 4CMenB (Bexsero®).

Source : the development of a vaccine Against Meningococcus B, Using Reverse Vaccinology (155).

Le schéma vaccinal et la posologie à administrer en fonction de l'âge sont décrits dans le tableau du Vidal, présenté en Annexe 7 (156) et dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022, présenté en Annexe 5 (157).

Sérotype C :

D'après la publication de Nicholas Young et Mark Thomas (35), les méningites causées par le sérotype C sont devenues rares puisque la vaccination contre ce dernier est devenue obligatoire dans de nombreux pays comme l'Australie ou la France (Annexe 4 et 5).

En France, la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de sérotype C est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018. Elle est recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans inclus (notamment ceux présentant de hauts risques d'infection invasive ou se rendant dans une zone à risque). L'objectif est d'obtenir une immunité de groupe dans l'ensemble des classes d'âge pour diminuer la transmission et protéger l'ensemble de la population (45,150,152,158,159).

Une personne de plus de 12 mois qui est éligible à la vaccination mais qui a déjà reçu un vaccin contre le sérotype correspondant, doit se faire revacciner si la vaccination a eu lieu il y a plus de trois ans (45).

De plus, cette vaccination est aussi préconisée au-moins 2 semaines avant un départ pour la Floride, puisque depuis juin 2022, cette région est touchée par une épidémie de méningites liées au méningocoque de sérotype C (152).

En France, les vaccins conjugués contre le méningocoque C sont le Menjugate® et le Neisvac®. Chez les enfants de moins de 12 mois, la primovaccination est détaillée dans l'Annexe 4 et 5 (150) et le Tableau 11 :

Tableau 11 : posologies et mode d'administration de Neisvac® et Menjugate®.

Source : Vidal et Base publique du médicament (158–161).

	Neisvac®	Menjugate®
Primovaccination		
Nourrissons âgés de 2 mois jusqu'à 4 mois	Injection de 2 doses de 0,5 mL, espacées d'au moins deux mois	
Nourrissons âgés de plus de 4 mois ou 1 an pour le Menjugate® enfants plus âgés, adolescents et adultes	Injection unique de 0,5 mL Pour le Menjugate® aucune donnée n'existe chez les personnes de 65 ans ou plus.	
Doses de rappel (dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pendant la primovaccination et les doses de rappel)	Si primovaccination à 5 mois, chez les enfants âgés de moins de 12 mois, la dose de rappel s'effectue à 12-13 mois (délai de 6 mois après la première injection)	
	Chez les personnes de 12 mois ou plus, le recours à une revaccination n'a pas encore été établi mais entre 12 mois et 24 ans révolus, la vaccination sera d'une unique dose de vaccin monovalent C.	
Mode d'administration :	Injection IM, de préférence dans : <ul style="list-style-type: none"> - La face antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons ; - Le muscle deltoïde ou la face antéro-latérale de la cuisse, chez les nourrissons âgés de 12 à 24 mois ; - Le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Attention, pas d'injection en IV ou sous-cutanée ou intradermique D'autres vaccins ne peuvent pas être administrés avec Neisvac® dans la même seringue. Les sites d'injection doivent changer si plusieurs vaccins sont administrés	
Mécanisme d'action	Les vaccins induisent la production d'anticorps bactéricides (immunité médiée par le complément), dirigés contre le polysaccharide de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe C.	

Chez les nourrissons ≤ 2 mois, les données sur la sécurité ainsi que l'efficacité de Menjugate® ou de Neisvac® ne sont pas disponibles (158,159).

Sérogroupe A, C, W, Y :

La vaccination quadrivalent est préconisée chez les nourrissons en remplacement ou en complément de la vaccination contre le sérogroupe C, ainsi que chez les adolescents et les jeunes adultes en rappel de vaccination contre le sérogroupe C ou en vaccination contre les sérogroupe A, C, W et Y (162). Le rattrapage pour cette vaccination peut être établi sans délai, chez toutes les personnes de 5 mois à 24 ans révolus (45). En France deux vaccins protègent contre les sérogroupe A, C, Y, W, nommés vaccins tétravalents ACYW135, Nimenrix® et Menveo® qui sont constitués à partir des antigènes capsulaires (polyosides) des sérogroupe A, C, Y et W (45). Ils sont utilisables respectivement à partir de 6 semaines de vie, et de 2 ans (45,163–166). Leurs posologies et mode d'administration, selon les recommandations du calendrier vaccinal, sont décrits dans l'Annexe 4 et 5 (150) et le Tableau 12 :

Tableau 12 : posologies et mode d'administration des vaccins Nimenrix® et Menveo®.

Source : Vidal et Base publique du médicament (163–166).

	Nimenrix®	Menveo®
Primovaccination	<p>La posologie est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 doses de 0,5 mL, administrées à 2 mois pour les nourrissons âgés de 6 semaines à ≤ 6 mois ; - Dose unique de 0,5 mL pour les nourrissons ≥ 6 mois, enfants, adolescents et adultes. 	<p>La posologie est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dose de 0,5 mL administrée 1 mois avant tout risque d'exposition aux sérogroupe A, C, W-135 et Y chez les enfants ≥ 2 ans, les adolescents et les adultes ; - Les données concernant la vaccination des personnes âgées de 56 à 65 ans, est faible et encore plus rare chez les ≥ 65 ans.
Doses de rappel (Après la vaccination, les anticorps demeurent présents pendant 10 ans pour Nimenrix® et 5 ans pour Menveo®)	<p>Chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 1 an, une dose de rappel est administrée à l'âge de 12 mois au moins 2 mois après la primovaccination. Chez les enfants > 1 an, les adolescents et les adultes une dose de rappel peut être administrée si la primovaccination a été réalisée avec ce vaccin ou un autre vaccin méningococcique polysidique conjugué ou non conjugué.</p>	<p>Chez les enfants ≤ 2 ans, la sécurité du vaccin n'a pas été établie.</p> <p>Pour les personnes âgées de ≥ 2 ans et ayant reçu une primovaccination par ce vaccin, un autre vaccin méningococcique conjugué ou un vaccin polysaccharidique méningococcique non conjugué, une dose de rappel peut être administrée compte tenu des recommandations nationales.</p>
Mode d'administration :	<p>Injection intramusculaire seulement.</p> <p>Les sites d'administrations sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Partie antéro-latérale de la cuisse, chez les nourrissons ; - Partie antéro-latérale de la cuisse ou muscle deltoïde, chez les sujets ≥ 1 an. 	<p>Injection intramusculaire uniquement (muscle deltoïde).</p> <p>Les sites d'injections doivent varier si plusieurs vaccins sont administrés en même temps.</p> <p>L'injection doit être repoussée si le patient présente un état fébrile aigu sévère.</p>
Mécanisme d'action :	<p>Médiée par le complément, l'activité bactéricide des anticorps anti-capsulaires agit contre les polyosides capsulaires de <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W135 et Y.</p>	

Les recommandations de vaccination sont résumées dans le Tableau 13. Ce dernier indique le vaccin à utiliser, en fonction de l'âge et/ou la situation du patient.

Tableau 13 : vaccins recommandés, en fonction de l'âge et des circonstances

Source : Ministère de la Santé, Santé publique France (152).

Population	Vaccin recommandé	Circonstance
Nourrissons âgés de 2 à 12 mois	Vaccin méningococcique C conjugué	Epidémie due au méningocoque de séro groupe C. Tout nourrisson né depuis le 1 ^{er} janvier 2018.
Nourrissons de 6 semaines et plus	Vaccin polysidique conjugué A, C, Y, W135	
Adultes, adolescents, enfants de plus de 6 semaines	Vaccin ACYW135 conjugué	Séjour dans une zone très touchée, afin d'y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès de populations réfugiées.
	Vaccin ACYW135 (attestée par un certificat international de vaccination, qui est d'une durée limitée en fonction du vaccin utilisé)	Obtention d'un visa, afin d'effectuer un pèlerinage, en Arabie Saoudite.

E- Autres recommandations :

La vaccination contre les sérogroupes A, C, W et Y est aussi recommandée aux personnes suivantes (150) :

- personnes à haut risque comme ceux atteints de déficits terminaux du complément ou de déficit en properdine ;
- personnes recevant un traitement anti-complément ou d'asplénie ;
- personnes atteintes du VIH ;
- recrues militaires.

De plus, la vaccination quadrivalente contre le méningocoque est une condition d'entrée pour les pèlerins du Hajj, en Arabie saoudite.

VII.1.2. Prophylaxie à l'égard de *Streptococcus pneumoniae*

La prophylaxie des infections à pneumocoque repose sur des mesures préventives d'hygiène. Cependant, ces dernières sont illusoire à cause de la haute fréquence du portage de la bactérie sur les muqueuses des voies aériennes supérieures des sujets sains.

Les survivants d'une méningite ont un risque de 5% de récurrence du pneumocoque (43,62).

VII.1.2.1. Antibio prophylaxie

L'antibio prophylaxie concernant *Streptococcus pneumoniae* est recommandée chez les enfants de moins de 5 ans atteints d'une asplénie fonctionnelle ou anatomique (67).

L'antibiothérapie de prévention à administrer est de 125 mg de pénicilline par voie orale, deux fois par jour (67).

Après une splénectomie, une dose de pénicilline de 250 mg par voie orale 2 fois par jour pendant au moins 1 an est également recommandée aux enfants plus âgés ou aux adolescents (67).

Cependant, la durée de la chimioprophylaxie ne s'appuie, actuellement, que sur des expériences et l'observation de certains cas. La prévention chez les patients aspléniques à haut risque reste étudiée par des experts (67).

VII.1.2.2. Vaccination

La mesure la plus efficace pour limiter la transmission du germe est la vaccination. Selon le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022 du Ministère de la Santé (150), elle est recommandée aux personnes de plus de deux ans suivantes : «

- Patients immunodéprimés (patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés) ;
 - Atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
 - Infectés par le VIH ;
 - Patients présentant une tumeur solide ou une hémopathie maligne ;
 - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
 - Greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
 - Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
 - Atteints de syndrome néphrotique ;
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs).
- Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'Infection Invasive à Pneumocoque (IIP) :
 - Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
 - Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
 - Asthme sévère sous traitement continu ;
 - Insuffisance rénale ;

- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;
- Diabète non équilibré par le simple régime ;
- Patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire. »

Elle est également recommandée pour les adolescents ou les patients atteints de drépanocytose homozygote, de splénectomie, ayant des implants, des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque ou étant traités par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne (62).

Chez ces personnes, l'immunogénicité des vaccins peut être amoindrie, il est donc recommandé de suivre un schéma spécifique de vaccination. Les schémas de vaccination en fonction de l'âge et du risque sont indiqués dans le calendrier vaccinal (Annexe 4 et 6).

La vaccination contre le pneumocoque a permis de réduire les taux de méningites chez les enfants et les adultes. Mais une augmentation des méningites causées par des sérotypes non inclus dans les vaccins est notable (35).

Dès le 1er janvier 2018, la vaccination contre le pneumocoque a été rendue obligatoire pour tous les nourrissons nés après cette date, dès l'âge de 2 mois. Elle est obligatoire pour l'entrée ou le maintien des enfants en collectivité (7).

Un des vaccins contre le pneumocoque est le Prevenar 13[®]. D'après le Vidal (148), ce vaccin est composé de fragments de pneumocoques et ne comporte aucun germe vivant. Il est constitué de 7 polysides capsulaires pneumococciques (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F déjà présents dans le vaccin originel Prevenar) et 6 polysides supplémentaires (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Ces 13 polysides, capables d'induire une réponse immunitaire, sont conjugués à une protéine vectrice issue de *Corynebacterium diphtheriae* (CRM197).

L'indication du vaccin est l'immunisation active préventive des otites, pneumonies, méningites et autres infections aux pneumocoques, chez les enfants âgés de 6 semaines à 17 ans. Ce vaccin est aussi utilisé chez les adultes et les personnes âgées, dans la prévention des infections invasives à pneumocoques telles que les sepsis et les méningites (148).

La primovaccination doit s'effectuer à 2, 4 et 11 mois (Annexe 6).

- Chez le nourrisson de 6 semaines à 6 mois il y a 2 choix de vaccination possibles :
 - 1 injection à l'âge de 2 mois et 4 mois, suivie d'un rappel entre 11 et 15 mois ;
 - 1 injection à l'âge de 2, 3 et 4 mois, suivie d'un rappel entre 11 et 15 mois.
- Chez les nourrissons de 7 à 11 mois qui ne sont pas encore vaccinés, la posologie recommandée est de :
 - 2 injections espacées d'au moins 1 mois avec un rappel un an après.
- Chez les nourrissons de 12 à 23 mois qui ne sont pas encore vaccinés, elle est de :
 - 2 injections espacées de 2 mois d'intervalle.
- Chez les enfants de 2 à 17 ans, qui ne sont pas vaccinés ainsi que chez les adultes de plus de 18 ans ou les personnes étant atteintes d'affections favorisant la survenue des infections invasives à pneumocoque, une injection unique est préconisée.
- Chez les personnes bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma posologique recommandé est de 4 doses de 0,5 mL chacune ou 3 doses lors de la primo-vaccination. La première dose est injectée au patient après un

délai de 3 à 6 mois après la GCSH. Les doses doivent être espacées d'un intervalle de temps d'un mois. La dernière dose ou la quatrième dose doit s'effectuer 6 mois après la troisième (148).

Il faut être vigilant à toute apparition de fièvre élevée ou de maladie aiguë ; il faut différer la vaccination dans ce cas.

L'utilisation de ce vaccin doit être évitée pendant la grossesse ou l'allaitement. En cas d'injection de plusieurs vaccins la même journée, les sites d'injections doivent être différents. En cas d'apparition de réaction fébrile après la vaccination, celle-ci doit être traitée avec du paracétamol (148).

Le deuxième vaccin recommandé dans la prophylaxie du pneumocoque est le Pneumovax[®] (vaccin pneumococcique 23-valent). Ce vaccin est recommandé pour la prévention des infections invasives chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. Il n'est pas conseillé chez l'enfant de moins de 2 ans chez lequel il n'entraîne pas de production d'anticorps et chez lequel l'innocuité n'a pas été démontrée. La vaccination ne permet pas non plus la prévention des Otite Moyenne Aiguë (OMA) ou des sinusites (167).

Le Pneumovax[®] peut être injecté si le patient a déjà reçu plusieurs doses de Prevenar 13[®] (167). La réponse immunitaire engendrée par le vaccin repose sur les antigènes pneumococciques polysidiques capsulaires purifiés contenue dans ce dernier. Ce sont des dérivés de 23 sérotypes du pneumocoque, qui engendrent environ 90 % des maladies invasives à la bactérie. On retrouve, dans ce médicament, les polysides des sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

Avec ce vaccin les posologies varient en fonction de l'âge et du statut vaccinal du patient. Pour une primo-vaccination, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans l'injection de 0,5 mL sera unique en IM ou sous-cutanée (167). Pour ceux ayant déjà reçu une première injection, la posologie de la dose suivante sera la même. Cette dernière ne peut pas s'établir dans un laps de temps dépassant les 3 ans après la première injection (risque accru d'effets indésirables). En effet, d'après le Vidal (167), chez des adultes âgés de 65 ans et plus, des réactions locales et des réactions systémiques sont apparues de manière plus importante, lorsque le rappel s'est effectué 3 à 5 ans après la première dose.

Le rappel de vaccination, chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, doit être envisagé (après 3 ans), s'ils présentent une maladie favorisant l'infection par un pneumocoque comme le syndrome néphrotique, la drépanocytose ou l'asplénie (167).

Une nouvelle vaccination peut aussi être envisagée chez les patients présentant un risque augmenté d'infection grave à la bactérie (aspléniques) ou chez qui le vaccin a été injecté il y a plus de cinq ans, ainsi qu'à ceux dont les titres d'anticorps pneumococciques décroissent rapidement. Les doses de rappel s'effectuent tous les 3 ans (167). Pour ceux présentant une splénectomie élective, l'injection doit s'effectuer 2 semaines avant toute prise de chimiothérapie ou de traitement immunosuppresseur. Elle ne doit pas être faite pendant une radiothérapie ou une chimiothérapie. Lors d'une affection néoplasique, elle pourra être donnée 3 mois après l'arrêt de ces thérapies car la réponse immunitaire vaccinale peut être faible. Le délai de vaccination sera allongé si le traitement est intensif ou durable (167). Néanmoins, d'après le Vidal (167), si le patient est immunodéprimé (atteinte par le VIH par exemple), la vaccination lui sera recommandée, dès que possible après confirmation du diagnostic.

Le vaccin peut être administré en même temps que l'Infanrix hexa[®]. L'administration des deux vaccins peut accroître les réactions fébriles, qui peuvent être limitées par du paracétamol (7,140,168).

VII.1.3. Prophylaxie à l'égard de *Haemophilus influenzae*

H. influenzae fait partie de la flore normale des muqueuses qui sont colonisées par des souches non capsulées (75).

VII.1.3.1. Antibioprophylaxie

Les enfants en contact avec un enfant contaminé, doivent avoir recours à une antibiothérapie qui ne passe pas la BHE, à la posologie prescrite. Le risque à utiliser un antibiotique qui passe la barrière méningée est de décapiter une méningite (43). En effet, si les antibiotiques sont donnés avant la ponction lombaire, l'analyse du LCS peut évoquer une fausse méningite virale, à cause de l'activité partielle du traitement débuté.

Aux États-Unis, la chimioprophylaxie contre les méningites à *Haemophilus* est utilisée *via* une prise orale de 200 mg de rifampicine à espacer de 12 heures, (maximum 600 mg par jour) ou de 20 mg/kg, pendant une durée de 4 jours (43,151,169). Le dosage pour les enfants < 1 mois est de 10 mg/kg/jour en IV ou par voie orale (151). Une désinfection locale des voies aériennes supérieures peut être ajoutée (Tableau 10).

Deux autres molécules pouvant être utilisées en prévention de *Haemophilus influenzae* sont la ceftriaxone et la ciprofloxacine (151).

Comme décrit dans la Tableau 10, le dosage pour ces deux molécules est de :

- Ceftriaxone :
 - une dose unique de 125 mg en IM, pour les moins de 15 ans ;
 - une dose unique de 250 mg en IM, pour les plus de 15 ans.
- Ciprofloxacine :
 - Une dose unique de 20 mg/kg par voie orale (maximum 500 mg).

VII.1.3.2. Vaccination

Les méningites sont provoquées majoritairement par les souches capsulées *d'Haemophilus influenzae* de type b. Grâce à la vaccination, (dans les pays ayant une couverture vaccinale adéquate) les méningites à type b et le portage de ce germe ont presque complètement été éliminées (75,151).

Dès la fin des années 1980, un vaccin contre cette bactérie a été proposé. Ce vaccin repose sur la capacité de protection des anticorps anti-capsulaires. Ce sont des anticorps protecteurs. Le vaccin est constitué de polyoside capsulaire, le phosphate de polyribosylribitol (PRP) purifié qui induit une réponse sérologique anti-PRP et une réponse immunitaire thymo-indépendante, comme dans le cas du Pneumovax®. La protection ne protégeait que les enfants de plus de 2 ans alors que les méningites surviennent majoritairement entre l'âge de 6 et 18 mois (75,151).

Le PRP est associé à une protéine dans un vaccin conjugué. La réponse immunitaire devient alors thymo-dépendante et le vaccin est efficace dès les premiers mois de vie. Ce médicament peut être administré chez le nourrisson dès 2 mois (75).

La prévention des méningites repose donc sur trois injections de PRP-T (T pour anatoxine tétanique) à 2, 4 et 11 mois, avec un rappel possible à 18 mois (Figure 66). Un rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 5 ans peut être réalisé pour les nourrissons n'ayant pas été vaccinés avant 12 mois (150).

Schéma vaccinal

Vaccin combiné contenant la valence Hib : une dose à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois.

Rattrapage pour les enfants non vaccinés :

- entre 6 et 12 mois : deux doses de vaccin monovalent à un mois d'intervalle (M0, M1) et un rappel 6 mois après la première dose soit trois doses au total ;
- au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans : une seule dose de vaccin monovalent.

Figure 66 : schéma vaccinal d'*Haemophilus influenzae*.

Source : calendrier des vaccinations et recommandation vaccinales 2022, du Ministère de la santé et de la prévention (150).

Les vaccins contre *Haemophilus influenzae b*, utilisés en France, sont conjugués aux anatoxines diphtérique et tétanique, qui permettent de rendre la réponse thymo-dépendante et qui confèrent en même temps une protection contre la diphtérie et le tétanos. Les vaccins contiennent aussi l'anatoxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine protégeant ainsi contre la coqueluche, et les virus de la poliomyélite inactivés type 1 (souche Mahoney), type 2 (souche MEF-1) et type 3 (souche Saukett) protégeant contre la poliomyélite (168).

Parmi ces vaccins on retrouve :

- Infanrix Quinta[®] ou le Pentavac[®] qui sont des Vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et les infections à *Haemophilus influenzae b*.
- Infanrix hexa[®], Hexyon[®] ou Vaxelis qui sont des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, et le Hib.

Infanrix hexa[®] par exemple est un vaccin anti-infectieux, administré chez l'enfant à partir de 2 mois, contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, sepsis, cellulites, arthrites, épiglottites...). Malheureusement, il ne prévient pas des infections dues aux autres types d'*Haemophilus*.

La primo-vaccination est de deux injections en IM (dans la face antéro-latérale de la cuisse), à l'âge de 2 mois puis deux autres à 4 mois et le rappel d'une seule à 11 mois. Les sites d'injection doivent être changés à chaque fois. Des précautions doivent être établies lorsque le patient présente des troubles de la coagulation ou une thrombocytopénie en raison du risque de saignement (149,150).

Après achat en pharmacie, le vaccin ne doit pas être congelé mais plutôt gardé à l'abri de la lumière dans son emballage originel. L'injection doit être réalisée immédiatement après reconstitution du vaccin (168). L'administration doit être repoussée si le patient présente une infection fébrile sévère aiguë.

L'infanrix hexa[®] est contre-indiqué si une encéphalopathie d'étiologie inconnue est survenue dans les 7 jours après une vaccination antérieure comportant de l'anatoxine pertussique. La vaccination contre la coqueluche devra être arrêtée mais celles contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) doivent être maintenues (168).

VII.1.4. Prophylaxie des méningites à *Listeria monocytogenes*

L. monocytogenes est ubiquiste (92). Elle est retrouvée sur la majorité des aliments qui sont contaminés par contact avec l'environnement. La mise sur le marché des aliments ne requiert pas l'absence de ce germe (84). Selon le règlement (CE) 2073/2005 relatif aux critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires (170), 100 bactéries sont tolérées par gramme d'aliment (100 ufc/g).

Dans les 2 mois qui suivent l'absorption d'un aliment dont la notion de contamination a été révélée, il faut rester vigilant à tout symptôme tel que des maux de tête associés à une fièvre isolée.

Les personnes à risque de contracter une listériose sont les femmes enceintes, les nouveau-nés, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées (170). Selon le ministère des solidarités et de la santé (171), il est nécessaire d'informer ces personnes :

A - des aliments les plus contaminés à éviter de consommer,

En premier lieu, les produits de charcuterie cuits ou crus consommés en l'état (notamment chez les femmes enceintes) :

- jambon cuit ou cru (bien cuire ces aliments ainsi que toute viande, poisson, charcuterie crue de type lardons) ;
- produits en gelée ;
- foie gras, pâté ;
- rillettes.

En deuxième lieu les produits de la mer et certains produits laitiers :

- poissons fumés ;
- tarama ;
- coquillages crus ;
- graines germées crues ;
- lait cru ;
- croûte des fromages ;
- fromages au lait cru, vendus râpés, à pâte molle à croûte fleurie ou lavée.

B - du respect des règles d'hygiène lors de la préparation et de la conservation des aliments (94). Ces règles doivent être respectées à la maison comme au restaurant ou lors d'invitation à un repas.

Les aliments doivent être préparés en respectant certaines règles précises :

1. Tous les aliments doivent être manipulés après s'être lavé les mains.
2. Les ustensiles de cuisine ainsi que le plan de travail ayant été en contact avec des aliments non cuits, doivent être nettoyés.
3. Les ustensiles de cuisine utilisés pour les aliments crus doivent être changés pour les aliments cuits.
4. Les légumes crus et les herbes aromatiques doivent être lavés avant consommation, ainsi que les mains après manipulation.
5. Il est préférable d'acheter des produits préemballés à ceux achetés à la coupe (ces derniers, même sous film plastique, doivent être consommés dans les moindres délais). Il convient de retirer toute croûte des fromages.

6. Les aliments consommés à chaud doivent être chauffés à une température interne supérieure à 70 degrés.

Il existe, également, des règles de conservation des aliments :

- les dates limites de consommation doivent être respectées ;
- les conditions de stockage, comme la température affichée sur les emballages, doivent être respectées ;
- il ne faut pas conserver trop d'aliments dans le réfrigérateur ; afin d'empêcher une contamination dans le temps ;
- si des aliments contaminés souillent l'une des surfaces du réfrigérateur, celle-ci doit être nettoyée à l'eau savonneuse par exemple, puis rincée avec de l'eau légèrement javellisée dans les moindres délais. Outre cela, le réfrigérateur doit régulièrement être nettoyé afin de limiter les contaminations ;
- les aliments déposés sur les étagères doivent toujours être emballés ;
- pour empêcher les contaminations croisées, les aliments crus tels que la viande doivent être conservés séparément de ceux cuits, consommés en l'état ou des légumes ;
- les restes alimentaires doivent être protégés par des films plastiques ou des boîtes hermétiques et conservés au réfrigérateur pendant une durée ≤ 3 jours. La conservation de ces denrées alimentaires ne peut excéder la date de limite de consommation mentionnée. Si ce sont des aliments à consommer chauds, ces derniers doivent être réchauffés à une température interne supérieure à 70°C (90,94).

La listériose étant une maladie à déclaration obligatoire, lors d'une épidémie d'infections invasives une enquête de la Direction de la Santé Publique (DSP) est effectuée (88). Une épidémie est établie si :

- les infirmières du Centre Local de Services communautaires (CLSC) sont averties d'une transmission active de la maladie (situation où plus d'une personne possède des symptômes). Ces signes d'alertes doivent être communiqués avec la DSP ;
- un lien épidémiologique de lieu ou de temps existe entre au moins 2 cas de contamination.

L'enquête établie par la DSP permet la prévention des contaminations en identifiant les contacts et en identifiant et surveillant les sources courantes d'infection qui sont majoritairement des denrées alimentaires communes (88).

Néanmoins, ces identifications sont difficiles puisque les périodes d'incubation de la maladie sont assez longues et qu'il est difficile pour les patients de se rappeler quels aliments ils ont consommé. Les mesures d'hygiène sont alors rappelées aux populations à risque et aux cas contact afin qu'ils apprennent à agir en cas de survenue de la maladie (88).

En France, un ensemble d'acteurs veillent à la prophylaxie des épidémies de *Listeria* (94). Ces derniers sont :

- Les Agences Régionales de Santé (ARS) ;
- Santé Publique France (SPF) ;
- Le Centre National de Référence des *Listeria* (CNRL) ;
- L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) ;

- La Direction Générale de la Santé (DGS) du Ministère chargé de la santé ;
- La Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) du Ministère de l'agriculture et de l'alimentation ;
- Et la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) du Ministère de l'Économie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics (MEFAC).

Dans le domaine alimentaire des contrôles officiels sont effectués par ces services afin de rechercher la bactérie. Cela permet le retrait ou le rappel des lots contaminés (94).

VII.1.4.1. Antibio prophylaxie

Il n'y a pas d'antibio prophylaxie recommandée pour les personnes immunocompétentes ayant consommé un aliment contaminé. En effet, les cas d'infection sont minimes par rapport aux taux d'exposition de la bactérie (171).

Néanmoins, si une listériose est suspectée chez une femme enceinte, à cause de signes cliniques comme une fièvre isolée, un traitement empirique est habituellement préconisé.

Ce traitement repose sur de l'amoxicilline à 100 ou 200 mg/kg jour, pendant 14 jours, tant que la femme présente un état pyrétique.

Ensuite 3 g/j d'amoxicilline pendant 14 à 21 jours est généralement donné au patient. Si la listériose est diagnostiquée par les hémocultures, 6 g/jour d'ampicilline, par voie veineuse, pendant 3 semaines peuvent être administré à la femme enceinte (43,85).

VII.1.4.2. Vaccination

Malgré l'efficacité des vaccins dans la prévention des maladies infectieuses, aucun vaccin efficace n'a été développé en prophylaxie de la listériose, chez les personnes présentant un risque de développer la maladie (nourrissons, femmes enceintes, personnes présentant une déficience immunologique).

Toutefois, des études se concentrent sur trois stratégies afin de créer un vaccin prophylactique contre la bactérie (172) :

1. créer des pathogènes vivants atténués ayant la capacité d'atteindre le cytosol et de stimuler les lymphocytes T ;
2. induire de fortes réponses immunitaires par l'utilisation de vecteurs sûrs, aux propriétés adjuvantes ;
3. stimuler des réponses immunitaires spécifiques par l'utilisation de vaccins sous-unitaires contenant des antigènes bactériens susceptibles (173–175).

Néanmoins, aucun vecteur ne peut être considéré sans danger pour les essais sur l'homme et l'usage de vaccins vivants peut engendrer de graves complications chez les immunodéprimés. Les vaccins sous-unitaires sont moins dangereux mais nécessitent des adjuvants puissants (pouvant engendrer des effets indésirables dans les tissus), afin de potentialiser leurs réponses immunitaires (172).

VII.1.5. Prophylaxie des méningites à *Streptococcus agalactiae*

Lorsqu'une femme enceinte est pyrétique, avec une fièvre dépassant les 38°C ou si une bactériurie et/ou un prélèvement vaginal se révèlent positifs à *S. agalactiae* pendant la période du per-partum, une antibioprofylaxie est recommandée afin de protéger le futur nouveau-né (112).

VII.1.5.1. Antibioprofylaxie

Le traitement des femmes porteuses de *Streptococcus agalactiae* a permis une diminution de 3/4 des contaminations néo-natales. Le dépistage du portage est systématiquement recommandé entre la 34^{ème} et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée (112).

Le portage vaginal de la bactérie se traite dans les cas suivants :

- la femme enceinte présente un ensemble de signes cliniques de vulvovaginite ;
- la femme enceinte présente des antécédents de pathologie périnatale à bactérie à haut risque infectieux ou de la fièvre ;
- des prélèvements prouvent un portage vaginal de *Streptococcus agalactiae* ;
- aucun prélèvement vaginal n'a encore été réalisé ou le résultat n'est pas disponible ;
- l'enfant présente un risque de naissance imminent :
 - rupture prématurée des membranes ;
 - déclenchement du travail ;
 - menace d'accouchement prématuré ;
 - suspicion de chorioamniotite.

L'antibioprofylaxie chez les femmes enceintes permet une diminution des chorioamniotites (infection des membranes ovulaires, pouvant être rompues prématurément, qui augmente le risque de décès périnatal), et la mortalité périnatale (112).

Si la femme enceinte présente une fièvre avant ou pendant le travail (parfois accompagné de contractilité utérine ou de tachycardie fœtale), laissant suspecter une chorioamniotite, 2g d'ampicilline en IV, toutes les 4 heures jusqu'à la naissance de l'enfant lui seront administrés (112).

Cependant, le bénéfice de l'antibioprofylaxie sur l'évolution de la grossesse, en cas de menace d'accouchement prématuré, est variable suivant les études. De nos jours, elle n'est pas recommandée sauf en cas d'endocervicite (176,177).

Dans le cas d'une rupture prématurée des membranes, l'antibioprofylaxie de première intention visant à prévenir d'une infection par *Escherichia coli* K1 ou *Streptococcus agalactiae*, reposera sur de l'ampicilline 2 g, par voie orale pendant 7 jours. Elle sera adaptée en fonction du germe mis en évidence secondairement (43,112).

L'antibioprofylaxie est également envisagée lorsque la femme gestante a déjà été infectée par la bactérie lors d'une grossesse précédente ou si une rupture des membranes a lieu pendant une durée ≥ 12 heures (112).

Si un prélèvement vaginal de dépistage n'a pas été effectué, des antibiotiques sont également donnés en prévention, dans les cas suivants :

- Si l'accouchement survient avant 37 semaines d'aménorrhée ;
- Si la température maternelle dépasse 38° C au cours du travail (177).

La pénicilline G ou l'amoxicilline (ou ampicilline) sont les antibiotiques donnés dans ces situations, à la femme enceinte, aux doses de :

- Pénicilline G : 5 millions d'UI, puis 2,5 millions d'UI en IV, toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement ;
- Amoxicilline 2 g puis 1 g toutes les 4 heures, en IV (112).

Si l'accouchement doit être effectué par césarienne, l'antibioprophylaxie sera de 2 g d'amoxicilline ou de 2 g d'amoxicilline/acide clavulanique ou de 2 g de céfazoline (au clampage du cordon), maximum 2 fois à 8 heures d'intervalle (123).

Les antibiotiques doivent être donnés le plus précocement possible pendant l'accouchement puisqu'ils sont efficaces après la deuxième injection (112).

Un antibiogramme est réalisé si la patiente présente des allergies à la pénicilline. En effet, les autres options sont l'érythromycine ou les céphalosporines même s'il existe un risque d'allergie croisée. De plus, la bactérie peut être résistante à certains antibiotiques comme les macrolides (112).

VII.1.5.2. Vaccination

Bien que la meilleure prévention contre ces infections soit la vaccination, il n'existe pas encore de vaccin contre *Streptococcus agalactiae*. L'Organisation Mondiale de la Santé déclare le 2 novembre 2021, que les chercheurs, les développeurs de vaccins ainsi que les bailleurs de fonds doivent accélérer le développement d'un vaccin efficace afin de l'administrer aux femmes enceintes pendant leurs examens de contrôles réguliers (178).

Dans ce rapport de l'OMS le Docteur Martina Lukong Baye, Coordinatrice du Programme national multisectoriel de lutte contre la mortalité maternelle, néonatale et infantile au ministère de la Santé publique du Cameroun, a affirmé : « Un nouveau vaccin maternel contre les streptocoques du groupe B permettrait de changer la donne en matière de réduction des décès maternels et néonataux dans les pays les plus touchés, notamment en Afrique subsaharienne, où la charge de ces décès est alarmante. Nous invitons instamment l'ensemble des parties prenantes à considérer cette question comme une priorité morale (178) ».

Conclusion

Les méningites bactériennes sont des pathologies inflammatoires des tissus entourant le système nerveux central, qui provoquent la mort de 8 à 15 % des patients, dans les 24 à 48 heures après l'apparition des symptômes (3,4,179). Néanmoins, 70 à 80 % des cas de méningites sont liés à un virus, mais elles sont souvent moins virulentes (179).

Les agents étiologiques responsables des méningites bactériennes sont divers et varient selon le groupe d'âge et la zone géographique. Les bactéries responsables des méningites chez le nourrisson de 0 à 3 mois sont principalement *Streptococcus pneumoniae* et *Escherichia coli K1* (2).

Neisseria meningitidis est la cause majoritaire des méningites chez les personnes âgées de 3 mois à 24 ans alors que *Streptococcus pneumoniae* l'est chez les plus de 24 ans, (4,7,9).

La symptomatologie clinique des méningites associe un syndrome méningé, caractérisé par la triade céphalées, vomissements et raideur méningée, à un syndrome infectieux caractérisé notamment par de la fièvre (7). Le syndrome méningé résulte d'une inflammation des enveloppes méningées (arachnoïde et pie-mère).

La ponction lombaire demeure l'examen-clé permettant d'affirmer le diagnostic de méningite. Elle doit être réalisée en urgence et dans des conditions d'asepsie stricte. Néanmoins, certains facteurs comme une anomalie de l'hémostase ou une thrombopénie, des signes cliniques d'engagement cérébral ou une instabilité hémodynamique la contre-indiquent (31,179).

A la ponction, l'aspect du LCS est noté (eau de roche, clair, trouble, hémorragique, xanthochromique). Ensuite les analyses cytologique (numération des globules rouges et blancs et formule leucocytaire), biochimique (protéino-rachie, glyco-rachie, chloruro-rachie) et microbiologique (recherche de germes au Gram) sont réalisées (179)

L'analyse microbiologique du LCS regroupe l'examen direct par la coloration de Gram et la mise en culture qui en découle. Un antibiogramme est systématiquement réalisé si les cultures s'avèrent positives. D'autres méthodes sont beaucoup plus utilisées de nos jours (7). Il s'agit de la PCR qui est d'emblée réalisée sur le prélèvement et qui permet de rechercher simultanément les principaux germes impliqués dans les méningites (7,179,180).

Neisseria meningitidis, ou méningocoque, est responsable de 90% des méningites bactériennes survenant entre 15 et 24 ans (42). La transmission s'effectue par voie aérienne de manière sporadique ou épidémique mais avec une recrudescence hivernale. La bactérie est responsable des méningites cérébrospinales. Le *purpura fulminans*, lorsqu'il est présent, est un signe de gravité puisque associé à 25% de décès chez les patients sous traitement (3). Une diminution de la méningococcie est notable depuis le développement des vaccins et l'utilisation chez près d'un quart de la population chaque année de l'azythromycine et de la ciprofloxacine qui suppriment le portage méningococcique. Néanmoins, le taux de mortalité reste identique (47).

Les méningites à *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque sont associées au pronostic le plus sombre. En effet, la bactérie est un pathogène respiratoire majeur commensal des voies aériennes supérieures de l'Homme et de nombreux mammifères. Si elle se propage au niveau du poumon ou du cerveau, la bactérie provoque une pneumopathie ou une méningite. Ces méningites sont mortelles dans 30 % des cas et chez les survivants, des séquelles graves peuvent apparaître (9,64).

Haemophilus influenzae est responsable de nombreuses infections aiguës, principalement des méningites chez l'enfant, et de surinfections chez les malades présentant des affections

respiratoires chroniques. Outre les méningites, la bactérie peut aussi être responsable d'épiglottite, de pneumonie, d'arthrite septique, de cellulite, d'ostéomyélite ou de bactériémie généralisée (74).

Listeria monocytogenes est une bactérie fréquemment rencontrée dans la nature, pouvant provoquer des infections graves chez l'Homme et l'animal. La listériose (maladie provoquée par la bactérie), est une infection grave, provenant majoritairement des aliments. Les conséquences peuvent être un sepsis ou une méningite, notamment chez les nouveau-nés. Des avortements, des accouchements prématurés ou des infections néonatales graves comme le « granulomatosis infantiseptica » associés à une méningite dans 2/3 des cas, peuvent également survenir en cas de listériose néonatale précoce (contamination *in utero*). La listériose néonatale tardive (contamination à l'accouchement) est rare (94).

Streptococcus agalactiae ou streptocoque du groupe B est responsable de sepsis, de pneumonies et de méningites potentiellement mortelles chez le nouveau-né. Les symptômes peuvent être différents en fonction du moment de la contamination. Si la contamination est précoce (5 premiers jours de vie), l'infection est systémique pouvant entraîner une pneumopathie, une bactériémie ou un choc septique. Si la contamination est tardive (7 jours à 3 mois de vie), une méningite purulente est possible (118). La transmission de la bactérie s'effectuant par la mère au moment de l'accouchement, des antibiotiques comme la pénicilline G ou l'amoxicilline lui sont prescrits en prévention (112).

Lors d'une suspicion de méningite, une antibiothérapie doit être instaurée en urgence et le plus rapidement possible. Cette dernière est dirigée par les résultats de l'analyse du LCS. Néanmoins, si ce dernier est trouble, les antibiotiques doivent être administrés avant les premiers résultats d'analyse (7).

L'antibiothérapie principale utilisée pour soigner la majorité des méningites demeure les céphalosporines de troisième génération par voie parentérale (céftriaxone, céfotaxime), mis à part le cas d'une listériose neuro-méningée. Les C3G sont également prescrites en cas d'extrême urgence. En cas d'indisponibilité des C3G, l'amoxicilline est prescrite. Chez les nourrissons de moins de 3 mois, de la gentamicine est ajoutée au traitement. En cas de listériose neuro-méningée, le traitement est une association d'amoxicilline et de gentamicine (7,23).

Il existe des moyens de prophylaxie contre les méningites bactériennes ; ils reposent majoritairement sur la vaccination.

Les vaccins polysaccharidiques contre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* présentent une innocuité totale, sont fabriqués en grande quantité et très rapidement puisqu'ils sont composés des sucres composant la capsule de ces pathogènes. Néanmoins, ils sont thymo-indépendants et ne permettent pas une stimulation de l'immunité cellulaire (35), à l'inverse des vaccins conjugués.

Nimenrix® et Menveo® sont deux vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques ACWY. La réponse immunitaire obtenue est dirigée contre les quatre sérogroupes de la bactérie. Ces vaccins engendrent une mémoire immunologique. Bexsero® est un vaccin dirigé contre 76% des souches de méningocoques du groupe B, mais la durée de la protection reste inconnue (35). La production de vaccins efficaces contre le séro groupe B demeure difficile. En France, les vaccins conjugués contre le méningocoque C sont obligatoires depuis le 1er janvier 2018. Ce sont le Menjugate® et le Neisvac® (140).

D'autres vaccins, dirigés contre le pneumocoque, comme le Prevenar 13®, sont également devenus obligatoires depuis le 1 janvier 2018 (7). Le Pneumovax®, composé des polysaccharides de 23 sérotypes des pneumocoques les plus rencontrés en pathologie humaine, est recommandé pour la prévention des infections invasives chez l'adulte et l'enfant à partir de

2 ans mais il ne permet pas une prévention adéquate contre les OMA et les sinusites (167). Le Prevenar 13[®] est un vaccin composé des polysaccharides conjugués de 13 pneumocoques sans aucun germe vivant (148).

Les vaccins contre *Haemophilus influenzae*, généralement regroupés dans une association dirigée contre plusieurs agents pathogènes différents (Infanrix hexa[®]...), reposent sur la capacité de protection des anticorps anti-capsulaires. Ils sont constitués de polyside capsulaire, le phosphate de polyribosylribitol purifié (PRP purifié) et induisent une réponse sérologique anti-PRP et la réponse immunitaire est thymo-indépendante (75).

Outre la prophylaxie par vaccin, d'autres méthodes de prévention existent pour certaines bactéries.

En effet, une antibioprophyllaxie d'urgence est instaurée chez les sujets ayant été en contact proche ou répété avec des patients présentant des méningites à méningocoque et dans un laps de temps de 10 jours précédant les symptômes. Cette antibioprophyllaxie est constituée de 600 mg de rifampicine ou 500 mg de ciprofloxacine et 250 mg de ceftriaxone, en cas d'allergie à la rifampicine. La vaccination est également recommandée pour les personnes vivant sous le même toit, les amis, ou les voisins de classe du patient (7,24,35).

Une chimioprophyllaxie existe également pour les méningites à *Haemophilus*. Comme pour *Neisseria meningitidis*, c'est la rifampicine qui est administrée avec un dosage maximum de 600 mg par jour ou de 10 mg/kg/jour pour les enfants de moins d'un mois (151). En cas d'allergie, les deux autres molécules pouvant être utilisées en prévention de *Haemophilus influenzae* sont, également, la ceftriaxone et la ciprofloxacine (151).

Concernant la listériose, il est recommandé de laver les légumes crus et les herbes aromatiques, avant consommation. Les aliments comme la viande, le poisson ou la charcuterie doivent être bien cuits. La croûte des fromages doit être retirée et les produits préemballés doivent être préférés aux produits achetés à la coupe (90,94).

Les méningites d'origine bactérienne peuvent être extrêmement graves. Elles représentent une urgence et peuvent rapidement entraîner des complications graves comme une déficience mentale ou la mort, si elles ne sont pas prises en charge dans un délai bref (1).

Références bibliographiques

1. Meningococcal meningitis [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
2. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2018;13(6):e0198772.
3. Méningites à méningocoques : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
4. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2018;13(6):e0198772.
5. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
6. Meriem Rachidi,1,& Fatima Azzahraa Moussair,1 Naima Daoudi,1 et Nabila Soraal. Méningite à *Haemophilus influenzae* de type non b chez un nourrisson: cause rare à pronostic réservé (Elsevier).
7. Collège des Enseignants de Neurologie. Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant.
8. Méningite [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/atlas-sante/pathologie/meningite>
9. Guy Leyral L. Bactériologie médicale.
10. Rogez S. Cours du Professeur Sylvie Rogez DFASP2 et DFASP3.
11. Cours de microbiologie generale.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://fsnv.univ-setif.dz/telecharger/Cours%20de%20microbiologie%20generale.pdf>
12. Galinier A. La répression catabolique ou comment les bactéries choisissent leurs sucres préférés. *médecine/sciences*. 1 juin 2018;34(6-7):531-9.
13. Glucides et lipides, des sources d'énergie pour l'organisme [Internet]. Planet-Vie. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/metabolisme-cellulaire/glucides-et-lipides-des-sources-d-energie>
14. Beta-Galactosidase - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/beta-galactosidase>
15. L'opéron lactose: présentation | RN' Bio [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/bio-mol_operon-lactose_operon2
16. Catalase test [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/catalase-test.html>
17. Oxydase. In: [Internet]. 2020 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Oxydase&oldid=175196934>
18. File: Cytoxydase.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Cytoxydase.jpg>

19. Recherche de l'oxydase. In: [Internet]. 2018 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Recherche_de_l%27oxydase&oldid=146855448
20. Différence entre hémolyse alpha et bêta / Science [Internet]. La différence entre des objets et des termes similaires. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://fr.sawakinome.com/articles/science/difference-between-alpha-and-beta-hemolysis.html>
21. L'OMS et ses partenaires appellent à agir de toute urgence contre la méningite [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-09-2021-who-and-partners-call-for-urgent-action-on-meningitis>
22. Contextes, agents étiologiques, données épidémiologiques des méningites [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/meningite>
23. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
24. Premier choix Prescrire. Purpura fulminans méningococcique. février 2020.
25. EM@3AM: Purpura [Internet]. emDOCs.net - Emergency Medicine Education. 2021 [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.emdocs.net/em3am-purpura/>
26. Purpura fulminans, HUG [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: http://www.medecinsdefamillegeneve.ch/images/pdf/fc20180322/fc20180322_PresentationSamii.pdf
27. Gaieski, D.F. et M.E. Mikkelsen. Gaieski, D.F. et M.E. Mikkelsen, « Evaluation of and initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock », UpToDate. Octobre 2018. oct 2018;UP to DATE.
28. Vaccin méningococcique B : utile en cas d'épidémie mais des effets indésirables à mieux cerner [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/49284/0/NewsDetails.aspx>
29. Méningites et méningo-encéphalites de l'adulte [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/meningites-et-meningo-encephalites-de-ladulte>
30. Produit [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: https://www.centre-medical-neurologique.fr/ponction_lombaire.html
31. Prévention et prise en charge des effets indésirables pouvant survenir après une ponction lombaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067854/fr/prevention-et-prise-en-charge-des-effets-indesirables-pouvant-survenir-apres-une-ponction-lombaire
32. Fiche Dispositif Médical [Internet]. [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: https://base.euro-pharmat.com/pub_dm/fiche-dispositif-medical.aspx?id=12334
33. Gauge (G) — acadpharm [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gauge_\(G\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gauge_(G))
34. Les aiguilles hypodermiques et leur code couleur [Internet]. PMD CONSEILS. 2017 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://pmd-conseils.com/aiguilles-hypodermiques-code-couleur/>
35. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. Intern Med J. 2018;48(11):1294-307.

36. Lustiner - Gélose Trypticase Soja + 5% de sang de mouton (TSS) - [43001] - Biomérieux® [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.lustiner.com/Articles/2293778/Gelose-Trypticase-Soja-5-de-sang-de-mouton-TSS-43001-Biomerieux-/search%5Bpos%5D=40&search%5Btags%5D=298>
37. Gélose chocolat enrichie - [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-chocolat-enrichie/>
38. Fiche-technique-API-NH.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2019/05/Fiche-technique-API-NH.pdf>
39. Fiche-technique-API-20E.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2019/02/Fiche-technique-API-20E.pdf>
40. Menet MC. Principes de la spectrométrie de masse. Rev Francoph Lab. 1 déc 2011;2011(437):41-53.
41. PCR Strategies - 1st Edition [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/pcr-strategies/innis/978-0-12-372182-2>
42. Denis F. Bactériologie médicale | Livre | 9782294746161.
43. Berche P, Gaillard JL, Simonet M. bactériologie. (Medecine-Science Flammation).
44. Anton Weichselbaum | Biography , Quotes , Books , WordCloud , Life History Timeline | Minds of Science [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://www.mindsofscience.com/scientist?name=Anton_Weichselbaum
45. INSTRUCTION N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/43909>
46. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. National Center for Biotechnology Information [Internet]. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: ncbi.nlm.nih.gov/
47. Dretler AW, Roupheal NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum Vaccines Immunother. 9 mai 2018;14(5):1146-60.
48. Infections invasives à méningocoque [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-meningocoques>
49. Rambacher KM, Moniri NH. The β 2-adrenergic receptor-ROS signaling axis: An overlooked component of β 2AR function? Biochem Pharmacol. 1 janv 2020;171:113690.
50. Kolappan S, Coureuil M, Yu X, Nassif X, Egelman EH, Craig L. Structure of the Neisseria meningitidis Type IV pilus. Nat Commun. 4 oct 2016;7(1):13015.
51. Souza I dos S, Ziveri J, Bouzinba-Segard H, Morand P, Bourdoulous S. Meningococcus, this famous unknown. C R Biol. 2021;344(2):127-43.
52. Virji M, Makepeace K, Ferguson DJ, Achtman M, Moxon ER. Meningococcal Opa and Opc proteins: their role in colonization and invasion of human epithelial and endothelial cells. Mol Microbiol. nov 1993;10(3):499-510.
53. Boan P, Metasan N, Tempone S, Harnett G, Speers DJ, Keil AD. Neisseria meningitidis porA, fetA and fHbp gene distribution in Western Australia 2000 to 2011. BMC Infect Dis. 12 déc 2014;14:686.

54. Bennett JS, Thompson EAL, Kriz P, Jolley KA, Maiden MCJ. A common gene pool for the Neisseria FetA antigen. *Int J Med Microbiol IJMM*. févr 2009;299(2):133-9.
55. Bambini S, De Chiara M, Muzzi A, Mora M, Lucidarme J, Brehony C, et al. Neisseria Adhesin A Variation and Revised Nomenclature Scheme. *Clin Vaccine Immunol CVI*. juill 2014;21(7):966-71.
56. PubChem. N-Acetyl-Neuraminic Acid [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439197>
57. CLASSIFICATION DES PRINCIPALES ESPECES DE «NEISSERIACEAE» RETROUVEES CHEZ L'HOMME [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionel/Neisseriades/neisseria.html>
58. Neisseria gonorrhoeae (gonococcus) Virulence Factors • Microbe Online [Internet]. Microbe Online. 2020 [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://microbeonline.com/virulence-factors-of-neisseria-gonorrhoeae/>
59. hcspa20140710_solirisactuairecosvaccantibiopro.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/hcspa20140710_solirisactuairecosvaccantibiopro.pdf
60. Meningites5a.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/Meningites5a.pdf?ua=1>
61. les tests biochimiques master2.BENSEGHIR Hassane.pdf [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/benseghir_hassane/files/partie_3_les_tests_biochimiques_master_2.pdf
62. Infections à pneumocoque [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
63. Les infections invasives à pneumocoque [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/maladies-infectieuses/infections-invasives-a-pneumocoques>
64. Serotyping of Streptococcus pneumoniae isolated from Tehran by Multiplex PCR: Are serotypes of clinical and carrier isolates identical? - PMC [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895558/>
65. History of DNA [Internet]. Sutori. 2018 [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sutori.com/en/story/history-of-dna--9pCapP2pEJMKb7sq88Lu2FpJ>
66. 1944: DNA is \"Transforming Principle\" [Internet]. Genome.gov. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/25520250/online-education-kit-1944-dna-is-transforming-principle>
67. Infections à pneumocoques - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-%C3%A0-pneumocoques>
68. Masson E. Infections à pneumocoques [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/905227/infections-a-pneumocoques>
69. Streptococcus pneumoniae fiche technique bactériologique centre toulousain pour le contrôle de qualité en biologie clinique (Edition 2018).pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022].

- Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Streptococcus%20pneumoniae%20\(Edition%202018\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Streptococcus%20pneumoniae%20(Edition%202018).pdf)
70. streptococcus pneumonie (pneumocoque) [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/pneumocoque>
 71. Streptocoques et ASLO [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <http://droguet-sebastien.e-monsite.com/pages/activites-technologiques-terminale-2014-2015/at20-elisa.html>
 72. Masson E. Apport diagnostique de la recherche des antigènes solubles bactériens [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/59626/apport-diagnostique-de-la-recherche-des-antigenes->
 73. Fiche technique Streptococcus pneumoniae (Edition 2018).pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Streptococcus%20pneumoniae%20\(Edition%202018\).pdf](https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Streptococcus%20pneumoniae%20(Edition%202018).pdf)
 74. Rachidi M, Moussair FA, Daoudi N, Soraa N. Méningite à Haemophilus influenzae de type non b chez un nourrisson: cause rare à pronostic réservé. Pan Afr Med J. 22 juin 2018;30:164.
 75. Pr H DABERNAT. HAEMOPHILUS Professeur H. DABERNAT (Faculté de Médecine Toulouse - Purpan). [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/haemo.html>
 76. Infections par Haemophilus - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-n%C3%A9gatifs/infections-par-haemophilus>
 77. who-surveillancevaccinepreventable-05-hib-french-r1.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-05-hib-french-r1.pdf?sfvrsn=67f673e4_10&download=true
 78. Lefebvre M, Melica G. Haemophilus influenzae. Rev Mal Respir Actual. nov 2020;12:A14-6.
 79. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Haemophilus influenzae (type b) [Internet]. 2011 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/haemophilus-influenzae.html>
 80. Infections à Haemophilus influenzae - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-n%C3%A9gatives/infections-%C3%A0-haemophilus-influenzae>
 81. Méningites à Haemophilus influenzae b [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-a-Haemophilus-influenzae-b>
 82. Falla TJ, Crook DW, Brophy LN, Maskell D, Kroll JS, Moxon ER. PCR for capsular typing of Haemophilus influenzae. J Clin Microbiol. oct 1994;32(10):2382-6.

83. *Listeria monocytogene* ANSES avril 2020 .pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0081Fi.pdf>
84. Rogalla D, Bomar PA. *Listeria Monocytogenes*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534838/>
85. BACTERIE_Listeria ECN items.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Listeria.pdf
86. LISTERIA MONOCYTOGENES [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/listeriam.html>
87. Fiche-internat-Listeria-monocytogenes-AEMIP-2015.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <http://aemip.fr/wp-content/uploads/2015/10/Fiche-internat-Listeria-monocytogenes-AEMIP-2015.pdf>
88. chap7-listeriose. publication gouvernemental.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/guide-garderie/chap7-listeriose.pdf>
89. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr>
90. Listériose [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>
91. Cossart P. Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes*. Proc Natl Acad Sci. 6 déc 2011;108(49):19484-91.
92. BACTERIE_Listeria ECN items.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Listeria.pdf
93. Infections à *Listeria monocytogenes* [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-578/infections-a-listeria-monocytogenes>
94. Listériose - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/listeriose>
95. Charlier-Woerther C, Lecuit M. [Listeriosis and pregnancy]. Presse Medicale Paris Fr 1983. juin 2014;43(6 Pt 1):676-82.
96. VIGILAB L. *Listeria sp.* et *L. monocytogenes* [Internet]. Laboratoire VIGILAB | Agroalimentaire, hydrologie. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vigilab.com/documentation/fiches-microbiologie/listeria-sp-et-l-monocytogenes>
97. *Escherichia coli* (*E. coli*) [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>
98. Stanford T, Shulman, Herbert C, Friedmann, Ronald H, Sims. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. 2007 [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/45/8/1025/344528?login=false>
99. Milch H, Nikolnikov S, Cziráková E. *Escherichia coli* Col V plasmids and their role in pathogenicity. Acta Microbiol Hung. 1984;31(2):117-25.

100. Non-Invasive Model of Neuropathogenic Escherichia coli Infection in the Neonatal Rat | Protocol (Translated to French) [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.jove.com/v/52018/non-invasive-model-neuropathogenic-escherichia-coli-infection?language=French>
101. Masson E. Facteurs de virulence associés à *E. coli* responsable de méningite néonatale [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [https://www40 % des méningites et des sepsis néonataux.em-consulte.com/article/166295/facteurs-de-virulence-associes-a-e-coli-responsabl](https://www40%desmeningitesetdessepsisneonataux.em-consulte.com/article/166295/facteurs-de-virulence-associes-a-e-coli-responsabl)
102. Pathogénèse - EcL (Le Laboratoire d'Escherichia coli) [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ecl-lab.ca/fr/ecoli/pathogenesis.asp>
103. Sepsis néonatal - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/sepsis-n%C3%A9onatal>
104. Biran D, Sura T, Otto A, Yair Y, Becher D, Ron EZ. Surviving Serum: the Escherichia coli iss Gene of Extraintestinal Pathogenic E. coli Is Required for the Synthesis of Group 4 Capsule. *Infect Immun*. 16 sept 2021;89(10):e0031621.
105. Méningite bactérienne néonatale - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/m%C3%A9ningite-bact%C3%A9rienne-n%C3%A9onatale>
106. SPF. E. coli producteurs de shigatoxines (STEC) : définitions, virulence et propriétés des souches entérohémorragiques (EHEC). Numéro thématique. Risques microbiologiques alimentaires dans les produits d'origine animale : surveillance et évaluation [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/syndrome-hemolytique-et-uremique/e.-coli-producteurs-de-shigatoxines-stec-definitions-virulence-et-proprietes-des-souches-enterohemorragiques-ehec-.numero-thematique.-risque>
107. Les *E. coli* pathogènes - EcL (Le Laboratoire d'Escherichia coli) [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ecl-lab.ca/fr/ecoli/index.asp>
108. Le_Luel-K-M-Janvier2018.pdf [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://espace.inrs.ca/id/eprint/7418/1/Le_Luel-K-M-Janvier2018.pdf
109. Moll A, Manning PA, Timmis KN. Plasmid-determined resistance to serum bactericidal activity: a major outer membrane protein, the traT gene product, is responsible for plasmid-specified serum resistance in Escherichia coli. *Infect Immun*. mai 1980;28(2):359-67.
110. Gonçalves GAL, Bower DM, Prazeres DMF, Monteiro GA, Prather KLJ. Rational engineering of Escherichia coli strains for plasmid biopharmaceutical manufacturing. *Biotechnol J*. févr 2012;7(2):251-61.
111. Comment l'intestin protège le cerveau contre les infections [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/34364-Comment-l-intestin-protège-cerveau-infections>
112. prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf

113. VIGILAB L. Escherichia coli [Internet]. Laboratoire VIGILAB | Agroalimentaire, hydrologie. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vigilab.com/documentation/fiches-microbiologie/escherichia-coli>
114. Nitrate réductase [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/nitrate-r%C3%A9ductase.html>
115. Api20e.jpg (2041×280) [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b2/Api20e.jpg>
116. Infection intestinale coproculture cas 7 [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/infection-intestinale-coproculture-cas-7/>
117. Le milieu de Kligler : principe, composition et lecture... [Internet]. ProBiologiste. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <http://probiologiste.blogspot.com/2018/11/le-milieu-de-kligler-principe.html>
118. Six A, Joubrel C, Tazi A, Poyart C. Infections materno-fœtales à Streptococcus agalactiae. Presse Médicale. 1 juin 2014;43(6, Part 1):706-14.
119. Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Tardieux I, Trieu-Cuot P, et al. Méningite néonatale à streptocoque du groupe B - Identification d'un facteur de virulence essentiel. médecine/sciences. 1 avr 2011;27(4):362-4.
120. Centre National de Référence des Streptocoques [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://cnr-strep.fr/>
121. Streptocoques A et B [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b>
122. Scénario physiopathologique de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B
Source :
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2011/04/medsci2011274p362/medsci2011274p362.html vu le 16 novembre 2021. In.
123. Streptococcus B ECN ITEM .pdf [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_StreptoB.pdf
124. BACTERIE_StreptoB.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_StreptoB.pdf
125. Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, et al. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. J Exp Med. 25 oct 2010;207(11):2313-22.
126. Zhang D, Ke X, Liu Z, Cao J, Su Y, Lu M, et al. Capsular polysaccharide of Streptococcus agalactiae is an essential virulence factor for infection in Nile tilapia (Oreochromis niloticus Linn.). J Fish Dis. 2019;42(2):293-302.
127. Six A, Joubrel C, Tazi A, Poyart C. [Maternal and perinatal infections to Streptococcus agalactiae]. Presse Medicale Paris Fr 1983. juin 2014;43(6 Pt 1):706-14.
128. Streptococcus agalactiae [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: http://www.vetbact.org/popup/image.php?imgtable=vetbact_images&imgid=141
129. Pascal Fraperie - Marielle Maye-Lasserre - microbiologiemedicale.fr [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/pascal-fraperie-marielle-maye-lasserre/>

130. Tazi A, Doloy A, Réglie-Poupet H, Hemet ME, Raymond J, Poyart C. Évaluation du nouveau milieu chromogène StrepB Select™ pour le dépistage anténatal des streptocoques du groupe B chez la femme enceinte. *Pathol Biol.* 1 mai 2009;57(3):225-8.
131. Portage vaginal et risque fœto-maternel - [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/portage-vaginal-et-risque-foeto-maternel/>
132. chromID Strepto B [Internet]. bioMérieux France. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/chromid-strepto-b>
133. Ferri's Best Test - 5th Edition [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/ferri-best-test/ferri/978-0-323-81289-4>
134. Méningite bactérienne chez le nourrisson de plus de 3 mois - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-infections-bact%C3%A9riennes-chez-le-nourrisson-et-enfant/m%C3%A9ningite-bact%C3%A9rienne-chez-le-nourrisson-de-plus-de-3-mois>
135. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 2021 [Internet]. 2021 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://publications.aap.org/aapbooks/book/645/Nelson-s-Pediatric-Antimicrobial-Therapy-2021>
136. Chloramphénicol - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/chloramph%C3%A9nicol>
137. Auburtin M, Timsit JF. Méningites à pneumocoque : actualités, perspectives. *Réanimation.* 1 mai 2001;10(3):291-301.
138. Le traitement d'une méningite bactérienne présumée chez les enfants canadiens de six semaines et plus. *Paediatr Child Health.* mars 2001;6(3):155-60.
139. 17ème Conférence de Consensus SPILF, 19 Novembre 2008RAFFI_DUVAL_MENINGITES-JNI09.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI09/COM/RAFFI_DUVAL_MENINGITES-JNI09.pdf
140. Recommandations Méningite aiguë de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-aigue-de-l-adulte-1842.html>
141. Usage de izilox HAS_iv_-_ct-8141.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/izilox_iv_-_ct-8141.pdf
142. Recommandations Méningite de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-de-l-enfant-1495.html>
143. Barreiro P, Candel FJ. The importance of (at least) a clinical typification of non-typeable *Haemophilus influenzae* infection. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 févr 2021;39(2):57-8.
144. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L, Rakotovao AL. Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables

d'infection urinaire au laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Befelatanana Antananarivo. Pan Afr Med J. 22 mars 2017;26:166.

145. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>

146. Antibiotiques chez les nouveau-nés - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/antibiotiques-chez-les-nouveau-n%C3%A9s>

147. Guillaume Sébire, MD1 et Claude Cyr, MD. Les bénéfices des glucocorticoïdes dans le traitement des méningites communautaires de l'enfant : Fin de la controverse.

148. PREVENAR 13 [Internet]. VIDAL. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/prevenar-13-44585.html>

149. INFANRIX HEXA pdre/susp p susp inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/infanrix-hexa-pdre-susp-p-susp-inj-en-seringue-preremplie-18590.html>

150. Le calendrier des vaccinations - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

151. Table: Prophylaxie recommandée des sujets contacts à haut risque* des enfants atteints de méningite à méningocoque ou à Haemophilus influenzae de type b [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/v23644926_fr

152. Méningites et septicémies à méningocoques [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>

153. Méningocoques B : la HAS recommande la vaccination des nourrissons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273097/fr/meningocoques-b-la-has-recommande-la-vaccination-des-nourrissons

154. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J, Gray SJ, Kaczmarski EB, Guiver M, et al. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, sequence type (ST), and genomic presence of IS1301 in group B meningococcal ST269 clonal complex isolates from England and Wales. J Clin Microbiol. nov 2009;47(11):3577-85.

155. Masignani V, Pizza M, Moxon E. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. Front Immunol. 16 avr 2019;10.

156. BEXSERO susp inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/bexsero-susp-inj-en-seringue-preremplie-125488.html>

157. ministère des solidarités et de la france. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf.

158. MENJUGATE 10 µg susp inj en seringue préremplie - VIDAL [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/menjugate-10-g-susp-inj-en-seringue-preremplie-157975.html>

159. NEISVAC susp inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neisvac-susp-inj-en-seringue-preremplie-63699.html>
160. Fiche info - NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polyosidique du groupe C (conjugué, adsorbé) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69261547>
161. Fiche info - MENJUGATE 10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin conjugué méningococcique groupe C - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63301248>
162. Clément P. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. 2021;132.
163. Fiche info - MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68046787>
164. MENVEO pdre/sol p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/menveo-pdre-sol-p-sol-inj-106306.html>
165. NIMENRIX pdre/solv p sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/nimenrix-pdre-solv-p-sol-inj-en-seringue-preremplie-118459.html>
166. Fiche info - NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69241562>
167. PNEUMOVAX sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pneumovax-sol-inj-en-seringue-preremplie-171691.html>
168. INFANRIXQUINTA pdre/susp p susp inj IM [Internet]. VIDAL. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/infanrixquinta-pdre-susp-p-susp-inj-im-18254.html>
169. Méningite à Haemophilus influenzae | HPCi [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/pathologies-et-microorganismes/m%C3%A9ningite-%C3%A0-haemophilus-influenzae-5>
170. Listeria | EFSA [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/listeria>
171. Listériose - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/listeriose>
172. Calderón-González R, Frande-Cabanes E, Bronchalo-Vicente L, Lecea-Cuello MJ, Pareja E, Bosch-Martínez A, et al. Cellular vaccines in listeriosis: role of the Listeria antigen GAPDH. *Front Cell Infect Microbiol.* 21 févr 2014;4:22.

173. Sashinami et al., 2003 ; Starks et al., 2004 ; Bruhn et al., 2007 ; Mohamed et al., 2012 ; Quispe-Tintaya et al., 2013. l'utilisation de vaccins sous-unitaires contenant des antigènes bactériens susceptibles de stimuler des réponses immunitaires spécifiques.
174. A. Course of primary infection in mice with the wild type Lm (EGD-e)... [Internet]. ResearchGate. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/A-Course-of-primary-infection-in-mice-with-the-wild-type-Lm-EGD-e-and-the-recombinant_fig1_224847840
175. Calderón-González R, Frande-Cabanes E, Bronchalo-Vicente L, Lecea-Cuello MJ, Pareja E, Bosch-Martínez A, et al. Cellular vaccines in listeriosis: role of the Listeria antigen GAPDH. *Front Cell Infect Microbiol.* 21 févr 2014;4:22.
176. prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf
177. label_has_argumentaire, société française de pédiatrie (Label HAS)_inbp.09.2017.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_argumentaire_inbp.09.2017.pdf
178. Un vaccin est nécessaire d'urgence pour prévenir les infections mortelles à streptocoques du groupe B [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-11-2021-urgent-need-for-vaccine-to-prevent-deadly-group-b-streptococcus>
179. Méningite : une inflammation des méninges parfois grave [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/meningite>
180. Diagnostic des méningites au laboratoire - [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-meningites-analyse-cephalo-rachidien-lcr/>

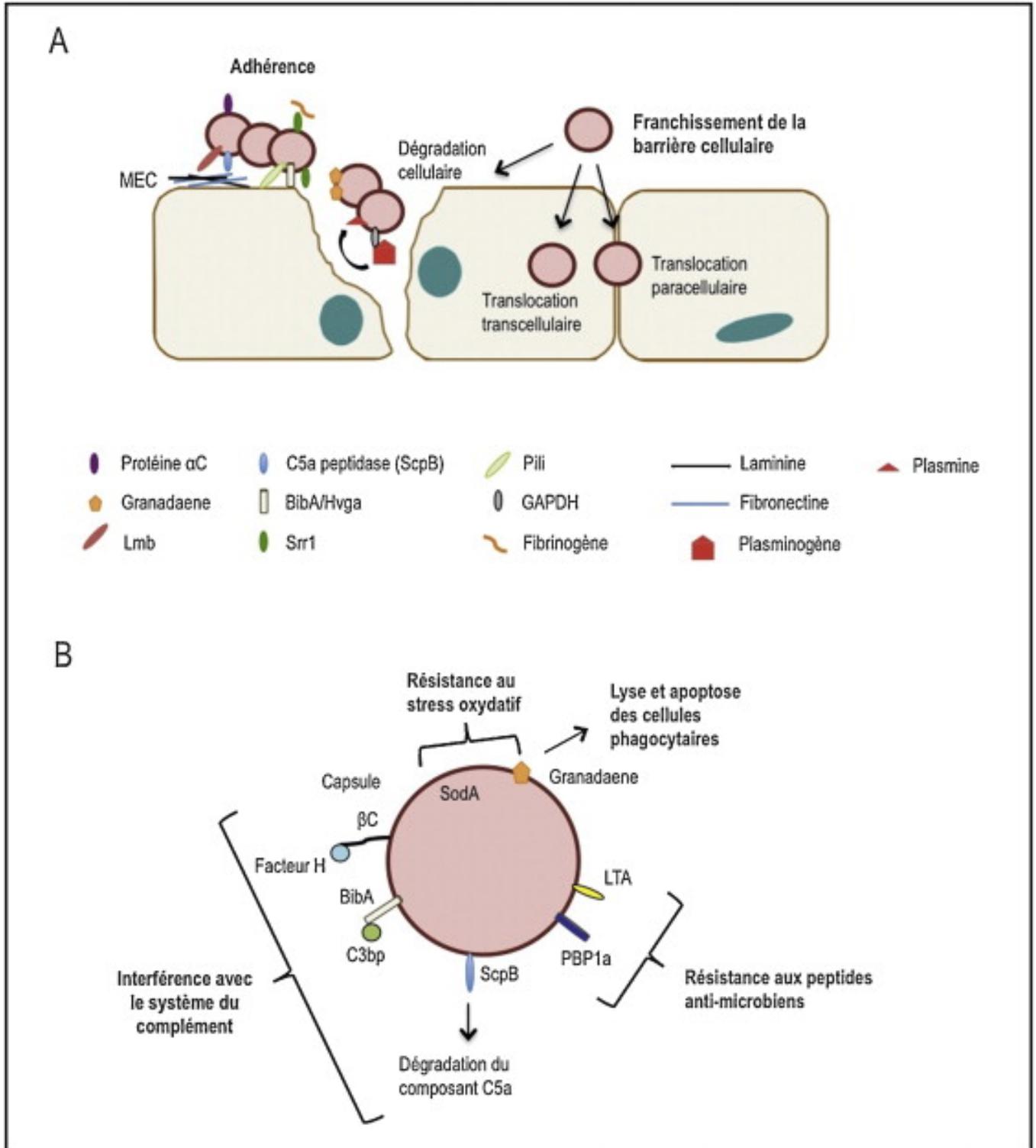
Annexe 1 : Méningite à méningocoque et à pneumocoque – source : ECN.PILLY 2020 La mise à jour automatique des citations est désactivée. Pour voir la bibliographie, cliquez sur Actualiser dans l'onglet Zotero..

TUE6-148-2 : Méningite à méningocoque	
Bactériologie	Diplocoque Gram négatif encapsulé Bactérie fragile. 5 sérogroupes principaux (A, B, C, Y, W). En France, le séro groupe B est impliqué dans 60 % des cas, le séro groupe C dans 30 % des cas. L'homme est le seul réservoir. Portage nasopharyngé asymptomatique temporaire chez 5-50 % de la population.
Terrain	Pas de terrain particulier en général. Souvent sujet jeune < 25 ans non immun. <ul style="list-style-type: none"> · Saison hivernale · Notion des cas groupés · Si terrain particulier : déficit en complément, asplénie · Absence de vaccination
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> · Début brutal · Syndrome méningé franc · Pas de signes de focalisation · Purpura
Examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> · LCS : méningite purulente. L'examen direct est positif dans 70 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable · Hémocultures
Antibiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> · C3G parentérale en probabiliste, relais par amoxicilline IV si la souche n'est pas de sensibilité diminuée. · Allergie aux céphalosporines : ciprofloxacine ou rifampicine · Durée 4 jours si évolution rapidement favorable, sinon 7 jours
Traitement préventif	<ul style="list-style-type: none"> · Précautions complémentaires type gouttelettes levées 24 heures après le début d'une antibiothérapie efficace · Antibio prophylaxie des sujets contacts · Vaccination de l'entourage · Déclaration obligatoire

TUE6-148-3 : Méningite à pneumocoque

Bactériologie	Cocci Gram positif encapsulé
Terrain	Rechercher facteurs de risque et porte d'entrée : <ul style="list-style-type: none">· Immunodépression : alcoolisme, asplénie, infection par le VIH, hypogammaglobulinémie· Absence de vaccination· Brèche ostéoméningée (antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, rhinorrhée claire chronique)· Infection ORL ou pulmonaire
Clinique	<ul style="list-style-type: none">· Début brutal, infection récente ou en cours des voies aériennes (otite, sinusite, pneumonie)· Syndrome méningé franc· Purpura possible, mais beaucoup plus rare que pour le méningocoque· Signes de localisation fréquents, coma, convulsions
Examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none">· Méningite purulente. Examen direct positif dans 90 % des cas.· Hémoscultures positives dans 70 % des cas.
Antibiothérapie	<ul style="list-style-type: none">· C3G· Allergie aux céphalosporines : (vancomycine + rifampicine) ou méropénème· Durée 10-14 jours (10 jours si évolution rapidement favorable et souche sensible)
Traitement préventif	<ul style="list-style-type: none">· Pas de précautions complémentaires d'hygiène ni d'antibioprophylaxie· Vaccination· Recherche et traitement de la porte d'entrée ORL ou pulmonaire

Annexe 2 : Résistance de *S. agalactiae* – source : Maternal ans perinatal infection to *Streptococcus agalactiae* Anne Six, Caroline Joubrel, Asmaa Tazi, Claire Poyart, (127).



Annexe 3 : Tableau d'identification API 20 E - source : Fiche d'identification API 20 E (39).

07/084J - X - 2011/005

api²⁰ E 1111

TABLEAU D'IDENTIFICATION / IDENTIFICATION TABLE / PROZENTABELLE / TABLA DE IDENTIFICACION / TABELLA DI IDENTIFICAZIONE / QUADRO DE IDENTIFICACÃO / ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ / IDENTIFIKATIONSTABEL / TABELA IDENTYFIKACYJNA

% de réactions positives après 18-24 / 48 h à 36°C ± 2°C / % of positive reactions after 18-24 / 48 hrs. at 36°C ± 2°C / % der positiven Reaktionen nach 18-24 / 48 h bei 36°C ± 2°C / % de las reacciones positivas después de 18-24 / 48 h a 36°C ± 2°C / % di reazioni positive dopo 18-24 / 48 ore a 36°C ± 2°C / % de reacções positivas após 18-24 / 48 h a 36°C ± 2°C / % θετικών αντιδράσεων μετά από 18-24 / 48 ώρες στους 36°C ± 2°C / % positiva reaktioner efter 18-24 / 48 timmar vid 36°C ± 2°C / % af positive reaktioner efter 18-24 / 48 timer ved 36°C ± 2°C / % pozytywnych reakcji po 18-24 / 48 godzinach w 36°C ± 2°C

API 20 E	ONFG	ADH	LDG	ODC	QIT	H2S	URE	TDA	IND	VP	GEI	GLU	MAN	INO	SOR	RHA	SAC	MEL	AMY	ARA	OX	NZ	MOB	MGC	GEO	OFIE
<i>Bacteriella agrisalis</i>	100	0	0	85	25	0	0	0	0	0	0	100	100	0	1	99	0	82	99	100	0	100	100	100	100	
<i>Citrobacter daviseae</i>	99	99	0	99	75	0	0	0	0	0	100	100	100	100	0	0	100	0	100	1	0	99	0	87	100	
<i>Citrobacter lapagei</i>	99	99	0	75	0	0	0	0	0	90	0	100	99	0	0	0	0	1	100	1	0	99	0	87	100	
<i>Citrobacter braakii</i>	50	45	0	99	75	81	1	0	4	0	0	100	100	100	100	100	100	91	99	99	0	100	0	95	100	
<i>Citrobacter freundii</i>	90	24	0	0	75	75	1	0	1	0	0	100	99	25	99	99	99	82	40	99	0	100	0	95	100	
<i>Citrobacter koseri</i>	99	75	0	100	97	0	1	0	99	0	0	100	100	25	99	99	1	1	98	99	0	100	0	95	100	
<i>Citrobacter koseri</i> / <i>formosus</i>	99	2	0	100	25	0	1	0	99	0	0	100	100	100	100	100	99	80	99	99	0	100	0	95	100	
<i>Citrobacter youngiae</i>	100	50	0	1	80	80	0	0	1	0	0	100	100	100	100	100	100	1	25	100	0	100	0	95	100	
<i>Edwardsiella ictalurae</i>	0	0	100	99	50	94	0	0	99	0	0	100	100	0	0	0	1	100	0	0	1	100	0	98	100	
<i>Edwardsiella ictalurae</i>	0	0	100	99	1	75	0	0	99	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	1	100	0	98	100	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	99	0	99	88	82	0	1	0	0	85	0	99	99	99	99	99	99	99	99	99	0	100	0	97	100	
<i>Enterobacter amnigenus</i> 1	99	25	0	99	40	0	0	0	0	75	0	100	100	0	1	100	99	99	99	99	0	100	0	92	100	
<i>Enterobacter amnigenus</i> 2	99	80	0	99	80	0	0	0	0	75	0	100	100	0	99	100	1	99	99	99	0	100	0	100	100	
<i>Enterobacter asburiae</i>	100	25	0	99	80	0	0	0	0	10	0	100	99	25	100	0	99	0	100	100	0	100	0	95	100	
<i>Enterobacter carnosogenus</i>	100	75	0	99	89	0	0	0	0	89	0	100	100	0	1	100	1	1	100	100	0	100	0	95	100	
<i>Enterobacter cloacae</i>	98	82	1	92	90	0	1	0	0	85	0	99	99	12	90	85	96	90	99	99	0	100	0	95	100	
<i>Enterobacter gergoviae</i>	99	0	32	100	75	0	99	0	90	0	0	100	99	23	1	100	99	100	99	100	0	100	0	90	100	
<i>Enterobacter intermedius</i>	99	0	0	99	1	0	0	0	0	2	0	100	97	0	88	99	40	100	99	99	0	100	0	92	100	
<i>Enterobacter sakazakii</i>	100	95	0	91	84	0	1	0	25	91	10	100	100	75	8	99	99	99	99	99	0	100	0	95	100	
<i>Escherichia coli</i> 1	90	1	74	70	0	1	3	0	89	0	0	99	98	1	81	82	36	75	3	99	0	100	0	95	100	
<i>Escherichia coli</i> 2	28	1	45	20	0	1	1	0	50	0	0	99	90	1	42	30	3	1	70	0	0	100	0	5	100	
<i>Escherichia ferusonii</i>	96	1	99	100	1	0	0	0	99	0	0	100	100	1	0	87	0	1	99	99	0	100	0	93	100	
<i>Escherichia hermannii</i>	100	0	1	100	1	0	0	0	99	0	0	100	100	0	0	99	25	0	99	99	0	100	0	99	100	
<i>Escherichia vulnificans</i>	100	30	50	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	0	1	95	7	85	95	99	0	100	0	100	100	
<i>Erwinella americana</i>	98	0	0	0	75	0	0	0	0	95	1	99	99	0	0	1	0	1	50	1	0	100	0	60	100	
<i>Halobacterium salinarum</i>	75	0	99	98	50	0	10	0	0	50	0	99	98	0	1	99	0	0	25	99	0	100	0	85	100	
<i>Halobacterium salinarum</i>	50	0	99	99	1	0	1	0	0	0	0	99	98	0	1	99	0	0	25	99	0	100	0	85	100	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	99	0	80	0	89	0	78	0	99	80	0	100	99	100	99	100	99	100	100	100	0	100	0	100	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>ozaenae</i>	94	18	25	1	18	0	1	0	0	1	0	99	96	57	66	58	20	80	97	85	0	100	0	100	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>pneumoniae</i>	99	0	73	0	86	0	75	0	0	90	0	100	99	99	99	99	99	99	99	99	0	100	0	100	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>rhinoscleromatis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	99	99	99	99	99	99	99	99	0	100	0	100	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>rhinoscleromatis</i>	95	0	25	99	60	0	0	0	80	0	0	100	99	0	25	93	89	99	99	99	0	100	0	100	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>rhinoscleromatis</i>	99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	99	0	2	100	66	99	99	100	0	100	0	100	100	
<i>Leifsonia albertensis</i>	97	0	0	0	40	0	0	0	15	1	0	100	1	0	0	0	100	99	0	0	0	100	0	90	100	
<i>Morganella morganii</i>	1	0	10	88	1	1	99	93	99	0	0	99	0	0	0	0	1	0	0	0	0	100	0	95	100	
<i>Morganella morganii</i>	85	1	0	0	13	0	1	0	1	9	1	100	99	1	26	1	98	26	59	61	0	100	0	85	100	
<i>Parvobacterium</i> sp. 1	99	1	0	0	99	0	1	0	53	62	4	100	99	36	82	90	98	81	99	99	0	100	0	85	100	
<i>Parvobacterium</i> sp. 2	99	1	0	0	21	0	0	1	0	86	15	100	99	34	1	97	93	23	65	97	0	100	0	85	100	
<i>Parvobacterium</i> sp. 3	86	1	0	0	29	0	1	0	59	1	1	99	100	10	32	99	72	89	99	99	0	100	0	85	100	
<i>Parvobacterium</i> sp. 4	1	0	0	99	50	75	99	98	1	1	82	98	0	0	0	0	1	0	0	0	0	100	0	93	100	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	0	20	100	99	0	50	99	0	0	0	0	0	100	0	1	0	0	100	0	95	100	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	0	12	83	99	92	0	74	99	1	1	0	1	89	0	66	1	0	100	0	85	100	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	0	80	0	0	100	99	0	99	1	1	0	1	89	0	66	1	0	100	0	94	100	
<i>Providencia alcaliflavida</i> / <i>Providencia stuartii</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	1	1	0	1	0	0	1	0	0	100	0	96	100	
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1	0	0	74	0	99	99	90	0	0	98	82	78	1	50	25	0	40	1	0	100	0	94	100	
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	0	0	85	0	30	98	95	0	0	98	3	80	0	15	0	0	0	0	0	100	0	85	100	
<i>Providencia stuartii</i>	100	0	0	0	50	0	0	1	0	99	0	100	0	98	99	100	97	100	98	0	0	100	0	6	100	
<i>Requilella ornitholytica</i>	100	0	99	99	99	0	85	0	100	65	0	100	100	99	100	100	100	100	100	0	0	100	0	100	100	
<i>Requilella tartagana</i>	100	0	99	6	52	0	0	0	0	75	0	99	99	99	99	99	100	100	100	0	0	100	0	100	100	
<i>Salmonella choleraesuis</i> ssp. <i>anzanave</i>	98	75	97	98	75	99	0	0	1	0	0	100	99	0	99	99	1	78	0	99	0	100	0	99	100	
<i>Salmonella choleraesuis</i> ssp. <i>choleraesuis</i>	0	15	99	99	6	64	0	0	0	0	0	100	99	0	98	99	0	20	0	0	0	100	0	95	100	
<i>Salmonella ser. Gallinarum</i>	0	1	100	1	0	25	0	0	0	0	0	100	100	0	0	1	0	0	0	0	0	100	0	100	100	

TABLEAU DE LECTURE / READING TABLE / ABLESETABELLE / TABLA DE LECTURA /
TABELLA DI LETTURA / QUADRO DE LEITURA / ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΑΓΝΩΣΗΣ /
AVLÄSNINGSTABELL / AFLÆSNINGSTABEL / TABELA ODCZYTÓW

TESTS / TEST / TESTES / ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ / TESTER	COMPOSANTS ACTIFS / ACTIVE INGREDIENTS / AKTIVE BESTANDTEILE / COMPONENTES ACTIVOS / SUBSTRATI / COMPONENTES ACTIVOS / ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΥΣΤΑΤΙΚΑ / AKTIVA INGREDIENTER / AKTIVE INHOLDSTOFFER / AKTYWNE SKŁADNIKI	QTE / QTY / MENGE / CANTIDAD / Q.TA' / QTD / ΠΟΣ. / MÅNGD / MÆNGDE / STEŽENIE / (mg/cup. / mg/vert. / mg/cup / mg/kup. / mg/brënd / mg/probóvka)	REACTIONS-ENZYMES / REAKTIONE-ENZYMEN / REACCIONES-ENZIMAS / REAZIONI-ENZIMI / REACÇÕES-ENZIMAS / ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ-ΕΝΖΥΜΑ / REAKTIONER-ENZYMER / REAKTIONER/ENZYMER / REAKCJE/ENZYMŲ	RESULTATS / RESULTS / ERGEBNISSE / RESULTADOS / RISULTATI / RESULTADOS / ΑΝΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / RESULTAT / RESULTATER / WYNIKI	
				NEGATIF / NEGATIVE / NEGATIV / NEGATIVO / ΑΠΗΗΤΙΚΟ / NEGATIVT / NEGATYWNY	POSITIF / POSITIVE / POSITIV / POSITIVO / ΘΕΤΙΚΟ / POSITIVT / POZYTYWNY
ONPG	2-nitrophenyl-βD-galactopyranoside / 2-nitrophenyl-βD-galactopyranoside / 2-Nitrophenyl-βD-Galactopyranosid / 2-nitro-fenil-βD-galactopiranosida / 2-nitrofenil-βD-galattopiranoside / 2-nitrofenil-βD-galactopiranosida / 2-nitroφενυλ-βD-γαλακτοπιρανοσίδη / 2-nitrofenyl-βD-galaktopyranosid / 2-nitrofenylo-βD-galaktopiranozyd	0,223	β-galactosidase (Ortho NitroPhényl-βD-Galactopyranosidase) / β-Galaktosidase (Ortho-Nitrophenyl-βD-Galaktopyranosidase) / β-galactosidasa (orto-nitrofenil-βD-galactopiranosidasa) / β-galattosidasi (Orto-NitroFenil-βD-Galattopiranoside) / β-galactosidase (Orto Nitrofenil-βD-Galactopiranosidase) / β-γαλακτοσιδάση (Ορθο ΝιτροΦενυλ-βD-Γαλακτοπιρανοσιδάση) / β-galaktosidas (orto-nitrofenyl-βD-galaktopyranosidas) / β-galaktosidase (Ortho-NitroFenyl-βD-Galaktopyranosidase) / β-galaktosydzaza (orto nitrofenylo-βD-galaktopiranozyd)	Incolore / colorless / farblos / incoloro / incolor / άχρωμο / färglös / farvelos / bezbarwny	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty (1)
ADH	L-arginine / L-Arginin / L-arginina / L-αργινίνη	1,9	Arginine DiHydrolase / Arginin DiHydrolase / Arginina-dihidrolasa / Arginina Deidrolasi / Arginina DiHidrolase / Διυδρολάση της Αργινίνης / Arginin dihydrolas / Arginin DiHydrolase / dihydrolaza argininy	Jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	rouge - orangé / red - orange / rot - orange / rojo - anaranjado / rosso - arancio / vermelho - alaranjado / ερυθρό - πορτοκαλί / ród - orange / ród - orange / czerwony - pomarańczowy (2)
LDC	L-lysine / L-Lysin / L-lisina / L-λυσίνη / L-lizyna	1,9	Lysine DéCarboxylase / Lysine Decarboxilase / Lysin DeCarboxylase / Lisina Decarboxilasa / Lisina DeCarbossilasi / Lisina DesCarboxilase / Δεκαρβοξυλάση της Λυσίνης / Lysinidekarboxylas / dekarboxylaza lizyny	Jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	rouge - orangé / red - orange / rot - orange / rojo - anaranjado / rosso - arancio / vermelho - alaranjado / ερυθρό - πορτοκαλί / ród - orange / ród - orange / czerwony - pomarańczowy (2)
ODC	L-ornithine / L-Ornithin / L-ornitina / L-ορνιθίνη / L-ornitin / L-ornityna	1,9	Ornithine DéCarboxylase / Ornithine Decarboxilase / Ornithin DeCarboxylase / Ornitina Decarboxilasa / Ornitina DeCcarbossilasi / Ornitina DesCarboxilase / Δεκαρβοξυλάση της Ορνιθίνης / Ornithin-dekarboxylas / Ornithin DeCarboxylase / dekarboxylaza ornityny	Jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	rouge - orangé / red - orange / rot - orange / rojo - anaranjado / rosso - arancio / vermelho - alaranjado / ερυθρό - πορτοκαλί / ród - orange / ród - orange / czerwony - pomarańczowy (2)
[CIT]	trisodium citrate / Trinatriumcitrat / citrato trisódico / citrato trisódico / Citrato de sódio / κίτρινο τρινάτριο / trinatriumcitrat / cytrynian trisodowy	0,756	utilisation du CITrate / CITrate utilization / CITratverwertung / utilización del CITrato / utlizzazione del CITrato / Utilização do CITrato / Χρήση κίτριου / CITratanvändning / CITratudnyttelse / wykorzystanie cytrynianu	vert pâle - jaune / pale green - yellow / hellgrün - gelb / verde pálido-amarillo / verde chiaro - giallo / verde pálido - amarelo / ανοιχτό πράσινο - κίτρινο / ljusgrön - gul / lysegrøn - gul / jasno szary - żółty	bleu-vert - bleu / blue-green - blue / blau-grün - blau / azul-verde - azul / blu-verde - blu / azul-esverdeado - azul / κυανοπράσινο - κυανό / blågrön - blå / blågrøn - blå / niebiesko-zielony - niebieski (3)
H ₂ S	sodium thiosulfate / Natriumthiosulfat / tiosulfato sódico / tiosulfato de sodio / Tiosulfato de sódio / θειοθειικό νάτριο / natriumthiosulfat / tiosiarzacz sodowy	0,075	production d'H ₂ S / H ₂ S production / H ₂ S-Bildung / producción de H ₂ S / produzione di H ₂ S / Produção de H ₂ S / παραγωγή H ₂ S / H ₂ S-bildning / H ₂ S produktion / wytwarzanie H ₂ S	incolore - grisâtre / colorless - greyish / farblos - gräulich / incoloro - grisáceo / incolore - grigiastro / incolor - acinzentato / άχρωμο - γκριζωπό / färglös - gråaktigt / farvelos - grålig / bezbarwny - szarawy	dépot noir - fin liseré / black deposit - thin line / schwarzer Niederschlag / depósito negro - fin liserado / deposito nero - orlo sottile / depósito negro - orla fina / μαύρο υπόλειμμα - λεπτή γραμμή / svart avlagring - tunn linje / sort aflejring - tynd strib / czarny osad - rozplynięta linia
URE	Urée / urea / Hamstoff / Ureia / ουρία / urinämne / mocznik	0,76	UREase / UREasa / UREasi / ουρεάση / UREas / ureaza	Jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	rouge - orangé / red-orange / rot - orange / rojo - anaranjado / rosso - arancio / vermelho - alaranjado / ερυθρό - πορτοκαλί / ród - orange / ród - orange / czerwony - pomarańczowy (2)
TDA	L-tryptophane / L-Tryptophan / L-triptófano / L-triptofano / L-τρυπτοφάνη / L-tryptofan	0,38	Tryptophane DésAminase / Tryptophane DeAminase / Tryptophan DesAminase / Triptofano DesAminasa / Triptofano DeAminasi / Triptofano DesAminase / Δεαμινάση της Τρυπτοφάνης / Tryptofan-deaminas / Tryptofan DeAminase / dezaminaza tryptofanu	Jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	marron-rougeâtre / reddish brown / rotbraun / marrón-rojizo / marrone-rossastro / castanho - avermelhado / κοκκινωπό καφέ / ródbrun / ródbrun / czerwono-brazowy
IND	L-tryptophane / L-Tryptophan / L-triptófano / L-triptofano / L-τρυπτοφάνη / L-tryptofan	0,19	production d'INDole / INDole production / INDol-Bildung / producción de INDole / produzione di INDolo / Produção de INDol / Παραγωγή ινδόλης / INDol-bildning / INDol produktion / wytwarzanie indolu	JAMES-immédiat / JAMES-immédiate / JAMES-immediato / JAMES-immediato / JAMES-άμεσο / JAMES-omedelbar / JAMES-umiddelbar / JAMES-natychmiast Incolore-vert pâle-jaune / colorless - pale green-yellow / farblos - hellgrün-gelb / incoloro - verde pálido-amarillo / incoloro - verde chiaro-giallo / incolor - verde pálido-amarelo / άχρωμο - ανοιχτό πράσινο-κίτρινο / färglös - ljusgrön-gul / farvelos - lysegrøn-gul / bezbarwny - jasno zielony-żółty	rose / pink / rosa / róživo / lyserød / różowy

TESTS / TEST / TESTES / ΕΞΕΤΑΣΤΗΡΙΑ / TESTER	COMPOSANTS ACTIFS / ACTIVE INGREDIENTS / AKTIVE BESTANDTEILE / COMPONENTES ACTIVOS / SUBSTRATI / COMPONENTES ACTIVOS / ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ / AKTIVA INGREDIENSER / AKTIVNE INDHOLDSSTOFFER / AKTYWNE SKŁADNIKI	QTE / QTY / MENGE / CANTIDAD / Q.TA' / QTD / ΠΟΣ. / MÄNGD / MÆNGDE / STEŽENIE / (mg/cup. / mg/vert. / mg/cup / mg/kvtt. / mg/kup. / mg/brand / mg/probówka)	REACTIONS-ENZYMES / REAKTIONE-ENZYMIE / REACCIONES-ENZIMAS / REAZIONI-ENZIMI / REACCIONES-ENZIMAS / ANTIAPAZIEI-ENZYMA / REAKTIONER-ENZYMER / REAKTIONER/ENZYMER / REAKCJE/ENZYMY	RESULTATS / RESULTS / ERGEBNISSE / RESULTADOS / RISULTATI / RESULTADOS / ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / RESULTAT / RESULTATER / WYNIKI	
				NEGATIF / NEGATIVE / NEGATIV / NEGATIVO / ΑΡΗΘΗΤΙΚΟ / NEGATIV / NEGATYWNY	POSITIF / POSITIVE / POSITIV / POSITIVO / ΘΕΤΙΚΟ / POSITIV / POZYTYWNY
[VP]	sodium pyruvate / Natriumpyruvat / piruvato sódico / piruvato di sodio / Piruvato de sódio / πυρροβικό νάτριο / natriumpyruvat / pirogrobian sodu	1,9	production d'acétoïne / acetoin production / Acetoinbildung / producción de acetoina / produzione di acetoina / Produção de acetoina / παραγωγή ακετοίνης / acetoinbildung / acetoindannelse / wytwarzanie acetoiny (Voges Proskauer)	VP 1 + VP 2 / 10 min / VP 1 + VP 2 / 10 λεπτά incolore - rose pâle / colorless - pale pink / farblos - blassrosa / Incoloro / rosa pálido / incolore - rosa chiaro / Incolor / rosa - pálido / Άχρωμο / ανοιχτό ρόδινο / färglös - ljusrosa / farveløs - bleg lyserød / Bezbarwny - blade różowy	
[GEL]	Gélatine (origine bovine) / Gelatin (bovine origin) / Gelatine (bovinen Ursprungs) / Gelatina (origen bovino) / gelatina (origine bovina) / Gelatina (origem bovina) / Ζελατίνη (βοείου προέλευσης) / Gelatin (av nöt) / Gelatine (okse-oprindelse) / żelatyna (wołowa)	0,6	Gélatinase (GELatine) / GELatinase / Gelatinase (GELatine) / Gelatinasa (GELatina) / GELatinasi / Ζελατινάση / GELatinas / GELatinase / żelatynaza	non diffusion / no diffusion / keine diffusion / no difusión / nessuna diffusione / não difusão / μη διάχυση / ingen spridning / ingen diffusion / brak dyfuzji diffusion du pigment noir / diffusion of black pigment / Diffusion der schwarzen Tusche / difusión del pigmento negro / diffusione del pigmento nero / difusão do pigmento negro / διάχυση μελανής χρωστικής / spridning av svart pigment / diffusion af sort pigment / dyfuzja czarnego pigmentu	
GLU	D-glucose / D-Glukose / D-glucosa / D-glucosio / D-γλυκόζη / D-glukos / D-glukoza	1,9	fermentation - oxydation (GLUCose) / fermentation - oxidation (GLUCose) / Fermentation - Oxidation (GLUCosa) / fermentación-oxidación (GLUCosa) / fermentazione - ossidazione (GLUCosio) / fermentação - oxidação (GLUCose) / ζύμωση - οξειδωση (μανιτόλης) / jäsning - oxidation (GLUKos) / fermentacja - utlenianie (glukoza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul - azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune - jaune gris / yellow - greyish yellow / gelb - gelb grau / amarillo/amarillo grisáceo / giallo - giallo grigio / amarelo - amarelo acinzentado / κίτρινο - κριζωπτό κίτρινο / gul - grågul / gul - grågul / żółty - szaro-żółty	
MAN	D-mannitol / D-Mannit / D-manitol / D-mannitolo / D-μανιτόλη	1,9	fermentation - oxydation (MANnit) / fermentation - oxidation (MANnit) / Fermentation - Oxidation (MANnit) / fermentación-oxidación (MANnit) / fermentazione - ossidazione (MANnitolo) / fermentação - oxidação (MANnit) / ζύμωση - οξειδωση (μανιτόλης) / jäsning - oxidation (MANnit) / fermentacja - utlenianie (mannitol) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty	
INO	Inositol / Inosit / inositol / ινοσιτόλη / inozytol	1,9	fermentation - oxydation (INOsitol) / fermentation - oxidation (INOsitol) / Fermentation - Oxidation (INOsitol) / fermentación-oxidación (INOsitol) / fermentazione - ossidazione (INOsitol) / fermentação - oxidação (INOsitol) / ζύμωση - οξειδωση (ινοσιτόλης) / jäsning - oxidation (INOsitol) / fermentacja - utlenianie (inozytol) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty	
SOR	D-sorbitol / D-Sorbit / D-sorbitolo / D-σορβιτόλη	1,9	fermentation - oxydation (SORbitol) / fermentation - oxidation (SORbitol) / Fermentation - Oxidation (SORbit) / fermentación-oxidación (SORbitol) / fermentazione - ossidazione (SORbitolo) / fermentação - oxidação (SORbitol) / ζύμωση - οξειδωση (σορβιτόλης) / jäsning - oxidation (SORbitol) / fermentacja - utlenianie (sorbitol) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty	
RHA	L-rhamnose / L-Rhamnose / L-ramnosa / L-ramnosio / L-ramnose / L-ραμνόζη / L-ramnos / L-ramnoza	1,9	fermentation - oxydation (RHAmnose) / fermentation - oxidation (RHAmnose) / Fermentation - Oxidation (RHAmnose) / fermentación-oxidación (RHAmnosa) / fermentazione - ossidazione (Ramnosio) / fermentação - oxidação (RHAmnose) / ζύμωση - οξειδωση (ραμνόζης) / jäsning - oxidation (RHAmnos) / fermentacja - utlenianie (ramnoza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty	
SAC	D-saccharose / D-Saccharose / D-sucrose / D-sacarosa / D-saccharosio / D-sacarose / D-σουκρόζη / D-sukros / D-sucrose / D-sacharoza	1,9	fermentation - oxydation (SACcharose) / fermentation - oxidation (SACcharose) / Fermentation - Oxidation (SACcharose) / fermentación-oxidación (SACcarosa) / fermentazione - ossidazione (SACcarosio) / fermentação - oxidação (SACcarose) / ζύμωση - οξειδωση (σακχαρόζης) / jäsning - oxidation (SACkaros) / fermentacja - utlenianie (sacharoza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrøn / blå - blågrøn / niebieski - niebiesko-zielony jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty	

TESTS / TEST / TESTES / ΕΣΕΤΑ ΖΕΙΖ / TESTER	COMPOSANTS ACTIFS / ACTIVE INGREDIENTS / AKTIVE BESTANDTEILE / COMPONENTES ACTIVOS / SUBSTRATI / ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ / AKTIVA INGREDIENSER / AKTIVE INDHOLDSTOFFER / AKTYWNE SKŁADNIKI	QTE / QTY / MENGE / CANTIDAD / Q.TA / QTD / ΠΟΣ. / MÅNGD / MÆNGDE / STÉZENIE / (mg/cup. / mg/vert. / mg/kup. / mg/brend / mg/probówka)	REACTIONS-ENZYMES / REAKTIONE-ENZYM / REACCIONES-ENZIMAS / ANTIAPAZISEI-ENZYMA / REAKTIONER-ENZYMER / REAKTIONER/ENZYMER / REAKCJE/ENZYM	RESULTATS / RESULTS / ERGEBNISSE / RESULTADOS / RISULTATI / RESULTADOS / ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / RESULTAT / RESULTATER / WYNIKI	
				NEGATIF / NEGATIVE / NEGATIV / NEGATIVO / ΑΡΝΗΤΙΚΟ / NEGATIVIT / NEGATYWNY	POSITIF / POSITIVE / POSITIV / POSITIVO / ΘΕΤΙΚΟ / POSITIVT / POZYTYWNY
MEL	D-melibiose / D-Melibiose / D-melibiosa / D-melibioso / D-μελιβιόζη / D-melibios / D-melibioza	1,9	fermentation - oxydation (MELibiose) / fermentation - oxidation (MELibiose) / fermentación-oxidación (MELibiosa) / fermentazione - ossidazione (MELibiosio) / fermentação - oxidação (MELibiose) / ζύμωση - οξείδωση (μελιβιόζης) / jäsnning - oxidation (MELibios) / fermentacja - utlenianie (melibioza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrön / blå - blågrøn / niebieski - niebieskozielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty
SAC	D-sacharose / D-sucrose / D-sacarosa / D-saccarosio / D-sacarose / D-σουκρόζη / D-sukros / D-sucrose / D-sacharosa	1,9	fermentation - oxydation (SACcharose) / fermentation - oxidation (SACcharose) / fermentación-oxidación (SACarosa) / fermentazione - ossidazione (SACcarosio) / fermentação - oxidação (SACcarose) / ζύμωση - οξείδωση (σακχαρόζης) / jäsnning - oxidation (SACkaros) / fermentacja - utlenianie (sacharosa) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrön / blå - blågrøn / niebieski - niebieskozielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty
MEL	D-melibiose / D-melibiosa / D-melibioso / D-μελιβιόζη / D-melibios / D-melibioza	1,9	fermentation - oxydation (MELibiose) / fermentation - oxidation (MELibiose) / fermentación-oxidación (MELibiosa) / fermentazione - ossidazione (MELibiosio) / fermentação - oxidação (MELibiose) / ζύμωση - οξείδωση (μελιβιόζης) / jäsnning - oxidation (MELibios) / fermentacja - utlenianie (melibioza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrön / blå - blågrøn / niebieski - niebieskozielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty
AMY	Amygdaline / Amygdalin / amigdalina / αμυγδαλίνη / amygdalin /	0,57	fermentation - oxydation (AMYgdaline) / Fermentation - Oxidation (AMYgdalin) / fermentación-oxidación (AMYgdalina) / fermentazione - ossidazione (AMIdalina) / Fermentação - oxidação (AMIdalina) / ζύμωση - οξείδωση (αμυγδαλίνης) / jäsnning / oxidation (AMYgdalin) / fermentacja / utlenianie (amigdalina) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrön / blå - blågrøn / niebieski - niebieskozielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty
ARA	L-arabinose / L-arabinosa / L-arabinosio / L-αραβινόζη / L-arabinos / L-arabinoza	1,9	fermentation - oxydation (ARAbinose) / fermentación - oxidación (ARAbinosa) / fermentazione - ossidazione (ARAbinosio) / fermentação - oxidação (ARAbinose) / ζύμωση οξείδωση (αραβινόζης) / jäsnning - oxidation (ARAbinos) / fermentacja - utlenianie (arabinoza) (4)	bleu - bleu-vert / blue - blue green / blau - blau-grün / azul - azul verdoso / blu - blu-verde / azul-esverdeado / κυανό - κυανοπράσινο / blå - blågrön / blå - blågrøn / niebieski - niebieskozielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / κίτρινο / gul / żółty
OX	(voir notice du test oxydase) / (see oxidase test package insert) / (siehe Arbeitsanleitung des Oxidase-Tests) / (ver ficha técnica del test de oxidasa) / (vedere scheda tecnica del test ossidasi) / (consultar o folheto informativo do teste oxidase) / (δείτε εσωκλειστο οδηγίων της εξέτασης οξείδωσης) / (se bipacksedel för oxidastest) / (se indlægsseddel for oxidase-test) / (przeczytać instrukcję do testu oksydazy)		cytochrome-Oxydase / Cytochrom OXidase / citocromo-OXidasa / citocromo-Ossidasi / Citocromo-Oxidase / οξείδωση του κυτοχρωμάτος / cytochrom-Oxidase / cytochrom-Oxidase / oksydaza cytochromowa	(voir notice du test oxydase) / (see oxidase test package insert) / (siehe Arbeitsanleitung des Oxidase-Tests) / (ver ficha técnica del test de oxidasa) / (vedere scheda tecnica del test ossidasi) / (consultar o folheto informativo do teste oxidase) / (δείτε εσωκλειστο οδηγίων της εξέτασης οξείδωσης) / (se bipacksedel för oxidastest) / (se indlægsseddel for oxidase-test) / (przeczytać instrukcję do testu oksydazy)	

- (1) Une très légère couleur jaune est également positive / A very pale yellow should also be considered positive / Auch eine nur ganz leichte Gelbfärbung ist als positiv zu bewerten / Un color amarillo muy ligero también implica resultado positivo / Una leggerissima colorazione gialla è comunque positiva / Uma cor amarela muito ligeira é também positiva. / Ένα πολύ ανοιχτόχρωμο κίτρινο θα πρέπει επίσης να θεωρείται θετικό / En mycket ljus gul färgning ska också anses som positiv / En meget lys gul skal også betragtes som positiv / Nawet bardzo blady żółty kolor należy rozpatrywać jako pozytywny.
- (2) Une couleur orange apparaissant après 36-48 H d'incubation doit être considérée négative / An orange color after 36-48 hours incubation must be considered negative / Eine orange Verfärbung nach einer 36-48-stündigen Inkubation wird als negativ bewertet / La aparición de un color naranja tras 36-48 H de incubación debe considerarse negativa / Se dopo 36-48 ore di incubazione appare una colorazione arancione, la reazione deve essere considerata negativa / Uma cor laranja após 36-48 H de incubação deve ser considerada negativa. / Ένα πορτοκάλι χρώμα μετά από 36-48 ώρες επώασης πρέπει να θεωρείται αρνητικό / En orange färg efter 36-48 timmars inkubation ska anses negativ / En orange farve efter 36-48 timers inkubation skal betragtes som negativ / Pomarańczowy kolor po 36-48 godzinach inkubacji należy uważać za negatywny.
- (3) Lecture dans la cupule (zone aérobie) / Reading made in the cupule (aerobic) / Ablesung im Becher (aerobier Bereich) / Lectura en la cúpula (zona aerobia) / Lettura nella cupola (zona aerobia) / Leitura na cúpula (zona aerobia). / Η ανάγνωση έγινε στο κυπέλλο (αερόβια) / Avläsning utförd i kupolen (aerob) / Aflesning foretaget i brønden (aerob) / Odczytu dokonac w wglębienu (warunki tlenuwe).
- (4) La fermentation commence dans la partie inférieure des tubes, l'oxydation commence dans la cupule / Fermentation begins in the lower portion of the tubes, oxidation begins in the cupule / Die Fermentation beginnt im unteren Teil der Röhrchen, die Oxidation im Becher / La fermentación comienza en la parte inferior de los tubos, mientras que la oxidación empieza en la cúpula / La fermentazione comincia nella parte inferiore delle microprovette, mentre l'ossidazione comincia nella cupola / A fermentação começa na parte inferior dos tubos, a oxidação começa na cúpula. / Η ζύμωση ξεκινάει στο κάτωτο τμήμα των σωληνών, η οξείδωση αρχίζει στο κυπέλλο / Jäsning börjar i brunnens nedre delar, oxidation börjar i kupolen / Fermentation starter i den nederste del af rørene, oxidation starter i brønden / Fermentacja zachodzi w najniższej części probówki, utlenianie we wglębienu.
- (5) Une légère coloration rose apparaissant après 10 minutes doit être lue négative / A slightly pink color after 10 minutes should be considered negative / Eine nach 10 min auftretende schwache rosa Verfärbung wird als negativ bewertet / Una ligera coloración rosa, que aparece tras 10 minutos, debe ser leída como negativa / Una debol colorazione rosa che appaia dopo oltre 10 minuti deve essere considerata negativa / Uma ligeira coloração rosa depois de 10 minutos deve ser considerada negativa. / Ένα ελαφρώς ροδίνο χρώμα μετά από 10 λεπτά θα πρέπει να θεωρείται αρνητικό / En svagt rosa färg efter 10 minuter ska anses negativ / En let lysrød farve efter 10 minutter skal betragtes som negativ / Slabo różowy kolor po 10 minutach należy uważać za negatywny.

**TESTS COMPLEMENTAIRES / SUPPLEMENTARY TESTS / ZUSATZREAKTIONEN / PRUEBAS
COMPLEMENTARIAS / TEST COMPLEMENTARI / TESTES COMPLEMENTARES / ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ / KOMPLETTERANDE TESTER / SUPPLERENDE TESTS / TESTY UZUPEŁNIAJĄCE**

TESTS / TEST / TESTES / ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ / TESTER	COMPOSANTS ACTIFS / ACTIVE INGREDIENTS / AKTIVE BESTANDTEILE / COMPONENTES ACTIVOS / SUBSTRATI / COMPONENTES ACTIVOS / ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ / AKTIVA INGREDIENSER / AKTIVE INHOLDSTOFFER / AKTYWNE SKŁADNIKI	QTE / QTY / MENGE / CANTIDAD / Q.TA' / QTD / ΠΟΣ. / MÅNGD / MÆNGDE / STĚZENIE / (mg/cup. / mg/Vert. / mg/cup / mg/kum. / mg/kup. / mg/brend / mg/probówka)	REACTIONS-ENZYMES / REAKTIONE- ENZYMEN / REACCIONES-ENZIMAS / REAZIONI-ENZIMI / REACÇÕES- ENZIMAS / ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ-ΕΝΖΥΜΑ / REAKTIONER-ENZYMER / REAKTIONER/ENZYMER / REAKCJE/ENZYMY	RESULTATS / RESULTS / ERGEBNISSE / RESULTADOS / RESULTATI / RESULTADOS / ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ / RESULTAT / RESULTATER / WYNIKI	
				NEGATIF / NEGATIVE / NEGATIV / NEGATIVO / ΑΡΗΘΗΤΙΚΟ / NEGATIVT / NEGATYWNY	POSITIF / POSITIVE / POSITIV / POSITIVO / ΘΕΤΙΚΟ / POSITIVT / POZYTYWNY
Réduction des nitrates tube GLU / Nitrate reduction GLU tube / Nitrat-reduktion GLU Röhrchen / Reducción de nitratos tubo GLU / Riduzione dei nitrati provetta GLU / Redução dos nitratos tubo GLU / Αναγωγή νιτρικών Μικρο-σωλήνας GLU / Nitratreduktion GLU-brunn / Nitrat-reduktion GLU-rør / Redukcja azotanów próbówka GLU	potassium nitrate / Kaliumnitrat / nitrato potásico / nitrato di potassio / nitrato de potássio / νιτρικό κάλιο / kaliumnitrat / azotan potasu	0,076	production de NO2 / NO2 production / NO2 Bildung / producción de NO2 / produzione di NO2 / produção de NO2 / Παράγωγή NO2 / NO2-bildning / NO2 produktion / wytwarzanie NO2	<u>NIT 1 + NIT 2 / 2-5 min</u>	
				jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty	rouge / red / rot / rojo / rosso / vermelho / ερυθρό / ród / rd / czerwony
			réduction au stade N2 / reduction to N2 gas / Reduktion zu N2 / reducción al estado N2 / riduzione allo stadio N2 / redução ao estado N2 / αναγωγή σε αέριο N2 / reduktion till N2 gas / redukcja do gazowego N2	<u>Zn / 5 min</u>	
				orange-rouge / orange-red / orange-rot / naranja-rojo / arancione-rosso / laranja- vermelho / πορτοκαλι-ερυθρό / orange-röd / orange-red / pomarańczowo-czerwony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty
MOB	API M Medium ou microscope / API M Medium or microscope / API M Medium oder Mikroskop / API M Medium o microscopio / API M Medium o microscópio / API M Medium ou microscópio / API M Medium ή μικροσκόπιο / API M Medium eller mikroskop / API M Medium lub badanie mikroskopowe		Mobilité / motility / Beweglichkeit / movilidad / MOBilità / mobilidade / κινητικότητα / motilitet / ruchliwość	immobile / non-motile / unbeweglich / inmóvil / MOBilità / imóvel / μη κινητικό / icke-motil / ikke-motil / brak ruchu	mobile / motile / beweglich / móvil / mobile / móvel / κινητικό / motil / ruch
McC	milieu de MacConkey / MacConkey medium / MacConkey Agar / Medio de MacConkey / Terreno di MacConkey / Meio de MacConkey / Υλικό MacConkey / podłoże MacConkey		Culture / growth / Wachstum auf MacConkey Agar / cultivo / cultura / cultura / ανάπτυξη / tillväxt / vækst / wzrost	Absence / kein Wachstum / ausencia / cultura / ausência / απουσία / frånvaro / findes ikke / brak	Présence / Presence / Wachstum / presencia / presença / παρουσία / närvaro / findes / obecność
OF-F			fermentation : sous huile / fermentation : under mineral oil / Fermentation: unter Öl / fermentación: bajo aceite / fermentazione: sotto olio / fermentação: em óleo / ζύμωση : σε παραφινέλαιο / jäsnings : under mineralolja / fermentation : under mineralsk olie / fermentacja : pod olejem mineralnym	vert / green / grün / verde / πράσινο / grön / grøn / zielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty
OF-O	glucose (API OF Medium) / glukose (API OF Medium) / glucosio (API OF Medium) / γλυκόζη (API OF Medium) / glukos (API OF Medium) / glukoza (API OF Medium)		oxydation : à l'air / oxidation : exposed to the air / Oxidation: aerob / oxidación: al aire / ossidazione : all'aria / oxidação: no ar / οξειδωση : έκθεση στον αέρα / oxidation : exponerad för luft / oxidation : udsat for luft / utlenianie : ekspozycja na powietrze	vert / green / grün / verde / πράσινο / grön / grøn / zielony	jaune / yellow / gelb / amarillo / giallo / amarelo / κίτρινο / gul / żółty

Annexe 4 : Calendrier des vaccinations 2021 - source : Ministère des solidarités et de la santé (150).



Les vaccinations contre la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos, l'*Haemophilus b*, l'hépatite B, la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le pneumocoque et le méningocoque sont **obligatoires** chez les nourrissons avant l'âge de 18 mois.

Qu'est-ce que ça veut dire « être à jour » ?

« Être à jour » c'est avoir reçu les vaccins nécessaires en fonction de son âge et avec le bon nombre d'injections pour être protégé.

Si mes vaccins ne sont pas « à jour » ?

Il n'est pas nécessaire de tout recommencer, il suffit de reprendre la vaccination au stade où elle a été interrompue. On parle de « rattrapage ».

Pour en savoir plus



Le site de référence qui répond à vos questions

BCG (Tuberculose)

La vaccination contre la tuberculose est recommandée à partir de 1 mois et jusqu'à l'âge de 15 ans chez certains enfants exposés à un risque élevé de tuberculose.

Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite

Les rappels de l'adulte sont recommandés à âges fixes soit 25, 45, 65 ans et ensuite tous les dix ans.

Coqueluche

Le rappel coqueluche se fait à 25 ans. Les futurs parents sont particulièrement concernés, car la vaccination protège les nourrissons de moins de 6 mois dont la vaccination n'est pas complète.

Hépatite B

Si la vaccination n'a pas été effectuée au cours de la première année de vie, elle peut être réalisée jusqu'à 15 ans inclus. À partir de 16 ans, elle est recommandée uniquement chez les personnes exposées au risque d'hépatite B.

Pneumocoque

Au-delà de 24 mois, cette vaccination est recommandée dans des situations particulières.

Méningocoque C

À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans inclus, une dose unique est recommandée pour ceux qui ne sont pas déjà vaccinés.

Rougeole-Oreillons-Rubéole

Pour les personnes nées à partir de 1980, être à jour signifie avoir eu deux doses de vaccin.

Papillomavirus humain (HPV)

La vaccination est recommandée chez les filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans inclus. La vaccination des garçons aux mêmes âges est mise en place depuis le 1^{er} janvier 2021. De plus, la vaccination est recommandée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

Grippe

La vaccination est recommandée, chaque année, notamment pour les personnes à risque de complications : les personnes âgées de 65 ans et plus, celles atteintes de certaines maladies chroniques dont les enfants à partir de 6 mois, les femmes enceintes et les personnes obèses (IMC > 40 kg/m²).

Zona

La vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus.

Une question ? Un conseil ? Parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, votre sage-femme ou votre infirmier.



Annexe 5 : Schémas vaccinaux contre le méningocoque C, B et ACWY - source : calendrier des vaccinations et recommandation vaccinales 2022, du Ministère de la santé et de la prévention (150).

Schémas vaccinaux

Recommandations générales

Vaccination contre le méningocoque de séro groupe C

Une primovaccination à l'âge de 5 mois pour tous les nourrissons, suivie d'un rappel à l'âge de 12 mois en utilisant le vaccin Neisvac® (intervalle minimal de 6 mois entre les 2 doses).

Rattrapage vaccinal pour tous les enfants à partir de 12 mois, adolescents et adultes jeunes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un vaccin méningococcique C conjugué (Menjugate® ou Neisvac®) selon un schéma à une dose.

Vaccination contre le méningocoque de séro groupe B

La vaccination contre les IIM de séro groupe B par Bexsero® est recommandée chez l'ensemble des nourrissons selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12).

La vaccination peut être initiée dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans. Deux doses de primovaccination doivent être administrées à au moins deux mois d'intervalle et une dose de rappel est nécessaire, en respectant les schémas suivants en fonction de l'âge :

- **Vaccination initiée entre 2 et 5 mois** : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel entre 12 et 15 mois en respectant un délai d'au moins six mois entre la dernière dose de primovaccination et la dose de rappel.
- **Nourrissons âgés de 6 à 11 mois** : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ;
- **Nourrissons âgés de 12 à 23 mois** : deux doses de 0,5 ml chacune en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses suivi d'une dose de rappel avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel.

Recommandations particulières, autour de cas, ou en situation spécifique

Vaccination contre le méningocoque de séro groupe ACWY :

- **Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois** : deux doses de Nimenrix® en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses. Une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par Nimenrix.
- **Chez les nourrissons à partir de 6 mois** : une dose de Nimenrix® doit être administrée (respecter un délai de 1 mois entre la vaccination avec le Nimenrix® et le Neisvac®) pour la primovaccination. Une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par Nimenrix.

Annexe 6 : Schémas vaccinaux contre le pneumocoque - source : calendrier des vaccinations et recommandation vaccinales 2022, du Ministère de la santé et de la prévention (150).

Schémas vaccinaux

Pour l'ensemble des nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans :

- **les nourrissons âgés de 2 à 6 mois :** une dose de VPC13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
- **les nourrissons âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement :** deux doses de VPC13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de rappel un an plus tard ;
- **les nourrissons âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement :** deux doses de VPC13 à au moins deux mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IP : une dose de VPC13 à 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.

Pour les enfants à risque élevé d'IP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) :

- **non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent :** deux doses de VPC13 à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin 23-valent (VPP23) au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent ;
- **vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent :** une dose de VPP 23 ;

Pour les personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'une infection pneumococcique, quel que soit le risque :

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.

Vaccination contre les infections à pneumocoque (IP)

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13 : Une dose de VPP23 à l'âge de 24 mois	Non vaccinés antérieurement : Une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 (> S8)
Prématurés et nourrissons à risque d'IP : Une dose de VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois	Si non vaccinés antérieurement : Deux doses de VPC13 (S0, S8) suivies d'une dose de VPP23(≥ S16)	Vaccinés antérieurement • avec la séquence VPC13-VPP23 : Une dose de VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après la dernière dose de VPP23 • Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23

VPC13 : vaccin pneumococcoque conjugué 13-valent ;
VPP23 : vaccin pneumococcoque polysidique non conjugué 23-valent ;
S : semaine

Annexe 7 : Posologie à injecter en fonction de l'âge du nourrisson - source : Vidal (156).

Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois ^(a)	3 doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{(b)(c)}
	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons de 6 à 11 mois	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la 2 ^e année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^(c)
Enfants de 12 à 23 mois	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^(c)
Enfants de 2 à 10 ans	2 doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ^(d)
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*			

(a) La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

(b) En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge 24 mois.

(c) Cf Pharmacodynamie. La nécessité et le moment d'administration d'autres doses de rappel n'ont pas encore été déterminés.

(d) Cf Pharmacodynamie.

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

Annexe 8 : Traitement de *listeria monocytogenes* – source : infections à *Listeria monocytogenes* Léna Pasquier, Christian Chuard (95).

Type d'infection	Antibiothérapie	Alternative si allergie	Durée
Gastroentérite fébrile	<p>Patient immunocompétent : pas d'évidence de l'utilité d'un traitement</p> <p>Patient immunocompromis : Avis infectiologique</p>		
Bactériémie	Amoxicilline IV 2g 6x/jour +/- gentamicine IV 2 mg/Kg (dose de charge), puis 1,7 mg/Kg 3x/j	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole IV 5 mg/ Kg (de triméthoprimé) 4x/j	2 semaines
Infection du SNC			<p>Méningite : 3 semaines</p> <p>Abscès, rhombocéphalite : minimum 6 semaines</p>
Listériose chez la femme enceinte	Amoxicilline IV 2g 3-4x/jour +/- gentamicine IV 2 mg/Kg (dose de charge), puis 1,7 mg/Kg 3x/j	<p>1^{er} et 3^e trimestres : avis infectiologique</p> <p>2^e trimestres = triméthoprimé-sulfaméthoxazole IV 5 mg/Kg (de triméthoprimé) 4x/j</p>	2 semaines, poursuites non nécessaires après l'accouchement
Listériose néonatale	Amoxicilline IV 50 mg/Kg (dose de charge), puis 1,7 mg/Kg 3x/j		<p>Infection précoce : 2 semaines</p> <p>Infection tardive : 3 semaines</p>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Certaines méningites bactériennes et leurs traitements.

Les méningites sont des inflammations des enveloppes méningées, dues à un virus dans 70 à 80 % des cas. Selon l'OMS, les méningites bactériennes sont des maladies très graves, avec un taux de létalité de 1 personne sur 10 et ce taux grimpe à 1 pour 5 pour les séquelles graves. À l'échelle mondiale, elles demeurent un problème de santé publique. Les étiologies bactériennes principales à l'origine des méningites sont *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), *Haemophilus influenzae*, ainsi que *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli K1* chez les nouveau-nés (1). La PL permet d'affirmer le diagnostic de méningite. Celui-ci s'établit après analyse du LCS, cytologique, biochimique et microbiologique. Une fois les premiers résultats de cette analyse établis, l'antibiothérapie qui est, généralement, l'administration d'une C3G peut commencer. Néanmoins cette règle ne s'applique pas en cas de suspicion de listériose neuro-méningée, puisque les céphalosporines sont contre-indiquées. Les vaccins, restent le moyen de prophylaxie le plus efficace afin d'offrir une protection durable. Les vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque, pneumocoque et *Haemophilus influenzae* présentent une innocuité totale et peuvent être produits en grande quantité et très rapidement. Outre les vaccins, une antibioprophylaxie d'urgence est instaurée chez les sujets ayant été en contact étroit ou répété avec des patients présentant des méningites à méningocoque et dans un laps de temps de 10 jours, précédant les symptômes. Une chimioprophylaxie existe également pour les méningites à *Haemophilus influenzae*. En cas de listériose neuro-méningée, il est recommandé de laver certains aliments avant de les consommer.

Mots-clés : méningites, enveloppes méningées, inflammation, bactérie, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli K1*, PL, LCS, antibiothérapie, C3G, vaccin, antibioprophylaxie.

Certain bacterial meningitis and their treatments

Meningitides are an inflammation of the meningeal envelopes, due to a virus in 70 to 80% of cases. According to the WHO, bacterial meningitis is a very serious disease, with a case-fatality rate of 1 in 10 people, and this rate rises to 1 in 5 for serious sequelae. Bacterial meningitis remains a global public health problem. The main bacterial etiologies causing meningitis are *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus), *Haemophilus influenzae*, as well as *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli K1* in newborns (1). The LP is used to confirm the diagnosis of meningitis. This is established after cytological, biochemical, and microbiological analysis of the CSF. Once the first results of this analysis have been established, antibiotic therapy, which is usually the administration of a C3G, can be started. However, this rule does not apply in cases of suspected neuro-meningeal listeriosis, since cephalosporins are contraindicated. Vaccines remain the most effective means of prophylaxis to provide long-lasting protection. Polysaccharide vaccines against meningococcus, pneumococcus, and *Haemophilus influenzae* are completely safe and can be produced in large quantities and very quickly. In addition to vaccines, emergency antibiotic prophylaxis is initiated in subjects who have had close or repeated contact with patients with meningococcal meningitis within 10 days prior to symptoms. Chemoprophylaxis is also available for *Haemophilus influenzae* meningitis. In cases of neuro-meningitis, it is recommended to wash certain foods before eating them.

Keywords: meningitis, meningeal envelopes, inflammation, bacteria, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli K1*, lumbar puncture, CSF, antibiotic therapy, 3GC, vaccine, antibiotic prophylaxis.

