

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année: 2014

Thèse N° 120/14

**Méningites infectieuses communautaires
Profil microbiologique et épidémiologique
A l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès
De 2011 à 2013.**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/11/2014

PAR

Mr. Nourddine ELMAKRINI

Né le 27/01/1987 à My Driss Zerhoun

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Méningites infectieuse- Épidémiologie-Diagnostic- Prise en charge- Évolution

JURY

Mr. Sidi Mohamed HANAFL.....	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie Réanimation	
Mr. Lhoussaïn LOUZI	RAPPORTEUR
Professeur de microbiologie	
Mr. Mohamed Karim MOUDDEN	JUGES
Professeur de Médecine Interne	
Mme. Karima EL RHAZI	
Professeur de Médecine communautaire	
Mr. Smael LABIB.....	
Professeur d'Anesthésie Réanimation.....	

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس



أطروحة رقم: 14/120

سنة 2014

التهاب السحايا التعفني الجماعاتي
الخصائص الميكروبيولوجيا و الوبائية
بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
ما بين 2011 و 2013

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم الجمعة 14 نونبر 2014

من طرف

السيد: نور الدين المقريني

المزداد في 27 يناير 1987 بمولاي ادريس زرهون

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب السحايا التعفني - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور المرضي

اللجنة

الرئيس	السيد سيدي محمد حنفي.....
	أستاذ في علم الانعاش و التخدير.....
المشرف	السيد لحسين لوزي.....
	أستاذ في علم الاحياء الدقيقة.....
أعضاء	السيد محمد كريم مودن.....
	أستاذ في الطب الباطني.....
	السيدة كريمة الغازي.....
	أستاذة في الطب الجماعاتي.....
	السيد اسماعيل لبيب.....
	أستاذ في الانعاش و التخدير.....

DEDICACES

✿ *Je dédie ce travail à ...* ✍

A l'âme de ma chère mère

A l'âme de ma mère qui nous a quittée brutalement, repose toi en paix ! Ta voix est toujours là, en nous tous, tu seras toujours proche de mon cœurà jamais !

A mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes immenses sacrifices, de ton éducation, et de tes conseils. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers frères et mes chères sœurs

Ce travail est le témoignage de mon amour fraternel et ma profonde reconnaissance de votre soutien. Que dieu vous aides et vous protèges.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mes chère(s) ami (e)s

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements

Avant tout, je remercie ALLAH LE TOUT PUISSANT de m'avoir donné la force et le courage de suivre mes études et d'arriver là.

*A toute l'équipe pédagogique de l'Université Sidi Mohammed Ben Abdallah ;
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, et les intervenants professionnels et responsables .*

A notre maître et président de thèse Mr. Sidi Mohamed HANAFI professeur d'Anesthésie Réanimation. Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions. Nous gardons un vif souvenir de la simplicité et l'amabilité de votre abord. Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.

A notre maître et rapporteur de thèse Mr. Lhoussain LOUZI professeur de Microbiologie. Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse. Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

*A notre maître et juge de Thèse **Mr. Mohamed Karim MOUDDEN** professeur agrégé de Médecine interne. Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux*

*A notre maître et juge de thèse **Mme. Karima EL RHAZI** professeur de médecine communautaire. Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable. Veuillez accepter, chère maître, ce travail avec toute notre estime et notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse **Mr. Smael LABIB** Professeur d'Anesthésie Réanimation. Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse. Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal. Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*

A tous ceux qui nous avons aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail. Veuillez accepter notre salutations les plus distinguées.

Table des illustrations: Figures

Figure 1 : Répartition en fonction de la catégorie des patients	7
Figure 2 : Répartition en fonction du lieu de réalisation de la PL	8
Figure 3 : Répartition du séjour hospitalier en fonction des services, les durées cumulées sont indiquées en jours.	9
Figure 4 : Répartition des méningites selon le sexe	11
Figure 5 : mode d'installation de la symptomatologie	12
Figure 6 : Les principaux signes cliniques retrouvés à l'admission	13
Figure 7 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique du LCR	14
Figure 8 : Répartition des cas selon les types d'éléments cellulaires	15
Figure 9 : Recherche des antigènes solubles	17
Figure 10 : Répartition des méningites en fonction du traitement reçu	21
Figure 11 : Complications notées parmi les méningites confirmées	22
Figure 12 : Létalité liée aux méningites notées.....	22
Figure 13 : Système nerveux cérébro-spinal (coupe sagittale médiane) [6].....	24
Figure 14 : Principales étapes de la physiopathologie des MB.....	28
Figure 15: Évolution de l'incidence annuelle des MB au Maroc, 2002-2011 [23].....	34
Figure 16 : Epidémies de méningite cérébro-spinale, Afrique Sub-Saharienne, au 22 mars 2007 [33].....	34
Figure 17 : Profil bactériologique des méningites bactériennes selon l'âge en France (2012) [43] et aux USA (2003-2007) [26]	40
Figure 18 : Signe de Kernig et signe de la nuque de Brudzinski [83].	45
Figure 19 : Recueil du LCR par ponction lombaire, ici en décubitus latéral) [83].....	49

Table des illustrations: Tableaux

Tableau I : Répartition globale des méningites à l'HMMI.....	6
Tableau II : : Paramètres statistiques concernant le séjour hospitalier	8
Tableau III : Paramètres statistiques concernant l'âge	10
Tableau IV : Antécédents médicaux et facteurs de risque	11
Tableau V : Antibiotique reçu avant le recueil du LCR.....	13
Tableau VI : Répartition des cas selon l'importance de la cellularité	15
Tableau VII : Paramètres biochimiques du LCR et du sang.....	16
Tableau VIII : Méningites à recherche d'antigènes solubles positive.....	17
Tableau IX : Étude bactériologique des cas confirmés	18
Tableau X : Résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques	19
Tableau XI: Tableau récapitulatif des cas de méningite	20
Tableau XII : Usage des corticoïdes en cas de méningite à l'HMMI.....	21
Tableau XIII : Incidence globale des MB dans certaines parties du monde.....	33
Tableau XIV : Incidence annuelle des MB dans 3 pays de la ceinture de méningite africaine [34]	35
Tableau XV : Répartition des germes selon les tranches d'âge à Marrakech entre janvier 2000 et décembre 2008 [41]......	37
Tableau XVI : Profil bactériologique des méningites selon l'âge dans la région de Monastir entre 1999 et 2006 [42]	38
Tableau XVII : Répartition des cas de méningites bactériennes selon le sexe	41
Tableau XVIII : Fréquence des signes cliniques au cours des méningites bactériennes communautaires non tuberculeuses et tuberculeuses [21,47–80,82].	42
Tableau XIX : Signes cliniques et radiologiques évocateurs d'étiologies bactériennes précises en cas de méningite [21,48–51,55,57–65,67,69,71–73,75,76,81,82].	47
Tableau XX : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et positives de la culture du LCR dans les syndromes méningés.	56
Tableau XXI : Apport de la PCR dans le diagnostic des MB.....	60
Tableau XXII : Performance de la PCT sérique dans le diagnostic des MB.....	65

Liste des abréviations

AVP:	arginine vasopressine
BAAR:	bacille acido-alcool-résistants
BGN:	bacilles Gram négatif
BHE:	barrière hémato-encéphalique
BHM:	barrière hémato-méningé
BIS:	<i>British Infection Society</i>
C3G:	Céphalosporines de troisième génération
CFU:	Colony Forming Unit
CMI:	concentration minimale inhibitrice
CMV:	cytomégalovirus
CRP:	protéine C réactive
EBV:	virus Epstein-Barr
E. coli:	<i>Escherichia coli</i>
ERIP:	rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol
ESA :	espace sous-arachnoïdien
FAR:	Forces armées royales
GCS:	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HHV:	human herpes virus
Hib:	<i>Haemophilus influenzae</i> sérotype b
HMMI:	Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès
HTIC:	L'hypertension intracrânienne
IC 95%:	intervalle de confiance à 95%
Ig:	immunoglobuline
IL:	interleukine
LCR:	liquide céphalo-rachidien
MB:	méningite bactérienne
ME:	méningo-encéphalite
MT:	méningite tuberculeuse
MV:	méningite virale
OMS:	Organisation mondiale de la santé
ORL:	Oto-rhino-laryngologie
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PL:	ponction lombaire
PPM:	patients par million d'habitants
PSP:	Pneumocoque Sensible à la Pénicilline
PSDP:	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SIADH:	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SNC:	système nerveux central
TAAN:	tests d'amplification des acides nucléiques
TNF α :	facteur de nécrose tumorale alpha
VIH:	virus de l'immunodéficience humaine
VZV:	virus varicelle-zona

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL, PATIENTS ET METHODES	3
RÉSULTATS.....	6
I. Résultats globaux	6
II. Résultats des données cliniques	10
III. Résultats des données biologiques	14
IV. Prise en charge et évolution des cas de méningites	20
DISCUSSION	23
I. Physiopathologie des méningites bactériennes	23
II. Épidémiologie des méningites bactériennes.....	28
III. Diagnostic des méningites.....	41
IV. Traitement et prophylaxie	75
V. Surveillance, évolution et complication des MB.....	94
CONCLUSION	101

INTRODUCTION

La méningite est une inflammation des enveloppes cérébrales (les méninges), entraînant des anomalies du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui s'étend dans tout l'espace sous-arachnoïdien (ESA) du cerveau à la moelle épinière. Elle est le plus souvent due à une infection (bactérienne, virale ou parasitaire), mais peut être secondaire à une irritation chimique, une hémorragie méningée, une néoplasie ou une maladie de système [1].

Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic et de thérapeutique les méningites restent grevées d'une mortalité lourde, dépassant 35% dans les formes graves et de séquelles permanentes importantes comme la surdité, l'épilepsie, la paralysie cérébrale, le retard mental, etc [2]. Ainsi au niveau mondial l'organisation mondiale de la santé (l'OMS) a déclaré 407850 décès par méningite en 2011 dont 237852 en Afrique [3].

Parmi les méningites bactériennes (MB) on distingue d'une part les méningites iatrogènes généralement associées à un contexte neurochirurgical, dont les germes en cause sont le plus souvent des Staphylocoques: *Staphylococcus aureus* ou des staphylocoques à coagulase négative; des bacilles Gram négatif (BGN), et d'autre part les méningites communautaires caractérisées par:

- i) une épidémiologie variable selon l'âge du patient,
- ii) une décroissance majeure des cas de méningite à *Haemophilus influenzae* sérotype b (du fait de l'instauration de la vaccination anti-Hib)
- iii) et une augmentation des méningites à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux β -lactamines [4].

Ce travail est une étude rétrospective et descriptive des cas cliniques de méningites collectées à l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès (HMMI), durant trois ans (2011, 2012 et 2013). Le but étant de décrire le profil épidémiologique,

biologique, thérapeutique et évolutif des méningites infectieuses communautaires au sein de l'HMMI en se basant sur le registre du service de microbiologie et sur les dossiers des malades suivis dans cet établissement .

MATERIEL, PATIENTS ET METHODES

➤ Nature et période de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui porte sur les cas cliniques de méningites ou de méningo-encéphalite ayant subi une ponction lombaire (PL) pour analyse cytbactériologique et chimique du LCR, entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2013.

➤ Matériel et patients :

Notre étude a concerné tous les patients admis à l'HMMI sans tenir compte de leur âge ou de leur sexe.

Après la consultation du registre du service de microbiologie de l'HMMI et pour compléter autant que possible notre base de données nous avons consulté les registres et/ou les dossiers des malades des services suivants :

- Service d'accueil des urgences
- Service d'anesthésie réanimation
- Service de neurologie
- Service de dermatologie
- Service de pneumo-phtisiologie
- Service de neurochirurgie
- Service de Médecine interne
- Service de cardiologie

➤ Lieu de l'étude: HMMI

Inauguré en 1995 pour répondre aux besoins des Forces armées royales (FAR) dans son bassin de desserte qui comporte les régions de Fès-Boulemane, Meknès-Tafilalet, Taza-Taounate-Alhoceima et l'oriental. Sa capacité litière est de 350 lits toutes spécialités confondues. Il comporte plusieurs spécialités médicales (médecine

interne, neurologie, cardiologie, pneumo-phtisiologie, dermatologie, rhumatologie, endocrinologie, oncologie, néphrologie,...), des spécialités chirurgicales (chirurgie viscérale, neurochirurgie, traumatologie/orthopédie, chirurgie thoracique, urologie, ophtalmologie, otorhinolaryngologie, chirurgie maxillo-faciale et esthétique,...), des services centraux (réanimation anesthésie, bloc opératoire, stérilisation et le service d'accueil des urgences). En outre il est doté d'un plateau technique large: des laboratoires de microbiologie médicale, de chimie, de toxicologie, d'anatomie pathologique et d'imagerie centrale (radiologie, tomodensitométrie et bientôt l'imagerie par résonance magnétique en 2015).

➤ **Critères d'inclusion et d'exclusion :**

Nous avons utilisé comme source d'information le registre informatisé du service de microbiologie, qui nous a permis d'avoir la liste complète des patients ayant subi une PL pour suspicion de méningite durant les trois années d'études (2011,2012 et 2013).

Les doublons et les LCR de contrôle sont systématiquement éliminés.

Tout problème d'accès aux dossiers ou l'absence de dossiers médicaux; nous a amené à éliminer le cas de l'étude et de le considérer comme méningite non confirmée même si les perturbations du LCR sont en faveur de méningite.

➤ **Recueil des données :**

Une fiche d'exploitation (Annexe N°1) a été élaborée et comporte plusieurs items visant à recueillir le maximum d'informations sur le patient, sa pathologie, ses antécédents, les données biologiques et sa prise en charge; utiles à l'analyse statistique.

➤ **Saisie et analyse statistique des données :**

La saisie et l'exploitation des données sont effectuées à l'aide du logiciel Epi Info version 7.1.3.0, disponible sur le site internet du *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, USA: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/>.

➤ **Méthodes de laboratoire**

La prise en charge du LCR, à l'exception des dérivation de neurochirurgie, est toujours un examen urgent, dans un contexte soit communautaire, soit nosocomial. Il comporte un examen biochimique, un examen cytologique à la recherche de cellules (numération et formule leucocytaire par la coloration de May Grunwald Giemsa), et un examen bactériologique (recherche de bactéries par la coloration de Gram, mise en culture et identification bactérienne avec recherche d'antigènes solubles et réalisation d'antibiogramme). La recherche de cryptocoques dans un contexte d'immunodépression fait l'objet d'une analyse distincte dans le cadre des examens de mycologie. Il est cependant recommandé de signaler toute suspicion de levures à l'examen direct [5].

➤ **Aspect éthique et réglementaire :**

Les données rassemblées pour l'étude ont été utilisées pour la recherche et ne seront en aucun cas révélées à qui que ce soit en dehors de l'équipe de travail. Ainsi le consentement des chefs des services hospitaliers a été obtenu pour accéder aux dossiers médicaux.

RÉSULTATS

I. Résultats globaux

1) Répartition globale des méningites

Durant les trois années d'études, 176 LCR non répétitifs ont été analysés au niveau du laboratoire de biologie de l'HMMI; la conclusion était en faveur d'un LCR normal pour 132, soit 75% des cas. Une proportion de 3,98% (7/176) est considérée comme étant des méningites non confirmées suite à un problème d'accès aux dossiers médicaux (4 cas; cytologie en faveur de méningite lymphocytaire et 3 cas; cytologie et examen direct en faveur de méningite à méningocoque). Alors que 37 cas (21,02%) sont déclarés positifs.

Tableau I : Répartition globale des méningites à l'HMMI

Année		2011	2012	2013	Total
Nombre total des LCR analysés		54	68	54	176
LCR normal	N	32	56	44	132
	%	59,26%	82,35%	81,48%	75,00%
	IC 95%	[45,03% ; 72,43%]	[71,20% ; 90,53%]	[68,57% ; 90,75%]	[67,93% ; 81,21%]
Méningite confirmée	N	18	10	9	37
	%	33,33%	14,71%	16,67%	21,02%
	IC 95%	[21,09% ; 47,47%]	[7,28% ; 25,39%]	[7,92% ; 29,29%]	[15,25% ; 27,79%]
Méningite non confirmée	N	4	2	1	7
	%	7,41%	2,94%	1,85%	3,98%
	IC 95%	[2,06% ; 17,89%]	[0,36% ; 10,22%]	[0,05% ; 9,89%]	[1,61% ; 8,02%]

2) Catégorie des patients

Près d'un tiers (30,11%) de nos patients sont des militaires d'active (n=53), alors que les retraités militaires ne représentent que 14,77% des patients (n=26). Les ayants droit à la mutuelle FAR et les civils représentent successivement 27,84% (n=49), 27,27% (n=48) de l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

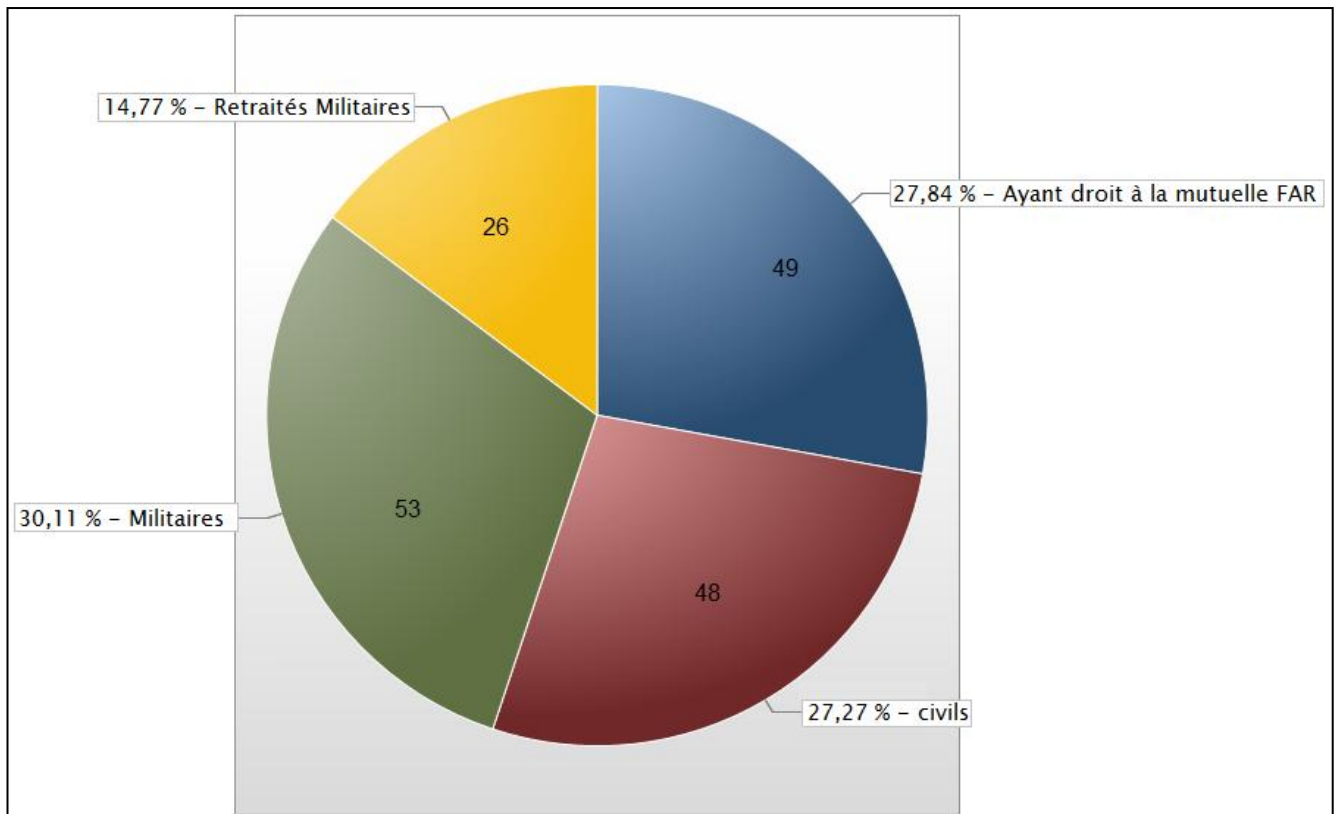


Figure 1 : Répartition en fonction de la catégorie des patients

3) Réalisation de la ponction lombaire

La majorité des PL a été réalisée au niveau des urgences (47,16%) et du service de neurologie (35,23%), suivi par le service de réanimation (5,11%). Quinze PL ont été réalisées au niveau des services de médecine [médecine interne (5/176), dermatovénérologie (5/176), pneumo-phtisiologie (4/176) et cardiologie (1/176)], seules quatre PL venaient de la neurochirurgie, alors que les LCR explorés à titre externe représentent 1,70% (3/176).

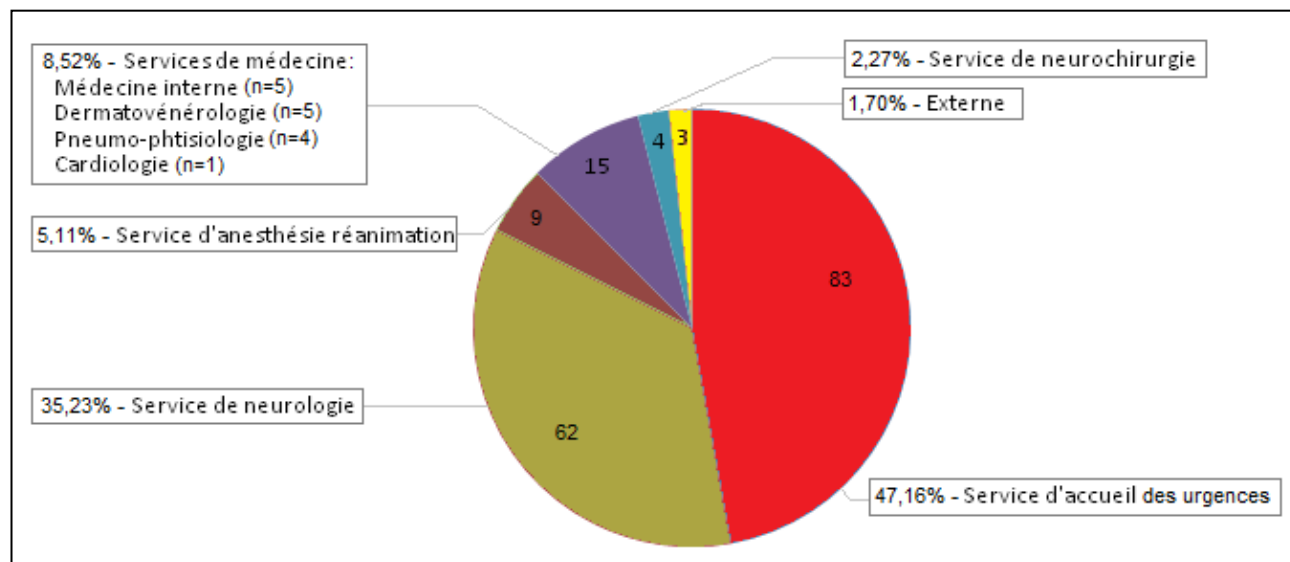


Figure 2 : Répartition en fonction du lieu de réalisation de la PL

4) La durée d'hospitalisation

Avec une moyenne de 10 jours et 13 heures, la durée moyenne d'hospitalisation variait selon le diagnostic et l'évolution des patients (13 jours et 2 heures pour les MB, 7 jours et 2 heures pour les MV), les extrêmes étaient [minimale = 1 jour pour les MV et 6 jours pour les MB; maximale = 15 jours pour les MV et 29 jours pour les MB], le seul cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* a été hospitalisé pendant 15 jours au service de neurologie puis il a été transféré vers l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat, pour prise en charge spécifique des VIH positifs.

Tableau II : : Paramètres statistiques concernant le séjour hospitalier

	Nbre Obs.	MIN	MAX	Médiane	Mode	Moyenne	Écart-type	Total
Méningites bactériennes	20	6 jours	29 jours	12 jours	9 jours	13 jours 2 heures	6 jours 2 heures	262 jours
Méningites virales	16	1 jours	15 jours	5 jours	5 jours	7 jours 2 heures	4 jours 13 heures	113 jours
Méningite fongique	1	---	---	---	---	---	---	15 jours

5) Les services d'hospitalisation

Un taux de 72% du séjour hospitalier des cas de méningite était au sein du service de neurologie, 15,4% revient au service de réanimation et 12,6% du séjour s'est réparti entre les autres services (urgence, neurochirurgie, pneumologie et dermatologie).

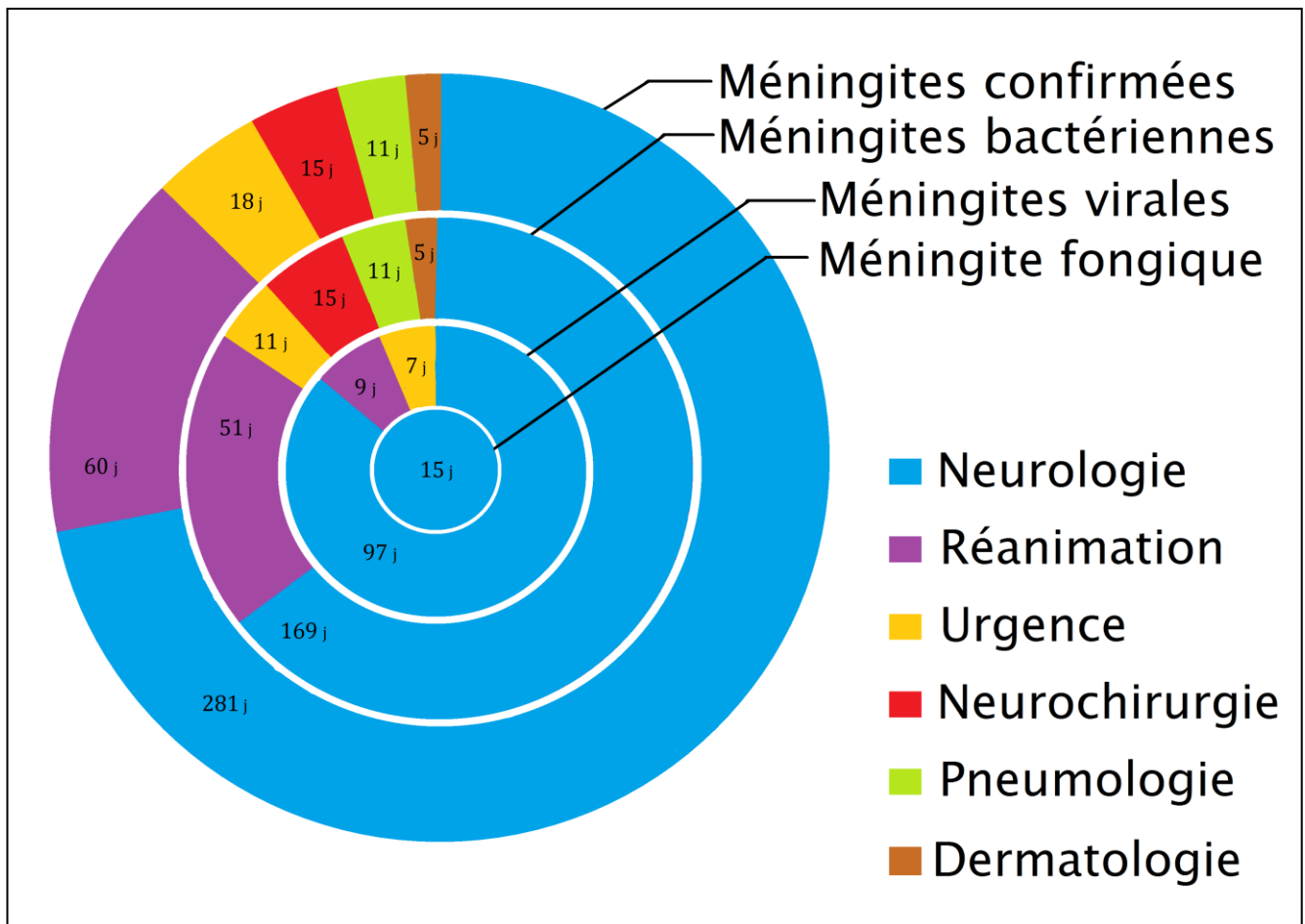


Figure 3 : Répartition du séjour hospitalier en fonction des services, les durées cumulées sont indiquées en jours.

II. Résultats des données cliniques

1) Âge des patients

Durant la période d'étude 28 cas de méningite ont été recensés avec un âge mentionné (16 MB et 12 MV). La moyenne d'âge était 32 ans 1 mois 15 jours pour les MB et 44 ans 4 mois pour les MV, les extrêmes: [12 ans (MB et MV) et 68 ans (MB), 78 ans (MV)], l'écart type étant 17 ans 8 mois 20 jours pour les MB et 24 ans 8 mois 17 jours pour les MV. Les autres cas ont été enregistrés sans aucune mention de leurs âges respectifs. Le seul cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* a été enregistré chez un retraité militaire (>55 ans, l'âge précis n'était pas mentionné).

Tableau III : Paramètres statistiques concernant l'âge

	Nbre Obs.	MIN	Q1	Q2	Q3	MAX	Mode	Moyenne	Écart-type
MB	16/20 (80 %)	12 ans	19 ans	27 ans	47 ans	68 ans	18 ans	32ans 1mois 15jours	17ans 8mois 20jours
MV	12/16 (75 %)	12 ans	19 ans	50 ans	62 ans	78 ans	12 ans	44ans 4mois	24ans 8mois 17jours

– MIN : Minimum

– Nbre Obs. : Nombre de cas

– MAX : Maximum

– Q1 : Premier quartile

– Q2 : Deuxième quartile (médiane)

– Q3 : Troisième quartile

2) Répartition selon le sexe

Parmi les 176 patients ayant bénéficié d'une PL pour suspicion de méningite 60,79% sont de sexe masculin (sex-ratio = 1,55). En ce qui concerne la répartition des différents types de méningites en fonction du sexe, la prédominance masculine est enregistrée partout. Le sex-ratio global (Méningite confirmée ou non confirmée) est égal à 2,14 , avec 70% des cas de MB chez les hommes (sex-ratio =2,33), alors que 75% des MV sont enregistrées chez les hommes (sex-ratio = 3).

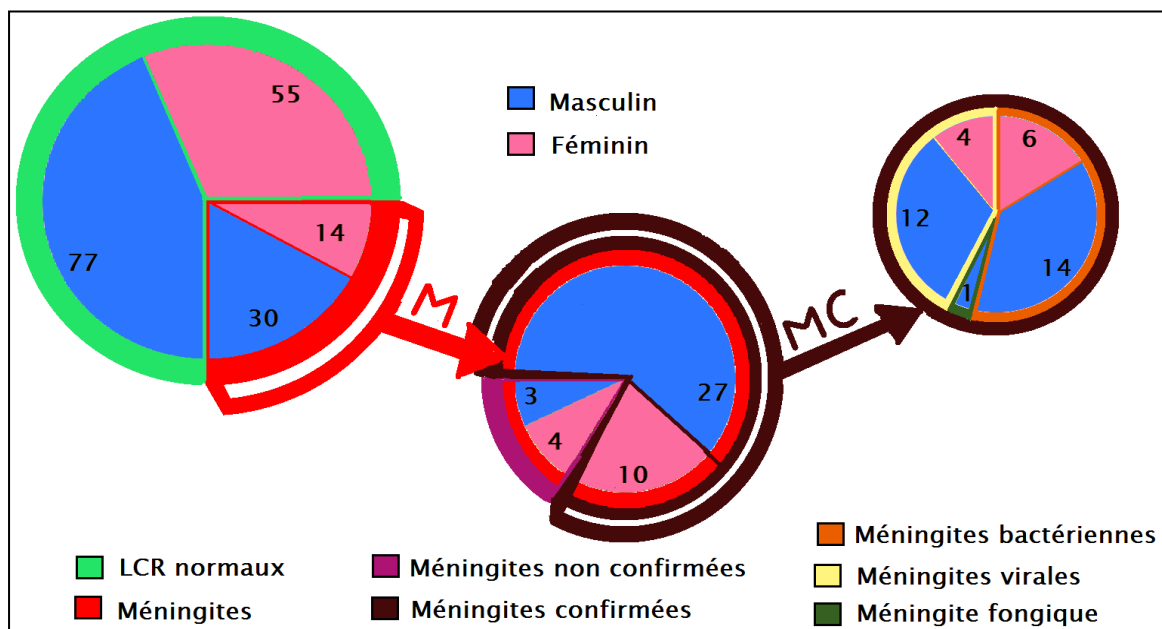


Figure 4 : Répartition des méningites selon le sexe

3) Antécédents et facteurs de risque

Parmi les trente-sept cas de méningite, dix patients avaient des antécédents particuliers dont six (16,21% des méningites confirmées) sont considérés comme facteurs de risque.

Tableau IV : Antécédents médicaux et facteurs de risque

Type de méningite	Antécédents	Facteurs de risque
Méningite bactérienne (n=20) Antécédents (n=5)	1)- Traumatisme crânien + brèche ostéoméningée	Oui
	2)- Otite chronique + brèche ostéoméningée	Oui
	3)- Otite chronique	Oui
	4)- Maladie de Behçet	Non
	5)- Épilepsie généralisée	Non
Méningite virale (n=16) Antécédents (n=4)	1)- Anémie hémolytique auto-immune traitée par corticoïdes au long cours	Oui
	2)- Diabète	Oui
	3)- Hypertension artérielle	Non
	4)- Adénome de la prostate	Non
Méningite fongique (n=1)	1)- Immunodépression : sérologie VIH ⊕	Oui

4) Symptomatologie

Le mode de début est mentionné dans 24 dossiers médicaux (15 MB et 9 MV); la symptomatologie s'est installée en moins de 48 heures chez 51,35% des patients (12 MB et 7 MV), alors que deux cas de MV, deux cas de méningite tuberculeuse (MT) et un cas de méningite à E. coli se sont installés selon un mode subaigu.

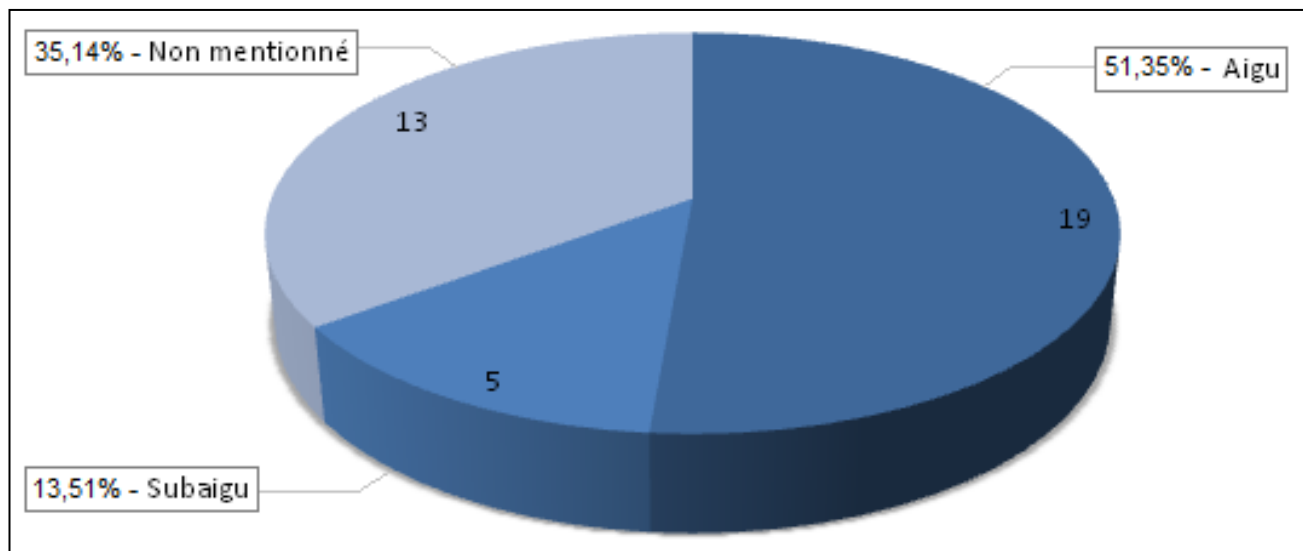


Figure 5 : mode d'installation de la symptomatologie

Un total de neuf cas de méningite (4 MB et 5 MV) sans aucune mention de symptomatologie a été enregistré. Seize patients atteints de MB (16/20) et huit de MV (8/16) avaient une fièvre qui dépasse 38,5°, alors que trois patients atteints de MB (3/16) avaient une température inférieure à 38,5°.

Le syndrome méningé complet a été retrouvé chez 22 patients (14 MB et 8 MV). Quatre patients (3 MV et 1 MB) avaient des céphalées fébriles isolées ou associées à des troubles digestifs et un seul patient avait des éruptions cutanées fébriles dont le diagnostic final retenu est la rickettsiose avec atteinte viscérale et méningée.

Les patients présentant des trouble de conscience à l'admission étaient au nombre de huit (6 MB et 2 MV), et seulement deux patients (1 MB et 1 MV) avaient des signes de focalisation (hémiparésie gauche- paralysie de l'oculomoteur externe.

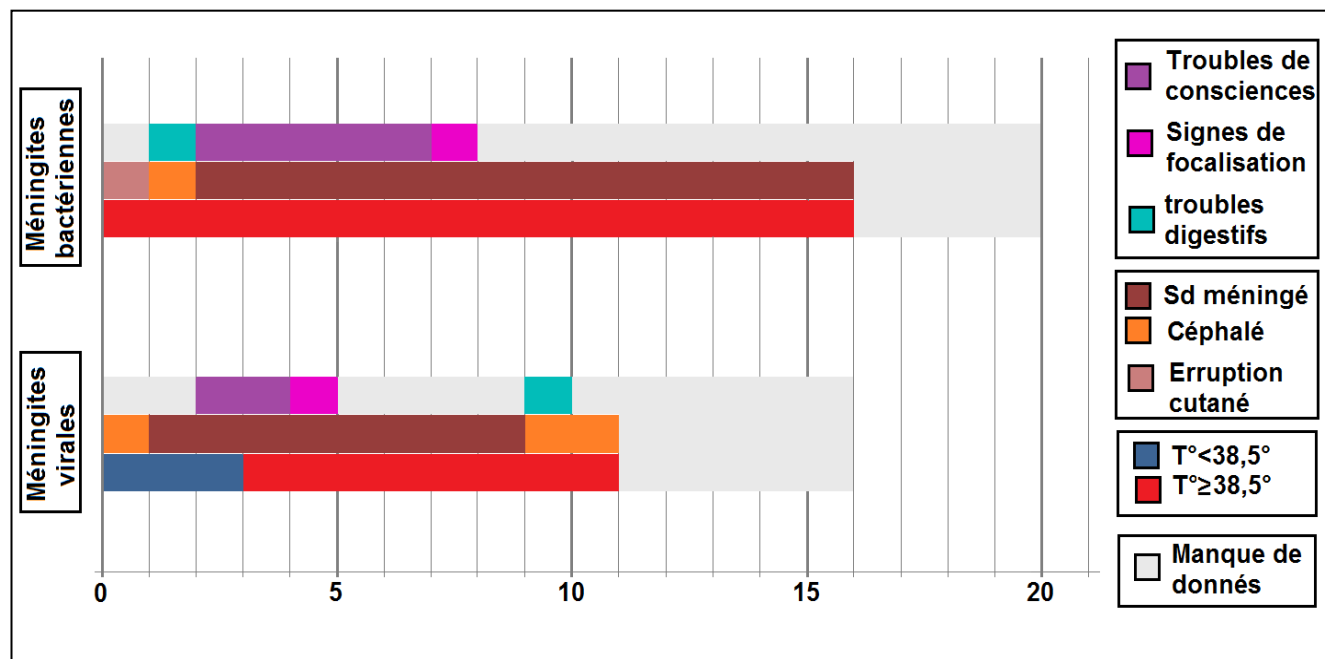


Figure 6 : Les principaux signes cliniques retrouvés à l'admission

5) Traitement reçu avant la réalisation de la ponction lombaire

Seuls cinq patients atteints de méningite avaient reçu des antibiotiques avant la réalisation de la PL:

Tableau V : Antibiotique reçu avant le recueil du LCR

Ceftriaxone	Cotrimoxazole	Rifampicine
– 1 cas de méningite tuberculeuse – 1 cas de méningite à Méningocoque	– 2 cas de méningite virale	– 1 cas de méningite virale

III. Résultats des données biologiques

1) Aspect macroscopique du LCR

L'aspect macroscopique trouble de la MB, est prédominant dans notre étude 65% (35% trouble eau de riz et 30% légèrement trouble). L'aspect clair est aussi présent avec un pourcentage non négligeable (20%) . L'aspect hématique est noté dans 15% des cas, alors que pour les MV on note une nette prédominance de l'aspect clair (62,5%).

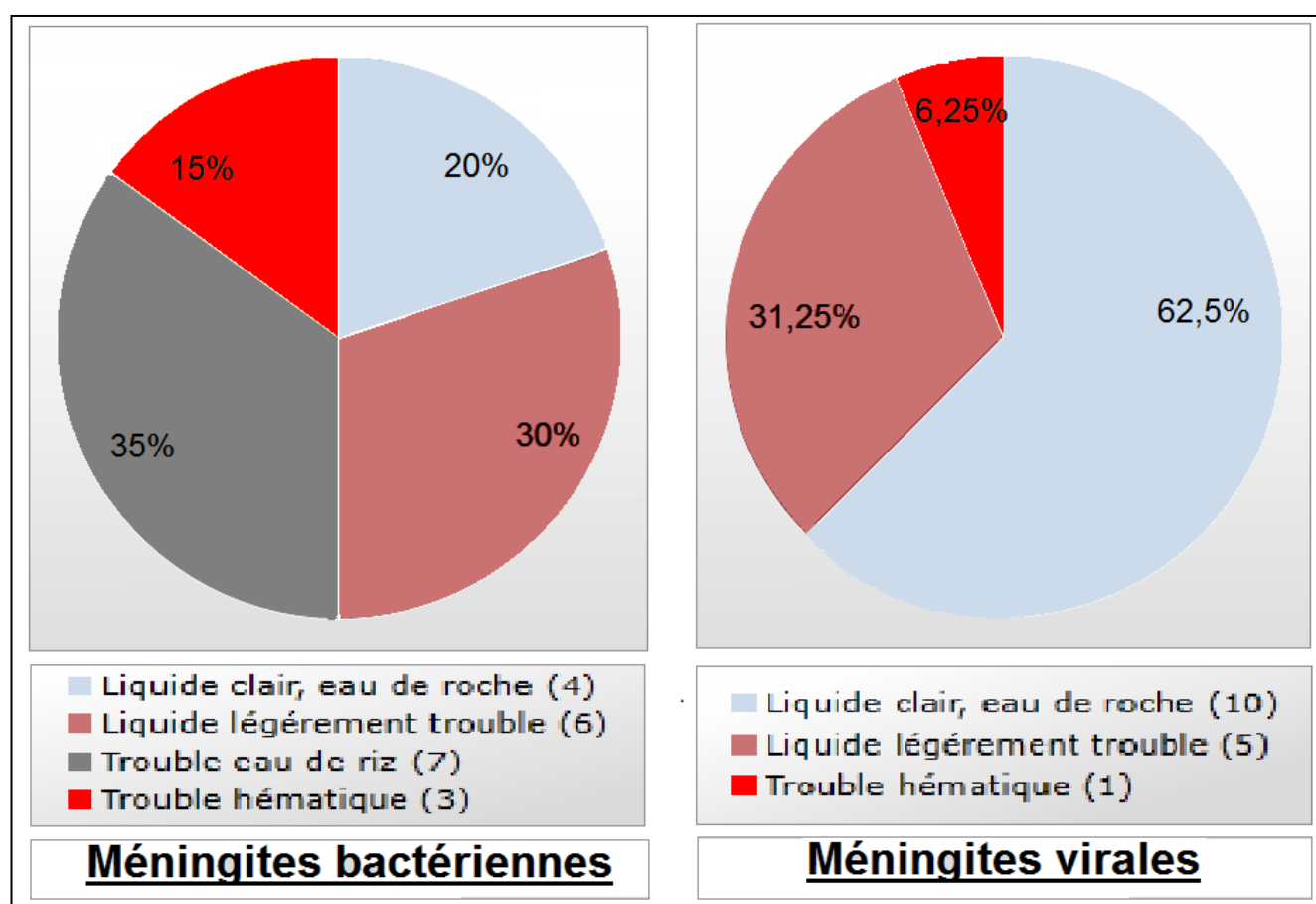


Figure 7 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique du LCR

2) Étude cytologique du LCR

Dans la majorité des cas (90% des MB et 75% des MV), le nombre de leucocytes est supérieur à 50/mm³.

Tableau VI : Répartition des cas selon l'importance de la cellularité

	Nbre Obs.	MIN	< 50	[50-500]	]500-1000]	> 1000	MAX
MB	20	31 /mm ³	2 (10%)	7 (35%)	4 (20%)	7 (35%)	12000 /mm ³
MV	16	6 /mm ³	4 (25%)	10 (62,5%)	2 (12,5%)	0	830 /mm ³

La prédominance des polynucléaires est l'aspect le plus retrouvé (80%) en cas de MB, alors que les lymphocytes sont prédominants dans 75% des MV.

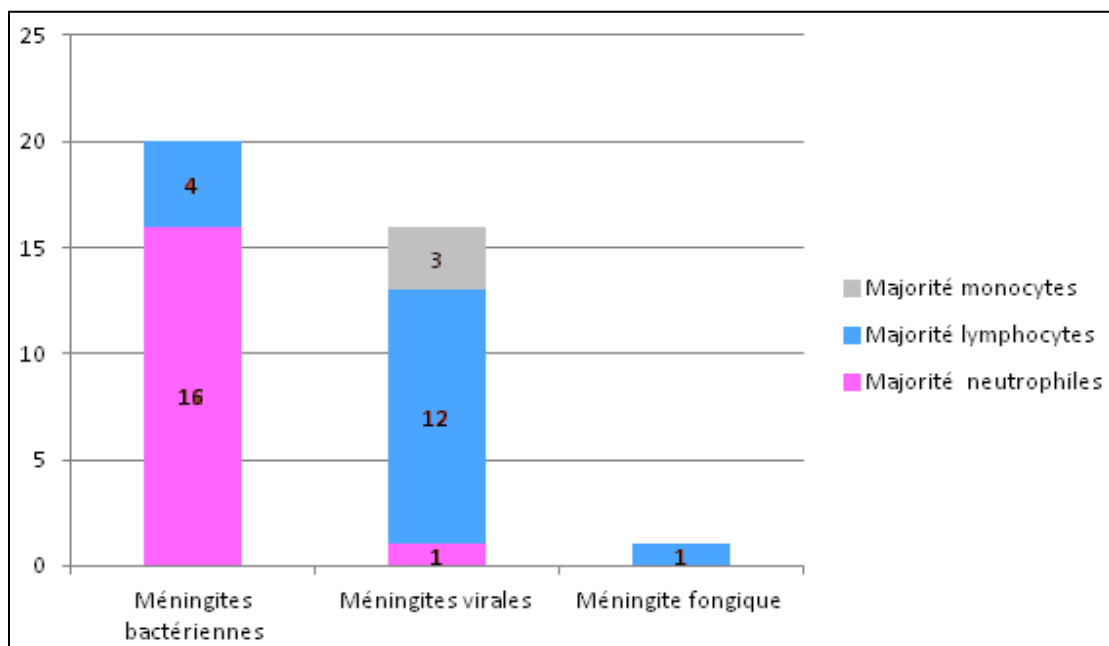


Figure 8 : Répartition des cas selon les types d'éléments cellulaires

3) Étude biochimique

Dans la majorité des cas (60% des MB et 50% des MV) la protéinorachie dépasse le seuil de normalité de 0,4 g/L. Elle est inférieure à ce seuil chez 10 % des MB et 6,25% des MV et non précisée dans un nombre non négligeable de cas .

Le rapport glycorachie/glycémie est strictement inférieur à 0,4 dans 20% des MB et 12,5% des MV. Il est compris entre [0,4 ; 0,6[dans 5% des MB et 25% des MV et il dépasse 0,6 dans 20% des MB et 12,5% des MV. La moitié des cas (55% des MB et 50% des MV) sont enregistrés sans mention de glycorachie et/ou glycémie.

La CRP a été recherché chez 75 % des patients, elle est positive (≥ 6 mg/L) chez tous les cas de MB et négative chez 3 cas de MV. La moyenne était 81 mg/L pour les MB et 32 mg/L pour les MV, les extrêmes étaient [minimal= 12,88 mg/L pour les MB et 0,03 mg/L pour les MV; maximal= 215 mg/L pour les MB et 90 mg/L pour les MV].

Tableau VII : Paramètres biochimiques du LCR et du sang

Paramètres biochimique		Méningites bactériennes		Méningites virales	
		N° de cas	%	N° de cas	%
Protéinorachie (en g/L)	<0,4	2/20	10 %	1/16	6,25 %
	[0,4-1]	6/20	30 %	7/16	43,75 %
	>1	6/20	30 %	1/16	6,25 %
	Non précisé	6/20	30 %	7/16	43,75 %
Glycorachie (en g/L)	<0,4	5/20	25 %	0/16	0 %
	[0,4 ; 0,7]	7/20	35 %	8/16	50 %
	>0,7	2/20	10 %	3/16	18,75 %
	Non précisé	6/20	30 %	5/16	31,25 %
Rapport Glycorachie/ Glycémie	<0,4	4/20	20 %	2/16	12,5 %
	[0,4 ; 0,6[	1/20	5 %	4/16	25 %
	$\geq 0,6$	4/20	20 %	2/16	12,5 %
	Non précisé	11/20	55 %	8/16	50 %
CRP (en mg/L)	<6	0/20	0 %	3/16	18,75 %
	≥ 6	15/20	75 %	9/16	56,25 %
	Non précisé	5/20	25 %	4/16	25 %

4) Recherche des antigènes solubles

Dans un peu plus d'un tiers des cas de MB (35%) la recherche des antigènes solubles n'est pas effectuée. Lorsqu'elle est réalisée elle s'est révélée négative dans 61,53% des cas (soit 40% des MB), alors qu'elle est positive dans 38,46% des cas (soit 25% des MB).

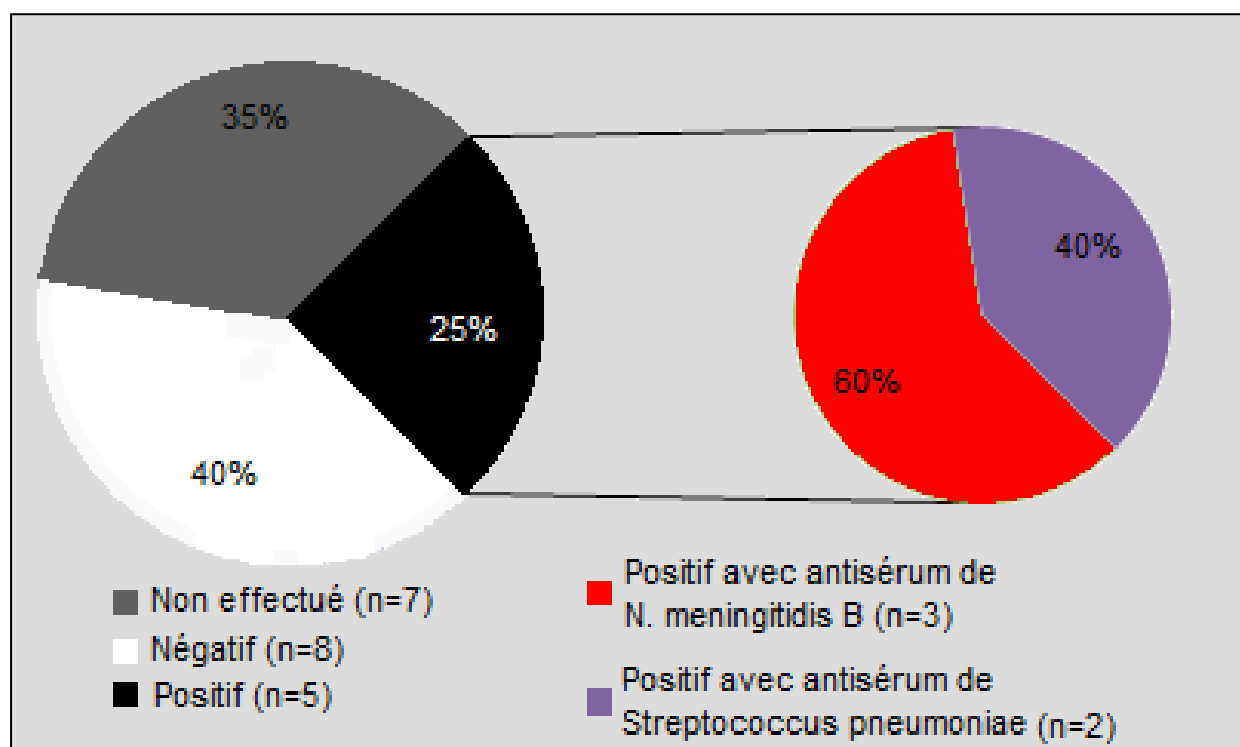


Figure 9 : Recherche des antigènes solubles

Parmi les cinq cas de MB à recherche d'antigènes solubles positive, trois sont positifs avec l'antisérum de *N. meningitidis B* et deux avec l'antisérum de *Streptococcus pneumoniae*.

Tableau VIII : Méningites à recherche d'antigènes solubles positive

Positif avec antisérum de <i>N. meningitidis B</i>	Positif avec antisérum de <i>Streptococcus pneumoniae</i>
– 3 cas de méningite à Méningo B	– 1 cas de méningite à Pneumocoque – 1 cas de méningite à Méningo et Pneumocoque

5) Étude bactériologique

La coloration de Gram a permis d'identifier 14 sur 37 cas des méningites confirmés, dont 9 cas (64,28%) étaient des cocci Gram négatif. Pour les 7 cas de méningites non confirmées la coloration de Gram ne montre aucune flore dans 57,14% (n=4) et montre des cocci à Gram négatif chez 3 patients.

Aucun frottis coloré au Ziehl-Neelsen n'a montré la présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR).

La culture était positive pour 9 des 37 cas de méningite (24,32%). Le pneumocoque a été isolé chez 4 patients, les autres germes isolés sont méningocoque B (1 cas), E. coli (1 cas), méningocoque + pneumocoque (1 cas), *Cryptococcus neoformans* (1 cas), *Mycobacterium tuberculosis* (1 cas).

Tableau IX : Étude bactériologique des cas confirmés

Examen direct coloré (Gram)	Culture positive
- Absence de germes (n=23) - Bacille Gram négatif (n=1) - Cocci Gram négatif (n=9) - Cocci Gram positif (n=3) - Levures capsulées (n=1)	- Mycobactérie: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (n=1) - Bactéries (n=7) : <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4), E. coli (1), <i>N.meningitidis</i> B (1), 2 germes <i>Streptococcus pneumoniae</i> + Méningocoque (1) - Levure: <i>Cryptococcus neoformans</i> (n=1)

6) Sensibilité aux antibiotiques

L'antibiogramme est réalisé pour sept patients. Les données colligées concernant les tests de sensibilité ont permis de dresser le bilan résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau X : Résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques

Germe	Antibiotiques testés	Résultats	CMI (µg/ml)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AMX-CTX-CF-AMC-DOX-ERY-GEN-L-MXF-PEN-TCY-TEC-VAN	Sensible	CTX= 0,016 AMX = 0,016
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AMX-CTX-CF-CLI-AMC-DOX-ERY-L-MXF-PEN-TCY-TEC-VAN	Sensible	Souche multi-sensible
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AMX-CTX-CF-AMC-DOX-ERY-GEN-L-MXF-PEN-TCY-VAN	Sensible	PEN= 0,012 CTX= 0,032
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AMX-CTX-ERY-GEN-L-MXF-TEC-VAN	Sensible	CTX= 0,1 AMX= 1,035
	PEN	Interm.	
	DOX-TCY	Résistant	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AMX-CTX-CF-CLI-AMC-DOX-ERY-L-MXF-PEN-TCY-TEC-VAN	Sensible	Pneumocoque multi-S, Méningo Péni-R (Pénicillinase ⊕)
Méningocoque Y/W135	CTX-CIP-AMC-DOX-GEN	Sensible	
	AMX-CF-ERY-PEN	Résistant	
<i>Neisseria meningitidis B</i>	CTX-CIP-AMC-GEN-MIN	Sensible	
	AMX-DOX-PEN	Résistant	
<i>E. coli</i>	AMK-CRO-CFM-CIP-GEN-MEC-NOR-TOB	Sensible	
	CF-SXT-AMC-PIP-TIC	Résistant	

Amoxicilline (AMX), Amikacyne (AMK), Céfotaxime (CTX), Céftriaxone (CRO), Céfixime (CFM), Céfalotine (CF), Ciprofloxacine (CIP), Clindamycine (CLI), Cotrimoxazole (SXT), Co-amoxiclav (AMC), Doxycycline (DOX), Erythromycine (ERY), Gentamycine (GEN), Lincomycine (L), Mécillina (MEC), Minocycline (MIN), Moxifloxacine (MXF), Norfloxacine (NOR), PénicillineG (PEN), Pipéracilline (PIP), Tétracycline (TCY), Tétracycline (TEC), Ticarcilline (TIC), Tobramycine (TOB), Vancomycine (VAN)

IV. Prise en charge et évolution des cas de méningites

1) Diagnostics retenus

Tableau XI: Tableau récapitulatif des cas de méningite

Diagnosics retenus	Caractéristiques des cas
Méningite à Méningocoque (n= 7)	Sd. méningé fébrile (6). [LCR trouble (6), clair (1; céftriaxone avant réalisation de la PL)], Ex. direct: DCGN (7) [Ag. solubles: Positif avec Anti Sérum de N.meningitidis B (3) Négatif (3) Non effectuée (1) [Culture: N.meningitidis B (1), Stérile (6)].
Méningite à Méningo et Pneumocoque (n=1)	LCR d'aspect hématique, examen direct(DCGN), Ag. solubles positif avec Anti Sérum de Streptococcus pneumonia, culture: identification de 2 germes Streptococcus pneumoniae et Méningocoque Y/W135
Méningites à Pneumocoque (n=4)	Sd. méningé fébrile (2), non précisé (2)] [LCR trouble (3), hématique (1)] [Ex. direct: DCGP (3) DCGN (1)] [Ag. solubles positif avec Anti Sérum de streptococcus pneumoni a(1) Négatif (1) Non effectuée (2)] [Culture: Streptococcus pneumoniae (4)]
Méningite à E. coli (n=1)	49 ans, céphalées +vomissements, LCR trouble, Ex. direct BGN, culture: E. coli
Méningite tuberculeuse (n=2)	-Sd. méningé fébrile subaiguë (2), Ex. direct Ziehl-Neelsen négatif (2), [culture de mycobactéries: Mycobactérium tuberculosis (1), négative (1)]
Méningite à germe non identifié (n=5)	Clinique et cytologie en faveur de MB, dont un cas de Rickettsiose avec atteinte méningé traité par doxycycline+ ciprofloxacine.
Méningite à Cryptococcus neoformans1 (n=1)	Statut VIH+, Ex. direct (Levures capsulées), Culture (<i>Cryptococcus neoformans</i>)
Méningite virale (n=16)	Clinique et cytologie en faveur de méningite virale

2) Traitement anti-infectieux

La majorité des MB (75%) sont traitées par des Céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables [céftriaxone seule (13 cas), associée à l'amoxicilline (méningite à E. coli par crainte de listériose) ou à la ciprofloxacine (méningite à méningocoque compliqué d'abcès cérébral)]. Deux cas de MT sont traités pendant 9 mois par les anti-bacillaires (ERIP: rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et l'éthambutol) et un cas de rickettsiose avec atteinte méningée est traité par la doxycycline associée à la ciprofloxacine. Alors que 50% des MV ont reçu de l'acyclovir.

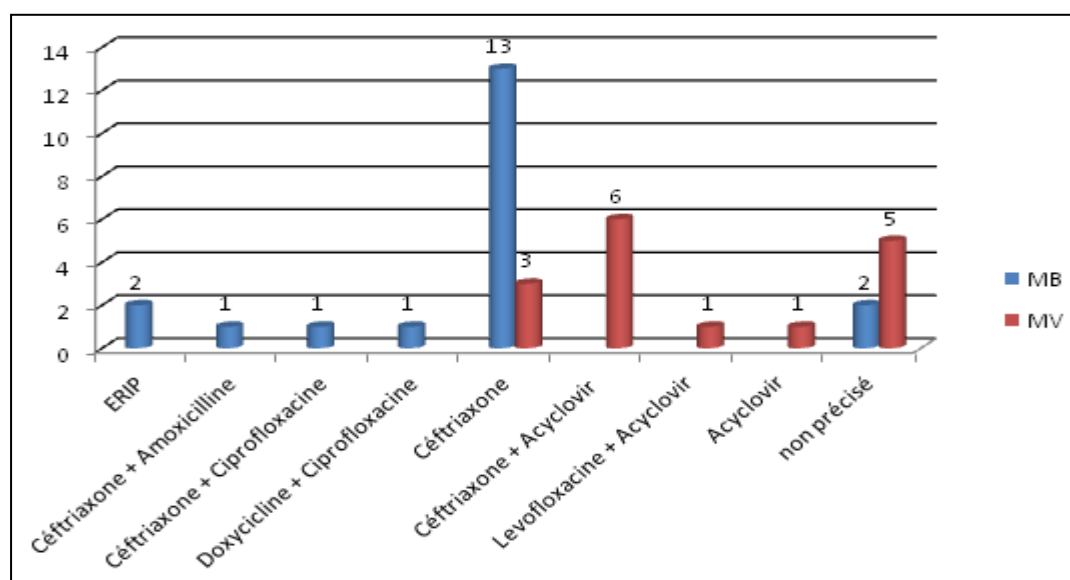


Figure 10 : Répartition des méningites en fonction du traitement reçu

3) Place de la corticothérapie

Tableau XII : Usage des corticoïdes en cas de méningite à l'HMMI

	Prednisolone	Prednisone	Dexaméthasone	Non précisé
MB (n=20)	11 (55%)	2 (10%)	1 (5%)	6 (30%)
MV (n=16)	2 (12,5)	1 (6,25%)	0	13 (81,25%)

Un seul patient a nécessité un traitement chirurgical: craniotomie + drainage

4) Complications

l'encéphalite est la principale complication survenue (45% des MB et 37,5% des MV), un patient (méningite à méningocoque) compliqué d'abcès cérébral a gardé une hémiparésie gauche et un cas (MV) une paralysie de l'oculomoteur externe.

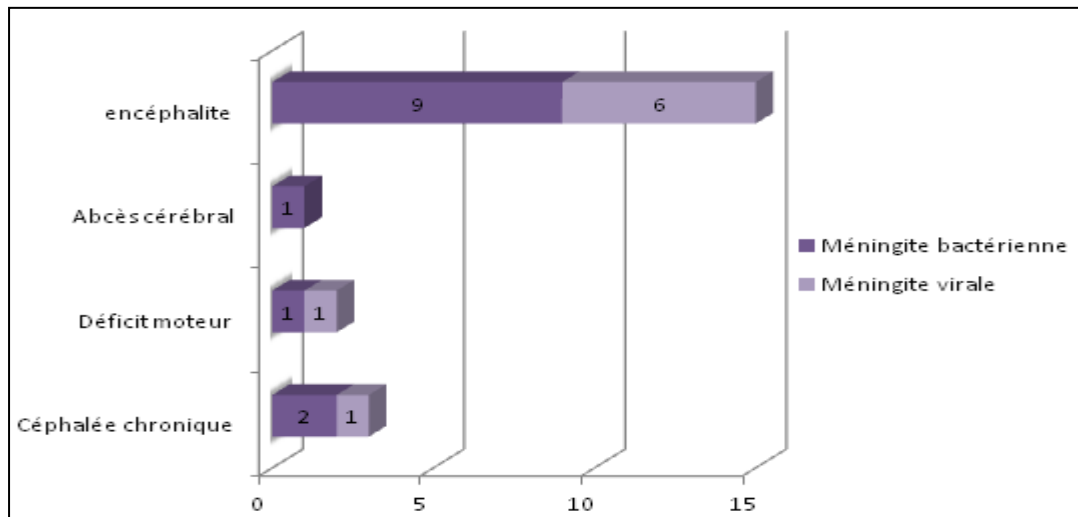


Figure 11 : Complications notées parmi les méningites confirmées

5) Létalité

Le taux de létalité globale dans notre série a été de 19,44% (5 méningo-encéphalites virales, et 2 MB) le seul cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* a été transféré vers l'hôpital militaire Mohammed V Rabat sans retour d'information.

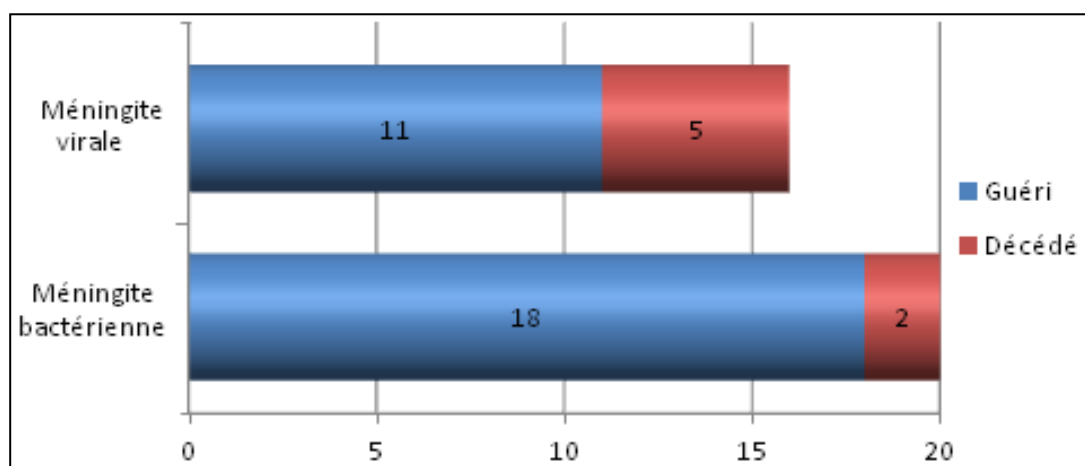


Figure 12 : Létalité liée aux méningites notées

DISCUSSION

I. Physiopathologie des méningites bactériennes

1) Méninges et liquide céphalo-rachidien [6]

Le système nerveux central (SNC) est séparé de l'enveloppe osseuse, par trois feuillets protecteurs nommés méninges. La dure-mère (feuillet appliqué contre la paroi osseuse) est la seule partie du cerveau qui contient des nocicepteurs (récepteurs à la douleur). La pie-mère (feuillet le plus interne) adhère fortement à la surface du cerveau et en suit tous les contours. L'arachnoïde (membrane intermédiaire) délimite avec la pie-mère l'espace sous-arachnoïdien (ESA).

Avec une vitesse moyenne de 20 ml/h, le LCR est renouvelé en majorité par le plexus choroïde, mais aussi au niveau des capillaires de l'ESA, spinal et péri-encéphalique. Le LCR s'écoule lentement depuis les deux ventricules latéraux à travers les foramens de Monro dans le ventricule interhémisphérique, et passe ensuite dans l'aqueduc de Sylvius vers le quatrième ventricule, d'où il s'échappe à travers le foramen médian de Magendie et les foramens latéraux de Luschka, pour rejoindre la citerne cérébello-médullaire. De là une partie se dirige vers la citerne de la grande veine cérébrale, et une autre partie passe dans les ESA encéphalique et spinal. La résorption du LCR se fait essentiellement au niveau des granulations arachnoïdiennes de Pacchioni. D'autres systèmes de résorption moins importants sont constitués par les capillaires sous-arachnoïdiens, les gaines des nerfs cérébro-spinaux et l'épendyme ventriculaire.

Le compartiment sanguin est séparé des deux autres compartiments liquidiens par la barrière hémato-encéphalique (BHE), dont on distingue la barrière hémato-cérébrale (interface entre le sang et le liquide extracellulaire cérébral) et la barrière hémato-méningé (BHM) qui sépare le compartiment sanguin du LCR.

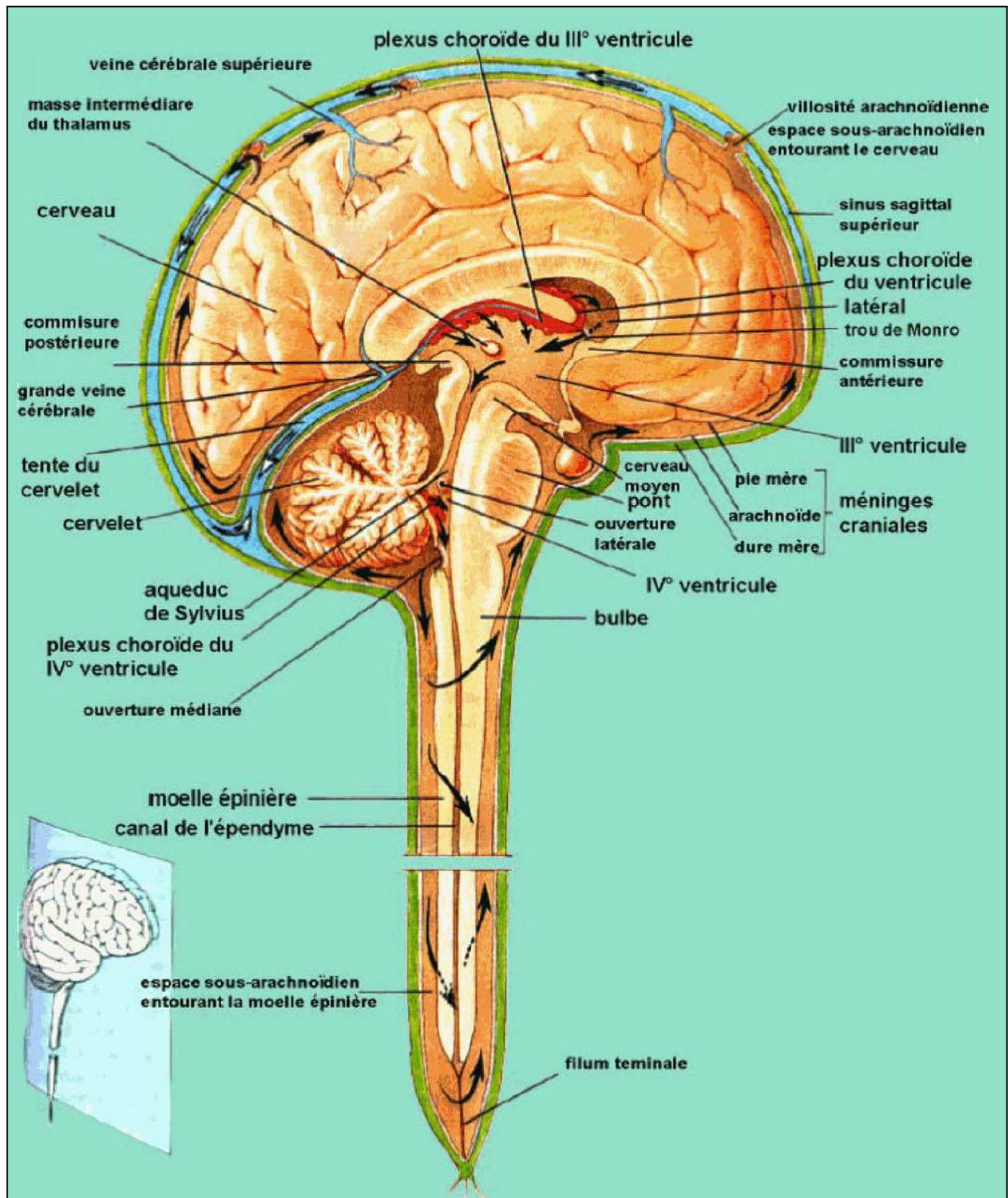


Figure 13 : Système nerveux cérébro-spinal (coupe sagittale médiane) [6]

2) Pénétration des germes dans le LCR

Pour développer une méningite, la bactérie doit être capable d'envahir le LCR, s'y multiplier et y produire une inflammation. La première étape est la colonisation de la muqueuse de l'oropharynx grâce à des pili de surface (méningocoque, *Haemophilus*), des polysaccharides de la capsule (pneumocoque, *Haemophilus*) et des protéases détruisant les IgA sécrétoires [7]. Dans certaines circonstances encore méconnues, des bactéries deviennent invasives et atteignent le LCR selon des mécanismes très différents :

↳ Soit une bactériémie, favorisée par la capsule qui permet aux bactéries d'échapper à la phagocytose et au complément. Les méninges sont alorsensemencées par voie hématogène et le LCR est envahi suite à un franchissement de la BHM au niveau de l'endothélium des capillaires méningés, ou au niveau des plexus choroïdes. C'est le cas des méningites à méningocoque, *Listeria*, *Haemophilus* et de quelques pneumocoques. Dans ce mécanisme, la présence d'anticorps sériques circulant post vaccinaux peut aider à la prévention [7].

↳ Soit une invasion par contiguïté, favorisée par une infection de voisinage ou une brèche anatomique. Dans notre étude 15% des MB sont enregistrées chez des patients ayant une brèche ostéoméningée ou une otite chronique. C'est le mécanisme préférentiel des pneumocoques. L'intérêt du vaccin pneumococcique, déjà évident du fait de la mortalité élevée due à la virulence de certains sérotypes, s'est accru ces dernières années en raison de la résistance croissante de ce germe aux antibiotiques, et en particulier à la pénicilline. Cette résistance est surtout retrouvée dans certains sérotypes (23F, 9V, 19F, etc.). Elle concerne également d'autres pénicillines et bêta-lactamines. Il existe, de plus, des résistances multiples concernant, souvent simultanément, bêtalactamines, chloramphénicol, tétracyclines et macrolides [8].

↳ La contamination directe peut être le fait d'une plaie crânio-vertébrale ou survenir suite à des actes d'investigation paracliniques, une rachianesthésie ou après une intervention neurochirurgicale. Ce mode de contamination n'a pas été enregistré dans notre étude, chose qui peut être expliquée par le nombre limité des LCR (n=4) provenant du service de neurochirurgie (soit 2,27% des LCR analysés).

↳ Dans 20 % des cas environ, l'origine de l'infection du SNC reste inconnue [9].

3) Pullulation microbienne et réaction inflammatoire [7]

Une fois dans le LCR, les bactéries se multiplient facilement, compte tenu de la faiblesse des mécanismes de défense immunitaire (le complément est quasiment absent dans le LCR, et la concentration en immunoglobulines y est très basse).

Sous l'influence de divers facteurs de virulence bactérienne (lipopolysaccharides, peptidoglycane, acides teichoïques), les macrophages des méninges synthétisent *in situ* des cytokines: interleukine 1 (IL-1) et facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), mais aussi IL-6 et IL-8. Ces cytokines induisent l'expression de plusieurs adhésines à la surface des polynucléaires neutrophiles et des cellules endothéliales des veinules méningées, ce qui entraîne l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, puis l'afflux de ces dernières dans le LCR. Les adhésines en cause appartiennent aux familles des immunoglobulines (ICAM1, ICAM2, PECAM1), des intégrines (Mac1 ou CR3 ou CD11b/CD18, LFA1 ou CD11a/CD18) et des sélectines (L-sélectine ou LAM1, P-sélectine ou GMP140 ou CD62, E-sélectine ou ELAM1).

La BHE est alors altérée selon plusieurs mécanismes:

↳ diminution de son étanchéité (médiée surtout par l'IL-1 en synergie avec le TNF α), par l'ouverture des jonctions serrées des capillaires cérébraux,

↳ libération par les polynucléaires activés *in situ* par les cytokines de plusieurs médiateurs (notamment radicaux libres). La perméabilité augmentée de la

BHE permet une exsudation d'albumine responsable de l'hyperprotéinorachie observée en clinique, et favorise l'afflux de cellules de l'inflammation qui vont contribuer à exacerber la réaction inflammatoire (avec risque d'œdème cérébral), mais aussi favoriser la diffusion des antibiotiques dans le LCR.

4) Conséquences cérébrales de l'inflammation méningée

L'ensemble des événements survenant au cours d'une MB résulte d'une part de l'afflux des polynucléaires, et d'autre part de l'altération de la BHE. Ainsi, l'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des MB est mixte: vasogénique [dû à l'augmentation du gradient de pression hydrostatique (origine mécanique) et l'augmentation de la perméabilité membranaire (origine biochimique)] et cytotoxique [lié à l'atteinte de la perméabilité membranaire qui entraîne l'accumulation intracellulaire d'eau et d'ions] [7,10]. Il serait aussi d'origine osmotique par l'accumulation de polysaccharides capsulaires libérées par les bactéries qui pullulent.

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est en relation directe avec l'œdème cérébral, mais peut aussi compliquer une hydrocéphalie et/ou une augmentation du débit sanguin cérébral. Enfin, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations vasculaires sur les vaisseaux méningés, réalisant une vascularite qui participe à l'anoxie cérébrale et aux altérations du débit sanguin cérébral. Ces processus inflammatoires sont la justification des recommandations de corticothérapie dans certaines formes [7,10].

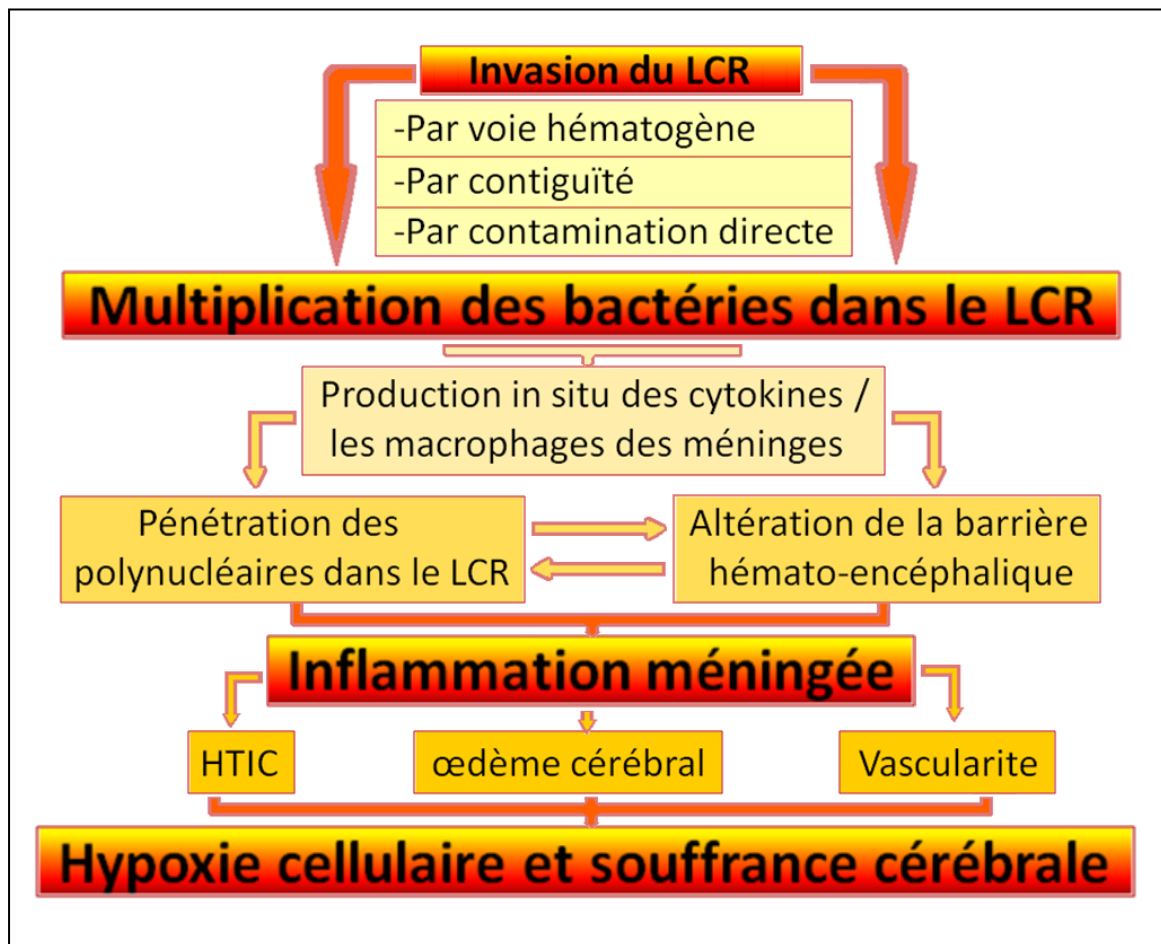


Figure 14 : Principales étapes de la physiopathologie des MB

II. Épidémiologie des méningites bactériennes

1) Agents responsables des méningites bactériennes

En dehors de la période néonatale, les trois principaux germes en cause sont *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* (dans notre étude, le méningocoque avec le pneumocoque représentent 60% des cas de MB). Chez le nouveau-né et jusqu'à l'âge de trois mois, les principales bactéries redoutées sont *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K₁ et *Listeria monocytogenes*. Enfin, deux germes peuvent être retrouvés à tous les âges de la vie; *Listeria monocytogenes* (surtout sur un terrain immunodéprimé ou chez la femme enceinte), et *Mycobacterium tuberculosis* [11].

Haemophilus influenzae [11]: Bacille Gram négatif polymorphe exigeant comme facteurs de croissance l'hémine et le nicotinamide adénine dinucléotide, appartient à la flore commensale des voies respiratoires, la colonisation débute très tôt après la naissance, et plus de 80 % des enfants deviennent ainsi porteurs du germe à l'âge de 3 ans. Les formes non capsulées provoquent des infections de la sphère ORL et broncho-pulmonaire; et les souches capsulées sont classées en six sérotypes (a, b, c, d, e, f). La grande majorité des pathologies invasives est due aux souches capsulées de type b, en raison du rôle majeur du polyribosyl-ribitol phosphate (PRP) capsulaire comme facteur de virulence.

Neisseria meningitidis [11]: Diplocoque à Gram négatif appartient à la famille des *Neisseriaceæ* et au genre *Neisseria*. Le méningocoque est un germe aérobie strict, exigeant pour sa culture des milieux enrichis et incubés sous 8 à 10 % de CO₂, la température de croissance est le plus souvent de 36 à 37°C. Le rhinopharynx de l'homme représente le réservoir des méningocoques d'où le rôle de porteur asymptomatique. La transmission est strictement interhumaine, directe par la salive, le baiser et les gouttelettes de Pflügge. Cependant, le méningocoque est très fragile et un contact étroit (moins d'un mètre) est nécessaire pour assurer la transmission. La nature du polysaccharide de la capsule permet de distinguer 13 sérogroupes; les plus fréquents sont : A, B, C, W135 et Y, les autres (D, 29E, Z, H, I, K, L) sont isolés plus rarement.

Streptococcus pneumoniae [11]: Diplocoque à Gram positif anaérobie aérotoleurant, avec parfois une exigence en CO₂ et plus rarement on rencontre des souches anaérobies strictes. Il pousse dans un milieu à pH de 7,2 et à température de 36°C, avec une bonne croissance sur les milieux enrichis à 5% de sang frais, d'ascite ou de sérum. Le pneumocoque colonise les muqueuses du rhino-pharynx de l'homme avec lequel il va entretenir une relation commensale. Dans certaines situations pathologiques qui dépendent des défenses locales et humorales de l'hôte

et de la virulence du germe (essentiellement due à sa capsule polysaccharidique), le germe se dissémine par voie descendante à d'autres territoires de l'arbre respiratoire, ou traverse la muqueuse du rhino-pharynx pour gagner la circulation via les lymphatiques cervicaux (20 à 30% des pneumonies s'accompagnent d'une bactériémie). Cette dissémination favorisée par le terrain (drépanocytose, splénectomie, agammaglobulinémie, hémopathie, chimiothérapie), peut aboutir à une évolution fulminante dans les formes les plus graves.

Streptococcus agalactiae [11]: Streptocoque β -hémolytique du groupe B) est un diplocoque à Gram positif, commensale du tube digestif et des voies génitales de la femme, ils peuvent déterminer des infections opportunistes sévères chez des sujets fragiles, accompagnées le plus souvent d'une bactériémie. L'essentiel de la pathologie est représentée par l'infection néonatale, dont la physiopathologie est dominée par le portage vaginal du streptocoque du groupe B dans les voies génitales de la mère. L'infection néonatale précoce (avant le 5^{ème} jour), acquise in utero, s'accompagne de troubles hémodynamiques, d'acidose et de détresse respiratoire et réalise une septicémie compliquée de méningite (30%) ou de pneumopathie. L'infection tardive est classiquement dominée par la méningite, mais d'autres manifestations peuvent survenir, comme une ostéo-arthrite, une cellulite ou une pneumopathie.

Escherichia coli : Bacille Gram négatif qui appartient à la famille des *Entérobactériaceæ*, il présente le caractère d'être à la fois le germe prédominant de la flore intestinale aéro-anaérobie facultatif présent chez tous les individus, et le premier germe pathogène responsable d'infection extra-intestinales communautaires. Le sérotype capsulaire K₁ est le sérotype majoritaire dans les septicémies néonatales est présent dans plus de 80% des souches isolées de méningites néonatales [12,13]. Ce sérotype K₁ présente une réaction croisée avec le polysaccharide capsulaire du méningocoque B. La physiopathologie de cette infection

comporte différentes étapes successives; colonisation des muqueuses oropharyngées et intestinales, translocation de la muqueuse intestinale vers le sang, résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang, enfin traversée de la BHM et multiplication dans le LCR [14].

Listeria monocytogenes [11]: Petit bacille à Gram positif non capsulé, ubiquitaire responsable de méningites lymphocytaires, dont les antigènes somatiques(O) et flagellaires (H) permettent de reconnaître 16 sérotypes. L'infection se développe après inhalation ou ingestion de produits animaux ou de nourriture contaminée. *Listeria monocytogenes* dissémine dans tout l'organisme par la voie des monocytes et des macrophages. la septicémie et le passage transplacentaire explique l'atteinte précoce du fœtus avec mort in utero. Le portage vaginal explique l'atteinte post-natale. En dehors de la période néonatale et de la grossesse, la listériose affecte plus volontiers les sujets de plus de 65 ans et les immunodéprimés.

Mycobacterium tuberculosis : Le bacille de Koch, de la famille des Mycobactériaceæ, est un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), coloré en rose par la méthode de Ziehl. Il est responsable de méningites qui surviennent dans un délai variable après la primo-infection ayant donné suite à une dissémination, de 6 mois à 2 ans et parfois beaucoup plus [11].

2) Méningites virales et parasitaires :

Les virus sont la cause la plus fréquente de méningite aiguë, mais compte tenu de l'absence de déclaration obligatoire et d'une sous-estimation en rapport avec leur bénignité, les données épidémiologiques ne sont pas très précises. L'évolution étant le plus souvent bénigne, on ne réalise que rarement une recherche virale spécifique. Cependant dans notre étude la létalité des M(E)V est supérieure à celle notée dans les MB, ce qui montre que ce dogme n'est pas toujours vrai, ou alors que nos patient décèdent d'une méningoencéphalite Herpétique. La réaction en

chaîne de la polymérase (PCR) pourrait souvent permettre de trouver l'agent étiologique, dans au minimum 50 % des cas [15]. Vu la non-disponibilité des techniques de biologie moléculaire et le nombre non négligeable de patients traités en ambulatoire, les MV ne représentent que 43,24% de l'ensemble des cas de méningites rapportés dans notre étude.

Les entérovirus sont la première cause virale de méningite aiguë puisqu'elle représente environ 80 % des cas où un virus est isolé. Il s'agit essentiellement d'échovirus (sérotypes 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 21, 30) et de virus Coxsackie (sérotypes B1, B2, B3, B4, B5, A9). Le diagnostic par PCR est simple et rapide. Pour certains auteurs cet examen biologique est préconisé en cas de doute diagnostique afin d'épargner une prescription inutile d'antibiotiques [16]. Ce doute diagnostique est en effet à l'origine d'un usage excessif de ceux-ci. Dans notre étude seulement un seul cas de MV a été traité par l'acyclovir sans association d'antibiotiques, probablement parcequ'il portait des signes d'éruption virale cutanée orientant le diagnostic.

Les virus du groupe Herpès sont impliqués dans 0,5 à 3 % des méningites non bactériennes. Il s'agit des virus Herpès simplex 1 et 2, du cytomégalovirus (CMV), du virus Epstein-Barr (EBV), du virus varicelle-zona (VZV) et du virus Herpès 6 (HHV6 : *human herpes virus*). Les virus Herpès simplex et EBV peuvent être impliqués dans certains cas de méningites récurrentes [17]. La méningite aiguë à CMV ou à EBV est le plus souvent associée à un syndrome mononucléosique. Le virus HHV6 identifié par PCR, n'implique pas obligatoirement sa responsabilité dans l'épisode aigu, il peut s'agir de l'expression d'une intégration génomique, propre à ce virus [18]

Une méningite aiguë virale est concomitante de la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans environ 24 % des cas [19]. D'autres virus, plus rares en Europe, peuvent être discutés devant un tableau de MV en fonction du

contexte et des circonstances : arboviroses (dengue, West Nile, fièvre jaune), virus de la chorioméningite lymphocytaire, poliovirus, adénovirus, parvovirus B19.

Des méningites à LCR clair avec polynucléaires, éosinophiles et protéinorachie élevée, peuvent accompagner l'ascaridiose, l'oxyurose, la distomatose, le paludisme à *plasmodium* et la toxocarose. La toxoplasmose, peut, chez les immunodéprimés provoquer une méningo-encéphalite peu spécifique, identifiable par ses signes associés (éruption, adénopathies) et l'ascension du taux des anticorps spécifique sériques.

Les champignons réalisent des méningites progressives, subaiguës, d'allure pseudo-tumorale. Ainsi la méningite à *Candida albicans*, résultat d'une dissémination hématogène du germe, s'accompagne parfois de lésions rétinienne spécifiques, identifiables à l'examen systématique du fond d'œil.

3) Incidence de la méningite bactérienne :

L'incidence annuelle des MB est très variable. Elle est estimée entre 6 et 40 patients par million d'habitants (ppm) dans les pays développés [20] et serait jusqu'à dix fois supérieure dans certaines parties du monde [21,22].

Tableau XIII : Incidence globale des MB dans certaines parties du monde

	Maroc, 2011 [23]	Malawi, 2012 [24]	France, 2012 [25]	USA, 2007 [26]	Cuba, 2007 [27]
Incidence annuelle des MB en ppm	24	200	23	13,8	31

Au Maroc, l'incidence des MB selon les données du service d'épidémiologie du ministère de la santé, a passé de 17 ppm en 2002, à 24 ppm en 2011 (Figure 15) [23]. La déclaration obligatoire des seuls cas de méningites à méningocoque, la sous déclaration, voire même la non déclaration et l'adhésion timide du secteur libéral au système national de surveillance épidémiologique, contribuent à une sous estimation de la fréquence de la maladie [28].

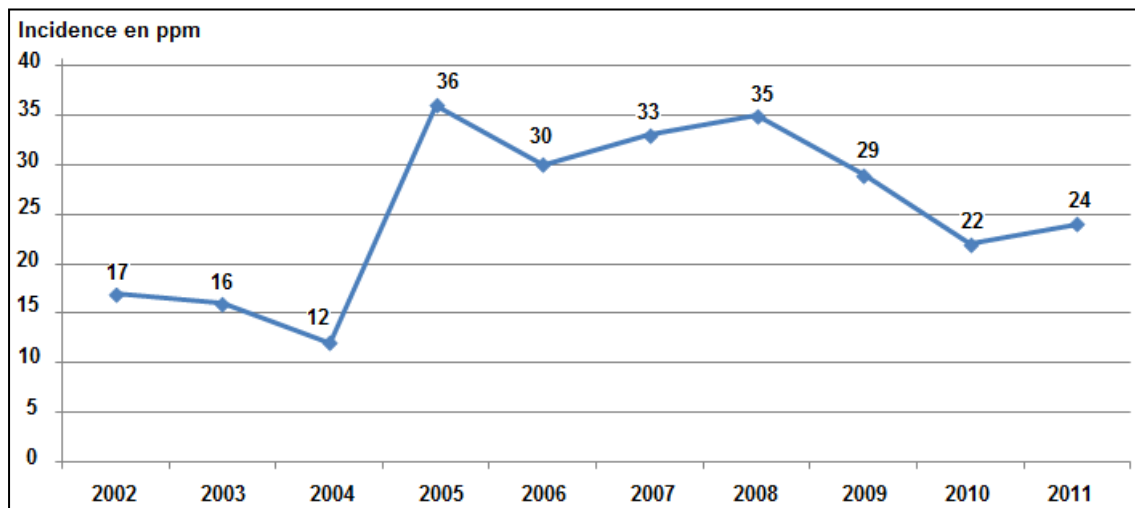


Figure 15: Évolution de l'incidence annuelle des MB au Maroc, 2002–2011 [23]

En Afrique des épidémies de méningite frappent chaque année la zone décrite par Lapeyssonie et connue sous le nom de «ceinture de la méningite». Il s'agit d'une zone en Afrique Subsaharienne qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie avec une population évaluée de 400 millions de personnes [29,30]. l'incidence des MB dans cette région est parmi les plus haute dans le monde; avec une augmentation marquée pendant la saison sèche (entre décembre et juin) [31,32].

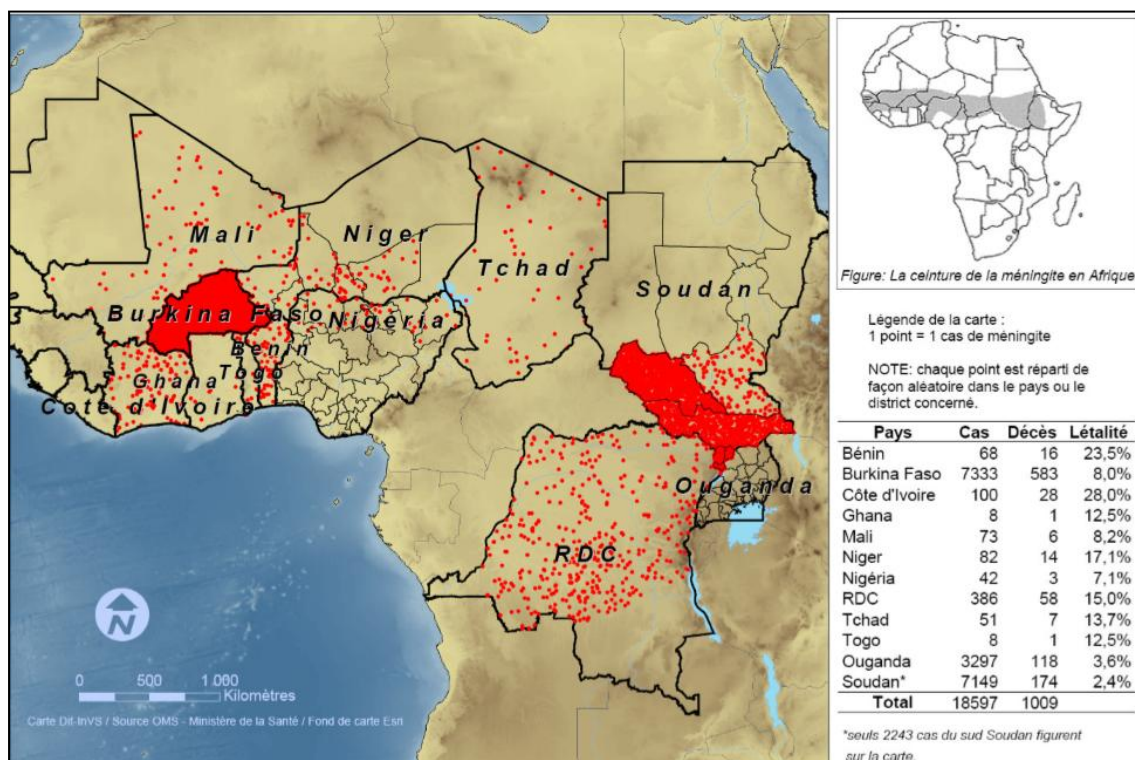


Figure 16 : Epidémies de méningite cérébro-spinale, Afrique Sub-Saharienne, au 22 mars 2007 [33].

On s'appuyant sur le système amélioré de surveillance nationale de santé soutenue par l'OMS, l'épidémiologie de la méningite au Niger (1986–2007), Mali (1994–2007) et le Burkina Faso (1997–2007) a montré des fluctuations saisonnières importantes et des niveaux inégaux d'incidence [34] (tableau XIV).

Tableau XIV : Incidence annuelle des MB dans 3 pays de la ceinture de méningite africaine [34]

	Niger 1986–2007	Burkina Faso 1997–2007	Mali 1994–2007
Incidence annuelle en ppm: médiane [minimum; maximum]	520 [80; 4780]	700 [270; 2140]	100 [40; 690]

L'incidence des MB dans la région de l'Asie diffère d'un pays à l'autre, allant de 183 ppm à 246 ppm selon une étude basée sur l'examen des revues de la littérature de 2000 à 2011 concernant 11 pays (le Bangladesh, le Bhoutan, la Corée du Nord, l'Inde, l'Indonésie, les Maldives, le Myanmar, le Népal, le Sri Lanka, la Thaïlande et Timor Leste) [35].

Aux États-Unis l'incidence annuelle des MB a baissé de 31 %, à partir de 20 ppm en 1998–1999 à 13,8 ppm en 2006–2007 [26]. Au cours de cette période (1998–2007), l'incidence a diminué de façon significative dans tous les groupes d'âge, sauf pour les patients de moins de 2 mois [26]. Alors en France l'incidence des MB, selon l'institut de veille sanitaire était 25 ppm en 2002, et elle a diminué de 8 % en 10 ans (23 ppm en 2012) [36].

4) Répartition des MB selon l'âge et le sexe

L'âge demeure un des principaux facteurs et paramètres épidémiologiques dans l'étude des MB. Cependant la généralisation de la vaccination a engendré un changement radical dans la répartition des germes selon l'âge. En France, les méningites à *Haemophilus influenzae* sérotype b ont quasiment été éradiquées [37]. Ainsi l'introduction en 2003 du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent, et sa généralisation en 2006 ont permis d'observer une diminution significative de l'incidence des méningites chez les enfants de moins de 2 ans par rapport à la période pré vaccinale [37]. Durant la période étudiée dans ce travail, on a noté l'absence de diagnostic de méningite à *H. influenzae*. Ce qui confirme l'impact de la généralisation de la vaccination anti Hib, Mais il faut souligner que l'HMMI ne comporte pas de Services Maternité, néonatalogie et pédiatrie, ce qui contribue à l'absence artificielle de méningites à Hib. Concernant le méningocoque, au Royaume-Uni, la vaccination généralisée par le vaccin conjugué contre le méningocoque C débutée en 1999, a entraîné une diminution importante des infections invasives à méningocoque [38], mais un remplacement par le méningocoque B.

Dans notre étude, 71,43% des méningites à méningocoque sont enregistrées chez l'adolescent et l'adulte jeune (de 12 à 27 ans). Les cas de méningite à pneumocoque recensé avec un âge mentionné sont au nombre de trois, âgés successivement de 30, 45 et 49 ans, sachant que l'HMMI ne dispose pas de service de pédiatrie et que 20% pour cent des cas de MB ont été recensés sans mention de leurs âges. Cependant, la méningite à *E. coli* qui semble rare chez l'adulte et seuls quelques cas rapportés dans la littérature sur des terrains particuliers [39,40]; a été observé dans notre série chez une patiente de 49 ans, sans tares particulières.

Les résultats rapportés dans notre travail, se rapprochent de ceux d'un travail de thèse de médecine mené à Marrakech en 2010 (tableau XV [41]) où le

méningocoque vient en premier pour les enfants de plus de 3 ans et les adultes, suivie du pneumocoque. Alors que le *Haemophilus influenzae* est le germe le plus fréquent chez l'enfant de moins de 3 ans suivis du méningocoque et du pneumocoque.

Tableau XV : Répartition des germes selon les tranches d'âge à Marrakech entre janvier 2000 et décembre 2008 [41].

1 mois – 3 ans	> 3 ans et adulte
<i>Haemophilus influenzae</i> sérotype b	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

En Tunisie, selon une étude réalisée à l'hôpital universitaire de Monastir entre 1999 et 2006 [42], le streptocoque du groupe B était la principale bactérie isolée chez 56% des nourrissons, suivi par les entérobactéries (24%). Chez le nourrisson et le petit enfant (trois mois à cinq ans), *Haemophilus influenzae* était la principale bactérie isolée (36,3%), suivie par le pneumocoque (28,8%). Chez l'enfant de 5 à 16 ans et l'adulte, deux germes sont à l'origine de la majorité des méningites communautaires; le pneumocoque (32,2% chez le grand enfant et 26,4 % chez l'adulte) et le méningocoque (17,9% chez le grand enfant et 15,1% chez l'adulte). Les méningites nosocomiales étaient de l'ordre de 24,4 % des cas (62/253), observées essentiellement en postopératoire ou dans un contexte post-traumatique. Les entérobactéries étaient responsables de 14,2 % des méningites nosocomiales, les staphylocoques de 5,9 % et les *Pseudomonas* de 4,4 % des cas.

Tableau XVI : Profil bactériologique des méningites selon l'âge dans la région de Monastir entre 1999 et 2006 [42]

	Total		0-3 Mois		3mois-2 ans		2-5 ans		5-16 Ans		16-50 Ans		>50 ans	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49	19,4	2	8	7	20	17	37,8	9	22	11	11,8	3	21,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	35	13,8	1	4	19	54,3	10	22,2	3	7,3	2	2,2	0	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	16	6,3	0	-	1	2,8	2	4,4	5	12,2	7	7,5	1	7,1
Streptocoque B	14	5,5	14	56	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
<i>Escherichia coli</i>	18	7,1	6	24	1	2,8	1	2,2	6	14,6	3	3,2	1	7,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	13,8	0	-	2	5,7	5	11,2	8	19,6	18	19,4	2	14,3
<i>E. cloacae</i>	13	5,1	0	-	0	-	3	6,7	4	9,7	5	5,4	1	7,1
<i>Proteus spp</i>	4	1,6	0	-	0	-	3	6,7	1	2,4	0	-	0	-
<i>Salmonella spp</i>	6	2,4	0	-	5	14,4	1	2,2	0	-	0	-	0	-
<i>P. rettgeri</i>	5	2	0	-	0	-	0	-	0	-	5	5,4	0	-
<i>S. marcescens</i>	3	1,2	0	-	0	-	1	2,2	0	-	2	2,2	0	-
<i>P. aeruginosa</i>	15	5,9	0	-	0	-	0	-	3	7,3	10	10,7	2	14,3
<i>A. baumannii</i>	7	2,8	0	-	0	-	0	-	0	-	6	6,4	1	7,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	5,1	0	-	0	-	0	-	0	-	11	11,8	2	14,3
<i>S. aureus</i>	9	3,5	0	-	0	-	0	-	2	4,9	6	6,4	1	7,1
<i>Enterococcus spp</i>	5	2	0	-	0	-	0	-	0	-	5	5,4	0	-
Streptocoque D	4	1,6	0	-	0	-	2	4,4	0	-	2	2,2	0	-
Streptocoque A	2	0,8	2	8	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Total	253	100	25	100	35	100	45	100	41	100	93	100	14	100

En France [43], selon les données de l'institut de veille sanitaire, l'âge est le principal paramètre de répartition des germes en 2012 (Fig.17-A). Chez le nourrisson de moins de 2 mois 79% des MB est dû à des *Streptococcus agalactiae*. Chez l'enfant entre trois et 12 mois, le pneumocoque représente presque la moitié des cas (48 %), suivi de près par le méningocoque (37 %). Chez l'enfant au-delà d'un an et jusqu'à l'âge de 24 ans, le méningocoque et le pneumocoque représentent 94,90% des cas, la prépondérance du méningocoque augmentant avec l'âge. Chez l'adulte au-delà de 24 ans, les bactéries impliquées sont par ordre de fréquence, le pneumocoque (entre 54% et 67% des cas selon les tranches d'âge), le méningocoque et plus rarement *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus agalactiae*.

Aux États-Unis [26], l'âge médian des patients a augmenté, passant de 30,3 ans durant 1998–1999 à 41,9 ans durant 2006–2007 (pour notre étude l'âge médian est 27 ans), les incidences les plus élevées sont enregistrées chez les nourrissons de moins de deux mois. Durant la période comprise entre 2003 et 2007, le réseau EIP (*Emerging Infections Programs*) a signalé 1670 cas de MB; 35,15% chez les patients âgés de moins de 18 ans (soit 587 cas) et 64,85% chez les adultes (1083 cas). *Streptococcus agalactiae* représentait 86,1% des cas chez les enfants de moins de 2 mois, la plupart des cas 86,5% étaient d'apparition tardive (après j.7 de vie). *Neisseria meningitidis* est à l'origine de 45,9% des MB chez l'enfant âgé de 11 à 17 ans. Parmi les autres groupes d'âge, *Streptococcus pneumoniae* est le pathogène le plus fréquent (Fig. 17–B).

Ainsi, les résultats de notre étude suivent grossièrement celles de la littérature, néanmoins on a pas eu des cas de méningite nosocomiale, du fait du nombre limité des LCR (n=4) provenant du service de neurochirurgie et le manque de données concernant ce mode d'infections.

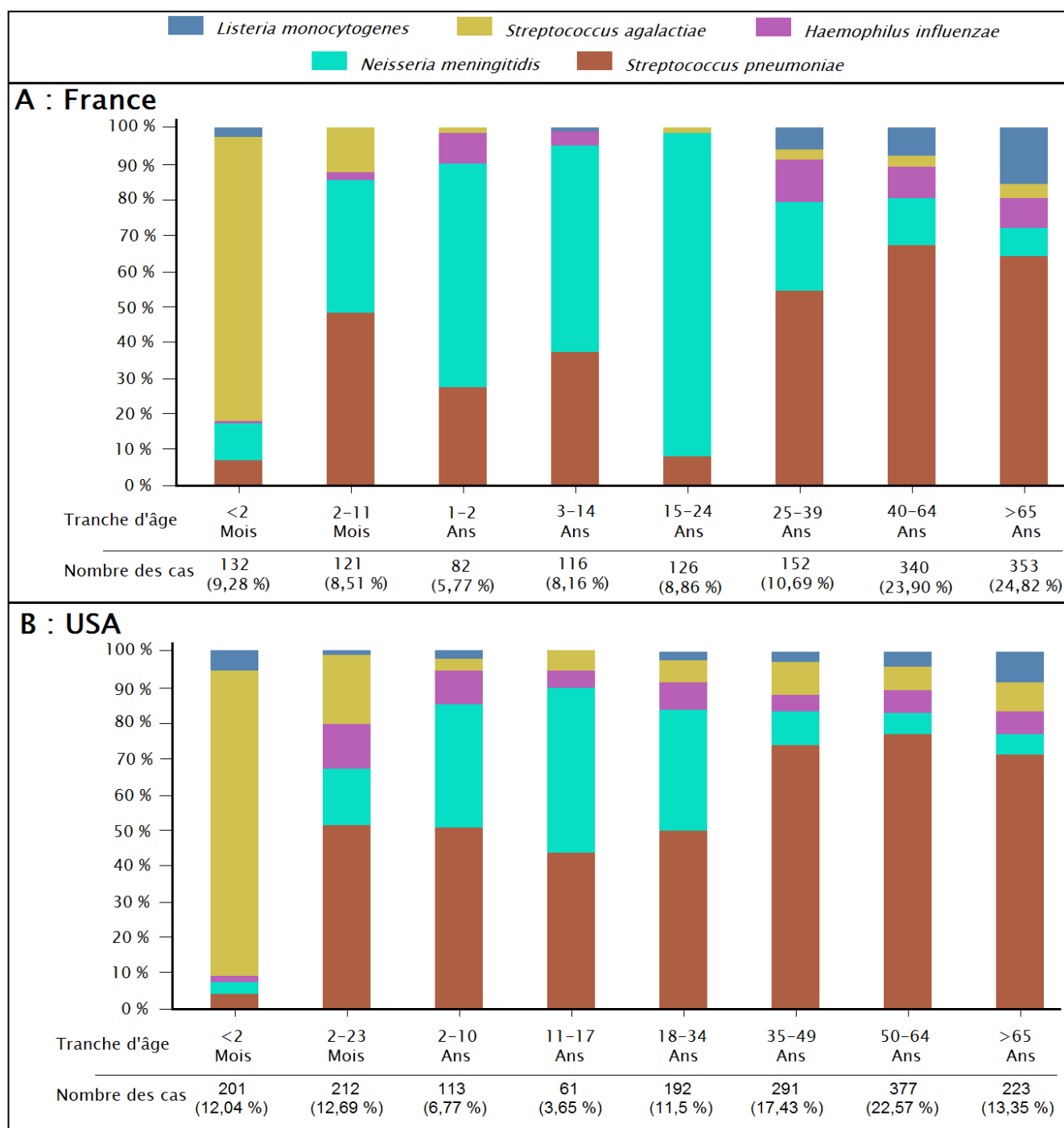


Figure 17 : Profil bactériologique des méningites bactériennes selon l'âge en France (2012) [43] et aux USA (2003–2007) [26]

En ce qui concerne la répartition des MB en fonction du sexe, une nette prédominance masculine est observée dans notre étude (sex-ratio=2,33). Cette notion, mal expliquée, est retrouvée dans la plupart des études (tableau XVII). Sex ratio homme > femme sauf USA peut être en raison de la parité totale dans les activités entre hommes et femmes qui connaissent le même risque. Le Maroc se situant en position intermédiaire entre les pays développés et la Tunisie par exemple

Tableau XVII : Répartition des cas de méningites bactériennes selon le sexe

Lieu de l'étude	Notre étude	Marrakech [41]	Tunisie [44]	Italie [45]	Corée du Sud [46]	USA [26]
Masculin	14	100	57	526	110	852
Féminin	6	50	13	418	85	818
Sex-ratio	2,33	2	4,38	1,26	1,29	1,04

III. Diagnostic des méningites

1) Diagnostic clinique

Les signes cliniques conduisant à suspecter une MB sont extrêmement fréquents dans un contexte de pathologie aiguë, quelle qu'en soit sa nature, et peu spécifiques d'une atteinte méningée d'origine infectieuse. Pourtant, leurs sensibilités respectives apparaissent très inégales en cas de MB avérée. Plusieurs grandes cohortes récentes permettent de les préciser. La plus importante d'entre elles, publiée en 2004 par Van de Beek et al.[21], constitue une référence indiscutable. Les informations recueillies dans cette étude seront complétées par l'analyse des autres données de la littérature, en particulier celles traitant des MT (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Fréquence des signes cliniques au cours des méningites bactériennes communautaires non tuberculeuses et tuberculeuses [21,47–80,82].

Signes cliniques	Méningites non tuberculeuses	Méningites tuberculeuses
– Triade : fièvre, raideur de nuque, trouble de conscience	21–74%	–
– Fièvre	73–99%	65–93%
– Raideur de nuque	24–98%	68–100%
– Troubles de conscience	11–98%	27–96%
– Céphalées	32–89%	63–100%
– Signe de Kernig	18–61%	65–67%
– Signe de Brudzinski	13–61%	65–79%
– Signes de focalisation	9–37%	22–83%
– Crises convulsives	5–31%	6–32%
– Photophobie	8–25%	–
– Nausées, vomissements	22–83%	27–81%
– Rash cutané	3–51%	0–4%
–Durée moyenne d'évolution des symptômes avant l'admission	0–4 jours	10–60 Jours

La fièvre est le signe clinique le plus constant en cas de MB et cela quel que soit le microorganisme [47]. Elle est rapportée dans 65 à 99% des cas selon les études [21, 47–69]. Dans notre étude, 80% des MB (16/20) et 50% des MV (8/16) avaient une fièvre qui dépasse 38,5°, alors que 18,75% des patients atteints de MV (3/16) avaient une température inférieure à 38,5° (4 MB et 5 MV sont enregistrés sans aucune mention de symptomatologie). Contrairement à ce qui est habituellement décrit, cela semble être également vrai chez les sujets âgés comme le montre une étude française [70] et surtout l'analyse des 257 patients de plus de 60 ans inclus dans une cohorte hollandaise [71].

La raideur de la nuque est rapportée de manière inégale dans les MB non tuberculeuses. Cela est probablement lié au moment d'inclusion du patient dans l'étude et au caractère très subjectif de son appréciation. Sa fréquence varie ainsi de

24 à 98% des cas [21, 47, 48, 51–57, 66–74]. Dans les MT, la raideur de la nuque semble plus constante avec des fréquences allant de 68 à 100% des cas [51, 58–64, 73]. Dans notre étude le syndrome méningé complet a été retrouvé chez vingt-deux patients (14 MB et 8 MV), soit 66,67% des MB non tuberculeuses, 50% des MV et chez les deux cas de MT.

Les troubles de conscience sont retrouvés chez 11 à 98% des patients [21, 47–50, 52–54, 56–64, 66, 68–72, 74–77]. Dans notre série les patients présentant un trouble de conscience à l'admission étaient au nombre de huit (6 MB et 2 MV) soit 21,62% des cas. L'hétérogénéité de ces données s'explique par trois facteurs. Le premier est lié à la définition très variable donnée aux troubles de la conscience selon les études, allant d'un score de Glasgow (GCS) inférieur à 14 jusqu'au coma. Le deuxième est dû au stade d'inclusion des patients dans l'étude, soit à leur arrivée à l'hôpital, variable selon la disponibilité des structures de santé, et donc les pays, soit à leur admission en réanimation. Enfin il existe une variation en fonction du germe impliqué. La principale étude portant uniquement sur des méningites à méningocoque rapporte des troubles de conscience dans seulement 11% des cas [56]. Leur fréquence est plutôt proche d'un cas sur deux en cas de MT et de 90% pour le pneumocoque. Ils semblent de même plus fréquents chez les sujets âgés [70,71].

La classique triade « fièvre, troubles de la conscience et raideur de la nuque » est relativement inconstante en cas de MB. Elle est décrite chez 21 à 74% des patients [21, 52, 54, 57, 68, 69, 71, 74, 78], avec une moyenne très proche de 46% [47]. L'absence d'un ou deux éléments de cette triade n'élimine donc en rien une MB. En revanche, si aucun de ces signes cliniques n'est présent, le diagnostic peut très certainement être écarté [47]. Plusieurs études, vont également dans ce sens en rapportant la présence d'au moins un des trois signes dans plus de 99% des cas [21,52,71,74].

Les céphalées aiguës sont considérées comme classiques en cas d'atteinte méningée, en particulier d'origine infectieuse. Leur fréquence apparaît pourtant relativement variable dans la littérature. On les retrouve ainsi chez 32 à 89% des patients souffrant de MB non tuberculeuse [21, 47-51, 53, 54, 57, 66-72, 74]. Elles sont probablement moins souvent présentes chez les sujets âgés que chez les plus jeunes [70, 71]. L'existence de céphalées est en fait bien corrélée dans ces études à la présence ou non d'une raideur de nuque, autre signe d'irritation méningée. Comme celle-ci, elles sont rapportées de façon plus constante en cas de MT (63 à 100% des cas) [51,58,59,61-65].

Une étude récente avait pour principal objectif d'évaluer la sensibilité et la spécificité des signes de Kernig et Brudzinski [52]. Elles ont été calculées respectivement à 5% et 95% pour chacun des deux signes, avec des valeurs prédictives positive de 27% et négative de 72 %. Cependant, seules trois méningites sur les 80 incluses étaient d'origine bactérienne, les autres étant de cause virale. Ces résultats permettent donc d'évaluer l'intérêt de ces signes pour évoquer le diagnostic de pathologie infectieuse méningée, mais ne peuvent être extrapolés aux MB. Peu d'études se sont en fait intéressées à ce sujet. Deux d'entre elles donnent des résultats discordants pour les MB non tuberculeuses avec une sensibilité attribuée au signe de Brudzinski de 13 et 61% et au signe de Kernig de 18 et 61% [54,72]. Pour les MT, les données sont plus homogènes avec une sensibilité proche de 70% pour les deux signes [58,61].

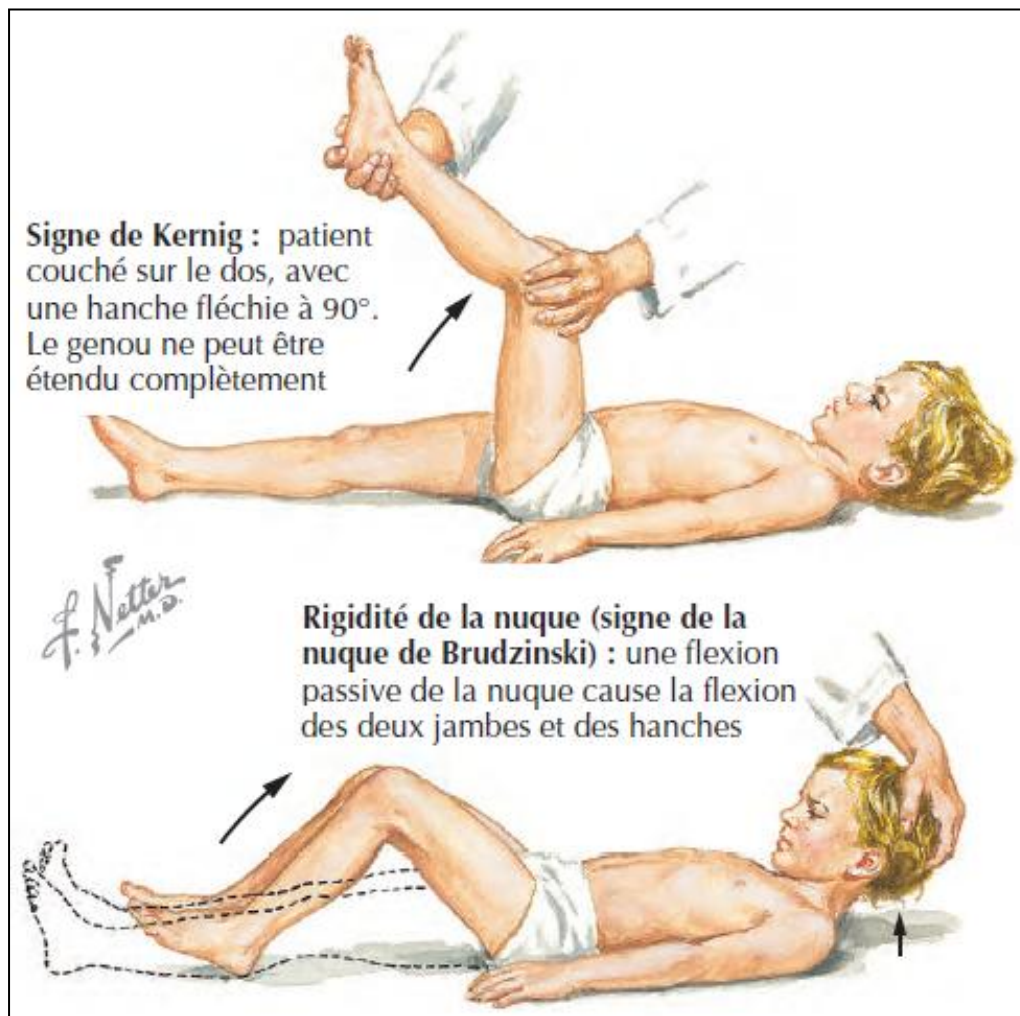


Figure 18 : Signe de Kernig et signe de la nuque de Brudzinski [83].

Des signes de focalisation neurologiques sont retrouvés chez 9 à 37% des patients atteints de méningite non tuberculeuse [21,47,49,50,53,67-71,73,78]. Ils étaient plus fréquents chez les sujets âgés [71]. Les signes neurologiques peuvent prendre la forme de troubles phasiques, d'une mono ou d'une hémiparésie. Plus rarement, une paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens est retrouvée. Cela semble plus fréquent en cas de méningo-encéphalite à *Listeria* [57, 66, 80], mais également à *Mycobacterium tuberculosis* [73]. Seuls deux patients (1 MB et 1 MV) ont des signes de focalisations (hémiparésie gauche- paralysie de l'oculomoteur externe VI) sont enregistrés dans notre série.

En cas de MB non tuberculeuse, la notion de crise convulsive focale ou généralisée est rapportée chez 5% [21], à 31% des patients [48-50,52,53,55-57,66-72,78]. Les crises convulsives sont plus fréquentes en cas de méningite à

pneumocoque qu'à méningocoque [21,52,80]. En cas de MT, les convulsions sont notées dans 6 à 32% des cas [51,59–63,75,77].

L'existence d'une photophobie a été très peu évaluée dans les études récentes. Dans une cohorte rétrospective française, elle était notée chez 8% des sujets [70]. Elle était rapportée dans 25% des cas d'une série de 123 patients atteints de MB non tuberculeuse [54]. Sa présence ou son absence n'étaient précisées dans aucune cohorte de MT.

L'œdème papillaire était retrouvé chez 3% des patients de l'étude de Van de Beek et al. [21]. Il était noté dans 5% des cas dans une étude de la même équipe évaluant l'intérêt de la corticothérapie dans le traitement des MB [67] et une série concernant uniquement des méningites à *Listeria* [66]. Deux études le décrivaient dans 7 et 6% des cas respectivement en cas de MT [58,60].

La fréquence des nausées et/ou vomissements est variable selon les études, indépendamment du germe impliqué. Elle oscille entre 22 et 83% des cas [21, 47, 51, 53, 54, 56–59, 61–64, 66, 70, 72]. Attia et al. ne les rapportaient que dans 30% des cas [47] alors qu'ils étaient présents chez 74% des patients d'une cohorte néerlandaise [21].

Un rash cutané est signalé dans 3 à 51% des cas de MB non tuberculeuse [21,47,52,53, 57,70–72]. Il était décrit, avec un aspect la plupart du temps pétéchial, dans 26% des cas de l'étude de Van de Beek et al. [21]. Ce signe est en fait essentiellement retrouvé dans les méningites à méningocoque puisqu'il peut concerner jusqu'à 75% de ces patients [21,52,56]. Il est beaucoup plus rare avec les autres microorganismes, n'étant retrouvé que dans moins de 5% des cas [21,52,57]. Dans les MT, seules deux études réalisées par la même équipe rapportent la présence d'un rash cutané dans 4 et 3% des cas respectivement [59,62].

Aucune étude récente n'a évalué l'intérêt des éléments cliniques pour orienter vers une étiologie bactérienne ou virale en cas de suspicion de méningite. Plusieurs

signes cliniques et radiologiques permettent en revanche d'évoquer une étiologie bactérienne précise devant un syndrome méningé fébrile au vu des cohortes récemment publiées (Tableau XIX).

Tableau XIX : Signes cliniques et radiologiques évocateurs d'étiologies bactériennes précises en cas de méningite [21,48-51,55,57-65,67,69,71-73,75,76,81,82].

Signes	Bactéries
– Rash cutané	Méningocoque
– Atteinte des nerfs crâniens	<i>Listeria monocytogenes</i> , tuberculose
– Foyer infectieux ORL	Pneumocoque
– Brèche méningée ou chirurgie endonasale ou traumatisme crânien récent	Pneumocoque
– Pneumopathie	Pneumocoque, tuberculose
– Évolution prolongée des symptômes	Tuberculose
– Signes généraux	Tuberculose

Le caractère orientant d'un rash cutané et de l'atteinte des nerfs crâniens a déjà été évoqué. En dehors des facteurs de risque classiques d'infection à pneumocoque, en particulier l'ethyisme chronique, l'asplénie, l'âge avancé, la notion d'une brèche méningée, d'une chirurgie endonasale ou d'un traumatisme crânien récent, et l'existence d'un foyer infectieux ORL orientent en priorité vers une origine pneumococcique [48,55,69,71,81]. La présence d'un foyer infectieux pulmonaire est fréquemment notée en cas de méningite à pneumocoque [48,55,69,71,81] comme en cas de MT [58-65,75,82]. Deux autres éléments s'associent aux facteurs de risque habituels de tuberculose pour évoquer cette étiologie. Le premier est la durée d'évolution des symptômes avant l'admission. Elle est de quelques heures à quatre jours en moyenne en cas de MB non tuberculeuse [21,49,50,57,67,71-73] contre dix à 60 jours en cas de MT[51,58,59,61-64,73,75,76,82]. La présence de signes généraux (altération de l'état général, sueurs nocturnes) associés au syndrome méningé est également en faveur d'une origine tuberculeuse [58,59,62]. Dans les

deux cas de MT enregistrés dans notre étude, la symptomatologie s'est installé selon un mode subaigu.

La survenue hivernale, la notion d'un déficit en complément, la notion d'épidémie; le début brutal, la présence d'un purpura ou d'une atteinte articulaire sont en faveur du méningocoque [84]. Le *purpura fulminans* est une urgence absolue. Il s'agit d'une méningite aiguë avec bactériémie (à méningocoque dans la très grande majorité des cas) caractérisée par un purpura nécrotique rapidement extensif et par un état de choc grave. Ce purpura fulminans était la forme clinique initiale dans 25 % des cas en 2010 [84].

Les éléments en faveur de l'étiologie listérienne [12] sont l'âge (nouveau-né et âge supérieur à 60 ans), une grossesse en cours, une immunodépression cellulaire (chimiothérapie, corticothérapie, greffe d'organe, néoplasies), une notion d'épidémie, le début subaigu et l'évolution progressive des signes cliniques. L'argument le plus évocateur d'une listériose est une atteinte volontiers multiple à prédominance unilatérale des nerfs crâniens : paralysies oculomotrices, paralysies faciales périphériques, troubles de la déglutition, nystagmus, ataxie, syndromes alternes. Néanmoins, ce tableau de rhombencéphalite est loin d'être constant et d'authentiques listérioses neuroméningées peuvent se présenter sans aucun signe de localisation : les signes de localisation et/ou les convulsions sont présents dans seulement dans 23 % des cas de listérioses neuroméningées. En revanche, une altération de la conscience est fréquente, retrouvée dans 65 % des cas.

Pour les méningites à *Hæmophilus*, les arguments qui peuvent orienter sont un sujet jeune, souvent âgé de moins de cinq ans, l'absence de vaccination, et l'association d'otite et de conjonctivite. Cependant les méningites communautaires à BGN sont plus fréquentes chez les sujets âgés et/ou immunodéprimés. Une otorrhée purulente chronique suggérant un cholestéatome doit faire évoquer l'association bacilles à Gram négatif et anaérobies [85]

2) Diagnostic biologique

Devant un tableau clinique de méningite, l'élément clef du diagnostic est l'analyse du LCR. En clinique le LCR peut être prélevé au niveau de 3 sites : au niveau du cul-de-sac lombaire habituellement entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire (L4-L5). Il est anatomiquement possible de recueillir avec une aiguille le LCR entre L2 et S2, sans risque de toucher la moelle. Le LCR peut dans des cas particuliers être recueilli en sous-occipital par ponction de la grande citerne et au niveau ventriculaire en ponctionnant un des ventricules latéraux après trépanation. Après élimination de toutes les contre-indications, la PL est le premier geste à réaliser dans un but diagnostique. Dans notre étude tous les LCR analysés étaient prélevés par PL. Le LCR doit être recueilli dans 3 tubes stériles pour analyse biochimique, microbiologique et cytologique. La quantité totale du LCR à prélever est de 2 à 5 mL chez l'adulte (40 à 100 gouttes) et idéalement 2 mL (40 gouttes environ) chez l'enfant. La probabilité de détecter et d'isoler une bactérie dépend du volume utilisé pour l'analyse mais aussi du respect des conditions de transport et de la rapidité d'acheminement. En outre la communication des informations cliniques au bactériologiste est indispensable pour orienter le diagnostic.

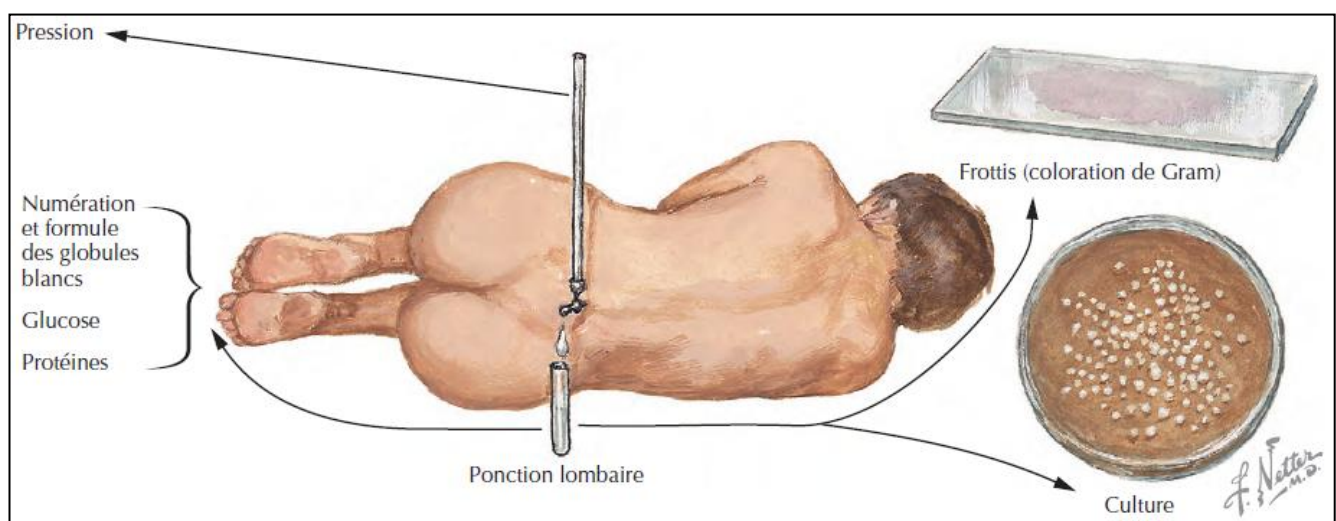


Figure 19 : Recueil du LCR par ponction lombaire, ici en décubitus latéral) [83]

Aspect du LCR

Le LCR normal est clair, classiquement «eau de roche». Diverses étiologies entraînent des modifications de son aspect, il peut apparaître hémorragique, xanthochromique ou encore trouble. L'aspect trouble du LCR est directement lié à l'hyperleucocytose présente dans le LCR, cet aspect apparaît dès la présence de 200 globules blancs par millimètre cube [86]. Tous les degrés existent depuis la MV à liquide clair, la MT avec liquide classiquement dépoli, la MB à liquide franchement trouble et le LCR « eau de riz » de la méningite purulente à méningocoque. Il est assez rare de retrouver dans les données de la littérature des précisions concernant l'aspect du LCR. Dans l'étude de Pusponero et al., sur les 11 cas de MB prouvées, huit LCR ont un aspect trouble [87]. Dans l'étude de Roca et al., concernant les MT, 65% des LCR ont un aspect normal [88]. Dans notre étude nous avons constaté une nette prédominance de l'aspect trouble (65%) habituellement retrouvé en cas de MB [trouble eau de riz (7/20), légèrement trouble (6/20), trouble hématique (3/20) et clair eau de roche (4/20)]. Toutefois, cet aspect trouble est souvent un artéfact lié au Clot Activator des tubes sec de prélèvements sanguins utilisés en absence de tubes en verre stériles.

Cytologie du LCR [89]

Le premier temps de l'examen est le comptage des leucocytes et des hématies présents dans le LCR. Normalement le LCR est dépourvu d'éléments figurés ($<5/\text{mm}^3$ chez l'adulte et $<20/\text{mm}^3$ chez le nouveau-né) et la formule n'est réalisable qu'à partir de 10 éléments/ mm^3 . En cas de PL traumatique, l'analyse cytologique n'est pas contributive au diagnostic de méningite. En prévision de la réalisation éventuelle d'une recherche microbiologique par amplification génique (PCR), 500 μl (10 gouttes) doivent être stockés par le laboratoire à -20°C avant toute manipulation.

En cas de MB, même après l'administration d'antibiotiques, le taux des leucocytes est supérieur à 1000 éléments par mm³ chez 87% des patients, et supérieur à 100 éléments par mm³ chez 99% des patients. Il est par ailleurs habituel de compter moins de 100 éléments par mm³ dans les méningites d'étiologie virale. Des taux de 90% des MB et 75% des MV, enregistrées dans notre série ont un nombre de leucocytes supérieur à 50/mm³). En cas de PL traumatique avec effraction vasculaire, une augmentation artificielle des leucocytes est observée. Cette augmentation est évaluée à un leucocyte pour 500 à 1000 globules rouges par millimètre cube (valable si la leucocytose sanguine n'est pas trop perturbée).

Il existe une corrélation entre le nombre de polynucléaires neutrophiles et l'inoculum bactérien. Deux tiers (67%) des LCR avec une cellularité importante ont un inoculum bactérien supérieur à 10³ CFU/mL «*Colony Forming Unit*» ($p < 0,01$). De même, lorsque le nombre de CFU/mL est inférieur à 10³ CFU/mL, les polynucléaires neutrophiles sont rarement vus à l'examen microscopique du LCR. Néanmoins, il existe des faux négatifs avec des inoculums bactériens élevés sans polynucléaires dans le LCR [90]. Dans l'étude de Dunbar et al., la plupart des méningites positives en culture ont un Examen direct positif (87,5%) et une hyperleucocytose dans le LCR (67,5%) [91]. Inversement, dans le cas de méningite à méningocoque, les bactéries sont toujours rares alors que les PNN sont abondants.

La formule cytologique d'une MB peut être panachée, voire lymphocytaire si le traitement antibiotique est précoce. Environ 10% des MB ont au niveau du LCR initial une prédominance lymphocytaire [92]. L'absence d'une pléocytose du LCR (vu dans environ 4% des cas de MB) est observée chez les prématurés (jusqu'à 15% des cas), les nourrissons de moins de 4 semaines d'âge (17% des cas) et dans un maximum de 10% de tous les cas de méningite à méningocoque [93,94]. Les MV ont habituellement une formule à prédominance lymphocytaire à leur début néanmoins les méningites à entérovirus sont à prédominance de polynucléaires.

Examen direct et coloration

La coloration de Gram est rapide, simple, fiable et peu coûteuse. Dans notre étude, elle a permis d'identifier 14/18 cas des MB (MT exclues), dont 9 cas (64,28%) étaient des cocci Gram négatif. La lecture du Gram dans notre étude est conforme aux données de la littérature (sensibilité= 77,77%). De nombreuses études ont montré que la sensibilité de cette technique varie entre 60 et 97% pour une spécificité qui approche les 100% en l'absence de traitement antibiotique [95,96]. En cas de traitement précoce, la sensibilité est généralement comprise entre 40 et 60 %, voire moins [97]. Dans l'étude de Tunkel et al., la sensibilité du Gram est de 75% pour les LCR prélevés avant traitement et elle est inférieure à 50% pour les LCR prélevés après traitement [98]. Il a été suggéré que la stérilisation du LCR peut se produire plus rapidement après le début de l'antibiothérapie parentérale que précédemment suggéré, avec une stérilisation complète du LCR contenant méningocoques dans les 2 heures et le début de la stérilisation des pneumocoques dans les 4 heures suivant le début du traitement [99].

L'efficacité de cette technique dépend de la charge bactérienne présente dans l'échantillon. En effet pour un inoculum inférieur à 10^3 bactéries/mL, la sensibilité de la coloration de Gram est de 25 %; pour un inoculum compris entre 10^3 et 10^4 , elle est de 60% et de 97% pour un inoculum supérieur à 10^5 bactéries/mL [90]. Dans cette même étude, les auteurs démontrent que plus de 56% des LCR positifs en culture ont une charge bactérienne supérieure à 10^5 CFU/mL. La sensibilité de la coloration de Gram est largement augmentée en concentrant le LCR par cytocentrifugation (*cytospin centrifugation*) [100]. Par cette technique, les chances d'observer un germe au Gram sont augmentées d'un facteur 100 [101]. Actuellement, la plupart des laboratoires utilisent cette technique. Ainsi la sensibilité du Gram varie en fonction de l'agent bactérien isolé, elle est généralement élevée et proche de 100% pour le pneumocoque, inférieure à 50% pour *L. monocytogenes*

[86,102]. Dans l'étude de Lessing et al., un nombre de 3161 LCR a été analysés rétrospectivement. Les auteurs montrent que la sensibilité du Gram par rapport aux LCR avec cultures positives est de 100% pour *S. pneumoniae*, 91,3% pour *H. influenzae* et 76,2% pour *N. meningitidis* [103].

Pour la coloration du LCR par l'acridine orange, il a été démontré qu'elle permet de détecter 10^4 CFU/mL. Néanmoins, malgré ce gain de sensibilité (82,2% pour l'acridine vs 76,7% pour le Gram) [96], aucune publication récente n'utilise ce test dans le diagnostic des MB.

Il est évident que la recherche d'une MT doit être clairement orientée par le clinicien. La recherche de BAAR (coloration de Ziehl-Neelsen ou coloration à l'auramine) n'est pas un examen réalisé systématiquement. Les résultats sont assez rarement positifs, de 10 à 30 %, voire 40% selon les études [104–107]. Ce résultat peut être augmenté si plusieurs lames sont examinées. Dans l'étude de Niu et al., 87% de positivité pour quatre lames observées au lieu de 40% pour une seule lame. Ainsi la recherche de BAAR à partir du culot de centrifugation prolongée et accélérée du LCR augmente la sensibilité.

Détection des antigènes solubles

Il faut distinguer la technique classique d'agglutination au latex et celle plus récente d'immunochromatographie. Le test d'agglutination latex repose sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques des polysaccharides capsulaires. Les variations importantes des performances du test entre les différentes études s'expliquent en partie par l'utilisation de kits différents dans des contextes cliniques variables (études regroupant des cas sporadiques, études sur des épidémies avec des germes ciblés) [110].

L'intérêt de la recherche d'antigènes solubles n'a pas été évalué en analyse multivariée par rapport aux autres tests rapides. Ce test n'apporte la plupart du

temps pas de contribution à la prise en charge. La recherche d'antigènes solubles était le seul test positif dans seulement 0,3 à 15% des cas [111,112]. Dans une étude récente incluant 176 patients avec une méningite présumée bactérienne prétraitée par antibiotiques, ce test était toujours négatif [112]. Les résultats sont très décevants pour les méningocoques du groupe B qui représentent 60% des isolats méningococciques en France. De plus, il existe des réactions croisées avec d'autres bactéries témoignant d'une spécificité insuffisante. Dans notre étude, la recherche des antigènes solubles n'est pas effectuée dans 35% des cas. Lorsqu'elle est réalisée elle s'est révélée négative dans 61,53% des cas.

Afin d'augmenter la sensibilité des tests d'agglutination des particules de latex, une nouvelle approche a été développée en utilisant des ultrasons. En effet, il a été démontré que l'utilisation des ultrasons augmente les interactions entre les antigènes bactériens et les anticorps fixés sur les billes facilitant les contacts entre les particules. Par cette technique, les seuils de sensibilité sont augmentés d'un facteur 16 à 128 [113]. Par ailleurs, cette technique n'augmente pas les réactions non spécifiques [114].

Le test immunochromatographique (BINAX Now *Streptococcus pneumoniae*® test) est un test rapide (quelques minutes) et simple qui détecte les molécules de polysaccharide-C contenues dans la paroi de toutes les souches de *S. pneumoniae* quels que soient les sérotypes. Lors de deux études regroupant 1031 patients (plus de la moitié étaient des enfants) dont 144 avaient une méningite à pneumocoque, la spécificité de la méthode immunochromatographique était de 100%, avec une sensibilité de 95–100%, donc meilleure que l'agglutination au latex [115].

Récemment, un test similaire au test Binax a été développé pour le diagnostic du méningocoque (RDT : *Rapid Diagnostic Test*). Deux immunochromatographies en duplex permettent de détecter les sérogroupes A, W135 et Y (RDT1), d'une part, et les sérogroupes C et Y, d'autre part, (RDT2). Chanteau et al. ont évalué ce test à

partir de souches de références mais des études complémentaires sur des échantillons plus importants, notamment avec d'autres sérogroupes et à partir de prélèvements de nature différentes (urine, sérum) sont nécessaires [116].

La culture

La mise en culture du LCR reste l'examen biologique de référence pour le diagnostic de MB. Positive, la culture affirme le diagnostic, permet d'identifier l'agent étiologique et d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques. Cet examen peut être pris en défaut en raison de la prise d'antibiotique avant la réalisation de la PL, du délai et des conditions d'acheminement du prélèvement au laboratoire incompatibles avec la survie de bactéries particulièrement fragiles. Dans l'étude de Saha et al., les auteurs ont montré, dans une population pédiatrique, que la culture parmi les enfants suspectés de MB était positive dans 236 cas sur 346 (68 %). Parmi ces 346 cas, une proportion de 32% avait reçu un traitement antibiotique (111/346) dont 6% avait encore une culture positive (22/346) [117]. Dans notre étude, la culture était positive pour 9 des 21 cas de méningites à germes cultivable (42,86%). Ce taux bas peut s'expliquer par l'existence d'au moins un facteur défavorable dans notre contexte.

- antibiothérapie intempestive
- retard au diagnostic
- condition de transport du LCR défavorable
- Condition de culture défavorables

Tableau XX : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et positives de la culture du LCR dans les syndromes méningés.

Auteurs [Ref]	Taille de l'échantillon	Culture +/-	Se	Sp	VPP	VPN
Surinder et al. [118]	65	15/50	78	98	94	92
Marcos et al. [119]	57	13/25	53	100	100	73
Dunbar et al. [91]	2635	248/2351	94	91	23	99,8
Saravolatz et al.[120]	74	15/74	88	98	94	97
Van Gastel et al.[121]	37	Nm : 4/23	17	100	100	71
		Spn : 5/14	36	100	100	86
Bryant et al. [122]	24	15/24	63	100	100	100
Richardson et al. [123]	38	21/38	55	100	100	93

Nm: *N. meningitides*

Se: sensibilité

VVP: valeur prédictive positive

Spn: *S. pneumoniae*

Sp: spécificité

VPN: valeur prédictive negative

Les milieux ensemencés sont sélectionnés pour permettre la croissance des germes les plus fréquemment isolés dans les méningites communautaires quelles que soient leurs exigences. Classiquement, deux géloses à 5% de sang de mouton incubée en anaérobiose et une gélose au sang cuit avec suppléments poly-vitaminiques sont ensemencées et incubées à 37 °C sous 5 à 10% de CO₂ pour les bactérie aérobies. Les milieux sont examinés chaque jour et cela pendant cinq jours dans la plupart des cas [91,110,116,118,124].

Les milieux d'enrichissements sont parfois utilisés pour permettre la culture de germes à croissance difficile. En pratique courante, ils ne sont pas ensemencés systématiquement car l'apport de ce milieu dans le diagnostic des MB a été remis en question dans plusieurs études. Dans la plupart des cas, les cultures positives en milieux d'enrichissement sont considérées comme des contaminations (flore de type cutanée). Sur les 2635 LCR étudiés par Dunbar et al. ; 220 isolats sont considérés comme contaminants dont 121 identifiés uniquement par le milieu d'enrichissement [91].

En cas de suspicion de MT, trois milieux de Löwenstein–Jensen sont ensemencés (ou autres milieux spécifiques). Il est nécessaire d'ensemencer des volumes importants, ce qui est difficile à avoir avec le LCR. La culture nécessite au mieux quatre à huit semaines d'incubation et elle peut rester négative. En aucun cas, il ne faut attendre la preuve bactériologique avant de débiter un traitement antituberculeux si la présomption de MT est forte.

Étude de la sensibilité aux antibiotiques

L'obtention d'une bactérie isolée en culture, permet non seulement d'affirmer le diagnostic en identifiant l'agent responsable mais aussi d'étudier la sensibilité de ce dernier aux antibiotiques. La méthode utilisée doit être parfaitement standardisée (inoculum, milieux, température et durée d'incubation, etc). L'antibiogramme se propose de fournir pour une souche isolée, une catégorisation clinique exprimée classiquement en sensible, intermédiaire ou résistant. Cette catégorisation clinique est un guide essentiel pour la prise en charge thérapeutique. Pour effectuer cette catégorisation, il est essentiel de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) mieux que les diamètres de zones d'inhibition. La confrontation de cette CMI à des concentrations critiques permet la catégorisation en trois classes. Il existe de nombreuses techniques: diffusion sur gélose par bandelettes E-Test; dilution en milieu liquide, grâce à des automates (Vitek de biomerieux, Phoenix de Becton Dickinson, Microscan de Siemens Dade Behring),... permettant d'obtenir les CMI pour une souche donnée.

L'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques impose donc la réalisation de cet examen pour toute culture positive dans le cadre des MB. L'émergence et la fréquence croissante d'isolement de souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline nécessite dans bien des cas une modification de la prise en charge thérapeutique et la détermination des CMI est particulièrement indiquée afin de détecter ces souches. La détection de ces souches n'est pas aisée et

ne peut pas se faire par la technique de diffusion en milieu gélosé à l'aide d'un disque de pénicilline G [125]. Le dépistage de telles souches nécessite l'utilisation d'un disque d'oxacilline. Les CMI de l'oxacilline sont en effet fortement augmentée en cas de sensibilité diminuée à la pénicilline G [126]. Le comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) recommande l'utilisation en routine du disque chargé à 5 µg ce qui permet de détecter une diminution de la sensibilité aux β-lactamines [127]. Néanmoins, en cas d'infection sévère, la détermination précise des CMI est justifiée pour les antibiotiques dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique comme par exemple l'amoxicilline, le céfuroxime, le céfotaxime, la ceftriaxone, etc.

Bien que la méthode de référence pour la détermination des CMI soit la dilution en milieu gélosé de Mueller-Hinton additionné de 5% de sang de cheval, il est pour des raisons pratiques recommandé d'utiliser des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations d'antibiotiques (E-Test). Cette technique rapide et simple est largement utilisée en pratique quotidienne mais de par son coût assez élevé, elle reste réservée aux infections sévères, aux échecs thérapeutiques ou à certains cas particuliers comme la recherche de pneumocoques de sensibilité diminuée. Il existe une très bonne corrélation entre les résultats obtenus avec les E-test® et la technique de référence [128]. L'utilisation des ces E-test®, fortement recommandée pour les pneumocoques, peut être étendue aux autres espèces bactériennes isolées du LCR, en fonction des pratiques du laboratoire.

Dans notre série, nous avons identifié cinq cas de Méningite à pneumocoque; il s'agit de 4 cas de PSP et un cas de PSDP (CMI d'amoxicilline = 1,035 mg/L), vu ce nombre limité de souches explorées on ne pourrait pas faire des extrapolations. Cependant la résistance à la pénicilline reste faible dans notre pays.

Détection bactérienne par tests d'amplification des acides nucléique (TAAN)

Même si elle est de plus en plus utilisée en pratique courante, la détection microbienne par amplification génique n'est pas encore considérée comme la technique de référence pour le diagnostic rapide en microbiologie. En effet, pour les laboratoires utilisant cette technique, elle n'est pas disponible 24h/24h et son utilisation nécessite certaines précautions. D'après les données de la littérature, On distingue les tests ciblés sur un agent bactérien ou viral précis et ceux qui visent à détecter la présence d'ADN d'un grand nombre d'agents microbiens (technique multiplex) dans un prélèvement biologique.

L'amplification génique utilise le plus souvent la technologie PCR ou une autre en fonction des tests développés et disponibles. Deux approches d'amplification ont été développées et validées pour les principaux micro-organismes responsables de méningites (PCR multiplex et PCR temps réel). En cas de forte suspicion de MB et d'examen direct négatif, il est recommandé de réaliser une PCR méningocoque et une PCR pneumocoque (sauf si le test BINAX a été réalisé) ou d'une PCR universelle. Dans les cas de méningite avec faible suspicion de MB, la réalisation d'une PCR à la recherche d'un entérovirus (Ex; Genexpert®) est recommandée. La positivité de la PCR entérovirus permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter un traitement antibiotique si celui-ci avait été initié [129].

En théorie, la PCR peut détecter la présence d'une bactérie vivante ou non dans un échantillon, la pratique courante est un peu différente. Dans l'étude de Backman et al., le seuil de détection varie en fonction du germe, il est de 10^3 CFU/mL pour *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, de 10^4 CFU/mL pour *E. coli* et de 10^5 CFU/mL pour *L. monocytogenes* et *S. agalactiae* [130]. La prise en charge thérapeutique précoce, avant la réalisation des prélèvements, a pour conséquence de diminuer le nombre de tests biologiques positifs. Lorsque les tests sont négatifs, la PCR est parfaitement justifiée et dans le cadre des MB, elle peut être

vague dans un premier temps de dépistage (ARN 16S) ou d'emblée spécifique des germes les plus fréquemment rencontrés [131]. La PCR peut aussi être utilisée pour la surveillance épidémiologique. Les résultats sont obtenus rapidement, parfois avant ceux de la culture.

L'apport de cette technique dans le diagnostic étiologique des méningites est incontestable et ses bénéfices sont indéniables: rapidité, traitement ciblé,... mais ne permet pas d'avoir la souche ni d'étudier sa sensibilité aux antibiotique ou ses caractères antigéniques. Elle a été évaluée par plusieurs équipes. L'ensemble des résultats de ces études analysées est résumé dans le tableau XXI. En absence de preuve bactériologique, la sensibilité de la PCR multiplex dans le diagnostic des méningites ne dépasse pas 41% dans le meilleur des cas [120,132,133].

Tableau XXI : Apport de la PCR dans le diagnostic des MB.

Auteurs (Année) [Ref]	Type d'étude Taille de l'échantillon	Type de PCR Germes ciblés	PCR positive
Pedro et al. 2007 [134]	Prospective 71 Groupe avec preuve bactériologique	PCR multiplex N. meningitidis (crgA) S. pneumoniae (ply) H. influenzae (bexA)	70/71 (98 %)
Van Gastel et al. 2007 [121]	Rétrospectif 37 Groupe avec preuve bactériologique	Real-time PCR N. meningitidis (ctrA) S. pneumoniae (ply)	34/37 (91,9%) 20/23 (87 %) 14/14 (100 %)
Bronska et al. 2005 [135]	Prospective 37 Groupe avec preuve bactériologique	PCR Semi nested PCR N. meningitidis crgA ARN 16S	34/37 (91,9 %)
Bryant et al., 2004 [122]	Prospective 24 Groupe avec preuve bactériologique	Nested-PCR N.meningitidis (porA) Real-time PCR N.meningitidis (ctrA)	21/24 (88 %) 23/24 (96 %)
Richardson et al., 2003 [123]	Prospective 38 Groupe avec preuve bactériologique	PCR N. meningitidis (IS 1106)	37/38 (97 %)

La glycorachie

La glycorachie est normalement égale à 60 % de la concentration du glycémie. Il est donc toujours indispensable de mesurer la glycémie au moment de la PL (en théorie une heure avant, pour que le glucose du LCR et le glucose sanguin s'équilibrent) [102,136]. Dans notre étude, seulement 45% des MB et 50% des MV sont enregistrés avec mention de la glycorachie et/ou glycémie. Dans une MB, elle est en général <40% de la glycémie (sensibilité 80%, spécificité 98% [137]. Une hypoglycorachie a également été rapportée au cours de méningites ourliennes, de méningites dues à différentes variétés d'herpès-virus ou d'entérovirus, ou de méningites à *Mycoplasma pneumoniae*, mais également au cours des hémorragies méningées ou de la sarcoïdose [102,138]. Cependant, un taux de glucose dans le LCR inférieur à 50 % de la glycémie (60 % chez les très jeunes enfants) doit être considéré jusqu'à preuve du contraire comme le symptôme d'une méningite purulente. La glycorachie est normale dans 9 % des cas de méningite purulente [102,136]

L'élévation de la glycémie peut entraîner une altération du rapport glucose du LCR/sang : plusieurs études ont signalé que chez les patients diabétiques, le rapport glucose du LCR/glucose sanguin était plus bas, même en l'absence d'infection méningée, de l'ordre de 30 à 40 % [102,136,138]. Il existe aussi de nombreux cas de MB, avec hyperglycémie, notamment avec le pneumocoque, plus rarement le méningocoque et qui peut induire en erreur vers une décompensation acido-cetotique (DAC), lors de troubles de consciences.

La protéinorachie

La protéinorachie est l'un des indicateurs les plus sensibles d'atteinte du SNC. Dans un LCR normal, les nouveau-nés ont des taux supérieurs à ceux des adultes (1,5 g/L vs. 0,15 à 0,45 g/L). Le taux adulte est atteint entre six et 12 mois [136]. Les taux d'un LCR normal sont donnés à titre indicatif, les techniques de dosage

pouvant être différentes. Une élévation de la protéinorachie se rencontre dans de nombreuses pathologies notamment en cas d'infection. Elle est faussement augmentée en cas de ponction traumatique et un facteur correctif permet d'ajuster le taux de protéines (soustraire 0,01 g/L par tranche de 1000 leucocytes par mm³) [139]. Dans l'étude de Brivet et al., les auteurs montrent que la protéinorachie élevée est significativement associée aux MB avec une aire sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) 0,83 (IC95% 0,759–0,901) [140]. Dans notre étude la majorité des cas, (60% des MB et 50% des MV) ont une protéinorachie qui dépasse le seuil de normalité de 0,4 g/l. Elle est inférieure à ce seuil chez 10 % des MB et 6,25% des MV et non précisée dans un nombre non négligeable de cas.

La Chlorurorachie

Le taux normal de la chlorurachie est compris entre 120 et 130 mEq/L exprimés en NaCl. Ce sont surtout les hypochlorurorachies qui présentent un intérêt clinique. Elles sont rencontrées dans plusieurs contextes cliniques notamment lors des MT taux < 110 mEq/L. Classiquement, une baisse rapide dans les premiers jours de la chlorurorachie est un signe de gravité, en revanche un retour à des valeurs normales a une valeur pronostique favorable. En dehors du cadre des MT, une baisse modérée est parfois rencontrée lors des méningites purulentes.

Lactate dans le LCR

La Conférence de consensus de la société de pathologie infectieuse de langue française en 1996, n'avait pas recommandé d'utiliser la mesure du taux de lactate dans le LCR en raison d'une performance diagnostique jugée insuffisante [141]. De fait, si dans toutes les études publiées la valeur moyenne du lactate dans le LCR est très significativement plus élevée dans les MB que dans les MV, ces études divergent sur la valeur seuil permettant de discriminer correctement les MB des MV. Cette valeur seuil, choisie selon des méthodes variables, pas toujours correctement justifiées, varie entre 2 et 4 mmol/l [142,143]. Plus cette valeur seuil est placée

haut, meilleure est la valeur prédictive négative (VPN) du dosage. Dans l'étude de Viallon et al., pour la valeur seuil de 3,2 mmol/l, la VPN du lactate était de 100%: aucun cas de MB n'avait une valeur de lactate dans le LCR inférieure à 3,2 mmol/l [144].

Dans l'étude de Komorowski et al., le taux de lactate dans le LCR n'était jamais supérieur à 3 mmol/l dans les MV, même si le nombre de cas était faible [142]. En revanche, dans 14% des méningites bactériennes, le taux de lactate était inférieur à 3 mmol/l et un taux de lactate supérieur à 3 mmol/l était retrouvé fréquemment chez des patients ayant des maladies non infectieuses (inflammatoires, traumatiques, ischémiques et tumorales) du SNC [142].

Une étude plus récente réalisée sur 180 échantillons couplés de LCR et de sérum a montré que le meilleur des tests diagnostiques « classiques » pour discriminer entre MB et MV était le taux de lactate dans le LCR, en utilisant 3,5 mmol/l comme valeur seuil [145]. Cette valeur seuil est parfaitement discriminante (VPN = 100 %, aire sous la courbe ROC= 1). Dans cette étude, le taux de lactate dans le LCR reste aussi performant pour l'aide au diagnostic différentiel dans les situations où une antibiothérapie a été administrée avant la PL. La performance diagnostique de ce test apparaît supérieure à celle de tout autre marqueur [145]. L'avantage de ce test est d'être de réalisation rapide et peu coûteuse. Au vu de cette étude, la mesure du lactate dans le LCR mériterait d'être reconsidérée.

Dosage de la procalcitonine PCT

La PCT, pro-hormone de la calcitonine, est produite dans le foie et retrouvée à des taux sériques élevés au cours des infections bactériennes. Son taux s'élève rapidement au cours des infections bactériennes sévères alors qu'il reste bas au cours des infections virales et des maladies inflammatoires. Presque toutes les études ayant évalué la PCT dans l'aide au diagnostic différentiel entre MB et MV sont basées sur la mesure de la PCT sérique. Les premières études remontent à 1996.

Elles ont été réalisées d'abord chez l'enfant, puis chez l'adulte. La technique de référence pour la mesure de la PCT est une technique quantitative immunoluminométrique. Dans notre travail, la PCT n'a jamais été dosée, ni dans le sang ni dans le LCR.

Les principales études ayant évalué les performances diagnostiques de la PCT de façon prospective chez des patients évalués pour le diagnostic de méningite sont résumées dans le Tableau XXII. On y remarque que la PCT est le seul marqueur biochimique inflammatoire sérique pour lequel il est possible de trouver une valeur discriminant entre les MB et les MV. Cette valeur discriminante varie selon les études entre 0,9 et 2 ng/ml. Dans les études où la PCT sérique est comparée à d'autres marqueurs biochimiques ou aux cytokines inflammatoires, ce marqueur s'avère toujours supérieur à tous les autres en termes de performance diagnostique. Dans l'étude de Jereb et al., seulement deux cas de MB ont une valeur de PCT inférieure à la valeur seuil. De façon intéressante, ces deux cas de méningites étaient dus à *Listeria monocytogenes* [146]. Certains auteurs insistent sur le manque de performance diagnostique de ce marqueur dans le diagnostic des MB nosocomiales et des méningites dues à des microorganismes atypiques [147].

Les indices de performance diagnostique du taux de PCT dans le LCR sont moins bons que ceux de la PCT sérique [144,146]. Il est plus difficile d'identifier une valeur discriminante. Il arrive même que la PCT ne soit pas détectée dans le LCR de méningite purulente [148]. Il n'y a donc aucun intérêt à mesurer la PCT dans le LCR plutôt que dans le sérum pour le diagnostic des méningites aiguës.

Tableau XXII : Performance de la PCT sérique dans le diagnostic des MB.

Auteurs [Réf]	Effectifs	Valeur seuil proposé	VPN	VPP
Gendrel et al. [149]	Enfants : 23 MB 51 MA	2 ng/ml	100	100
Prat et al. [150]	Enfants : 25 MB 18 MA	2 ng/ml	100	100
Viallon et al. [144]	Adultes : 32 MB 90 MA	0,93 ng/ml	100	100
Jereb et al. [146]	Adultes : 20 MB 25 MA	0,5 ng/ml	93	100
Ray et al. [151]	Adultes : 8 MB 55 MA	2,13 ng/ml	99	100

VPP: valeur prédictive positive

MA: méningite aseptique (méningite virale ou non bactérienne).

VPN: valeur prédictive négative

MB: méningite bactérienne

La Protéine C réactive (CRP)

La CRP est un marqueur de l'inflammation de cinétique rapide, sécrétée dans le foie et détectable dans le sang six heures après le début d'une réponse inflammatoire aiguë. La CRP est significativement plus élevée en moyenne dans les MB que dans les MV. Cependant, comme pour tous les autres paramètres, il existe un important chevauchement de la distribution des valeurs de ce paramètre entre les deux groupes de méningites et il est difficile de trouver une valeur discriminante permettant d'aider efficacement au diagnostic différentiel entre MB et MV [149]. Pour la valeur seuil de 50 mg/l, souvent proposée pour le diagnostic des MB, le taux de faux négatif est de 12% et le taux de faux positif de 10% [152]. Dans l'étude de Ray et al., fondée sur l'analyse de 151 patients évalués consécutivement pour méningite (18 MB, 133 méningites non bactériennes), la VPN de la CRP sérique est de 96% et la meilleure valeur discriminante entre MB et MV est 22 mg/l, déterminée à l'aide de courbe ROC [151]. Dans l'étude de Sormunem et al., qui ne concerne que des méningites aiguës dont l'examen direct du LCR est négatif, la valeur de 20 mg/l est associée à la meilleure valeur prédictive (99 %) et la valeur de 40 mg/l est celle associée à la meilleure valeur prédictive positive (100 %) [153]. Dans notre étude, la CRP a été recherché chez 75 % des patients, elle est positive (≥ 6 mg/l) chez tous les

cas de MB et négative chez 3 cas de MV. La moyenne était 81 mg/l pour les MB et 32 mg/l pour les MV.

Il existe beaucoup moins de données sur l'utilisation diagnostique de la CRP dans le LCR, test peu pratiqué en routine en France. Néanmoins, dans la méta-analyse de Gerdes et al., la performance de ce test diagnostique est considérée comme très satisfaisante [154].

Combinaison de paramètres; modèles et scores d'aide au diagnostic

C'est de la frustration de ne pas réussir à identifier un marqueur biologique, que ce soit au niveau du LCR ou du sérum, capable de discriminer efficacement entre MB et MV, qu'est née l'idée de construire des modèles multivariés à partir des paramètres biologiques du sang et du LCR immédiatement disponibles à la prise en charge d'un patient faisant l'objet d'un diagnostic de méningite aiguë communautaire. Spanos et al. ont été les premiers à proposer un tel modèle en 1989 [155]. Il s'agit d'un modèle de régression logistique multivarié permettant le calcul d'une probabilité individuelle de MB (pABM), basée sur quatre paramètres indépendants: le nombre de polynucléaires dans le LCR, le ratio glycorachie-glycémie, l'âge et le mois de survenue de la méningite. Ce modèle a une performance diagnostique élevée, attestée par une aire sous la courbe ROC de 0,97. Pour en faciliter l'utilisation par les cliniciens, Spanos et al. ont présenté une version graphique de leur modèle, permettant d'arriver à un calcul approché de pABM, sans nécessité de recourir au calcul de l'équation logistique, certes un peu compliqué.

En utilisant une méthodologie comparable, Hoen et al. ont proposé en 1995 un modèle logistique, également basé sur quatre paramètres indépendants, un peu différents de ceux du modèle de Spanos et al. : le nombre de polynucléaires dans le LCR, la protéinorachie, la glycémie et le nombre de leucocytes dans le sang [156]. Dans leur travail, ils ont confirmé la validité du modèle de Spanos et al. et démontré la performance de leur modèle : aire sous courbe ROC de 0,99 et VPN du modèle de

99% pour la valeur seuil de $pABM = 0,1$. Cela signifie que pour toute valeur de probabilité modélisée individuelle $pABM$ inférieure à 0,1, on peut écarter le diagnostic de MB avec moins de 1% de risque de se tromper. Ce modèle a été par la suite validé prospectivement comme outil d'aide à la décision thérapeutique [157] et rétrospectivement dans un groupe d'enfants ayant développé une méningite aiguë à une période antérieure à la vaccination anti-*Haemophilus* et antipneumococcique [158]. Pour en faciliter l'utilisation par les cliniciens, ce modèle a été rendu accessible au travers d'un programme et d'une interface HTML d'utilisation simple.

Par la suite, en utilisant des méthodes statistiques parfois différentes mais toujours basées sur le principe de l'analyse concomitante de tous les paramètres habituellement disponibles au moment de la prise en charge diagnostique d'un cas de méningite, d'autres équipes ont proposé des modèles ou des scores d'aide au diagnostic différentiel et à la décision thérapeutique devant une méningite aiguë communautaire, en particulier chez l'enfant [159,160, 161,162] mais aussi chez l'adulte [163]. Le score (Meningitest) développé par Chavanet et al. chez l'adulte est basé sur les paramètres suivants : nombre de leucocytes dans le sang, nombre de leucocytes dans le LCR, pourcentage de polynucléaires dans le LCR, protéinorachie et rapport glycorachie/glycémie. Des points sont attribués à chaque paramètre en fonction de sa valeur ; leur somme constitue le score dont la valeur six permet de bien discriminer entre MB et virales [163].

Chez l'enfant, le *bacterial meningitis score* (BMS) proposé par Nigrovic et al. en 2002 [159] a bénéficié de validations externes qui confirment la performance diagnostique de ce score [164–166]. Ce score permet d'identifier les enfants ayant un risque extrêmement faible de MB ($\leq 0,1\%$) lorsque aucun des cinq paramètres suivants n'est présent :

- Un examen direct du LCR positif à la coloration de Gram ;
- Un nombre de PNN dans le LCR supérieur à 1000/mm³;

- Une protéinorachie supérieure à 0,8 g/l ;
- Un nombre de PN dans le sang périphérique supérieur à 10000/mm³ ;
- Des convulsions au moment de la prise en charge ou dans les antécédents récents.

L'utilisation de ce score ou d'autres correctement validés chez l'enfant permet d'identifier avec sécurité les enfants ayant une probabilité quasi nulle de MB, chez lesquels une antibiothérapie peut donc être évitée. Chez l'adulte, les scores de Spanos, Hoen, Chavanet et al. ont été comparés et leur performance confirmée (VPN= 100% pour ces trois scores) [163].

En définitive, les cliniciens d'adultes comme d'enfants, en particulier au niveau de l'accueil des urgences, peuvent recourir avec confiance à l'un de ces scores validés pour éliminer avec sécurité un diagnostic de MB, en particulier dans les situations où ce diagnostic n'est pas « évident » (données cytochimiques du LCR non caractéristiques, examen direct du LCR négatif) et éviter ainsi une antibiothérapie et une hospitalisation inutiles et coûteuses. Il convient toutefois de rappeler qu'en aucun cas ces scores/modèles d'aide au diagnostic ne peuvent se substituer à une démarche diagnostique globale qu'ils viennent seulement compléter efficacement.

3) Examens radiologiques

La réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomodensitométrie (TDM), avant la PL en cas de suspicion de méningite est une pratique fréquente. La problématique autour de cette stratégie peut se résumer de façon suivante [89]:

- La PL est indispensable au diagnostic de méningite, à l'identification de l'agent responsable et à l'étude de la sensibilité des bactéries.
- Le pronostic d'une MB dépend de la rapidité de la mise en route du traitement antibiotique.
- La culture du LCR se négative très rapidement lors de la mise en route de l'antibiothérapie, tout particulièrement quand il s'agit d'une méningite à

méningocoque. La séquence antibiothérapie probabiliste puis TDM puis PL peut aboutir à la négativation de la culture du LCR du fait du délai supplémentaire dû à la réalisation du scanner.

- Le risque théorique d'une PL est l'engagement cérébral.
- Les mécanismes susceptibles de provoquer un engagement sont les déséquilibres de pression liés à un obstacle à l'écoulement du LCR et lésions cérébrales responsables d'un effet de masse. L'HTIC fréquente dans les méningites graves n'est pas en elle-même une contre-indication à la PL.

En cas de MB non tuberculeuse, le scanner cérébral révèle un oedème cérébral dans 5 à 29% des cas, une hydrocéphalie dans 3 à 19% des cas, un infarctus cérébral dans 6 à 22% des cas, des signes d'encéphalite dans 3 à 10% des cas et un abcès ou un empyème dans moins de 1% des cas [21,55,57,66,69,71,72].

En cas de MT, il est interprété comme anormal dans 67 à 91% des cas [59,61,65,75,77,167]. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont une hydrocéphalie (23 à 86% des cas), un épaississement méningé prédominant à la base du crâne (7 à 80% des cas), un ou plusieurs tuberculomes (5 à 34% des cas), un oedème cérébral (11 à 29% des cas) et un infarctus cérébral (5 à 26% des cas).

Les lésions précédemment citées, peuvent dans certains cas, surtout si elles entraînent un effet de masse, favoriser le risque d'engagement cérébral suite à une PL. Il est donc d'usage de réaliser un scanner cérébral avant la PL en cas de suspicion de méningite. Cependant, les lésions responsables d'un effet de masse sont rares et généralement associées à des signes cliniques, alors que la réalisation systématique d'un scanner peut retarder le diagnostic de méningite et la mise en place du traitement. Deux études récentes ont donc tenté de préciser les données cliniques qui imposent la réalisation d'un scanner cérébral avant la PL [168,169].

Le but de la première étude était de déterminer si l'absence de certains éléments cliniques permet d'individualiser un groupe de patients à faible risque de

présenter des anomalies au scanner cérébral [168]. Elle a évalué 301 patients adultes admis aux urgences pour une suspicion clinique de méningite. Le diagnostic était effectivement confirmé chez 27% d'entre eux, mais seulement 1,7% avaient une MB documentée. Deux cent trente-cinq (78 %) patients avaient eu un scanner cérébral avant la PL. Celui-ci était anormal chez 56 patients (24 %), dont 11 (5 %) présentaient des lésions responsables d'un effet de masse. Les facteurs prédictifs de la découverte d'une anomalie au scanner étaient : un âge supérieur à 60 ans, une immunodépression, un antécédent d'atteinte du SNC, la notion de crise convulsive dans la semaine précédant l'admission et la présence d'au moins une des anomalies suivantes à l'examen neurologique: des troubles de la conscience, une incapacité à répondre à deux questions ou à suivre deux commandes consécutives, une paralysie faciale ou d'un nerf oculomoteur, un déficit moteur au niveau d'un membre, un champ visuel anormal et une aphasie. Quatre-vingt-seize (41 %) patients ne présentaient aucun de ces signes. Le scanner cérébral était normal chez 93 d'entre eux (valeur prédictive négative : 97 %). Deux avaient une lésion sans effet de masse associé et le troisième avait une hydrocéphalie mais n'a pas présenté de complication après la PL. La conclusion de l'étude était que les patients adultes suspects de méningite ne présentant aucun des signes précédemment cités ne nécessitent pas la réalisation d'un scanner cérébral avant la PL dans la mesure où ils sont à très faible risque d'engagement cérébral.

La seconde étude a tenté d'individualiser cliniquement les patients pouvant bénéficier à moindre risque d'une PL sans scanner cérébral préalable et ceux à haut risque de présenter des lésions intracrâniennes [169]. Elle a porté sur 113 patients adultes admis aux urgences et nécessitant la réalisation rapide d'une PL (suspicion de méningite [36,9 %], d'hémorragie méningée [42,3 %] et autres motifs). Au final, trois patients avaient effectivement une MB. Tous les patients ont eu un scanner cérébral avant la PL. Celui-ci était anormal chez 17 patients (15,3 %), dont trois

avaient une lésion contre-indiquant formellement la réalisation d'une PL (hématome sous-dural avec effet de masse, hémorragie intracrânienne massive, lésions annulaires avec effet de masse). La présence de troubles de la conscience, de signes de focalisation neurologique et d'un oedème papillaire étaient les éléments prédictifs de la découverte d'une lésion au scanner cérébral. Leur sensibilité était toutefois faible (12 à 41 %). L'impression globale du clinicien permettait de bien identifier les patients qui présentaient sur le scanner une lésion contre-indiquant formellement la PL (sensibilité 100 %), mais ne permettait de prédire la présence d'une lésion au scanner que dans 40% des cas. Les auteurs concluaient que ces éléments cliniques permettent d'identifier les patients à haut risque de présenter les lésions intracrâniennes pouvant contre-indiquer la PL.

S'appuyant sur ces données, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande, en cas de suspicion de MB, de réaliser un scanner cérébral avant la PL chez les patients présentant au moins un des éléments suivants [137]:

- ✓ Immunodépression: Infection VIH, traitement immunosuppresseur, transplantation
- ✓ Antécédent de pathologie du SNC: Masse, accident vasculaire cérébral, infection localisée
- ✓ Convulsion récente: Dans la semaine ayant précédé l'admission (PL à discuter en cas de convulsion prolongée ou à décaler de 30 minutes en cas de crise convulsive brève)
- ✓ Œdème papillaire: La présence de pulsations veineuses suggère l'absence d'HTIC
- ✓ Troubles de la conscience
- ✓ Déficit neurologique focal: Inclus pupille(s) dilaté(s) aréactive(s), mobilité oculaire anormale, champ visuel

La British Infection Society (BIS) ne le recommande elle qu'en cas d'oedème papillaire ou de signe de focalisation neurologique [80]. Dans tous les cas, les investigations complémentaires ne doivent pas retarder la mise en place du traitement antibiotique [80,137].

Par ailleurs, une revue récente de la littérature souligne que le scanner cérébral réalisé en urgence n'apporte pas forcément plus d'informations que l'examen clinique et ne détecte pas toujours le risque réel d'engagement cérébral [170]. En conséquence, l'auteur suggère que, même avec un scanner cérébral normal, la PL ne doit pas être réalisée en urgence chez les patients qualifiés à « haut risque » d'engagement cérébral, c'est-à-dire présentant l'un des signes suivants : troubles de conscience (GCS inférieur à 11), pupille(s) dilatée(s) ou aréactive(s), déviation du regard, oedème papillaire, hémiplégie, troubles respiratoires, hypertension artérielle et bradycardie [170].

Les signes neurologiques focaux sus- ou sous-tentoriels et a fortiori les signes directs d'engagement (mydriase unilatérale, trouble du rythme ventilatoire, hoquet, instabilité tensionnelle) qui sont des contre-indications absolues à la PL quel que soit le résultat de la TDM. Les risques d'engagement cérébral après une PL, même en présence d'une lésion intra-crânienne exerçant un effet de masse, apparaissent néanmoins minimes. Dans une série de 94 abcès cérébraux [171], 55 patients (59%) ont eu une PL alors qu'il existait, outre l'abcès, un effet de masse à la TDM chez 65% d'entre eux. Un seul de ces patients décéda d'un engagement dans les 6 heures après la PL (ce qui correspond aux chiffres rapportés dans d'autres séries d'abcès cérébraux), et sans que les auteurs aient pu établir de relation de cause à effet entre la PL et ce décès.

Les crises convulsives récentes peuvent être les manifestations d'un processus expansif rendant la PL dangereuse. Dans une série néerlandaise d'adultes avec MB, 5% des 666 patients avaient présenté une ou plusieurs crises convulsives en

préhospitalier. Parmi ceux-ci 70% ont eu une imagerie cérébrale avant la PL, avec chez 32% présence de lésions focales [172]. Un état post- critique peut masquer, par l'hypotonie et la confusion qui le caractérisent, des anomalies de l'examen neurologique évocatrices de lésion neurologique focale. Un état de mal épileptique rend aussi l'examen neurologique peu informatif est en lui-même une cause d'HTIC contre-indiquant relativement la PL. Chez l'enfant de moins de 5 ans, les convulsions généralisées sont fréquentes en cas de fièvre quelle qu'en soit l'origine. Elles ne constituent donc pas une contre-indication à la PL, sauf lorsqu'elles sont hémicorporelles et doivent alors être considérées comme un signe de localisation.

Les troubles de vigilance évalués au moyen du GCS. Une altération minimale ou modérée du GCS peut être due à la méningite elle-même ou au sepsis et ne pas constituer une contre-indication à la PL si l'examen neurologique ne montre pas de signe de localisation ni d'engagement. Une confusion mentale peut interférer avec la cotation du GCS dont on peut attribuer la perte d'un point aux réponses verbales, oculaires et motrices. Une altération plus importante du niveau de la vigilance peut être le témoin d'un risque d'engagement dû à un processus expansif ou à une anomalie hydrodynamique. Dans une série de 75 patients adultes atteints de méningite à pneumocoque ayant tous eu une TDM, les facteurs associés aux anomalies TDM (œdème cérébral, hydrocéphalie, infarctus) étaient la présence de signes neurologiques focaux, des convulsions dans les 24 heures précédentes, une altération de la vigilance attestée par un $GCS \leq 12$. Le niveau d'altération de conscience nécessitant la réalisation d'une TDM avant PL est controversé: une altération de l'état de conscience suffit pour l'IDSA, un $GCS \leq 11$ pour Joffe [170] et ≤ 8 pour un groupe d'experts neurologues européens est nécessaire [173]. Ces recommandations ne sont pas étayées par des données épidémiologiques solides. Compte tenu de la rareté des troubles de la conscience chez les patients suspects de méningites (85% des patients de la série de Hasbun avaient une conscience normale)

et du fait que la plupart des patients ayant eu un engagement après PI avaient des troubles de la conscience significatifs [170], fixer ce seuil à 11, niveau que l'on ne peut pas atteindre avec une simple confusion mentale semble raisonnable.

L'engagement survient la plupart du temps chez des patient ayant une TDM normale [170,174]. Les signes et symptômes cliniques d'engagement (mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique) constituent une contre-indication à la PL tant qu'ils sont présents, qu'une TDM ait été réalisée ou non. Si la TDM montre un effet de masse ou des signes d'engagement (déviation des sutures médianes, comblement des citernes, oblitération du quatrième ventricule), la PL est également contre-indiquée.

Compte tenu des difficultés pratiques à sa réalisation en urgence, du retard d'apparition de l'œdème papillaire en cas d'œdème cérébral débutant, l'examen du fond d'œil avant la réalisation de la PL n'est pas indispensable.

Ainsi, le terrain immunodéprimé en soi ne peut être un facteur de risque d'engagement lors d'une soustraction de LCR. De même des antécédents de dérivation, d'hydrocéphalie, de tumeur, de traumatisme crânien ne peuvent être considérés en soi comme des contre-indications à la PL. Ils doivent, par contre, faire préciser ces antécédents qui sont autant de facteurs de risque de MB grave.

IV. Traitement et prophylaxie

1) Stratégie initiale

Le plus important est la précocité du traitement, fondamental lors des méningites purulentes, où il a été proposé d'administrer immédiatement un antibiotique actif si le LCR était trouble lors de l'examen macroscopique. Dans le même ordre d'idée, le scanner cérébral peut être indiqué avant la PL, mais il ne sera réalisé qu'après injection d'une antibiothérapie empirique. Dans ce cas, l'éventuelle diminution de la pertinence de l'analyse du LCR est sans commune mesure avec le risque du retard à l'antibiothérapie occasionné par le scanner, qui peut avoir des conséquences fatales. Lorsqu'il existe un risque de délai trop important entre le diagnostic au domicile et l'admission à l'hôpital, il est recommandé d'injecter une dose d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) au domicile [175]: ceftriaxone 1g en intraveineuse.

En cas de méningite aiguë virale, il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral spécifique puisque l'évolution est spontanément bénigne. Le traitement symptomatique est suffisant pour assurer une guérison sans séquelle. Il faut ajuster minutieusement les apports hydrosodés dans le contexte d'un syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique et/ou d'un œdème cérébral. En cas de crises convulsives, on peut utiliser des benzodiazépines et/ou du phénobarbital. Le traitement de la fièvre repose sur le paracétamol. Pour les cas de méningites soupçonnées et a fortiori confirmées (par PCR dans le LCR) à HSV (le plus souvent méningo-encéphalites) ou VZV requièrent un traitement antiviral : aciclovir intraveineux, 15 mg/kg, trois fois par jour, pour une durée minimale de dix jours [176].

En cas de méningite aiguë bactérienne Le traitement consiste en une antibiothérapie par voie intraveineuse et des mesures symptomatiques. La place de

la corticothérapie est essentielle en cas d'infection à pneumocoque et à *Haemophilus*, plus discutable en cas d'infection à méningocoque. La recherche d'une porte d'entrée et son traitement spécifique sont envisagés dans un second temps. L'hospitalisation est obligatoire, en réanimation si la gravité l'exige: troubles de la conscience, signes de localisation, défaillance respiratoire, choc, purpura extensif ou terrain fragile.

2) Antibiothérapie des méningites aiguës bactériennes

L'antibiothérapie est ici une urgence. En cas de *purpura fulminans* (purpura de plus de 5mm de diamètre, extensif) elle est immédiate, y compris débutée au domicile du patient, avant tout prélèvement (C3G 2g en intraveineuse). Sinon, elle est débutée aux urgences, juste après la PL, sans en attendre les résultats : 2g d'amoxicilline, de céfotaxime ou de ceftriaxone. Les principaux antibiotiques sont détaillés avec leurs posologies usuelles (voire Annexe 2) [177].

Traitement empirique [175]

L'antibiothérapie de première intention est proposée par la conférence de consensus de la SPILF de 2008. Elle dépend de la bactérie suspectée ou mise en évidence et surtout de la présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP).

Chez l'adulte, sur la base des données expérimentales, épidémiologiques, pharmacocinétiques et cliniques (bien que les essais cliniques traditionnels soient impossibles), le traitement de première intention est une céphalosporine de troisième génération injectable (céfotaxime à la dose de 200 à 300 mg/kg par jour ou ceftriaxone à la dose de 70 à 100 mg/kg par jour). L'adjonction initiale de vancomycine n'est pas conseillée.

Chez l'enfant (plus de trois mois), d'autant plus qu'il est jeune (moins de cinq ans surtout), la probabilité élevée d'un PSDP et la possibilité, même faible depuis la vaccination, de l'implication de l'*Hæmophilus influenzae* conduisent à proposer une

céphalosporine de troisième génération. L'adjonction initiale de vancomycine en cas de suspicion de pneumocoque est systématique.

Traitement selon les germes isolés [178]

Le traitement initial est ensuite réévalué selon les résultats définitifs des prélèvements à visée microbiologique, tout particulièrement en cas d'infection à pneumocoque : sensibilité à la pénicilline G par la technique du disque d'oxacilline et CMI des bêta-lactamines. Une seconde PL à 48 heures de traitement, n'est indiquée que si l'évolution clinique n'est pas satisfaisante.

Si l'évolution est favorable, l'attitude est fonction de l'étude des CMI à l'amoxicilline et aux céphalosporines :

- CMI inférieure ou égale à 0,5 mg/L à l'amoxicilline : retour à l'amoxicilline ;
- CMI supérieure à 0,5 mg/L à l'amoxicilline mais supérieure à 0,5 mg/L aux céphalosporines de troisième génération : céfotaxime ou ceftriaxone ;
- CMI supérieure à 0,5 mg/L aux céphalosporines de troisième génération: céfotaxime ou ceftriaxone fortes doses + vancomycine ; alternative : vancomycine + rifampicine.

Si l'évolution est défavorable, l'analyse de l'échec repose sur un examen clinique détaillé, les données d'une seconde PL avec nouvelle détermination des CMI, un dosage des antibiotiques dans le LCR et éventuellement des données d'imagerie. En cas de besoin d'optimisation du traitement antibiotique, les autres molécules disponibles sont le méropénème, la rifampicine, la fosfomycine [178]. Pour les souches de pneumocoque ayant une CMI supérieure à 2 mg/L aux céphalosporines de troisième génération, l'intérêt de celles-ci est limité et l'association vancomycine et rifampicine pourrait être proposée. Un avis spécialisé est de toute façon toujours nécessaire dans ces cas.

Dans notre étude, l'utilisation des C3G est majoritaire (75%); en raison de la forte sensibilité des germes isolés (CMI<0,5 mg/L dans 80% des cas). Alors que

l'évolution défavorable sous traitement empirique (C3G) a été enregistré chez cinq patients ce qui justifie les protocoles utilisés:

- méningite à *E. coli*: C3G+ Amoxicilline (par crainte de listériose),
- méningite compliqué d'abcès cérébral: C3G+ Ciprofloxacine,
- méningite à *Rickettsiae*: Doxycycline+ ciprofloxacine
- méningite tuberculeuse: ERIP.

l'utilisation de la rifampicine dans notre contexte est limitée aux cas de la tuberculose, en raison de la phobie ambiante générée par la crainte d'apparition de souches résistantes aux antibacillaires.

3) Place de la corticothérapie

Chez l'enfant, les études cliniques montrent que la corticothérapie (dexaméthasone en intraveineuse) administrée précocement (au mieux avant la première dose d'antibiotique) est efficace dans les méningites à *Hæmophilus*, en réduisant les séquelles neurologiques et auditives [179,180]. En conséquence, la corticothérapie est indiquée dans les méningites à *Hæmophilus* à la posologie de 0,15 mg/kg de dexaméthasone en intraveineuse toutes les six heures pendant les deux à quatre premiers jours. Dans notre étude, 55% des cas de MB sont traités par la prednisolone, 10% par la prednisone et un cas par la dexaméthasone.

Chez l'adulte, l'efficacité de la corticothérapie a été démontrée dans les méningites à pneumocoque présentant un GCS entre 8 et 11 [67]. La dexaméthasone est alors proposée à la posologie de 8 mg toutes les six heures pendant 48 heures, la première dose étant administrée avant ou au moment de la première administration d'antibiotiques. Ces données doivent être nuancées par le risque de diminution du passage intrathécal de certains antibiotiques du fait de la diminution de l'inflammation méningée. Cette diminution est particulièrement marquée dans le cas de la vancomycine et contrebalance l'intérêt éventuel de la

corticothérapie en cas de méningite grave à PSDP. Dans ce cas, l'association céphalosporine de troisième génération et rifampicine est un schéma à privilégier.

4) Traitement symptomatique

L'hydratation

L'hyponatrémie est un fait d'observation courante à la phase aiguë des méningites [181]. L'hyponatrémie et l'hypo-osmolalité plasmatique sont capables, du fait des mouvements d'eau induits, de créer ou d'aggraver l'œdème cérébral, mécanisme physiopathologique essentiel des complications des méningites. Cette hyponatrémie a été attribuée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) suite aux travaux de l'équipe de Kaplan et al. [182]. Ces auteurs ont comparé les taux d'arginine vasopressine (AVP) des enfants normaux, des enfants porteurs d'une maladie fébrile sans atteinte méningée et d'enfants présentant une MB. Les taux d'AVP plasmatiques sont significativement plus élevés chez les enfants atteints de MB avec un rapport AVP/Na plasmatique significativement plus élevé, ce que ces auteurs estiment significatif d'une réponse en hormone antidiurétique (ADH) non adaptée à la natrémie [182]. En outre, cette équipe a montré qu'il existait une corrélation entre la natrémie à l'entrée et l'évolution, en particulier la survenue de convulsions, d'épanchement sous-dural et d'anomalies neurologiques à un mois et l'abaissement du quotient intellectuel à un an [183].

De là sont nées les recommandations largement répandues d'une restriction hydrique systématique à la phase aiguë des méningites suppurées [181]: administration de 800 à 1000 ml/m² dans les premières 24 heures, soit approximativement 50% des besoins hydriques normaux, 25 à 50% de ce volume étant constitué par du sérum salé isotonique. Lorsque la natrémie devient supérieure à 135 mmol/L, les apports sont élargis progressivement, la ration hydrique normale étant habituellement atteinte entre la 36^{ième} et la 48^{ième} heure.

Un démenti des théories de l'équipe de Kaplan est apporté par un travail de Powell et al. [184]. Ces auteurs ont randomisé des enfants atteints de méningite à recevoir dans les 24 premières heures, soit une restriction hydrique, soit les besoins normaux plus une supplémentation destinée à compenser le déficit hydrique et sodé calculé en fonction de la perte de poids. Cette étude montre que le taux plasmatique d'AVP à 24 heures est significativement plus bas chez les malades supplémentés en liquide que chez ceux soumis à la restriction hydrique. Chez les malades soumis à une supplémentation hydrosodée, le taux d'AVP plasmatique à 24 heures redevient approprié à l'osmolalité, à l'inverse des malades soumis à une restriction hydrique.

Ces auteurs concluent que l'élévation des taux d'AVP dans les méningites n'est pas liée à une sécrétion inappropriée, mais secondaire à l'hypovolémie, puissant stimulus de la sécrétion d'ADH. La supplémentation en eau et en sel permet de normaliser les taux circulants d'AVP plus rapidement que la restriction hydrosodée.

Parallèlement, une étude randomisée de Singhi et al. en Inde [185] démontre que la restriction hydrique n'améliore pas le pronostic des méningites et qu'au contraire, la réduction du volume de l'eau extracellulaire (engendrée par la restriction liquidienne) est significativement corrélée à une évolution compliquée. En effet, les enfants soumis à une restriction hydrique ont une diminution de l'eau totale et de l'eau extracellulaire alors que ces paramètres restent stables chez les enfants hydratés normalement. Surtout, les enfants qui, en 48 heures, réduisent leur eau extracellulaire de plus de 10 ml/kg ont une augmentation significative du risque de complications et séquelles comparés à ceux qui la réduisent de moins de 10 ml/kg. Les auteurs attribuent l'augmentation des séquelles neurologiques observée par l'équipe de Kaplan chez les enfants hyponatrémiques au fait qu'ils ont été soumis à une restriction hydrique. L'explication probable est que la restriction hydrique entraîne une hypovolémie et une diminution de la pression artérielle

moyenne qui peut être responsable d'une chute du débit sanguin et de la pression de perfusion cérébrale. Des faits expérimentaux vont dans ce sens : dans le modèle de la méningite à pneumocoque du lapin, les animaux soumis à une restriction hydrique présentent, par rapport à ceux soumis à une hydratation normale, une augmentation significative du lactate dans le LCR, témoignant d'un métabolisme anaérobie et d'une ischémie cérébrale [186].

Enfin, une étude randomisée en Papouasie–Nouvelle–Guinée a comparé l'administration d'une restriction hydrique modérée par voie orale à une hydratation normale par perfusion pendant les 48 premières heures [187]. Cette étude montre qu'il n'y a pas d'augmentation des complications dans le groupe hydraté normalement. Les enfants présentant à l'admission des signes de déshydratation et soumis à une restriction hydrique ont une incidence plus élevée d'évolution compliquée.

Une méta-analyse des trois études randomisées publiées, dont deux réalisées dans des pays du tiers-monde montre que le risque de décès est identique dans les deux groupes, de même que celui de complications aiguës ou de séquelles modérées [188]. En revanche, il existe, dans le suivi une différence significative en faveur de l'hydratation normale pour le risque de spasticité (RR 0,50, IC 95% 0,27–0,93), de convulsions à 72 heures (RR 0,59, IC 95% 0,42–0,83) et à 14 jours (RR 0,19 IC 95% 0,04–0,88) et de séquelles neurologiques sévères à trois mois (RR 0,42 IC 95% 0,20–0,89). Les auteurs concluent qu'une hydratation normale par voie intraveineuse durant les 48 premières heures est préférable à une restriction hydrique dans un contexte de pays où le risque élevé de mortalité est élevé et les malades sont pris en charge tardivement. En revanche, dans le contexte des pays industrialisés, les données sont insuffisantes pour conclure.

Actuellement, la restriction hydrique à la phase aiguë des MB de l'enfant n'est habituellement plus une recommandation [189–191]. Il en est de même chez

l'adulte [22]. Toutefois, il existe d'authentiques, bien que rares, SIADH au cours des méningites. Ces malades relèvent bien d'une restriction hydrique. Un apport hydrique excessif peut être à l'origine d'une hyponatrémie toute aussi délétère. Une hyponatrémie au cours d'une méningite peut aussi être liée à *cerebral salt wasting syndrome* [19]. Il s'ensuit que si un apport hydrique normal semble actuellement devoir être la règle (sauf chez les malades cliniquement déshydratés et/ou choqués qui relèvent d'un remplissage) la diurèse, la natrémie et la natriurèse en cas d'anomalies doivent être soigneusement monitorés à la phase aiguë, afin de pouvoir rapidement diagnostiquer et traiter un authentique SIADH ou une hyponatrémie d'autre cause [192].

Maintien de la perfusion cérébrale

L'HTIC est le mécanisme essentiel des complications neurologiques des méningites. Une hypertension du LCR a été mise en évidence dans 33/35 cas de méningite [193] et l'HTIC est associée à un risque plus élevé d'évolution défavorable et de décès [193,194,195]. Un engagement survient dans 4 à 6% des cas de méningite [194,196]. L'HTIC est en relation avec un oedème cérébral à trois composantes:

le vasogénique: l'altération de l'endothélium des vaisseaux rompt la perméabilité de la BHM et permet la pénétration dans le système nerveux de composés en provenance du compartiment sanguin, qui vont modifier l'environnement neuronal et créer un œdème vasogénique [197] ;

le cytotoxique lié à la libération de radicaux libres par les polynucléaires du LCR qui, à côté de leur rôle de défense peuvent avoir un effet délétère important [198];

l'hydraulique: l'encombrement des citernes de la base, des villosités arachnoïdiennes, des espaces sous-arachnoïdiens corticaux par des polynucléaires et de la fibrine entraîne une gêne à la circulation du LCR et un trouble de sa

résorption aggravé par la nécrose des plexus choroïdes [199]. L'hypertension du LCR crée ainsi une extravasation liquidienne dans le parenchyme cérébral à l'origine d'un œdème interstitiel.

Il existe, par ailleurs, un système d'autorégulation qui permet de maintenir stable le débit sanguin cérébral dans des limites assez larges de variation de la pression artérielle. Plusieurs travaux ont démontré que ce système d'autorégulation disparaît à la phase aiguë des MB et que sa restitution est un facteur d'évolution favorable [200]. Ainsi, le débit sanguin cérébral devient vulnérable, totalement dépendant de la pression de perfusion cérébrale, donc de la pression artérielle moyenne (pression de perfusion cérébrale = pression artérielle moyenne – pression intracrânienne moyenne). Ainsi, une chute minime de la pression artérielle ou une élévation de la pression intracrânienne peut entraîner une chute du débit sanguin cérébral pouvant atteindre 30 à 40% [201].

Le maintien de la pression de perfusion cérébrale est donc un point crucial de la prise en charge des MB à la phase aiguë et notamment des formes graves. Il convient dans cette optique de jouer sur les deux composantes.

Le contrôle de l'état hémodynamique fait appel au remplissage vasculaire qui doit être adapté afin de ne pas entraîner de surcharge susceptible d'aggraver l'œdème cérébral [192]. Toutefois, un remplissage efficace fait monter beaucoup plus la pression artérielle que la pression intracrânienne [190]. En cas de choc septique, responsable d'environ 25% des décès par MB chez l'enfant [190], le remplissage doit être associé à l'administration de substances inotropes.

La question d'un traitement systématique de l'HTIC des MB par le glycérol est soulevée par deux publications récentes [202,203]. Le glycérol est un alcool trivalent hyperosmolaire à effet diurétique utilisé de longue date en neurochirurgie, neurologie et ophtalmologie pour réduire l'hyperpression intratissulaire [202]. Une étude préliminaire dans les MB de l'enfant avait été réalisée en Finlande [204] et

montré un effet équivalent à la dexaméthasone en matière de réduction du risque de surdité et de séquelles neurologiques persistantes. L'étude de Peltola et al. [202] a été réalisée en Amérique du Sud et a inclus 654 patients de deux mois à 18 ans avec des MB documentées (liées essentiellement à Hib, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*) traitées selon le même protocole d'antibiothérapie (ceftriaxone 80–100 mg/kg en une dose pendant sept à dix jours). Ces enfants ont été randomisés en quatre bras pour recevoir soit de la dexaméthasone intraveineuse (0,15 mg/kg par six heures pendant 48 heures), soit du glycérol par voie orale ou sonde gastrique (1,5 g/kg par huit heures), les deux produits ou un placebo. Cette étude ne montre pas de différence entre les groupes concernant la mortalité ou le risque global de surdité. En revanche, comparé au placebo il existe une réduction significative du risque de séquelles neurologiques sévères dans le groupe glycérol (OR 0,31, IC 95% 0,13–0,76 $p = 0,010$) et à titre moindre dans le groupe glycérol + dexaméthasone (OR 0,39 IC 95% 0,17–0,95 $p = 0,033$). Si on considère décès et séquelles neurologiques, les odds-ratio sont de 0,44 (IC 95% 0,25–0,76 $p = 0,003$) pour le glycérol seul et de 0,55 (IC 95% 0,32–0,93 $p = 0,027$) pour glycérol + dexaméthasone. Cette étude a suscité des critiques essentiellement éthiques (pas de dexaméthasone pour des méningites majoritairement liées à *Haemophilus*, nécessité de mise en place d'une sonde nasogastrique), mais aussi méthodologiques (doutes sur le moment d'administration du glycérol, un des pays a refusé le bras double placebo) [205] . Par ailleurs, ces résultats ne sont pas retrouvés dans une étude similaire (mais incluant 58 enfants seulement) réalisée en Inde [204]. Si la facilité d'administration et l'innocuité, cette thérapeutique inciterait à la recommander, une étude confirmative apparaît nécessaire.

La problématique est différente concernant les malades présentant une HTIC avérée avec des risques de décès par engagement ou de séquelles lourdes, pour lequel se pose la question du traitement agressif de l'oedème cérébral. Les éléments

prédictifs de l'existence d'une HTIC ont fait l'objet d'une seule étude¹ : un GCS inférieur à 11, l'étiologie pneumococcique, une protéinorachie élevée et une glycorachie basse sont prédictifs d'une HTIC. Les enfants de cette étude dont l'HTIC a été documentée avaient un GCS moyen de 7 (extrêmes 6–9). Le monitoring de la pression intracrânienne est actuellement effectué par l'intermédiaire d'une fibre optique insérée soit dans un ventricule latéral, soit en intraparenchymateux, cette dernière technique ayant l'avantage d'être moins invasive et d'être réalisable en service de réanimation sans recours obligatoire à un neurochirurgien [206].

Une seule étude s'est attachée à évaluer l'intérêt du monitoring de la pression intracrânienne dans le traitement des méningites et montre que cette pratique n'influence pas la mortalité [207]. Toutefois, il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur les renseignements colligés sur les registres. On ne connaît pas les critères d'indication du monitoring dont la pratique est très variable d'un centre à l'autre. Ce monitoring a été effectué pour la première fois dans cette indication par Nugent et al., chez des enfants et des adultes [208]. Depuis, un nombre croissant d'expériences limitées rapportées dans la littérature apportent quelque crédibilité à cette modalité de prise en charge [195,209–213]. Ce monitoring présente l'avantage de permettre de guider le traitement de l'HTIC et amène parfois à des thérapeutiques agressives voire « héroïques » indiscutablement capables reverser des situations très compromises [209–211].

La ventilation mécanique, la sédation, la surélévation de la tête à 20 °C–30 °C représentent la base du traitement de l'HTIC [190–192]. En l'absence de contrôle de l'HTIC se pose le problème de thérapeutiques plus agressives. Certains moyens classiques de lutte contre l'HTIC doivent être utilisés avec prudence : les barbituriques en raison de leur effet hémodynamique délétère [181,214]. L'hyperventilation grâce à l'hypocapnie fait chuter la pression intracrânienne, mais cela par vasoconstriction cérébrale susceptible d'aggraver l'ischémie [215]. Par

ailleurs, il n'existe aucune preuve que l'administration de corticoïdes soit efficace dans cette indication [181,216].

Le mannitol semble être le produit de choix [181,214]. Son efficacité a été démontrée expérimentalement dans la méningite expérimentale du lapin à *Haemophilus influenzae* où l'administration de mannitol fait chuter la pression du LCR et le taux de lactate, témoin d'une amélioration de l'hémodynamique intracérébrale [217]. Dans la méningite expérimentale du rat à pneumocoque [218], le mannitol administré tant en bolus qu'en infusion continue améliore la circulation cérébrale, diminue la pression intracrânienne et la quantité d'eau intracérébrale, peut être par un mécanisme de chélation des radicaux libres. L'administration de mannitol en bolus à la dose de 0,5 à 2 g/kg est particulièrement indiquée devant des signes patents d'engagement.

En cas d'échec de ces mesures, se pose le problème d'une éventuelle escalade thérapeutique. Les auteurs scandinaves ont rapporté leur expérience du maintien de la perfusion cérébrale par application du concept de Lund (traitement vasodilatateur) [209,210]. D'autres équipes ont utilisé un coma barbiturique avec hypothermie induite [211] ou sont allés jusqu'à la craniotomie de décompression [212]. Dans l'expérience de Javouhey et al. [206], la soustraction liquidienne est remarquablement efficace dans cette situation, sans doute parce que la composante hydraulique de l'oedème cérébral est majoritaire dans le mécanisme de l'HTIC des méningites. Cette soustraction peut être réalisée par drainage ventriculaire, qui comporte cependant des effets adverses [219]. Toutefois, en cas de dilatation ventriculaire par blocage précoce, une dérivation ventriculaire externe peut être proposée. Le drainage lombaire, technique utilisée dans les HTIC réfractaires des traumatisés crâniens [220], peut donner de bons résultats à condition de vérifier, avant la mise en place du drain de la perméabilité des citernes, afin d'éviter de provoquer un engagement.

Bien que limitées en nombre, ces expériences montrent qu'une évolution satisfaisante peut être observée chez des patients en situation d'HTIC incontrôlable, voire d'engagement et incitent à ne pas hésiter à mettre en oeuvre des thérapeutiques agressives dans ces circonstances.

Traitement et contrôle des convulsions

Il est généralement admis que 20 à 30% des enfants présentant une méningite suppurée présentent des convulsions à la phase initiale de leur affection [181,221,222], le plus souvent dans les heures qui suivent l'admission. Contrairement à celles qui surviennent après plusieurs jours de traitement, les convulsions précoces ne sont pas prédictives d'un pronostic fâcheux dans la mesure où elles sont brèves et généralisées [221]. En revanche, les crises prolongées peuvent entraîner des lésions de nécrose ischémique et une destruction des neurones corticaux, en particulier dans le lobe temporal [181], lésions interprétées comme relevant de l'incapacité du débit sanguin cérébral à s'adapter à la demande énergétique supplémentaire provoquée par les décharges électriques des neurones.

Une dose de charge de phénytoïne (5 à 10 mg/kg) ou plus volontiers en France de phénobarbital (5 à 10 mg/kg) représente le traitement proposé pour les crises généralisées brèves [181]. En cas de crise prolongée, l'administration de benzodiazépines est recommandée, notamment de diazépam à la dose de 0,2 à 0,3, plus souvent 0,5 mg/kg par dose. Un traitement de relais est indiqué en soulignant l'effet dépresseur respiratoire de l'association phénobarbital-benzodiazépine [181]. Le valproate représente une option plus volontiers utilisée en France.

La prescription systématique de barbituriques à titre préventif à la phase initiale d'une méningite n'est pas une recommandation classique. Cependant, dans une étude prospective non randomisée où les enfants recevaient systématiquement une dose de 15 mg/kg par voie intraveineuse à l'admission, suivie de 5 mg/kg par jour per os, jusqu'à la guérison de la méningite, l'incidence des convulsions n'a été

que de 13% et aucun des enfants recevant du phénobarbital n'a convulsé [223]. Bien qu'aucune forme grave de méningite n'ait été incluse dans cette étude, ce problème mériterait une étude randomisée, au moins chez le nourrisson. L'effet favorable des barbituriques sur l'HTIC, habituelle à la phase initiale des méningites peut représenter un argument supplémentaire à son utilisation.

Traitement de la fièvre

La fièvre augmente la pression intracrânienne et le risque de convulsions, surtout chez le jeune enfant et représente ainsi un élément indésirable à la phase initiale des méningites suppurées. En revanche, l'évolution thermique sous traitement antibiotique représente un élément essentiel de surveillance [221].

Les données expérimentales sont contradictoires : une étude démontre que l'hyperthermie freine considérablement la croissance du pneumocoque, aussi bien in vitro qu'in vivo, dans le cadre de la méningite expérimentale à pneumocoque du lapin [224]: alors qu'à 37°C, le temps moyen de doublement des souches est de 0,61 heure in vitro et de 0,85 heure dans le LCR, aucune croissance bactérienne n'est observée à une température de 41°C. À l'inverse, dans d'autres études [225], une hypothermie modérée réduit la réponse inflammatoire.

Il semble raisonnable de contrôler strictement la fièvre dans les formes avec HTIC avérée et dans les autres formes, de traiter la fièvre lorsqu'elle atteint 40°C chez l'adulte [22], 39,5°C chez l'enfant, sans chercher à normaliser la température à tout prix.

5) La porte d'entrée ORL

Si la méningite évolue favorablement sous traitement, la porte d'entrée guérit habituellement elle aussi et ne nécessite pas de geste chirurgical. En cas d'évolution défavorable, il faut intervenir sur le foyer. En cas de brèche ostéodure-mérienne, un geste chirurgical de fermeture doit être discuté avec les spécialistes. S'il s'agit d'une brèche après chirurgie d'un neurinome ou de l'oreille moyenne, la règle est la

chirurgie. S'il s'agit d'une brèche de l'étage antérieur, l'option chirurgicale est choisie si la rhinorrhée persiste en cas de première méningite, ou dans la grande majorité des cas lorsqu'il s'agit de méningites récurrentes.

6) Prophylaxie autour d'un cas et déclaration

Prévention

Il existe des vaccinations recommandées chez l'enfant: *Haemophilus* et pneumocoque (13 valences) dès le deuxième mois, le méningocoque C (entre le 12^{ième} et le 24^{ième} mois) et le méningocoque B (entre 2 mois et 17 ans) [226]. La vaccination antiméningocoque C donne lieu à un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans, et pour les professions de santé. La vaccination contre quatre sérotypes de méningocoques (Vaccin tétravalent A, C, Y, W135) est recommandée, quel que soit l'âge, pour le voyageur qui souhaite se rendre en pays d'endémie. Elle est obligatoire pour les pèlerins qui souhaitent se rendre à La Mecque.

Depuis 2003, la vaccination contre le pneumocoque (vaccin PCV7), est devenue quasi-systématique en France. Ce vaccin a permis d'obtenir une réduction du nombre de méningites, en revanche, cela se fait au prix d'une explosion des méningites à pneumocoque non couverts par le vaccin et ces pneumocoques sont très fortement résistants aux antibiotiques connus posant des problèmes thérapeutiques majeurs [227].

Le vaccin antipneumococcique polysidique à 23 valences est actuellement recommandé chez l'adulte à risque, mais il devrait très prochainement être remplacé ou complété par le vaccin conjugué à 13 valences, en raison de sa possibilité d'un effet rappel et de son efficacité sur le portage [226].

En cas de méningite à méningocoque

La déclaration est obligatoire. Elle déclenche la procédure de santé publique à la recherche des sujets contacts étroit et leurs éventuels traitements ou vaccinations. Les sujets contacts sont définis en France par une circulaire DGS (Direction Générale de la Santé) [228] :

⇒ Entourage proche :

- ✓ milieu familial : personnes vivant ou gardées sous le même toit,
- ✓ garde à domicile : personnes vivant ou gardées sous le même toit,
- ✓ milieu extrafamilial : flirt, amis intimes ;

⇒ collectivité d'enfants :

- ✓ structure de garde pour jeunes enfants (crèches, haltes garderies, ...):

enfants et personnels de la même section,

- ✓ centre de loisirs, activités périscolaires : amis intimes, enfants ayant fait

la sieste dans la même chambre,

- ✓ centres ou camps de vacances : amis intimes, enfants ayant dormi dans

la même chambre, voisins de réfectoire, enfants et personnels ayant partagé les mêmes activités ;

⇒ milieu scolaire et autres structures apparentées :

- ✓ école maternelle : amis intimes, tous les enfants et personnels de la

classe,

- ✓ école élémentaire, collège, lycée, internat : amis intimes, voisins de

classe, personnes ayant dormi dans la même chambre,

- ✓ université, amis intimes ;

⇒ situations impliquant des contacts potentiellement contaminants :

- ✓ prise en charge médicale d'un malade: personnes ayant réalisé le

bouche à bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale sans masque de

protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage,

- ✓ sports : partenaire(s) du malade (uniquement si le sport pratiqué implique des contacts physiques prolongés en face à face : judo, rugby, lutte),

- ✓ soirée dansante, boîte de nuit : personnes ayant eu des contacts intimes avec le malade (en plus du flirt ou des amis intimes déjà identifiés),

- ✓ voyage (avion, bus, train) : personne ayant pris en charge le malade pendant le voyage, personnes identifiées comme ayant pu être exposées aux sécrétions du malade,

- ✓ milieu professionnel : pas d'indication spécifique,

- ✓ institutions : personnes partageant la même chambre,

- ✓ milieu carcéral : amis intimes, personnes partageant la même cellule.

Les sujets contacts ne sont retenus pour une antibioprophylaxie que si le contact a eu lieu dans les dix jours précédents de diagnostic. L'antibiotique administré de façon prophylactique pendant deux jours est la rifampicine dans les pays développées. Chez nous, l'endémie tuberculeuse empêche logiquement cette utilisation:

- ✓ adulte : 600 mg, deux fois par jour ;

- ✓ nourrisson et enfant (un mois à 15 ans) : 10 mg/kg (sans dépasser 600 mg), deux fois par jour ;

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

- ✓ femme enceinte : la rifampicine est possible. Si la rifampicine est utilisée dans les trois à quatre jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Afin de prévenir leur apparition, une dose de 0,5 à 1 mg de vitamine K1 doit être administrée par voie injectable (IM ou IV lente) au nouveau-né dès la naissance ;

✓ jeunes filles et femmes en âge de procréer: du fait d'une diminution de l'efficacité de contraceptifs oraux par la rifampicine lorsque les deux médicaments sont associés, une contraception de type mécanique doit être envisagée pendant la durée du traitement par rifampicine ainsi que pendant la semaine qui suit, surtout si le contraceptif oral habituel est micro-dosé.

En cas d'impossibilité de prescription de la rifampicine, ce qui est notre cas au Maroc :

- ✓ ceftriaxone par voie injectable, en dose unique ;
- ✓ adulte : injection unique de 250 mg ;
- ✓ enfant, nourrisson, nouveau-né : injection unique de 125 mg.

ou :

- ✓ ciprofloxacine par voie orale, en dose unique ;
- ✓ adulte : dose unique de 500 mg ;
- ✓ enfant : dose unique de 20 mg/kg (sans dépasser 500 mg).

Le traitement curatif de la méningite par la ceftriaxone supprime le portage rhinopharyngé : dans ce cas le patient ne reçoit pas d'antibiotique prophylactique en sus de son traitement. En revanche, un traitement par amoxicilline ne supprime pas le portage et une prescription prophylactique est alors nécessaire à la suite du traitement curatif. L'éviction scolaire des sujets contacts n'est pas indiquée, de même que la désinfection des locaux car le méningocoque est extrêmement fragile.

La vaccination autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque est indiquée en complément de l'antibioprophylaxie lorsque la souche responsable du cas est d'un sérogroupe contre lequel existe un vaccin : actuellement vaccin conjugué C, ou tétravalent conjugué A/C/Y/W135 ou vaccin non conjugué bivalent A + C.

La raison d'une telle adjonction vaccinale est que la survenue d'un cas indique qu'une souche pathogène circule. Malgré l'antibioprophylaxie, il existe un risque de

réintroduction de cette souche dans la communauté de vie du cas index. Ainsi la vaccination est proposée (même dans le cas où le malade est décédé) aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche (c'est-à-dire sa communauté de vie : en particulier la famille et les personnes vivant sous le même toit ainsi que les amis, les voisins de classe, etc.). Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité (environ dix jours) par la vaccination anti-méningococcique, la vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai fixé, pour des raisons pratiques et en l'absence de données scientifiquement validées, à dix jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité. Au-delà de ce délai, il n'y a plus lieu de vacciner du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

Les méningites à pneumocoque

Elles ne sont pas à déclaration obligatoire. Il n'y a pas lieu de prescrire une antibioprophylaxie dans l'entourage d'un cas.

Les méningites à Haemophilus

Elles peuvent être prévenues par la vaccination Hib. Il n'y a pas lieu de prescrire une antibioprophylaxie dans l'entourage d'un cas. Elles ne sont pas à déclaration obligatoire.

Les méningites à Listeria

Elles sont à déclaration obligatoire car elle doit donner lieu à une enquête alimentaire. Il n'existe pas de vaccin. La prévention collective repose sur la réglementation alimentaire, la prévention individuelle sur les mesures d'hygiène alimentaire simples. Il n'y a pas d'indication d'antibioprophylaxie.

V. Surveillance, évolution et complication des MB

1) Surveillance

Aucune étude n'a évalué spécifiquement les modalités de la surveillance en cas de suspicion de MB. La BIS (*British Infection Society*) recommande le recueil des constantes vitales à l'admission pour tous les patients (température, pouls, pression artérielle, conscience) [80]. Une prise en charge en milieu de soins intensifs ou de réanimation s'impose pour les patients présentant une instabilité cardiovasculaire (hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage vasculaire, oligurie persistant plus de deux à trois heures, acidose métabolique), une détresse respiratoire (dyspnée, tachypnée, hypoxie), des troubles neurologiques et/ou des crises convulsives ainsi que des troubles de conscience responsables d'une diminution des réflexes de protections des voies aériennes [80].

2) Suivi à la sortie de l'hôpital

La BIS a émis plusieurs recommandations concernant le suivi des patients après leur sortie de l'hôpital dans sa conférence de consensus de 1999 [80]:

- les patients sans séquelles sont confiés aux soins de leur médecin traitant à la sortie de l'hôpital;
- ils doivent être informés que des céphalées et une asthénie peuvent persister pendant plusieurs mois après l'épisode aigu;
- une surveillance audiométrique est à réaliser en cas de baisse de l'audition ;
- au moins une consultation neurologique doit être prévue en externe si un déficit neurologique latéralisé ou des troubles de la conscience sont survenus au cours de l'évolution de la maladie ;
- la conduite de véhicule peut être reprise en cas de récupération complète si aucune crise convulsive n'est survenue ;

– dans le cas inverse, un délai de six mois après la dernière crise est proposé avant de reprendre la conduite.

Aucune étude clinique récente ne permet de justifier ou d'invalider ces propositions d'experts.

3) Facteurs pronostiques

L'élément le plus constamment associé à une évolution défavorable (décès ou séquelles) de la méningite, et cela quel que soit le microorganisme impliqué, est un état de conscience altéré à l'admission du patient [21,50,54,55,57–60,62,64,65,67–69,71,72,78,82]. Il était évalué dans la plupart des études par le GCS ou, en cas de MT, par l'échelle en trois stades du British Medical Research Council (stade I : patient conscient et orienté, avec ou sans signe méningé, mais sans signe de focalisation neurologique ; stade II : confusion ou signe de focalisation neurologique [paralysie d'un nerf crânien, hémiparésie] ; stade III : coma ou hémiplégie ou paraplégie). Une instabilité hémodynamique, sous la forme d'une hypotension artérielle, d'une tachycardie supérieure à 120 par minute ou d'un véritable état de choc, est également associée à une mortalité plus élevée en cas de MB non tuberculeuse [21,50,67,68]. Un troisième facteur important est l'âge des patients avec un pronostic d'autant plus péjoratif que l'âge est élevé [21,52,66,68,71,72,78]. Les scores de gravité APACHE et SAPS II qui incluent tous ces éléments ressortent de manière non surprenante de quatre études [53,60,81]. En dehors de l'état de conscience, l'existence de convulsions [48,50,59,66], d'un déficit moteur [55,78] ou d'une atteinte d'un nerf crânien [69,71] sont les autres facteurs de risque neurologiques d'évolution défavorable.

En cas de MB non tuberculeuse, d'autres éléments pronostiques ont été décrits ponctuellement :

– la présence d’une sinusite ou d’une otite était péjorative alors qu’un rash cutané était associé à une évolution favorable dans l’étude de Van de Beek et al. [21];

– une origine otogénique de la méningite était à l’inverse de bon pronostic dans une autre étude [48];

– dans cette même série, l’existence d’une pneumopathie et d’une ou plusieurs pathologies chroniques constituait des facteurs de risque d’évolution défavorable [55];

– les sujets âgés de la cohorte néerlandaise chez qui était décrite la triade « céphalée, fièvre et trouble de la conscience » étaient à plus haut risque de survenue de complications (décès ou séquelles) [71];

– à l’inverse, une apyréxie à l’admission était un facteur de risque de décès dans l’étude de Proulx et al. [54] .

En cas de MT, la durée d’évolution des symptômes avant l’admission est un élément pronostique fréquemment rapporté [58,60,61]. Une séropositivité VIH [82] et la présence d’anomalies au scanner [62] ont également été décrits comme des facteurs de risque de décès dans ce contexte.

4) Mortalité et morbidité

En cas de MB non tuberculeuse, le taux de létalité sous traitement est compris entre 11 et 27% [21,49,50, 52–54,57,67,68,72,78]. Il est cependant plus faible en cas de méningite à méningocoque (3 à 8 %) [21,56,67] qu’en cas de méningite à pneumocoque (22 à 30%) [21,55,67–69]. Les décès en lien direct avec l’épisode de méningite surviennent en général dans les 15 premiers jours suivant l’admission du patient à l’hôpital [49]. Des séquelles sont présentes à la sortie de l’hôpital chez 13 à 30% des patients [21,50,57,67–69]. Elles sont essentiellement neurologiques, sous la forme d’états végétatifs, de troubles phasiques, d’atteinte des nerfs crâniens (surdité surtout) ou encore de déficits moteurs. Dans la série néerlandaise, le risque

d'évolution défavorable (décès ou présence de séquelles à la sortie de l'hôpital) était six fois supérieur (95% IC, 2,61 vs 13,91, $p < 0,001$) en cas de méningite à pneumocoque qu'en cas de méningite à méningocoque après ajustement sur les autres variables [21].

Le taux de létalité des MT est plus variable selon les études, oscillant entre 7 et 65% [51,58–64,75,76,82]. Les séquelles sont fréquentes en fin de traitement puisque notées chez 10 à 62% des patients [58–62,64,75–77,82].

Dans notre étude le taux de létalité globale a été de 19,44% (5/16 des méningo-encéphalites virales et 2/20 des MB).

5) Évolution à court terme

L'évolution immédiate sous traitement peut être marquée par une fièvre prolongée pendant plus de huit jours en cas d'atteinte non tuberculeuse. Cela était rapporté dans 18% des cas en cas de méningite à pneumocoque [69] et chez 37% des patients atteints de méningoencéphalite à *Listeria* [57]. Elle était généralement attribuée à la persistance d'un foyer infectieux associé à la méningite (pneumopathie, otite, sinusite) dans la première étude et de cause souvent inexpliquée dans la seconde étude. Elle n'était quoiqu'il en soit pas due à une évolution défavorable de la méningite. Ces mêmes études rapportaient une récurrence de la fièvre sous traitement respectivement dans 37 et 30% des cas, généralement en rapport avec l'apparition d'un autre foyer infectieux ou d'une fièvre d'origine médicamenteuse [57,69].

En cas de MT, la fièvre est fréquemment prolongée puisqu'une large étude portant sur 528 patients rapporte une durée médiane sous traitement de huit jours, avec des extrêmes allant de un à 70 jours.

6) Évolution à long terme

À côté des séquelles neurologiques présentes à la sortie du patient et dont l'évolution est difficilement prévisible, plusieurs études ont mis en évidence des troubles neuropsychologiques persistant plusieurs années après l'épisode de méningite, même chez des sujets apparemment indemnes. Ainsi, 73% des patients ayant présenté une MB présentaient des anomalies neuropsychologiques ou neuropsychiatriques par rapport au groupe témoin dans une petite série de 22 patients [229]. Dans une étude plus récente portant sur 155 patients traités pour une méningite à pneumocoque (n = 79) ou à méningocoque (n = 76) et comparés à 72 sujets témoins, des troubles cognitifs, le plus souvent sous la forme d'un ralentissement psychique, étaient retrouvés chez 32% d'entre eux quelle que soit la bactérie impliquée [230]. Cela s'oppose aux résultats rapportés par la même équipe dans deux études antérieures dans lesquelles les séquelles neuropsychologiques étaient plus fréquentes en cas de méningite à pneumocoque [231,232]. Une autre étude décrivait des troubles de la mémoire de travail et à court terme plus fréquents en cas de MB par rapport aux sujets témoins et à ceux atteints de MV un à 12 ans après l'épisode initial et après exclusion des autres causes de troubles cognitifs [233]. Les troubles des fonctions exécutives étaient également plus souvent décrits. Enfin, les patients traités pour une MB se plaignent significativement plus fréquemment de troubles du sommeil même à distance de l'infection initiale [234].

L'évolution de ces troubles est difficilement prévisible. Ils semblent cependant avoir tendance à s'améliorer avec le temps [230,235]. Notre étude n'a pas couvert le suivi des patients traités et guéri. Nous n'avons donc aucune information sur leur devenir après l'épisode de méningites sauf les MT.

7) Risque de récurrence et prévention secondaire

Les récurrences de MB non tuberculeuses sont exceptionnelles. Elles sont généralement liées à la persistance d'un facteur favorisant (asplénie, otite chronique...) [236]. Ceux-ci doivent donc être recherchés et traités systématiquement dans la mesure du possible. Ainsi, selon la BIS, tout patient atteint d'une méningite à pneumocoque doit bénéficier d'un examen ORL approfondi et d'une radio des sinus de la face à la recherche d'un foyer infectieux chronique. Une brèche méningée doit également être dépistée en présence de facteurs de risque (antécédent de chirurgie endonasale ou d'acte de neurochirurgie, traumatisme crânien récent) par la recherche clinique d'une rhinorrhée ou d'une otorrhée de LCR. Un examen d'imagerie (scanner, ou idéalement IRM de la base du crâne et des rochers) peut de plus se révéler nécessaire [236]. Par ailleurs, la BIS recommande la réalisation d'explorations immunologiques complémentaires (en particulier l'étude du complément) en cas de méningite à méningocoque s'il s'agit d'un premier épisode avec un sérotype autre que A, B ou C, d'un deuxième épisode, ou si il existe une histoire familiale d'infection à cette bactérie [237]. S'il n'était pas vacciné, une vaccination antipneumococcique doit être réalisée par le vaccin polysaccharidique à 23 valences chez tout patient ayant développé une méningite à pneumocoque et présentant des facteurs de risque identifiés d'infection à ce germe (âge supérieur à 65 ans, asplénie anatomique ou fonctionnelle, drépanocytose, séropositivité VIH, brèche méningée non traitée, sujet immunocompétent fragilisé, immunodépression congénitale ou secondaire. . .). Cette vaccination sera renouvelée tous les trois à cinq ans. En revanche, il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation française spécifique concernant la vaccination antiméningococcique chez l'adulte en dehors de phénomènes épidémiques [238].

En cas de MT, la fréquence des rechutes était de 3% dans deux études turques [59,62]. Elles étaient liées pour la plupart à des interruptions trop précoces du traitement.

CONCLUSION

Les étiologie des méningites aiguës sont nombreuses et variées. Leur prise en charge aux urgences, le diagnostic biologique et le traitement sont une urgence absolue. La progression des résistances bactériennes, notamment chez le pneumocoque et plus récemment chez le méningocoque, impose une surveillance constante afin de réévaluer les recommandations dès que nécessaire.

Si les MV pures sont associées à une moindre morbidité et à une évolution généralement favorable sous surveillance médicale et traitement symptomatique, les MB et les méningo-encéphalites (virales ou bactériennes) sont grevées en plus d'une symptomatologie lourde, d'une mortalité élevée et de séquelles pour une grande proportion de survivants. Le rôle du laboratoire y est décisif et crucial, la clinique n'étant pas spécifique. C'est pour cela que l'analyse du LCR doit être entourée du plus grand soin et de la plus grande rigueur. Le dialogue clinicien/biologiste dans ces cas précis a généralement lieu et est très fructueux. Il permet d'orienter la prise en charge en fonction des données de la lecture du Gram, de la recherche des antigènes solubles, des données biochimiques, identification de germes, tests de sensibilité,..., transmises au clinicien au fur et à mesure de leur obtention.

Nous avons, à travers cette étude rétrospective, montré que les méningites infectieuses communautaires sont diagnostiquées à l'HMMI à l'instar de tout hôpital universitaire. Les méthodes microbiologiques sont encore à l'heure actuelle classiques. Les étiologies recensées sont en accord avec les données de la littérature émanant de pays proches du Maroc. Des discordances et des insuffisances ont été également notées du fait, sans doute, du caractère rétrospectif de l'étude, des aléas liés à la période de l'étude et à son étendue, de l'écologie microbienne locale de la mauvaise tenue des registres microbiologiques et/ou les dossiers médicaux.

Il convient par conséquent de reconsidérer la prise en charge des méningites dans notre formation du fait de leur importance médicale et de la nécessité d'un diagnostic rapide et précis et d'une prise en charge efficace des patients. Ainsi, la codification du diagnostic aux urgences et dans les autres services accueillant les malades par des protocoles écrit et par des check-list permettra d'utiliser les différents paramètres cliniques, épidémiologiques et biologiques dans le cadre des scores pertinentes pour distinguer l'étiologie bactérienne de celle virale et éviter des contre-indications à la PL et des antibiothérapies inutiles. D'un autre côté, l'amélioration de la tenue des registres et des dossiers médicaux ne peut se faire que par l'informatisation par Intranet pour faciliter le suivi des patients et les travaux rétrospectifs. Enfin, dans le cadre de la grande contribution du laboratoire, l'acquisition d'équipements et de réactifs de biologie moléculaire renforcera ce rôle avec un gain certain en terme de rapidité et de pertinence diagnostique.

En conclusion ce travail doit être couronné d'étude prospective afin de maîtriser les aléas liés à la difficulté de collecte manuelle des renseignements sur les registres pour mieux dégager les paramètres épidémiologiques.

Résumé

Titre de thèse: Méningites infectieuses communautaires; Profil microbiologique et épidémiologique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès de 2011 à 2013.

Auteur: Mr. Nourddine ELMAKRINI, étudiant en médecine, Fès.

Rapporteur: Mr. Lhoussain LOUZI, professeur de microbiologie.

Introduction: Ce travail rétrospectif a été mené pour décrire le profil des méningites infectieuses communautaires au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès, Maroc (HMMI) durant 2011, 2012 et 2013. Les résultats sont discutés au fur et à mesure d'une revue de la littérature.

Matériel, patients et méthodes: Cette étude est fondée sur les données du registre du service de microbiologie et des dossiers médicaux au niveau des services hospitaliers de l'HMMI. Les critères d'inclusion sont la réalisation d'une PL à visée diagnostique de méningite. Les techniques en vigueur dans notre laboratoire sont classiques. Les doublons et les LCR de contrôle sont exclus de l'étude.

Résultats: Durant la période d'étude, nous avons rapporté 37 cas de méningite confirmées (18 méningites bactériennes (MB), 16 méningites virales (MV), 2 méningites tuberculeuses (MT) et un cas de méningite à *Cryptococcus neoformans*), ce qui correspond à 21,02% des 176 LCR inclus. La moyenne d'âge était 32 ans 45 jours pour les MB et 44 ans 4 mois pour les MV. En fonction du sexe, on a noté une nette prédominance masculine; sex-ratio des MB =2,33 et MV= 3. Sur le plan biologique, l'analyse des LCR a révélé un aspect macroscopique trouble dans 65% des MB et un aspect clair dans 62,5% des MV; un taux de leucocyte supérieur à 50/mm³ dans 90% des MB et 75% des MV; la prédominance des polynucléaires est l'aspect le plus retrouvé en cas de MB (80%), alors que les lymphocytes sont prédominantes dans 75% des MV. Dans la majorité des cas (60% des MB et 50% des MV) la protéinorachie dépasse le seuil de normalité de 0,4 g/L. En ce qui concerne la bactériologie, la coloration de Gram a permis d'identifier 14/18 des MB (MT exclus), dont 9 cas (64,28%) étaient des cocci Gram négatif. Aucun frottis coloré au Ziehl-Neelsen n'a montré la présence de BAAR. La culture était positive pour 9 des 21 cas de méningites à germes cultivable (42,86%). Le pneumocoque a été isolé chez 4 patients, les autres germes sont méningocoque B (1 cas), E. coli (1cas), méningocoque + pneumocoque (1cas), *Cryptococcus neoformans* (1cas), *Mycobacterium tuberculosis* (1 cas). Les bactéries isolés sont généralement sensibles aux antibiotiques testés.

Discussion et conclusion: notre travail montre que l'étiologie bactérienne est prédominante et que les MV et les MEV ne sont pas rares. Les données rapportées ne sont pas toujours en accord avec les données marocaines, régionales ou internationales. L'absence de méningites nosocomiales, la qualité de la tenue des registres et les techniques classique du laboratoire de bactériologie forment un champ d'action sur lequel il faut travailler pour améliorer les pertinence des études que nous menons . Ainsi l'informatisation par Intranet et l'équipement en moyens de biologie moléculaire permettront d'aider les cliniciens et les microbiologistes à prendre en charge les patients dans les meilleures conditions.

Mots clés: Méningites infectieuses - Épidémiologie - Diagnostic - Prise en charge - Évolution

Summary

Thesis Title: Community infectious meningitis; Microbiological and epidemiological profile at the Military Hospital Moulay Ismail of Meknès from 2011 to 2013.

Author: Nourddine ELMAKRINI, medecine student, Fes.

Rapporteur: Lhoussaïn LOUZI, professor of microbiology.

Introduction: This retrospective study was conducted to describe the profile of community infectious meningitis in the Military Hospital Moulay Ismail of Meknès, Morocco (HMMI) during 2011, 2012 and 2013. The results are discussed with a review.

Material patients and methods: This study is based on data from the Department of Microbiology and medical registers of clinical departements. The inclusion criteria are performing a lumbar puncture (LP) for diagnosis of meningitis. Methods applied in Laboratory are classical. Duplicates and control CSF were excluded from the study.

Results: During the study period, we reported 37 confirmed cases of meningitis (18 bacterial meningitis (BM), 16 viral meningitis (VM), 2 tuberculous meningitis (TM) and meningitis case of *Cryptococcus neoformans*), which 21.02% corresponds to 176 CSF included. The average age was 32 years 45 days for BM and 44 years 4 months for VM. By sex, there was a male predominance; sex ratio = 2.33 BM and VM = 3. Biologically, CSF analysis revealed a macroscopic appearance of disorder in 65% of BM and a clear appearance in 62.5% of VM; leukocyte rate exceeds 50/mm³ in 90% of BM and 75% of VM; the predominance of neutrophils is the aspect most found in case of MB (80%), whereas lymphocytes are predominant in 75% of MV. In the majority of cases (60% of BM and 50% of VM) the protein level exceeds the threshold of normality of 0.4 g / L. Regarding bacteriology, Gram identified 14 of 18 MB (TM excluded), 9 cases among them (64.28%) were Gram-negative bacteria. No colored Ziehl-Neelsen smear showed the presence of Acid Fast Bacilli (AFB). Culture was positive for 9 of the 21 cases of cultivable bacteria (42.86%). *Pneumococcus* was isolated in 4 patients, other germs are meningococcus B (1 case), *E. coli* (1 case), *pneumococcus* and *meningococcus* association (1 case), *Cryptococcus neoformans* (1 case), *Mycobacterium tuberculosis* (1 case). The isolated bacteria are generally sensitive to the antibiotics tested.

Discussion and conclusion: This study shows that bacterial etiology is predominant and the VM and VME are frequent. Data reported are not always in accordance with the Moroccan, regional and international data. The absence of nosocomial meningitis, the quality of registers and classical bacteriological laboratory techniques constitute a field of action on which we must work to improve the relevance of studies we conduct. And computerization by Intranet and equipment in ways molecular biology will help clinicians and microbiologists to support patients in the best conditions.

Keywords: Infectious meningitis - Epidemiology - Diagnosis - Management - Evolution

الملخص

عنوان الأطروحة: التهاب السحايا التعفني الجماعاتي؛ الخصائص الميكروبيولوجيا و الوبائية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس مابين 2011 و 2013.

المؤلف: نور الدين المقريني، طالب بكلية الطب، فاس.

المقرر: أ. الحسين اللوزي، أستاذ في علم الاحياء المجهرية.

مقدمة: أجريت هذه الدراسة الاستيعادية لوصف المميزات الوبائية لداء التهاب السحايا التعفني الجماعاتي بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس خلال سنوات 2011، 2012 و 2013. وتناقش النتائج تباعا للمعطيات العلمية المرتبطة بالموضوع .

الأدوات، المرضى و الأساليب: تركزت هذه الدراسة على المعطيات المضمنة بسجل مصلحة الأحياء الدقيقة وكذا الملفات الطبية للمصالح الاستشفائية بهذا المستشفى. ضمت الدراسة المرضى الذين خضعوا للبلزل القطني لغرض تشخيص التهاب السحايا، تم استبعاد الحالات المكررة و كذلك حالات اعادة تحليل السائل المخي الشوكي.

النتائج: خلال فترة الدراسة، سجلنا 37 حالة مؤكدة لالتهاب السحايا: 18 التهاب بكتيري، 16 التهاب فيروسي، حالتين لالتهاب سلي و حالة واحدة لالتهاب السحايا المستخفية؛ وهو ما يمثل 21,02% من 176 حالة خضعت لتحليل سائلها (المخ-شوكي). متوسط العمر هو 32 سنة 45 يوم بالنسبة للالتهابات البكتيرية و 44 سنة 4 أشهر بالنسبة للالتهابات الفيروسية. ارتباطا بجنس المرضى فقد سجلنا سيطرة عددية للذكور حيث بلغ معدل ذكور/إناث على التوالي 2,33 و 3. على المستوى البيولوجي أظهر تحليل السائل المخ-شوكي مظهرا عكرا بنسبة 65% من الالتهابات البكتيرية ومظهرا صافيا بنسبة 62,5% من الالتهابات الفيروسية. أما معدل الكريات البيضاء فكان يفوق 50 mm³ عند 90% من الالتهابات البكتيرية و 75% من الالتهابات الفيروسية، كما سجلنا سيطرة متعددة النوى عند 80% من الالتهابات البكتيرية و سيطرة اللمفاويات عند 75% من الالتهابات الفيروسية. في معظم الحالات (60% من الالتهابات البكتيرية و 50% من الالتهابات الفيروسية) معدل البروتينات الشوكية تتجاوز العتبة الاعتيادية. g/L0,4 أما فيما يتعلق بالدراسة البكتيريولوجيا فان تلوين Gram مكن من تحديد 14 من أصل 18 التهاب بكتيري من بينها 9 حالات (64,28%) تتكون من بكتيريا سالبة غرام (CGN). لم يظهر ملون Ziehl Nelsen وجود عصيات صامدة للحمض (BAAR). أظهر الزرع وجود بكتيريا في 9 من أصل 21 حالة قابلة للزرع (42,86%)، كما تم عزل مكورات رئوية لدى 4 حالات مرضية، أما الباقي فيتشكل من مكورات سحائية B (حالة واحدة)، ايشيريشا كولي (حالة واحدة)، مكورة سحائية + مكورة رئوية (حالة واحدة)، متفطرة سلية (حالة واحدة)، المستخفية المورمة (حالة واحدة). البكتيريات المعزولة عموما حساسة للمضادات الحيوية التي تم اختبارها.

مناقشة و خلاصة: تظهر دراستنا أن المسببات البكتيرية هي السائدة بينما تأتي المسببات الفيروسية في الدرجة الثانية. المعطيات المحصل عليها في هذه الدراسة لا تتوافق دوما لا مع المعطيات الوطنية، الاقليمية و الدولية. يشكل غياب عدوى المستشفيات، جودة حفظ الملفات والتقنيات التقليدية المخبرية المستعملة لعلم البكتيريا مجال البحث الذي يجب العمل عليه لتطوير وجهة الدراسات التي ننجزها. ان المعالجة الالية للمعلومات و تجهيز المختبر بتقنيات البيولوجيا الجزيئية من شأنها مساعدة الأطباء المعالجين و المخبريين لاستقبال المرضى و معالجتهم في أحسن الظروف.

الكلمات الأساسية: التهاب السحايا التعفني- علم الأوبئة- التشخيص-العلاج - التطور المرضي

REFERENCES

- [1] Calvin S. Maladies infectieuses. In: Marijo R, Médecine interne de Netter. ELSEVIER MASSON; 2011, 8p.
- [2] Khaleq K, Mouhaoui M, Yaqini K, Louardi H. Service d'accueil des urgences, hôpital CHU Ibn Roch, Casablanca, Maroc.
- [3] world health organization : Global Health Observatory Data Repository: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODNUMBER?lang=en>
- [4] Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactériologie médicale techniques usuelles, chapitre 13, P. 139.
- [5] Société Française de Microbiologie. COMITE QUALITE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE Recommandations 2014.
- [6] Lehouelleur J. NEUROPHYSIOLOGIE <http://www.neur-one.fr/LCR.pdf>
- [7] Join-Lambert O, Morand PC, Carboneille E, Coureuil M, Bille E, Bourdoulous S, et al. Mechanisms of meningeal invasion by a bacterial extracellular pathogen, the example of *Neisseria meningitidis*. *P Neurobiol* 2010;91:130—9.
- [8] Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque. Guide des Vaccination Édition 2012. Direction générale de la santé, comité technique des vaccination.
- [9] Sarrazin J-L, Bonneville F, Martin-Blondel G, Brain infections, Diagnostic and Interventional Imaging, Volume 93, Issue 6, June 2012, Pages 473–490.
- [10] TUNKEL AR, SCHELD WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis *Clin Microbiol Rev* 1993, 6 : 118–136.
- [11] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Méningites Bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. Paris: Inserm;1996.
- [12] Sarff LD, McCracken GH, Schiffer MS, Glode MR, Robbins JB, Orskov I, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* K1 in healthy and diseased newborns. *Lancet* 1975 ; 1 : 1099–104.
- [13] Bingen E, Picard B, Brahimi N, Mathy S, Desjardins P, Elion J, et al. Phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains causing neonatal meningitis suggests horizontal gene transfer from a predominant pool of highly virulent B2 group strains. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 642–50.
- [14] Bonacorsi S, Houdoin V, Bingen E. Facteurs de virulence associés à *E. coli* responsable de méningite néonatale. *Archives de Pédiatrie*, Volume 8, Supplément 4, September 2001, Pages 726–731.
- [15] Berline LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF. Aseptic meningitis in infants < 2 years of age: diagnosis and etiology. *J Infect Dis* 1993;168:888—92.
- [16] Peigue-Lafeuille H, Archimbaud C, Mirand A, Chambon M, Regagnon C, Laurichesse A, et al. Du diagnostic moléculaire initial prospectif des méningites à entérovirus à la lutte contre l'antibiorésistance. *Med Mal Infect* 2006;36:124—31.
- [17] Corey L, Spear PG. Infections with Herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986;314:749—57.
- [18] Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clarck DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol* 2007;45:1298—304.
- [19] Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33—9.
- [20] Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet* 2007;7:191–200.
- [21] van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849–59.
- [22] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44–53.
- [23] Royaume du Maroc. Ministère de la santé. Santé en chiffres 2011. édition 2012.
- [24] Wall EC, Everett DB, Mukaka M, Bar-Zeev N, Feasey N, Jahn A, et al. Bacterial Meningitis in Malawian Adults, Adolescents, and Children During the Era of Antiretroviral Scale-up and *Haemophilus influenzae* Type

- b Vaccination, 2000–2012. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(10):e137–45.
- [25] Institut de veille sanitaire. EPIBAC. Données 2012. Paris InVS 18/09/2013
- [26] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. May 26 2011;364(21):2016–25.
- [27] Antonio E Pérez AE, Dickinson FO, Rodríguez M. RCesoeamrhm artiuclicity acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:130.
- [28] Royaume du Maroc. Ministère de la santé. Bulletin épidémiologique. Édition Juin 2012.
- [29] Molesworth AM, Thomson MC, Connor SJ et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96:242–9.
- [30] Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull World Health Org* 1963;28(Suppl.1):3–114.
- [31] Greenwood BM, Bradley AK, Wall RA. Meningococcal disease and season in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1985;2:829–30.
- [32] Sultan B, Labadi K, Gue´gan J-F, Janicot S. Climate drives the meningitis epidemics onset in West Africa. *PLoS Medicine* 2005;2:e6.
- [33] Méningite à méningocoque Afrique sub-saharienne 22 mars 2007. Département International et Tropical, < DITAlerte@invs.sante.fr>
- [34] Agier L, Broutin H, Bertherat E, Djingarey MH, Lingani C, Perea W, et al. Timely detection of bacterial meningitis epidemics at district level: a study in three countries of the African Meningitis Belt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; 107: 30–36.
- [35] Maimait N, Isa ZM, Rahimi A, Kouadio IK, Ghazi HF, Aljunid SM. Incidence of bacterial meningitis in South East Asia region. *BMC Public Health*. 2012, 12(Suppl 2):A30.
- [36] Institut de veille sanitaire. EPIBAC. Données 2012. Paris InVS 18/09/2013] .
- [37] EPIBAC: Surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes* en France métropolitaine. 2010. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/fiches.htm>
- [38] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365–7.
- [39] Gilmore RL, Lebow R, Berk SL. Spontaneous *Escherichia coli* K1 meningitis in adults. *South Med J* 1983;9:1202–3.
- [40] Aw I. *E. coli* meningitis as an indicator intestinal by V–P shunt tube. *Neurosurg Rev* 1998;21:194–7.
- [41] Raji K. Epidémiologie des méningites à Marrakech [Thèse de médecine]. Marrakech; 2010, N° 115. 90 p.
- [42] Ben Haj Khalifa A, Mastouri M, Ben Abdallah H, Noomen S, Kheder M. Les méningites purulentes dans la région de Monastir, Tunisie (1999–2006): aspects bactériologiques et état de résistance aux antibiotiques. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* (2011) 104:42–48.
- [43] Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes. Institut de veille sanitaire. EPIBAC Paris janvier 2014.
- [44] BATTIKH R, BORGI C, LABBEN I, BEN ABDELHAFIDH N, JBALI A, M'SADEK F, et al. Méningites bactériennes communautaires de l'adulte, étude de 70 cas. *Rev Tun Infectiol*, Janvier 08, Vol 2, N°1, 9 – 2.
- [45] Rossi PG, Mantovani J, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, Borgia P. Incidence of bacterial meningitis (2001–2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:13.
- [46] Moon S–Y, Chung DR, Kim S–W, Chang HH, Lee H, Jung DS. Changing etiology of community-acquired bacterial meningitis in adults: a nationwide multicenter study in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2010) 29:793–800.
- [47] Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999: 282:175–81.
- [48] Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:93.

- [49] McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001;33:969-75.
- [50] Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
- [51] Youssef FG, Afifi SA, Azab AM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55: 275-8.
- [52] Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997;157:425-30.
- [53] Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-Ferrari MD, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003;29:1967-73.
- [54] Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-8.
- [55] Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-25.
- [56] Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, Skinhoj P, Wandall JH. Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect* 1997;34:227-35.
- [57] Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006;43:1233-8.
- [58] Girgis NI, Sultan Y, Farid Z, et al. Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit no. 3, Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:28-34.
- [59] Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:64-70.
- [60] Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996;22:982-8.
- [61] Cagatay AA, Ozsut H, Gulec L, et al. Tuberculous meningitis in adults: experience from Turkey. *Int J Clin Pract* 2004;58:469-73.
- [62] Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ceviz A. Tuberculous meningitis in adults: an 11-year review. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:553-7.
- [63] Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003;18:337-43 [corrected].
- [64] Wang JT, Hung CC, Sheng WH, Wang JY, Chang SC, Luh KT. Prognosis of tuberculous meningitis in adults in the era of modern antituberculous chemotherapy. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:215-22.
- [65] Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection* 2001;29:213-7.
- [66] Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:313-36.
- [67] de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
- [68] Weisfelt M, van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone treatment in adults with pneumococcal meningitis: risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:73-8.
- [69] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006;5:123-9.
- [70] Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Pasdeloup T, Roblot P, Becq-Giraudon B. Details of meningitis in the elderly. *Rev Med Interne* 2000;21: 844-53.

- [71] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1500-7.
- [72] Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ozen A. Acute bacterial meningitis in adults: analysis of 218 episodes. *Ir J Med Sci* 1997;166: 231-4.
- [73] Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360:1287-92.
- [74] Pizon AF, Bonner MR, Wang HE, Kaplan RM. Ten years of clinical experience with adult meningitis at an urban academic medical center. *J Emerg Med* 2006;30:367-70.
- [75] Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003;31:387-91.
- [76] Kalita J, Misra UK. Outcome of tuberculous meningitis at six and 12 months: a multiple regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:261-5.
- [77] Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007;14:33-7.
- [78] Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35: 225-31.
- [79] Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:46-52.
- [80] Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39:1-15.
- [81] Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34: 2758-65.
- [82] Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:2134-41.
- [83] Frank H. Netter. *Maladies infectieuses*. In: Marijo R, Médecine interne de Netter. ELSEVIER MASSON; 2011.
- [84] parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Maine C, Deghmane AE, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;45/46:475-80.
- [85] Lesnakova A, Holeckova K, Kolenova A, Streharova A, Kisac P, Beno P, et al. Bacterial meningitis after sinusitis and otitis media: ear, nose, throat infections are still the commonest risk factors for the community-acquired meningitis. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(S3):14-5.
- [86] Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2003;68:1103-8.
- [87] Pusponogoro HD, et al. Epidemiologic study of bacterial meningitis in Jakarta and Tangerang: preliminary report. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(Suppl. 9):S176-8.
- [88] Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2008;1-8.
- [89] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)*. 17ième Conférence de Consensus en thérapeutique Anti-infectieuse. Paris; 2008.
- [90] La Scolea Jr LJ, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984;19:187-90.
- [91] Dunbar SA, et al. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1617-20.
- [92] Arevalo CE, et al, Cerebrospinal fluid cell counts and chemistries in bacterial meningitis. *South Med J* 1989;82(9):1122-7.
- [93] Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 423-32

- [94] Coll MT, Uriz MS, Pineda V, et al. Meningococcal meningitis with "normal" cerebrospinal fluid. *J Infect* 1994; 29: 289–94
- [95] Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976;69:449–57.
- [96] Lauer BA, Reller LB, Mirrett S. Comparison of acridine orange and Gram stains for detection of microorganisms in cerebrospinal fluid and other clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1981;14:201–5.
- [97] Jarvis CW, Saxena KM. Does prior antibiotic treatment hamper the diagnosis of acute bacterial meningitis? An analysis of a series of 135 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1972;11:201–4.
- [98] Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346:1675–80.
- [99] Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169–74.
- [100] Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579–94, vi–vii.
- [101] Shanholtzer CJ, Schaper PJ, Peterson LR. Concentrated gram stain smears prepared with a cytospin centrifuge. *J Clin Microbiol* 1982;16: 1052–6.
- [102] Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis. *Cerebrospinal fluid evaluation. Infect Dis Clin North Am* 1990;4:583–98.
- [103] Lessing MP, Bowler IC. The value of cerebrospinal fluid enrichment culture in the diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:79–82.
- [104] Berenguer J, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668–72.
- [105] Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93:520–4.
- [106] Monteyne P, Laterre EC, Sindic CJ. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2: determination by polymerase chain reaction and detection of intrathecal virus-specific oligoclonal antibodies. *Acta Neurol Belg* 1997;97:233–9.
- [107] Roos KL. Mycobacterium tuberculosis meningitis and other etiologies of the aseptic meningitis syndrome. *Semin Neurol* 2000;20:329–35.
- [108] Niu MT, Duma RJ. Meningitis due to protozoa and helminths. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:809–41.
- [109] Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:769–87.
- [110] Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5(2):130–45.
- [111] Camargos PAM, Almeida MS, Cardoso I, Filho GL, Filho DM, Martins, et al. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1245–50.
- [112] Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:786–8.
- [113] Ellis RW, Sobanski MA. Diagnostic particle agglutination using ultrasound: a new technology to rejuvenate old microbiological methods. *J Med Microbiol* 2000;49:853–9.
- [114] Barnes RA, Jenkins P, Coakley WT. Preliminary clinical evaluation of meningococcal disease and bacterial meningitis by ultrasonic enhancement. *Arch Dis Child* 1998;78:58–60.
- [115] Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:237–40.
- [116] Chanteau S, et al. New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* serogroups A, W135, C, and Y. *PLoS Med* 2006;3, pe337.
- [117] Saha SK, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1093–8.
- [118] Surinder K, Bineeta K, Megha M. Latex particle agglutination test as an adjunct to

- the diagnosis of bacterial meningitis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:395-7.
- [119] Marcos MA, et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499-500.
- [120] Saravolatz LD, et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:40-5.
- [121] Van Gastel E, et al. Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pneumococcal and meningococcal meningitis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26: 651-3.
- [122] Bryant PA, et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004;42:2919-25.
- [123] Richardson DC, et al. Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 2003;41:3851-3.
- [124] Borel T, et al. High sensitivity and specificity of the Pastorex latex agglutination test for *Neisseria meningitidis* serogroup A during a clinical trial in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:964-9.
- [125] Bingen, E., β -lactamines et Streptocoques (Pneumocoques). *Antibiogramme*. 2006: Eska.
- [126] Leclercq, R., Pneumocoques, autres Streptocoques et antibiotiques., in *Précis de bactériologie clinique*, F.R. J. Freney, W. Hansen, C. Bollet, Editor. 2006, ESKA, Paris. p. 619-637.
- [127] Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 2006: C.J. Soussy.
- [128] Jorgensen JH, et al. Detection of penicillin and extended-spectrum cephalosporin resistance among *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates by use of the E test. *J Clin Microbiol* 1994;32:159-63.
- [129] Peigne-Lafeuille H, Archimbaud C, Mirand A, et al. Du diagnostic moléculaire initial prospectif des méningites à entérovirus ...à la lutte contre l'antibiorésistance. *Med Mal Inf* 2006;36:124-31.
- [130] Backman A, et al. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples. *Mol Cell Probes* 1999;13:49-60.
- [131] Janner DL, Probert WS, McClure CD. Ribosomal DNA assay of culture-negative *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Neurol* 2007;37:55-8.
- [132] Chanteau S, et al. Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100: 677-80.
- [133] Tzanakaki G, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:386-90.
- [134] Pedro LG, et al. Diagnosis of meningococcal meningitis in Brazil by use of PCR. *Scand J Infect Dis* 2007;39:28-32.
- [135] Bronska E, et al. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:137-41.
- [102] Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis. *Cerebrospinal fluid evaluation*. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:583-98.
- [136] CONLEY J.M., RONALD A.R. - Cerebrospinal fluid as a diagnostic body fluid. *Am J Med*. 1983 ; 76 : 102 8.
- [137] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM. Whitley RJ. Practice Guidelines for management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- [138] SILVER T.S., TODD J.K. - Hypoglycorrhachia in pediatric patients. *Pediatrics*. 1976 ; 58 : 67-71.
- [139] Dougherty JM, Roth RM. Cerebral spinal fluid. *Emerg Med Clin North Am* 1986;4:281-97.
- [140] Brivet FG, et al. Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach. *Intensive Care Med* 2005;31:1654-60.
- [141] SPILF. Les méningites purulentes communautaires - 9e conférence de consensus de la SPILF - 7 février 1996 - texte long. *Med Mal Infect* 1996;26:1-22.

- [142] Komorowski RA, Farmer SG, Knox KK. Comparison of cerebrospinal fluid C-reactive protein and lactate for diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1986;24:982-5.
- [143] Nelson N, Eeg-Olofsson O, Larsson L, Ohman S. The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. Its relation to current diagnostic methods. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:52-7.
- [144] Viallon A, Pouzet V, Zeni F, Tardy B, Guyomarc'h S, Lambert C, et al. Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin. *Presse Med* 2000;29:584-8.
- [145] KleineTO, Zwerenz P, Zofel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003;61:287-97.
- [146] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001;29:209-12.
- [147] Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, Holtkamp M, Kassim N, Weber JR. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 2001;33:215-8.
- [148] Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
- [149] Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefevre H, Ravilly S, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children. *Presse Med* 1998;27:1135-9.
- [150] Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:136-8.
- [151] Ray P, Badarou-Acosi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 2007;25:179-84.
- [152] Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993;25:625-30.
- [153] Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999;134:725-9.
- [154] Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:383-93.
- [155] Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262:2700-7.
- [156] Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:267-74.
- [157] Baty V, Viel JF, Schuhmacher H, Jaeger F, Canton P, Hoen B. Prospective validation of a diagnosis model as an aid to therapeutic decision-making in acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:422-6.
- [158] Jaeger F, Leroy J, Duchene F, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, et al. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:418-21.
- [159] Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002;110:712-9.
- [160] Oostenbrink R, Moons KG, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1189-94.
- [161] Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 511-7.
- [162] De Cauwer HG, Eykens L, Hellinckx J, Mortelmans LJ. Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in

- children In Process Citation]. *Eur J Emerg Med* 2007;14:343–437.
- [163] Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect* 2007;54:328–36.
- [164] Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006;91:647–50.
- [165] Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, MoroSutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52–60.
- [166] Pierart J, Lepage P. Value of the “Bacterial Meningitis Score” (BMS) for the differential diagnosis of bacterial versus viral meningitis. *Rev Med Liege* 2006;61:581–5.
- [167] Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000;41:13–7.
- [168] Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727–33.
- [169] Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL, Corey GR. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. *Arch Intern Med* 1999;159:2681–5.
- [170] Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med* 2007;22:194–207.
- [171] Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Bedos JP, Wolff M, Regnier B. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med* 2003;115:143–6.
- [172] Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JHTM, Reitsma JB, van de Beek D. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 2008;70:2109–15.
- [173] Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adult. *Eur J Neurol* 2008;15(7):649–59.
- [174] Kastenbauer S, Winkler F, Pfister HW. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med* 2002;346(16):1248–51 author reply 1248–51.
- [175] Nagafuchi M, Nagafuchi Y, Sato R, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, et al. Adult meningism and viral meningitis, 1997–2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. *Intern Med* 2006;45:1209–12.
- [176] Stahl JP, Mailles A, de Broucker T, the Steering Committee and Investigators Group. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. *Epidemiol Infect* 2012;140:372–81.
- [177] Van Bambeke F, Tulkens PM. Pharmacodynamie des antibiotiques dans le LCR: principes et conséquences (facteursprédictifs d’efficacité). *Med Mal Infect* 2009;39:483–92.
- [178] Stahl JP. Le traitement des méningites bactériennes communautaires, après identification microbiologique. *Med Mal Infect* 2009;39:513–20.
- [179] Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525–31.
- [180] Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993;342:457–61.
- [181] Kaplan SL, Fishman MA. Supportive therapy for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:670–7.
- [182] Kaplan SL, Feigin RD. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1978;92:758–61.
- [183] Feigin RD, Kaplan RD. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *Am J Clin Nutr* 1977;30: 1482–4.
- [184] Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, Woodin KA, Kays MA, McCormick KL, et al. Normalization of plasma arginine

- vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990;117:515-22.
- [185] Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, et al. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:495-503.
- [186] Tureen JM, Tauber MG, Sande MA. Effect of hydration status on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid lactic acidosis on rabbits with experimental meningitis. *J Clin Invest* 1992;89:947-53.
- [187] Duke T, Mokela D, Franck D, Michael A, Paulo T, Mgone J, et al. Management of meningitis in children with oral fluid restriction or intravenous fluid at maintenance volumes: a randomised trial. *Ann Trop Paediatr* 2002;22:145-57.
- [188] Oates-Whitehead RM, Maconochie I, Baumer H, Stewart ME. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004786.
- [189] Floret D. Prise en charge immédiate d'une méningite purulente. *Arch Pediatr* 2003;10:116S-8S.
- [190] Floret D, Girodias JD, Lebel MH. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, Gaudreault P, editors. *Urgences soins intensifs pédiatriques*. Montreal/Paris: Éditions du CHU Sainte Justine. Masson; 2007. p. 634-52.
- [191] El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003;88:615-20.
- [192] Berkowitz ID, Berkowitz FE, Willoughby R, Ackerman AD. Meningitis, infectious encephalopathies, and other central nervous system infections. In: Rogers MC, editor. *Textbook of pediatric intensive care*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 1039-90.
- [193] Minns RA, Engleman HM, Stirling H. Cerebrospinal fluid pressure in pyogenic meningitis. *Arch Dis Child* 1989;64:814-20.
- [194] Horwitz SJ, Bowerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 1980;7:524-8.
- [195] Rebaud P, Berthier JC, Hartemann E, Floret D. Intracranial pressure in childhood central nervous system infections. *Intensive Care Med* 1988;14:522-5.
- [196] Rennick G, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. *Br Med J* 1993;306:953-5.
- [197] Tauber MG. Brain oedema and intracranial pressure in experimental meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1149-50.
- [198] Fishman RA. Biochemical mechanisms underlying the encephalopathy of purulent meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1150-1.
- [199] Smith AL. Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1150-1.
- [200] Moller K, Larsen FS, Qvist J, Wandall JH, Knudsen GM, Gjørup IE, et al. Dependency of cerebral blood flow on mean arterial pressure in patients with acute meningitis. *Crit Care Med* 2000;28: 1027-32.
- [201] McMenamin JB, Volpe JJ. Bacterial meningitis in infancy: effects on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Neurology* 1984;34:500-4.
- [202] Peltola H, Roine I, Fernandez J, Zavala I, GonzalezAyala S, Gonzalez Mata A, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;45:1277-86.
- [203] Sankar J, Singhi P, Bansal P, Ray P, Singhi S. Role of dexamethasone and oral glycerol in reducing hearing and neurological sequelae in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 2007;44:649-56.
- [204] Kilpi T, Peltola H, Jauhiainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:270-8.
- [205] Saez-Llorens X, McCracken GH. Glycerol and bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1287-9.
- [206] Javouhey E, Richard N, Stamm D, Floret D. Lumbar drainage as treatment of refractory intracranial hypertension in bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 2008;117, doi:10.1007//s0134-008-0996-9.
- [207] Odetola FO, Tilford JM, Davis MM. Variation in the use of intracranial pressure monitoring and mortality in critically ill

- children with meningitis in the United States. *Pediatrics* 2006;117:1893–9001.
- [208] Nugent SK, Bausher JA, Moxon RE, Rogers MC. Raised intracranial pressure. Its management in *Neisseria meningitidis* meningoenzephalitis. *Am J Dis Child* 1979;133:260–2.
- [209] Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LO. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis J* 2004;38:384–90.
- [210] Grande PO, Myhre EB, Nordstrom CH, Schliamser S. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:264–310.
- [211] Gaussorgues P, Guerin C, Boyer F, Brugières E, Mercatello A, Holzapfel L, et al. Hypertension intracrânienne des méningites comateuses. *Presse Med* 1987;16:1420–3.
- [212] Cuthberston BH, Dickson R, Mackensie A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2004;59: 908–11.
- [213] Baussart B, Cheisson G, Compain M, Leblanc PE, Tadie M, Benhamou D, et al. Multimodal cerebral monitoring and decompressive surgery for the treatment of severe bacterial meningitis with increased intracranial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:762–5.
- [214] Dacey RG. Monitoring and treating increased intracranial pressure. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1161–3.
- [215] Ashwal RD, Stringer W, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1990;117:523–30.
- [216] Daley CL. Adjuvant therapy of bacterial meningitis: assessment by Delphi group opinion technique. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1160–1.
- [217] Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken GH. Mannitol treatment in experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Res* 1987;22:118–22.
- [218] Lorenzl S, Koedel U, Pfister HW. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes in cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. *Crit Care Med* 1996;24:1874–80.
- [219] Anderson RC, Kan P, Klimo P, Walker ML, Keste JR. Complications of intracranial pressure monitoring in children with head trauma. *J Neurosurg* 2004;101:53–8.
- [220] Abadal-Centellas JM, Llopart-Pou JA, Homar-Ramirez J, Perez-Barcena J, Rossello-Ferrer A, Ibanez-Juve J. Neurologic outcome of posttraumatic refractory intracranial hypertension treated with external lumbar drainage. *J Trauma* 2007;62:282–6.
- [221] Klein JO, Feiggin RD, McCracken GH. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1986;78:959–82.
- [222] Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;323:1651–7.
- [223] Groupe d'étude sur les méningites purulentes de l'enfant. Modalités thérapeutiques des méningites purulentes de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1990;47:491–5.
- [224] SmallIMP, Tauber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rate in experimental pneumococcus meningitis in rabbits. *Infect Immun* 1986;52:484–7.
- [225] Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Induced hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke* 2003;34:2495–50.
- [226] Comité technique des vaccinations. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011. *Bull Epidemiol Hebdom* 2011;10/11:101–56.
- [227] Ferré P, Daoud P and Zemouri N. Emergence de pneumocoques invasifs de sérotype non vaccinal: à propos de 2 cas de sérotype 19A et 10A. *Arch Pediatr* 2009;16:1350–1352.
- [228] Prophylaxie des infections invasives à méningocoque. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/officiels/2011-DGS-meningo.pdf>. consulté le 27/12/2011.
- [229] Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, Muller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand* 2000;102:118–23.

- [230] Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1092-6.
- [231] van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002;186:1047-52.
- [232] Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. *Ann Neurol* 2006;60:456-68.
- [233] Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 2006;129:333-45.
- [234] Schmidt H, Cohrs S, Heinemann T, et al. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:554-8
- [235] Weisfelt M, van de Beek D, Hoogman M, Hardeman C, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults with moderate disability after pneumococcal meningitis. *J Infect* 2006;52:433-9.
- [236] Hosoglu S, Ayaz C, Ceviz A, Cumen B, Geyik MF, Kokoglu OF. Recurrent bacterial meningitis: a 6-year experience in adult patients. *J Infect* 1997;35:55-62.
- [237] Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39:1-15.
- [238] Calendrier vaccinal 2007: avis du Haut conseil de la santé publique. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* no 31-32, juillet 2007.

Annexe N°1

Fiche d'exploitation statistique du travail de thèse : Méningites infectieuses communautaires; Profil microbiologique et épidémiologique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès de 2011 à 2013

Étiquette patient

Nom/Prénom

Âge

Sexe

Référence du prélèvement

Lieu de réalisation de la PL

Adresse

Donnés cliniques

Hospitalisation

Service d'hospitalisation	Diagnostic à l'entrée	Séjour hospitalier

ATCD

Médicaux	Chirurgical	Toxiques

Symptomatologie

Mode de début	Signes cliniques

Facteurs de comorbidité

Facteurs prédisposants

Prise d'ATB avant la PL

Donnés biologiques

Date de réalisation de PL

Aspect Macroscopique du LCR

Examen direct coloré (Gram)

Examen direct coloré (Ziehl)

Recherche d'antigènes solubles

culture de germes banals

Culture de mycobactéries

Germe identifié

Conclusion

Cytologie et biochimie

Leucocytes (Elts/mm3)	P.N.N%	Lymphocy	Mononucl	Hématies (	Protéinora (g/l)	Glucorachi (g/l)	Glycémie (g/l)	Glucorach	Lactate (mg/l)	CRP

Antibiogramme

AMX	AMK	CTX	CRC	CFM	CF	CIP	CLI	SXT	AMC	DO	ERY	GEI	L	MEC	MIP	MO	NOF	PEI	PIP	TCY	TEC	TIC	TOB	VAI

Prise en charge et évolution

Classification du cas

Traitement reçu

État final du patient

Complications immédiates

Complications différées

Séquelles

Annexe N° 2

Posologie des antibiotiques, en cas de méningite bactérienne chez l'adulte [177].

Pénicillines

<i>Pénicilline G</i>	20 à 24 millions d'unités/j en six injections intraveineuses
Amoxicilline	150 à 200 mg/kg par jour en quatre à six injections intraveineuses (jusqu'à 300 mg/kg dans certaines circonstances)
Oxacilline	9 à 12 g/j en six injections intraveineuses
Aztréonam	6 g/j en quatre injections intraveineuses

Céphalosporines

Céfotaxime	150 à 200 mg/kg en quatre à six injections intraveineuses (jusqu'à 300 mg/kg dans certaines circonstances)
Ceftriaxone	70 à 100 mg/kg par jour en une à deux injections intraveineuses
Ceftazidime	6 à 12 g/j en trois injections intraveineuses

Aminosides

Gentamicine	3 à 6 mg/kg par jour intraveineux
Amikacine	15 mg/kg par jour intraveineux

Autres antibiotiques

Méropénem	2 g × 3/ jour intraveineux
Moxifloxacine	400 mg une fois/ jour intraveineux
Cotrimoxazole	6 à 8 ampoules/j en quatre injections intraveineuses
Vancomycine	40 mg/kg par jour en quatre injections intraveineuses de une heure ou en continu après une dose de charge de 15 mg/kg
Rifampicine	20 à 30 mg/kg par jour en deux injections intraveineuses
Fosfomycine	200 mg/kg par jour en quatre injections intraveineuses
Chloramphénicol	4 à 6 g/j en quatre injections intraveineuses
Métronidazole	2 g/j en deux à quatre injections intraveineuses
Linézolide	600 mg × 2/ jour intraveineuses

Antibiotiques par voie intrathécale/intraventriculaire

Gentamicine	10–20 mg/24 h
Tobramycine	10–20 mg/24 h
Amikacine	20–50 mg/24 h
Vancomycine	10–50 mg/24 h
Amphotéricine B	0,5–1 mg/24 h