

LES MÉNINGITES BACTÉRIENNES DE L'ENFANT : DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET PRONOSTIC

J. P. MISSON⁽¹⁾, F. GEUBELLE⁽²⁾

RÉSUMÉ

Une mise au point concernant les méthodes actuelles de diagnostic, le traitement et le pronostic, à court et à long terme, des méningites bactériennes chez le nourrisson et l'enfant, est présentée. Les facteurs de risque vital sont mieux connus actuellement. L'échographie transfontanelle chez le jeune nourrisson et la tomodynamométrie chez l'enfant permettent de préciser les complications de ces méningites et d'orienter la thérapeutique en conséquence.

INTRODUCTION

Les méningites bactériennes posent toujours de sérieux problèmes dans tous les centres pédiatriques tant à la période néonatale que chez les nourrissons ou l'enfant plus âgé. En raison de l'aspect différent de leur prise en charge, nous limiterons notre propos aux méningites purulentes survenant chez les nourrissons et l'enfant.

La fréquence reste élevée malgré une meilleure médecine préventive. Aux Etats-Unis, elle est estimée à environ 3 cas pour 100.000 habitants (1). Il semble cependant que l'incidence réelle soit de 6 à 7 cas pour 100.000 habitants si l'on tient compte des cas non déclarés. Dans 70 % des cas, il s'agit d'enfants âgés de moins de 5 ans. Le risque de méningite bactérienne est donc de 1/1.500 avant cet âge (1, 2).

Nous ne disposons pas malheureusement de relevé épidémiologique dans notre pays : seules les méningites à méningocoque font l'objet d'une déclaration obligatoire auprès du Ministère de la Santé publique. La fréquence annuelle de ces dernières se situe actuellement aux environs de 1 cas pour 100.000 habitants (3). L'incidence totale des méningites bactériennes se situe à un niveau supérieur à celui-ci.

Il ne pourra être réellement défini qu'à partir du moment où nous disposerons, en Belgique, d'un meilleur système de statistique sanitaire.

Si l'introduction des antibiotiques a amélioré de façon décisive le taux de mortalité des méningites bactériennes, ce risque reste néanmoins élevé : 13 à 14 % aux Etats-Unis (2). Des séquelles neurologiques sont également observées chez environ 25 % des survivants.

Mortalité et morbidité ne pourront être réduites que grâce à un diagnostic précoce, à un traitement rapide et efficace. Certaines mesures de prévention doivent également être prises afin de diminuer la fréquence des cas secondaires pouvant survenir dans l'entourage d'un malade.

DIAGNOSTIC

Celui-ci repose sur des signes cliniques et sera confirmé par les résultats d'un certain nombre d'examen complémentaires.

A. Rappel clinique.

Si chez le grand enfant, on retrouve habituellement les signes méningés classiques (raideur de nuque, Lasègue, Kernig, raies méningées...), il n'en va pas de même chez le nourrisson où ces signes sont souvent absents ou peu marqués. En cas d'hyperthermie inexplicquée, il faut être attentif aux modifications comportementales : apathie, irritabilité, somnolence. Anorexie, vomissements, tension anormale de

⁽¹⁾ Assistant spécialiste, Université de Liège, Secteur de Neurologie pédiatrique, Clinique des Maladies de l'Enfance.

⁽²⁾ Professeur, Université de Liège, Clinique des Maladies de l'Enfance.

la fontanelle antérieure, convulsions dans le décours d'un phénomène fébrile sont également des signes évocateurs.

L'examen des téguments est également important. La présence d'un purpura fulminans, avec pétéchies et/ou lésions nécrotiques étendues, doit être considérée comme un signe réel de gravité (fig. 1). Il traduit la présence d'un état septique évoluant vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et, le plus souvent, un état de choc.

Ce choc peut survenir rapidement, même après la mise en route d'un traitement. Dès l'admission, sera dès lors instauré un monitoring des paramètres cardio-circulatoires : pression artérielle, fréquence cardiaque et électrocardiogramme, fréquence et amplitude des mouvements respiratoires.

Le recours à certains scores dans l'appréciation

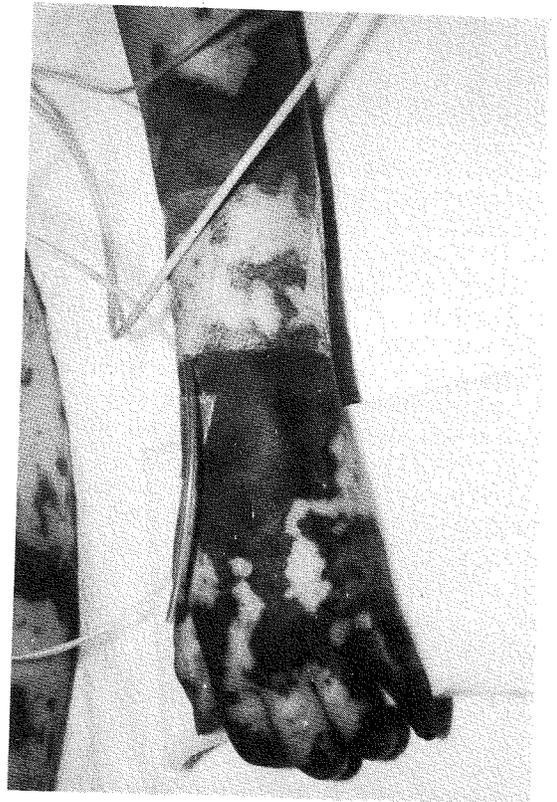
du niveau de conscience est utile. Les échelles classiques évaluant l'évolution du coma en quatre stades seront utilement complétées par celles de Glasgow (4) ou de Liège (5). Ces dernières ont été établies pour la surveillance et l'estimation du pronostic chez les traumatisés crâniens ; elles peuvent également être appliquées à toute pathologie intéressant le système nerveux central. Elles sont plus objectives que les premières : elles sont basées sur l'observation de signes cliniques précis qui peuvent être évalués tant par les médecins que par le personnel de soins.

B. Examens complémentaires.

Le diagnostic de méningite requiert l'examen rapide du liquide céphalorachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire. Il pourra cependant être différé si des mesures urgentes de réanimation doivent être mises en route.



a



b

FIG. 1. a) Purpura fulminans, b) Lésions nécrotiques étendues.

Le liquide sera le plus souvent trouble et contiendra un nombre élevé d'éléments : les polynucléaires y sont prédominants. Dans un certain nombre de cas cependant, la cytologie du LCR peut n'être pas démonstrative au début de la maladie. Comme suggéré dans le tableau I, une « expectative armée » est conseillée dans ces cas. Un nouvel examen du LCR sera réalisé dans les 6 à 12 heures qui suivent le premier examen. Cependant, l'utilité d'une seconde ponction lombaire tiendra compte de tout élément nouveau fourni par l'examen clinique et/ou les résultats d'autres examens complémentaires.

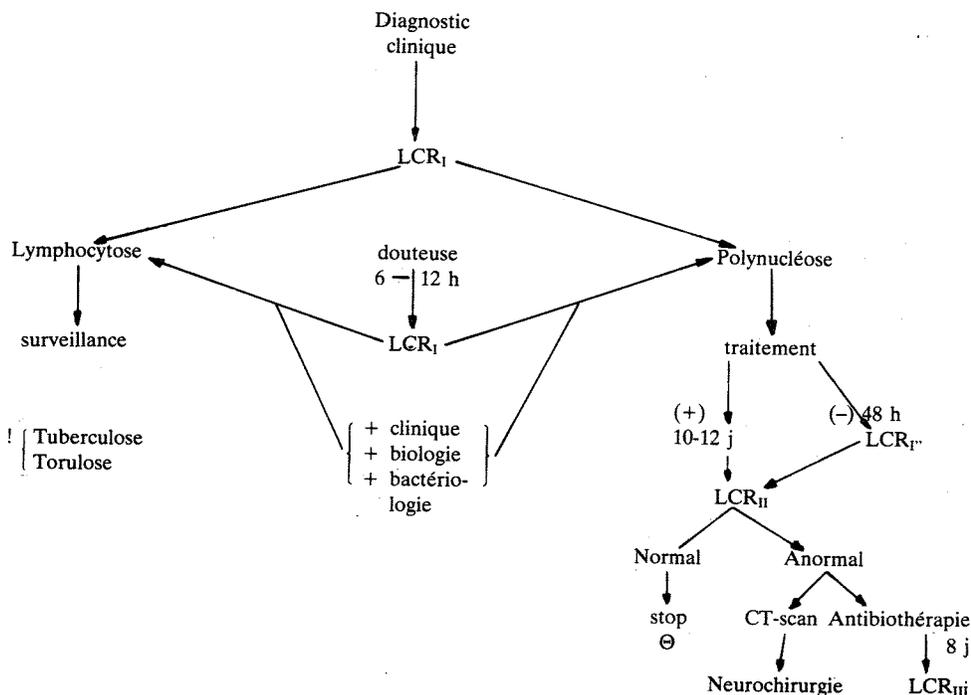
La protéinorachie sera le plus souvent élevée ; chez les nourrissons, elle doit être appréciée en fonction de l'âge. Chez ceux-ci elle peut être considérée comme normale jusqu'à une valeur de 50 à 60 mg%. Le plus souvent, la glycorachie sera basse : mais ce fait ne peut être considéré comme un élément de diagnostic différentiel. Il peut être observé aussi dans d'autres affections touchant le sys-

tème nerveux central (hémorragie, leucose métastatique).

La C-reactive protein (CRP) est fabriquée dans le foie et peut être considérée comme un témoin biologique d'une infection bactérienne. Les études de Peltola ont montré qu'il existe, en cas de méningite bactérienne, une augmentation significativement plus élevée de la CRP qu'en cas de méningite virale (6). Le niveau « critique » (« cutt-off point ») est proche de 50 mg/l. Certains auteurs dont Corral et coll. l'ont dosée dans le LCR. La sensibilité de la méthode qualitative au latex qu'ils ont utilisée est de 100 % pour une spécificité de 94 % des cas (7). Outre son intérêt diagnostique, le dosage de la CRP sérique peut être utile dans le dépistage des complications aiguës : en l'absence de telles complications, son taux revient à des valeurs normales dans les 5 à 7 jours qui suivent l'instauration du traitement (6).

L'activité de la lactico-déshydrogénase (LDH), notamment celle des fractions IV et V,

TABLEAU I. Programme de réalisation des examens du LCR.



peut être dosée dans le LCR. Dans certains cas de méningite bactérienne, la fraction V est augmentée. Il s'agit cependant d'une épreuve indirecte et peu spécifique : comme l'hypoglycorachie elle peut être observée dans d'autres affections (leucose métabolique, hémorragie cérébro-méningée) (8, 9).

Les analyses bactériologiques classiques (examen direct du LCR, coloration de Gram, culture...) sont un élément essentiel du diagnostic étiologique et seront bien sûr confrontées aux données fournies par l'examen des frottis de nez et de gorge ainsi que des hémocultures. Cependant, dans 40 à 50 % des cas environ, le germe responsable n'est pas mis en évidence par ces techniques (dans les cas de « méningites décapitées » notamment). La mise en évidence des antigènes bactériens d'origine membranaire s'est développée depuis les travaux d'Edwards en 1972 (10). Actuellement, les techniques de contre-immuno-électrophorèse et d'agglutination au latex sont largement utilisées et permettent de faire le diagnostic d'infection à *Haemophilus influenzae* du groupe B, à *Neisseria meningitidis* AC, à *Streptococcus pneumoniae* ainsi qu'à la période néonatale pour le streptocoque du groupe B. Ces deux méthodes sont cependant peu fiables dans le cas du *Neisseria meningitidis* du groupe B en raison du faible pouvoir antigénique de ce germe. Par ailleurs, des réactions croisées ont été observées et la spécificité de cette épreuve est limitée (11). Ces méthodes devraient cependant s'améliorer grâce au développement des techniques faisant appel à des « enzyme immuno-assay » et à l'utilisation d'anticorps monoclonaux (12, 13). A certaines réserves près, l'étude quantitative du taux des antigènes dans le LCR peut être utile dans l'évaluation du pronostic et la prédiction des séquelles neurologiques (14, 15).

Comme l'ont montré Yorgensen et Lee, il est également possible de mettre en évidence au niveau du LCR la présence d'endotoxine bactérienne notamment dans les infections à Gram négatif (limulus test). Dans leur série, ces auteurs ont retrouvé une concordance de 85 % avec les résultats des cultures. Ce test se révèle supérieur à la coloration de Gram réalisée en urgence qui n'est positive que dans 65-70 % des cas environ (16).

Au niveau du sang circulant, la leucocytose sera le plus souvent élevée. Cependant au début de la maladie, la formule hémoleucocytaire est parfois normale. Dans certains cas graves, d'installation rapide, il n'est pas rare de rencontrer une absence de réponse leucocytaire dans le sang circulant et le LCR. Ce fait doit être considéré comme un élément de mauvais pronostic (voir ci-dessous).

Dans un certain nombre de cas, notamment lors d'infection à méningocoques, un état de choc est observé ; le plus souvent, il est accompagné d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) accompagnée de lésions d'infarctissement hémorragique notamment : au niveau des surrénales (syndrome de Waterhouse-Friderichsen) (17). Il faut cependant noter que depuis l'utilisation des antibiotiques, ce syndrome d'atteinte surrénale est moins souvent constaté. La coagulation intravasculaire peut aussi s'installer à bas bruit, malgré l'instauration d'un traitement antimicrobien adéquat. Le fibrinogène, les plaquettes et le temps de Quick seront abaissés. Ils devront être évalués dès l'admission du patient. En outre, on constate une activation des systèmes fibrinolytiques et une augmentation des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) (18).

Dans la plupart des cas, on observe une hyponatrémie d'importance variable. Celle-ci fut longtemps considérée comme idiopathique (19, 20). En 1965, Dodge et Swartz (21) ont montré que, dans ces cas, il existait un œdème cérébral important, secondaire, et pouvant être responsable d'un état d'hypertension intracrânienne (HIC). En 1972, Bartter a montré qu'il existait un trouble de la sécrétion d'hormones anti-diurétiques (ADH) (22). Celui-ci peut s'expliquer par les répercussions de l'inflammation méningée sur la circulation dans la région hypothalamo-hypophysaire (23). Certains auteurs attribuent aussi à cette hyponatrémie une certaine valeur pronostique à court et moyen terme, en fonction de sa durée (24).

La tomodensitométrie computerisée occupe actuellement une place de choix dans le diagnostic des affections du système nerveux central. Cependant tous les auteurs sont d'accord pour affirmer qu'elle ne doit pas être d'emblée réalisée en cas de méningite bactérienne, sauf

s'il existe à l'admission des signes d'hypertension intracrânienne ou de focalisation. Le CT-scan cérébral est indispensable si, en cours d'évolution, apparaissent des signes d'hypertension intracrânienne (sommolence, irritabilité, signe de Parinaud), de focalisation, des convulsions ou une détérioration de la conscience traduisant l'apparition de complications (25) (voir ci-dessous). Cette technique remplace avantageusement l'artériographie ou l'encéphalographie gazeuse (26, 27).

PRONOSTIC À L'ADMISSION

L'installation brutale d'un état de choc septique est la complication majeure dans les heures qui suivent l'admission. Afin de ne pas être pris de court, il faut être attentif à reconnaître certains facteurs de risques. Stiehm et Damrosch, en 1966, furent les premiers à attribuer une valeur pronostique à certains signes cliniques et paracliniques (28). Toutes les études ultérieures insistent sur la valeur du monitoring de la pression artérielle (PA) et de l'amplitude de la réaction leucocytaire dans le sang périphérique. La détermination de cette réaction leucocytaire au niveau du LCR est évidemment indispensable. Elle évolue habituellement parallèlement à celle du sang périphérique et a, dès lors, la même signification pronostique. Le choc septique s'accompagne le plus souvent d'une CIVD. Différents paramètres permettent de la diagnostiquer. La chute du nombre de plaquettes s'avère le plus représentatif des phénomènes dits « de consommation ». Les répercussions métaboliques (acidose) d'un état de choc peuvent être importantes et de ce fait limiter l'efficacité d'autres médicaments administrés ultérieurement : elles doivent donc être corrigées. Kahn et Blum sont les premiers à accorder une importance à cette acidose qu'ils considèrent comme la traduction des troubles de perfusion, présents dans cette pathologie (29). Comme Lewis (30), ces auteurs reprennent aussi dans leurs critères de pronostic l'évaluation de la conscience. L'absence d'une réaction à la douleur (coma II) signifie en effet qu'il existe un retentissement encéphalique du syndrome inflammatoire méningé.

Kahn et Blum proposent de réunir rapidement les faits observés tant sur le plan clinique

que biologique. Ces observations, rassemblées dans le tableau II, permettent en outre d'orienter certaines modalités du traitement. Ils doivent, enfin, inciter à une attitude « préventive » afin de limiter les risques de complication (tableau III).

TABLEAU II. *Facteurs de risques*
(d'après KAHN et BLUM, 29).

- | |
|--|
| 1) Coma II : absence de réponse à la douleur |
| 2) Shock : PA < 60 mmHg |
| 3) Acidose métabolique : HCO ₃ < 15 mEq/l |
| 4) Hypoplaquettose < 150.000/mm ³ |
| 5) Absence de réponse leucocytaire : < 10.000 GB/mm ³ |

TABLEAU III. *Chances de survies*
(d'après KAHN et BLUM, 29).

Nombre de critères	Chances de survies
0	100 %
1	86 %
2	66 %
3	21 %
4-5	0 %

TRAITEMENT

Les répercussions du processus infectieux méningé sont multiples. Le traitement comprendra dès lors, outre une antibiothérapie efficace, un certain nombre de mesures préventives et thérapeutiques des répercussions générales et cérébrales de cette infection. Elles sont schématiquement exposées dans le tableau IV.

A. *Antibiothérapie.*

En urgence, seuls les examens bactériologiques directs (LCR, nez, gorge, contenu d'une lésion nécrotique cutanée...) et la mise en évidence des antigènes bactériens peuvent, compte tenu des réserves décrites précédemment, aider dans le choix de l'antibiothérapie. Souvent cependant, seules les données épidémiologiques à propos de la fréquence des

(49, 51). La perméabilité capillaire est globalement perturbée : un œdème généralisé est observé (52). La décompensation du cœur gauche est également accompagnée d'un œdème pulmonaire qui aggrave l'hypoxémie.

La succession de ces deux étapes peut être rapide. Dès lors, certaines mesures « préventives » devront être prises tant au niveau de la surveillance que du traitement. Les différents aspects du traitement de l'état de choc sont dissociables. Cependant pour la facilité de l'exposé, nous envisagerons successivement : le choix des perfusions, la place des corticoïdes, le rôle des substances vasoactives et le support ventilatoire.

1. Choix des perfusions.

La première étape du traitement du choc septique consiste à restaurer la masse sanguine, pour assurer un bon remplissage vasculaire et donc une bonne « preload » ou « précharge » indispensable au maintien d'un débit cardiaque suffisant. Il est utile dans ces cas de pouvoir disposer d'un cathéter dit « central » : d'importantes quantités de liquide devront parfois être perfusées. D'autre part, celles-ci pourront être adaptées en fonction des valeurs de la pression veineuse centrale (PVC) mesurée grâce à ce cathéter-pression que l'on s'efforcera de maintenir entre 8 et 12 cm d'eau (53).

Le choix des solutions à perfuser sera parfois difficile. Sont exclues d'emblée, les solutions hypotoniques et hyponcotiques qui risqueraient d'accentuer l'hyponatrémie et l'hypoprotéinémie pré-existantes et qui favorisent l'apparition de l'œdème périphérique (54). Les solutions hypertoniques risquent de diffuser au niveau interstitiel et d'aggraver secondairement, l'œdème interstitiel.

Nous donnerons la préférence aux solutions isoconcotiques et isotoniques : plasma reconstitué (SSPP), albumine humaine 5 % en solution saline à 9 % : leur effet oncotique se limite au secteur vasculaire (55). Le Dextran® (rhéomacrodex) pourrait également être utilisé : en réduisant l'agrégation des globules rouges, il favorise également le transport d'oxygène (53). L'apport de départ sera de 15-20 ml/kg en 15-30 minutes ou 10 ml/kg, en embol, à répéter. Certains auteurs recommandent la solution de Hartmann dans du glucose à 5 %. Cependant,

comme pour la plupart des solutions cristalloïdes, des volumes plus importants devront être administrés pour obtenir le même effet sur la masse sanguine (56).

Le volume de liquide perfusé sera ultérieurement adapté en fonction des valeurs de la PVC et de la pression artérielle afin d'éviter une surcharge volémique préjudiciable au myocarde. Le plus souvent, la solution de Hartmann dans du glucose à 5 % sera utilisée. Si la PVC reste correcte, la quantité perfusée ne dépassera pas 1.000 ml/m² afin d'éviter l'installation d'un œdème cérébral. Cette restriction hydrique relative vise à corriger l'hyponatrémie associée à l'hypersécrétion d'ADH (48).

En cas de choc septique, il existe toujours une acidose métabolique. Lorsque le pH est inférieur à 7,20, il faut craindre des répercussions au niveau ventilatoire, cardiaque et une limitation de l'efficacité des substances vasoactives : 1-2 mEq/kg de NaHCO₃ seront administrés en urgence. La suite de la correction sera déterminée en fonction des valeurs du Base Excess (EB) et du poids, suivant la formule :

$$\text{mule : } n.\text{mEq NaHCO}_3 = \text{EB} \times \frac{\text{poids}}{3} \quad (57).$$

Lorsqu'à l'admission un enfant ne présente pas un état de choc, les mesures de surveillance et de prévention seront prises. Les liquides perfusés seront choisis en tenant compte du risque d'œdème cérébral et de l'hyponatrémie, souvent présente. La quantité de liquide perfusé sera relativement limitée : 800 à 1.000 ml/m² d'un mélange pour moitié de glucose 5 % et de NaCl 9 %.

2. Corticoïdes.

Bien que controversée sur la base des résultats cliniques, l'utilisation des corticoïdes en cas de choc septique peut être justifiée par de multiples raisons théoriques. Ils améliorent la perfusion par une diminution des résistances périphériques et une augmentation de l'index cardiaque (litre éjecté par minute/m²) (58). Ils favorisent aussi l'apport d'oxygène au niveau des tissus. En effet, l'affinité de l'oxygène au niveau de l'hémoglobine est diminuée ; en outre, les corticoïdes exercent un effet stabi-

lisateur des membranes des globules rouges et des mitochondries (58). L'effet des endotoxines bactériennes au niveau du système complément sera inhibé par les corticoïdes (59, 60). Par ailleurs, en cas de méningococcémie notamment, on peut observer dans certains cas une insuffisance surrénalienne (syndrome de Waterhouse-Friderichsen) (17). Les corticoïdes ont été proposés dans un tel cadre dès le début des années 50 (61).

Le plus souvent, en un premier temps l'hydrocortisone (Solu-Cortef[®], Hydrocortisone Roussel[®]) à la dose de 30-50 mg/kg en iv est utilisée ; cette dose pourra être répétée ultérieurement. La méthylprednisolone (Solu-Medrol[®]), à la dose de 20 mg/kg, en 15 minutes ou la dexaméthazone (Decadron shock Pack[®], Oradexon[®]) à la dose de 2-5 mg/kg pourront ainsi être administrées. Aussi longtemps que l'état du patient n'est pas stabilisé, le traitement sera poursuivi et les mêmes doses répétées toutes les 4 heures (54, 59). Lorsque la situation est stable, nous suggérons le plus souvent une corticothérapie pendant 24 à 48 heures (hydrocortisone, 10-15 mg/kg/jour).

Certains auteurs ont recommandé une corticothérapie prolongée afin de limiter les dépôts de fibrine et le blocage du LCR au niveau des citernes et de la convexité péricérébrale. Des études ont cependant montré que cette modalité thérapeutique n'améliore ni la mortalité ni la morbidité-séquelle, lorsque l'on compare ces patients à un groupe témoin (62). En outre, il a été démontré que les corticoïdes réduisant l'inflammation des méninges, limitent ainsi la diffusion des antibiotiques (63) : des cas de méningites prolongées lors d'un traitement par corticoïdes ont été décrits (64).

3. Substances vasoactives.

Afin de maintenir l'effet obtenu par un remplissage vasculaire, de stabiliser la pression artérielle et la PVC à des valeurs respectivement supérieures à 8,5 mmHg et 8-9 cm d'eau, certaines substances vasoactives sont, le plus souvent, utilisées. Elles exerceront leurs effets au niveau soit du myocarde, soit de la circulation périphérique, soit de l'un et de l'autre en fonction de leur sélectivité pour certains récepteurs (54, 65, 66).

L'isoprotérénol (Isuprel[®]) active les récepteurs β_1 au niveau cardiaque et est doué de propriétés inotropes et chronotropes positives : le débit cardiaque augmente. Au niveau périphérique, conséquence de l'activation des récepteurs β_2 , il est responsable d'une chute des résistances périphériques et d'une diminution de la pression artérielle moyenne. Cependant en raison de son effet β_1 au niveau cardiaque, on constate une augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde. La posologie habituelle sera de 0,1-0,5 μ g/kg/minute.

La dopamine (Dynatra[®]) agit sur les récepteurs α et β_1 ; mais la spécificité de ses effets varie avec la dose administrée. A la dose habituelle de 5 μ g/kg/minute, elle entraîne une augmentation du débit cardiaque (effet inotrope). Elle entraîne en outre, une vasodilatation des territoires veineux de retour ainsi qu'au niveau du rein : elle contribue au maintien ou à la restauration de la diurèse. A des doses supérieures à 10 μ g/kg/minute, l'effet α devient prépondérant. La pression artérielle s'élève en raison d'un accroissement des résistances périphériques (54, 67).

La dobutamine (Dobutrex[®]) en agissant spécifiquement sur les récepteurs β_1 exerce essentiellement un effet inotrope positif. Elle est surtout indiquée lorsqu'une tachycardie est observée. En raison d'un discret effet β_2 , il apparaît une légère vasodilatation. Les doses varieront entre 5 et 10 μ g/kg/minute. Son intérêt est cependant discuté dans le cadre du choc septique et elle semble plus active dans le choc cardiogénique (68).

Nous utilisons, le plus souvent, la dopamine en un premier temps. Lorsque l'on constate simultanément vasoconstriction périphérique et tachycardie, la préférence sera donnée à la dobutamine. Chez les nourrissons et les tout jeunes enfants, les débits cardiaque et circulatoire sont fonction de la fréquence cardiaque : l'isoprotérénol sera le plus indiqué.

4. Support ventilatoire.

La chute du débit sanguin et les troubles de la perméabilité capillaire entraînent une hypoxie cellulaire que la fièvre et l'acidose métabolique contribuent à aggraver en raison de leur effet sur la courbe de dissociation de

l'hémoglobine. Par ailleurs, en raison de la défaillance cardiaque et des troubles de perméabilité au niveau des capillaires pulmonaires, les échanges gazeux sont gravement perturbés (69).

L'intubation et la ventilation assistée représentent dès lors une étape importante du traitement de l'état de choc. En outre, une oxygénation correcte augmente l'efficacité des drogues vasoactives, des corticoïdes et des autres thérapeutiques spécifiques. Les paramètres ventilatoires (pression, débit, volume) seront adaptés en fonction des besoins. Le plus souvent une pression positive en fin d'expiration (« positive end expiratory pressure » ou PEEP) sera nécessaire pour lutter contre l'œdème interstitiel et améliorer ainsi l'hématose. De la furosémide (Lasix®) sera également administrée dans ce but (70).

C. Traitement de la CIVD.

La CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) représente une activation inappropriée des processus de coagulation et se traduit par une consommation excessive des facteurs de coagulation (17, 18) ; le signe clinique en est l'apparition d'un purpura fulminans (fig. 1).

Il faut restituer au patient des facteurs de coagulation par la transfusion de sang complet, de plasma frais et/ou encore de plaquettes, et tenter d'interrompre le cercle vicieux de la consommation de ces facteurs (18). Les corticoïdes peuvent jouer un certain rôle en réduisant les interactions entre endotoxines et complément (59). Dans une étude portant sur 60 cas, Blum et coll. recommandent l'utilisation précoce de l'héparine dans de tels cas (71). En cas de purpura étendu ou évolutif, il est utile d'administrer d'emblée, 75-100 unités/kg d'héparine en iv. Ultérieurement, si le bilan de coagulation est significativement perturbé ou si les pétéchies et les nécroses sont étendues, le traitement est poursuivi à raison de 100 unités/kg toutes les 4 heures. Le nombre des plaquettes, le fibrinogène et le temps de céphaline activée (TCA) seront régulièrement contrôlés et permettront d'adapter les doses.

La durée du traitement est habituellement de 48 à 72 h selon l'amélioration clinique et la normalisation des valeurs biologiques (fibrinogène, temps de Quick et taux des plaquettes).

D. Convulsions et antiépileptiques.

Des convulsions, et parfois un état de mal, surviennent chez 20 à 30 % des patients. Dans un certain nombre de cas, notamment chez les nourrissons fébriles, elles constituent le seul signe clinique et auront été parfois le seul élément incitant à réaliser une ponction lombaire (72). Elles peuvent s'expliquer par des troubles hydroélectrolytiques, un œdème cérébral, des troubles ischémiques et hypoxiques qui accompagnent les modifications de débit sanguin au niveau du système nerveux central (21).

Sur le plan thérapeutique, les benzodiazépines seront utilisées en premier lieu, dès l'apparition d'une manifestation convulsive et leur administration devra, dès l'admission, être prévue dans le programme thérapeutique (72). Par ailleurs, sous certaines conditions, comme l'a rappelé Déonna, elles peuvent être administrées systématiquement toutes les 6 à 8 heures par voie intrarectale (73).

La place de la diphenylhydantoïne peut être discutée en cas de choc. En effet, elle peut entraîner une dépression de la fonction cardiaque et des troubles du rythme. Elle sera prudemment administrée sous monitoring cardiaque (72).

Le phénobarbital peut entraîner une dépression respiratoire. Ce risque est cependant limité compte tenu de l'assistance ventilatoire le plus souvent assurée chez ces patients. En outre, il est indiqué en cas d'œdème cérébral : en réduisant le métabolisme local et les besoins en oxygène, il exerce un effet protecteur au niveau cellulaire (74).

En dehors de toute manifestation comitiale, le traitement antiépileptique est inutile.

E. Traitement de l'œdème cérébral.

Les études de Swartz et Dodge ont montré qu'environ un tiers des patients décédés au stade aigu de leur méningite présentaient, à l'autopsie, des signes d'hypertension intracrânienne : herniation temporale et/ou cérébelleuse suite à la présence d'un œdème cérébral diffus (21). La connaissance de ce problème est capitale : comme l'ont démontré encore récemment Mc Menamin et Volpe, le débit sanguin cérébral peut être parfois significativement réduit et cette réduction entraîne des lésions ischémiques (75).

La pathogénie relève de différents mécanismes. Les troubles hydroélectrolytiques (acidose, hyponatrémie) exercent un effet cytotoxique que viennent encore amplifier certains produits de dégradation diffusant depuis l'espace méningé. Les endotoxines bactériennes perturbent la perméabilité capillaire et entraînent une ouverture des ponts intercellulaires (« tight junctions ») des cellules de leur paroi, déjà lésée par l'anoxie (œdème vasogénique). En outre, la circulation du LCR et sa résorption sont perturbées : le LCR transsude vers le parenchyme et un œdème interstitiel s'installe (76).

Théoriquement les corticoïdes présentent un certain intérêt : ils diminuent la production de LCR au niveau des plexus choroïdes, stabilisent les parois des capillaires et les membranes des structures subcellulaires et favorisent la circulation de LCR en réduisant les phénomènes inflammatoires méningés. Cependant différentes études se montrent sceptiques quant à leur efficacité réelle (77). En outre, leur utilisation prolongée peut réduire la diffusion des antibiotiques vers le LCR (62).

L'hypoxie et l'hypercapnie sont des facteurs favorisant et aggravant l'œdème cérébral : il est donc important de les supprimer rapidement. Dans certains cas, on est amené à hyperventiler ces patients et donc, à induire une vasoconstriction par le biais d'une hypocapnie. Cette réduction du compartiment sanguin cérébral peut être accompagnée d'une chute de la pression intracrânienne. Mais cette mesure est et doit être transitoire : les risques d'ischémies cérébrales sont majeurs.

Les diurétiques dits « osmotiques » (Mannitol®, 1 g/kg/30 min.) recommandés par Horwitz et coll., seront utilisés prudemment : le Mannitol® peut diffuser au niveau interstitiel et après une relative amélioration, l'œdème cérébral est plus sévère (77).

L'essentiel du traitement de cet œdème réside dans l'adaptation judicieuse des perfusions et de leur volume (voir plus haut).

F. Mesures générales.

L'ensemble de ces dispositions thérapeutiques d'urgence sera complété par un certain nombre de mesures générales.

1. Nursing.

Les soins de nursing tiennent une place importante en raison des risques infectieux importants. Ils réclament une asepsie rigoureuse lors de la réalisation des actes techniques (prise de sang, perfusion, ponction lombaire...).

En raison des troubles trophiques secondaires aux troubles circulatoires et à l'œdème périphérique, certaines précautions doivent être prises pour le confort du malade. Toute contention inutile sera évitée en raison du risque d'aggraver les nécroses cutanées. Un traitement antiseptique local (éosine, Flammazine®) peut être utile.

La prévention des escarres sera assurée par l'utilisation d'un matelas en mousse ou « à pression alternative » ainsi que par des coussins disposés aux endroits de pression.

2. Gammaglobulines.

Dans certaines septicémies graves, les mécanismes de l'immunité humorale sont souvent dépassés. Certains auteurs font état de résultats significatifs avec l'utilisation de gammaglobulines intraveineuses (78). Les gammaglobulines standards ne pourront être utilisées en iv et seront également parfois responsables de réactions anaphylactiques lors de leur injection im. En outre, ces injections doivent être évitées en raison de l'état parfois précaire des masses musculaires, infiltrées par l'œdème.

Les immunoglobulines humaines purifiées (Veinoglobuline®) pourront être administrées à la dose de 100-150 mg/kg/dose au débit de 1-2 ml par minute. Cette dose pourra être répétée chaque jour pendant une semaine environ (78, 79). Nous ne les avons prescrites que dans quelques cas et ne pouvons tirer une conclusion définitive quant à leur efficacité. Toutefois elles ne semblent pas indispensables à la thérapeutique.

3. Apports protéiques.

Lors de tels phénomènes infectieux, le catabolisme protéique est accru et une hypoprotéinémie est observée ; elle peut être aggravée par les pertes au niveau des lésions cutanées nécrotiques. En dehors du choc ou lorsque celui-ci est corrigé, il peut être utile de restaurer

la masse protéique normale. En rétablissant le pouvoir osmotique du plasma, les pertes volumiques au niveau interstitiel (facteur aggravant des lésions de nécrose) sont limitées.

Ce supplément d'apport protéique sera réalisé par les transfusions de sang complet ou d'albumine humaine à 20 % (à la dose de 2 g/kg à une vitesse ne dépassant pas 50 ml/h). Cette dose pourra être répétée en fonction de l'évolution clinique et biologique (80).

COMPLICATIONS

La venue de nouveaux antibiotiques a incontestablement contribué à diminuer significativement le risque de mortalité des méningites bactériennes. Cependant, Swartz rappelait récemment que l'infection méningée a des répercussions au niveau du parenchyme cérébral (81).

A. Complications aiguës

Les risques, lors de la phase aiguë, seront essentiellement représentés par les anomalies de circulation du LCR, responsables de dilatations ventriculaires ou de collections. En outre, les phénomènes inflammatoires peuvent léser les vaisseaux et entraîner des modifications

locales des débits sanguins accompagnées de phénomènes ischémiques.

1. Dilatation ventriculaire (fig. 2).

Les études de Stovring (26) et de Bodino (25) ont récemment montré que la dilatation ventriculaire était l'anomalie la plus fréquemment retrouvée au CT-scan cérébral. En 1984, Snyder confirme ces faits : dans une série de 67 patients, elle est retrouvée dans 41 % des cas (82).

Son diagnostic peut, dans certains cas, être suspecté sur la base de signes cliniques évoquant une hypertension intracrânienne : irritabilité, vomissements, tension de la fontanelle antérieure ou augmentation du périmètre crânien. Dans d'autres cas cependant, il n'existe pas d'hypertension intracrânienne et on peut parfois retrouver une hypotonie, une hyporéactivité voire même des signes neurologiques déficitaires (82).

Cette hétérogénéité dans la symptomatologie résulte probablement de mécanismes pathogéniques différents. Dans le premier groupe, il existe un obstacle sur les voies de circulation du LCR au niveau des citernes, le plus souvent, ou de la convexité entraînant une hydrocé-



FIG. 2. Dilatation ventriculaire et transsudation de LCR dans la région frontale.

phalie communicante. Chez les prématurés et les nouveau-nés, le blocage peut être la conséquence d'une épendymite ou d'une ventriculite (83) (fig. 3).

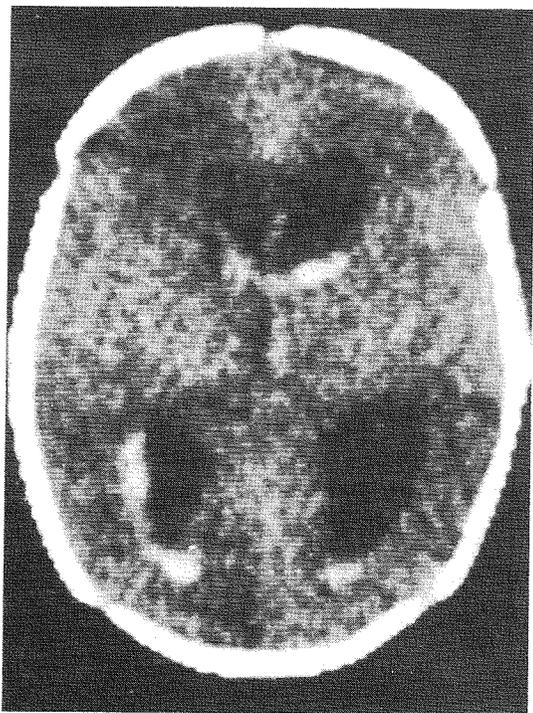


FIG. 3. Ventriculite : dépôt de matériel nécrotique au niveau de l'épendyme ventriculaire.

Dans le deuxième groupe, cette hydrocéphalie s'installe le plus souvent lentement et est fréquemment accompagnée d'une dilatation des espaces péricérébraux. Comme l'ont montré les mesures de pression par capteurs transfontanellaires ou intraventriculaires, les pressions y sont peu élevées (84). Il semble dès lors, que ces images anormales traduisent un état d'atrophie cérébrale. Celle-ci serait la conséquence de phénomènes ischémiques, secondaires à des lésions de vascularite (85).

Les modalités thérapeutiques seront parfois, malaisément définies. La mise en place d'un drainage externe puis interne (ventriculo-cardiaque ou ventriculo-péritonéal) sera indiquée dans les cas où il existe des signes d'hyper-

tension intracrânienne. Dans les cas douteux, par contre, il est conseillé de contrôler au CT-scan cérébral l'apparition des premiers signes d'hypertension intraventriculaire (aspect concave des cornes frontales) (82). Chez les nourrissons présentant encore une fontanelle perméable, l'échographie transfontanellaire peut remplacer le recours au CT-scan cérébral. Chez les nourrissons, une mesure de pression par l'intermédiaire du capteur transfontanellaire doit être réalisée avant toute décision.

2. Epanchement sous-dural.

L'épanchement sous-dural (« subdural effusions ») est aussi une complication fréquente des méningites bactériennes (fig. 4). Son incidence varie selon les séries et les moyens de diagnostic utilisés. Ainsi la ponction sous-durale à l'angle de la fontanelle a conduit à surestimer sa fréquence et n'est actuellement plus conseillée ni à titre diagnostique, ni à titre thérapeutique. La transillumination met en évidence un tel épanchement chez 25 % environ des patients (86,87). Cette fréquence a été depuis lors confirmée par les études réalisées à l'aide du CT-scan cérébral (24 % des patients examinés par Stovring et Snyder) (26).

Cette complication survient le plus souvent chez les nourrissons, en dessous de l'âge de 2 ans, et dans les cas de méningite à *Haemophilus influenzae* de type B (45 % des collections) et à pneumocoques (30 %), 9 % seulement des collections surviennent lors de méningite à méningocoques (88).

Cliniquement, ces collections peuvent, dans un certain nombre de cas, être asymptomatiques. Elles seront cependant suspectées en cas de fièvre persistante ou récurrente, de signes neurologiques focaux, de convulsions et de signes d'hypertension intracrânienne (vomissements, fontanelle bombante).

La pathogénie de ces collections est complexe. Si elles peuvent, comme dans les cas d'hydrocéphalie être la traduction d'une atrophie cérébrale, il semble qu'elles résultent parfois d'un trouble transitoire de résorption du LCR au niveau des granulations de Pacchioni comme l'ont montré Stroobandt et coll. dans une étude récente, faisant appel à l'examen électrophorétique du liquide céphalo-rachidien (89). Par ailleurs, dans certains cas, on assiste

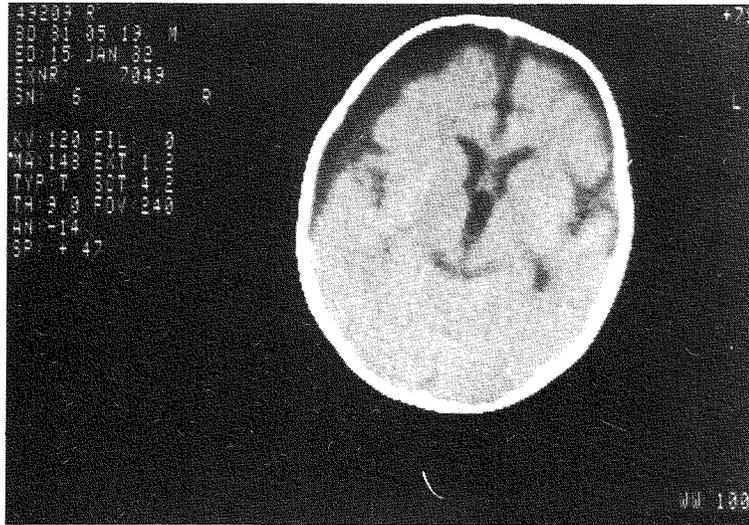


FIG. 4. Dilatation des espaces péricérébraux, épanchement sous-dural.

à une disparition spontanée de ces collections (90).

La fontanométrie peut être d'une grande utilité dans le choix de la décision thérapeutique (89). La ponction à l'angle de la fontanelle, en son temps et dans certains cas, a permis de tarir certaines de ces collections. Actuellement, il est préférable de recourir aux drainages sous-duraux externes transitoires. Si, comme c'est le cas dans les hydrocéphalies externes, l'épanchement persiste, un shunt sous-duro-péritonéal sera placé. Dans tous ces cas, il faut également s'assurer de l'efficacité de l'antibiothérapie même si, la plupart du temps, ces épanchements sont stériles.

3. *Empyème sous-dural.*

Par rapport aux complications énumérées ci-dessus, l'empyème sous-dural est beaucoup plus rare : environ 2 % des cas (91). Sur le plan clinique, il se différencie peu de l'épanchement sous-dural. Par contre, à l'examen du LCR, il persiste toujours une leucocytose élevée.

L'aspect au CT-scan sera différent de celui de l'épanchement sous-dural (25, 92) (fig. 5). Il est en effet bordé d'une zone hyperdense prenant légèrement le produit de contraste au

niveau de la convexité. Le CT-scan cérébral, en permettant un diagnostic précoce, a incontestablement contribué à l'amélioration du pronostic de telles lésions comme l'ont montré Wise et Farmer en comparant leurs séries de 1973 et 1981 (91, 93). Ainsi le taux de mortalité qui approchait des 50 % en 1970 s'est considérablement abaissé et tend vers 0 % actuellement.

L'Haemophilus influenzae de type B est le plus souvent associé à cette pathologie.

Sur le plan médical, la sensibilité du germe vis-à-vis de l'antibiotique prescrit sera vérifiée et l'antibiothérapie, adaptée. La préférence sera donnée aux antibiotiques ayant un pouvoir de pénétration élevé (céfotaxime, latamoxef diacide (disodique), triméthoprime-sulfaméthoxazole). En outre, le drainage chirurgical de cette collection est indispensable.

4. *Lésions ischémiques et vascularites.*

Dans un certain nombre de cas, le CT-scan met en évidence des images hypodenses dans le parenchyme cérébral.

Certaines sont localisées dans les régions périventriculaires : il s'agit, (fig. 2) le plus souvent, d'une transsudation de LCR au travers d'un épendyme altéré par des phénomènes

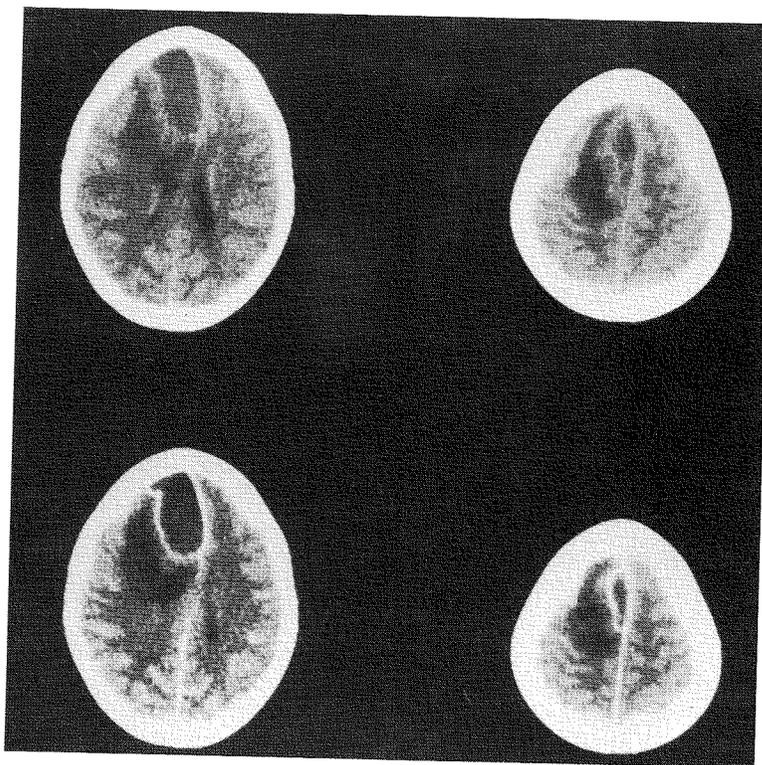


FIG. 5. Empyème sous-dural : zone hypodense bordée d'une bande hyperdense captant le produit de contraste : (haut : sans contraste ; bas : après injection de contraste).

inflammatoires ou soumis à une hyperpression. En cas de ventriculite, les régions subépendymaires sont souvent nécrosées : des cavités kystiques et porencéphaliques peuvent apparaître.

Les vaisseaux pie-mériens peuvent être atteints par les phénomènes inflammatoires et sont à l'origine de thromboses, responsables de nécrose au niveau cortical et sous-cortical (84, 94).

Des lésions plus importantes ont été décrites, notamment des zones hypodenses dans les régions fronto-pariétales le plus souvent (fig. 6a). Elles traduisent la présence d'un infarctissement, secondaire à une artérite, au niveau des artères cérébrales antérieures et moyennes. Certaines études ont montré une réduction du calibre des vaisseaux et parfois même une occlusion (27, 95). La diffusion du produit de contraste au niveau du parenchyme, observée au niveau de telles images rend compte de la perturbation de la perméabilité capillaire (27,

(95) (fig. 6b). Par ailleurs, au niveau de ces territoires ischémiés, il existe, en raison des troubles métaboliques, une perturbation de l'autorégulation circulatoire avec dilatation veineuse et perfusion « de luxe » (27). Les études neuropathologiques ont confirmé l'altération des parois des vaisseaux qui paraissent infiltrées de cellules inflammatoires et parfois entourées de matériel purulent (94). Il existe également des altérations de l'intima de ces vaisseaux : mais, le plus souvent, on ne retrouve pas de thrombus endoluminaire (94). Cette constatation a également été rapportée par Yoshioka et Yoshioka en 1982. L'examen neuropathologique de leurs cas a, en outre, montré la présence de lésions multi-kystiques, conséquences des phénomènes ischémiés et nécrotiques (96).

Certains auteurs font également état de lésions occlusives plus importantes au niveau de la carotide interne avant l'émergence des

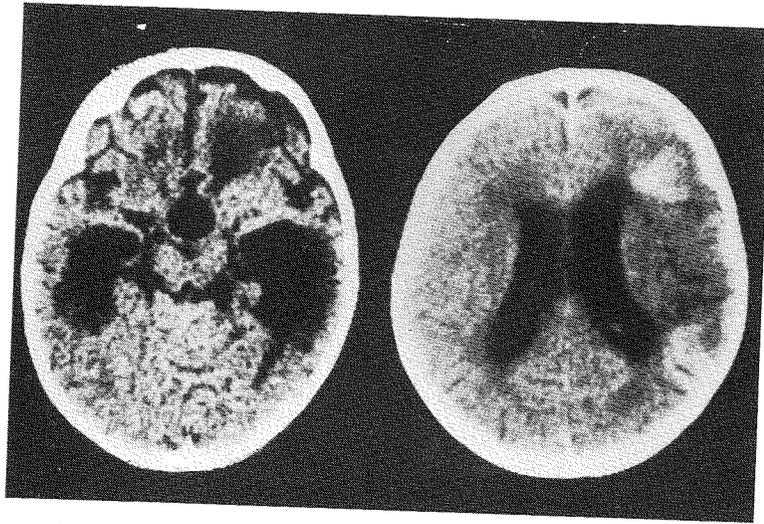


FIG. 6. Lésion de vascularite : a) (gauche) : zone hypodense frontale droite ; b) (droite) : diffusion de produit de contraste, lésions de la barrière hématoencéphalique, perfusion de luxe.

artères cérébrales moyennes et antérieures (95, 96).

Sur le plan clinique, ces lésions se manifesteront par un syndrome déficitaire mono- ou hémiparétique et, dans certains cas, par des troubles sensoriels (notamment : visuels) (97). *Haemophilus influenzae* est le germe le plus souvent associé de telles lésions ; mais des cas ont aussi été décrits dans les infections à streptocoques (95).

Parfois, le syndrome neurologique déficitaire peut être complet et des quadriplégies ont été décrites, conséquences de troubles ischémiques étendus. Cependant, comme l'ont montré De Sousa et Tal, une telle symptomatologie peut également traduire une atteinte médullaire (97, 98).

5. Atteintes des nerfs crâniens et surdité.

Des perturbations des différents nerfs crâniens (oculomoteur et facial) ont été décrites (environ 10-15 % des cas) (31, 81).

Elles sont la conséquence de la présence d'un exsudat autour des nerfs crâniens (durant le trajet intracrânien) entraînant un œdème et des troubles vasculaires.

En raison de ces séquelles fonctionnelles, une attention toute particulière sera apportée au diagnostic précoce des déficits auditifs. Les

études prospectives les plus récentes font état d'une fréquence de 7 à 10 % d'atteinte définitive uni- ou bilatérale (99, 100). Un trouble transitoire peut survenir dans 16 % des cas environ (100). Le risque varie selon le germe impliqué : environ 30 % dans les méningites à pneumocoque, 5 à 10 % dans les cas d'infections à *Haemophilus* et à méningocoque (99, 100). Comme pour les autres nerfs crâniens, ce déficit peut être expliqué par une atteinte du nerf auditif. Cependant les études neuropathologiques ont montré qu'il existait une atteinte de l'oreille interne où s'associent des phénomènes ischémiques et cytotoxiques au niveau de la cochlée (101). Les études à l'aide des potentiels évoqués auditifs ont confirmé qu'il s'agissait d'un trouble précoce survenant au cours des 48 à 72 premières heures de la maladie (99, 102). Une valeur pronostique relative peut être attribuée aux résultats de ces épreuves ; mais un audiogramme reste néanmoins indispensable (102). Dans certains cas, une atteinte vestibulaire a été mise en évidence également (103).

B. Séquelles définitives.

L'incidence réelle des séquelles définitives est souvent difficile à établir en raison notamment d'un manque de collaboration de la part des patients et de leur famille dans le suivi.

La venue de nouveaux antibiotiques et les développements des moyens diagnostiques ont incontestablement contribué à améliorer le pronostic à long terme. Sproles en 1969 (104) et Sell en 1972 (105) signalaient des séquelles chez 45 à 50 % des survivants de méningite bactérienne. Par contre, en 1977, Lindberg estimait ces risques de séquelles à 25 % (32).

L'interprétation de ces résultats est parfois malaisée en raison de l'absence d'uniformité dans les critères employés, notamment lorsqu'il s'agit d'apprécier les séquelles psychologiques et intellectuelles. Pour certains la limite de la débilité est fixée à un Q.I. de 90 ; pour d'autres, à un Q.I. de 70. Dans leurs études prospectives, Feigin en 1976 (34) et Tejani en 1982 (106) retrouvent un Q.I. situé entre 70 et 90 chez 30 % des patients qui ont présenté une méningite à *Haemophilus influenzae*. Et 8 à 10 % des enfants suivis présentent un handicap neurologique sévère ou un Q.I. inférieur à 70. Dans l'interprétation des résultats, il faut également tenir compte du milieu socio-culturel. Ainsi Tejani a montré que, souvent le Q.I. des patients était comparable à celui de la fratrie (106).

Parmi les germes pathogènes, l'*Haemophilus influenzae* est celui qui entraîne le plus de séquelles. Comme certains auteurs l'ont montré, la détermination de la concentration bactérienne au début de la maladie peut avoir une certaine valeur pronostique des séquelles (14, 15, 34). Cette notion incitera à dépister et à traiter précocement les complications aiguës.

Ces conséquences au niveau intellectuel sont le plus souvent associées à des lésions sévères du système nerveux central. Après les tumeurs cérébrales, les méningites sont à l'origine de la plupart des hydrocéphalies acquises (environ 20 %) (107, 108). Leur fréquence atteint 30 % dans certaines séries (109).

Les déficits moteurs sont expliqués par les phénomènes ischémiques et sont le plus souvent observés après des infections à *Haemophilus influenzae*. Malgré l'aspect dramatique de tels troubles, Feigin et Dodge ont montré qu'il fallait garder un optimisme relatif et qu'une récupération est parfois observée (87). Le pronostic est évidemment pessimiste si le CT-scan montre d'importantes zones de nécrose.

PRÉVENTION ET PROPHYLAXIE

Le risque de contamination de l'entourage du patient – voire d'épidémie – est bien connu de l'ensemble des praticiens belges notamment depuis l'épidémie de méningites à méningocoques des années 1969-1975. A ce moment, l'incidence annuelle des méningites à méningocoques était de 5/100.000 ; actuellement elle est aux environs de 1/100.000 habitants. Des cas « secondaires » étaient observés dans l'entourage de 4 patients sur 100 (110).

La prévention requiert une identification précoce du germe et éventuellement, l'instauration d'une antibiothérapie préventive dans l'entourage immédiat de l'enfant à domicile, à l'école, ou dans une crèche. Le dépistage des porteurs à partir de cultures pharyngées ou d'expectorations constitue une mesure utile. En cas d'infection à méningocoques, la pénicilline (50.000 U/kg), longtemps prescrite à toute personne ayant été en contact direct avec l'enfant malade, se révèle être une mauvaise prévention. L'antibiotique de choix est la rifampycine (20 mg/kg/j.) pendant 2 à 3 jours (111). Chez les nourrissons, en dessous de l'âge de 1 mois, la dose est de 10 mg/kg/jour dans une suspension reconstituée à 1 % sous forme de sirop (112). Elle doit être prise 30 minutes avant un repas et à jeun chez l'enfant. En cas d'épidémie à méningocoques, les sulfamidés (100 mg/kg) peuvent également être prescrits si la sensibilité du germe a été prouvée pour ceux-ci.

La rifampycine est également active contre l'*Haemophilus influenzae* de type B, à la même dose. Elle assure une éradication dans 95 % des cas.

Le recours aux vaccins devrait s'avérer prometteur dans les années à venir. Ces vaccins sont constitués de polysaccharides capsulaires des méningocoques A et C (les moins fréquemment rencontrés dans notre pays actuellement). Ils sont monovalents (A et C) ou bivalents (A + C). Le vaccin A est efficace à partir du 3^e mois de vie ; le vaccin C, à partir de l'âge de 2 ans. Une seule dose est administrée. Mais chez les enfants en dessous de 2 ans, deux doses sont injectées en sous-cutané à 3 mois d'intervalle. Peltola et coll. ont

en effet montré que l'on peut obtenir un taux de séroconversion suffisant si toutefois cette vaccination est effectuée avant l'âge de 18 mois (113). Reste cependant le problème de la multiplication des différents types de vaccinations. La durée de l'immunité n'est pas encore connue (actuellement : deux ans au moins).

Les réactions secondaires sont minimales (érythème à l'endroit de l'injection).

Enfin, des efforts devraient être faits au niveau santé publique pour qu'un meilleur recensement des cas soit effectué afin de prévenir le développement des épidémies. Il faudrait pour cela que tous les praticiens soient conscients de leur rôle et amplifient l'action des laboratoires de surveillance (114).

BIBLIOGRAPHIE

1. CENTER FOR DISEASE CONTROL. — Bacterial meningitis and meningococemia : United States 1978. *Morbidity Mortal Wkly Rep.*, 1979, **28**, 277-279.
2. GOLD, R. — Bacterial meningitis, 1982. *Amer. J. Med.*, 1983, **75**, 98-101.
3. DE WALS, Ph. — Politique de prévention des affections méningococciques en Belgique. *Rev. Epidémiol. Méd. soc.*, 1983, **31**, 273-282.
4. TEASDALE, G., JENNETT, B. — Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974, **II**, 81-84.
5. BORN, J. D., HANS, P. — Evaluation pratique du dysfonctionnement encéphalique. *Rev. méd. Liège*, 1982, **37**, 53-57.
6. PELTOLA, H. O. — C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet*, 1982, 980-982.
7. CORRALL, C. J., PEPPLE, J. M., MOXON, E. R., HUGHES, W. T. — C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J. Pediat.*, 1981, **99**, 365-369.
8. NECHES, W., PLATT, M. — Cerebrospinal fluid LDH in 287 children, including 53 cases of meningitis of bacterial and non-bacterial etiology. *Pediatrics*, 1968, **41**, 1097-1103.
9. MARTIN, W. J. — Rapid and reliable technique for the laboratory detection of bacterial meningitis. *Amer. J. Med.*, 1983, **75**, 119-123.
10. EDWARDS, E. A., MUEHL, P. M., PECKINPAUGH, R. O. — Diagnosis of bacterial meningitis by counterimmunoelectrophoresis. *J. Lab. clin. Med.*, 1972, **80**, 449-454.
11. KAPLAN, S. L. — Antigen detection in cerebrospinal fluid—Pros and cons. *Amer. J. Med.*, 1983, **75**, 109-118.
12. YOLKEN, R. W. — Enzyme immunoassays for the detection of infectious antigens in body fluids : current limitations and future prospects. *Rev. infect. Dis.*, 1982, **4**, 35-68.
13. POLIN, R. A., KENNETT, R. — Use of monoclonal antibodies in an enzyme-linked inhibition assay for rapid detection of streptococcal antigen. *J. Pediat.*, 1980, **97**, 540-544.
14. FELDMAN, W. E. — Relation of concentrations of bacteria and bacteria antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 433-435.
15. FELDMAN, W. E., GINSBURG, C. M., MCCracken, G. H., ALLEN, D., AHMANN, P., GRAHAM, J., GRAHAM, L. — Relation of concentrations of haemophilus influenzae type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. *J. Pediat.*, 1982, **100**, 209-212.
16. YORGENSEN, J. H., LEE, Y. J. — Rapid diagnosis of gram negative bacterial meningitis by the limulus endotoxine assay. *J. clin. Microbiol.*, 1978, **7**, 12-17.
17. WATERHOUSE, R. — A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*, 1911, **I**, 577-578.
18. COLMAN, R. W., ROBBOY, S. J., MINNA, J. D. — Disseminated intravascular coagulation : a reappraisal. *Ann. Rev. Med.*, 1979, **30**, 359-374.
19. NYHAN, W., COOKE, R. C. — Symptomatic hyponatremia in acute infections of the central nervous system. *Pediatrics*, 1956, **18**, 604-613.
20. MCCRORY, W. W., MACAULAY, D. — Idiopathic hyponatremia in an infant with diffuse cerebral damage. *Pediatrics*, 1957, **20**, 23-31.
21. DODGE, P. R., SWARTZ, M. N. — Bacterial meningitis. A review of selected aspects. II. Special neurologic problems, postmeningitic complications and clinicopathological correlations. *New Engl. J. Med.*, 1965, **272**, 954-960.
22. BARTTER, F. C. — *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, Disease-a-month. Nov. 1973.
23. KAPLAN, S. L., FEIGIN, R. D. — The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J. Pediat.*, 1978, **92**, 758-761.
24. FEIGIN, R. D., KAPLAN, S. — Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *Amer. J. clin. Nutr.*, 1977, **30**, 1482-1484.
25. BODINO, J., LYLYK, P., DEL VALLE, M., WASSERMAN, J. P., LEIGUARDA, R., MONGES, J., LOPEZ, E. L. — Computed tomography in purulent meningitis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1982, **136**, 495-501.
26. STOVRING, J., SNYDER, R. D. — Computed tomography in childhood bacterial meningitis. *J. Pediat.*, 1980, **96**, 820-823.
27. RAIMONDI, A. J., DI ROCCO, C. — Cerebral angiography in meningocerebral inflammatory diseases in infancy and childhood : a study of thirty-five cases. *Neurosurgery*, 1978, **3**, 37-44.
28. STIEHM, E. R., DAMROSCH, D. S. — Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J. Pediat.*, 1966, **68**, 457-467.
29. KAHN, A., BLUM, D. — Factors for poor prognosis in fulminating meningococemia. *Clin. Pediat.*, 1978, **17**, 680-683.
30. LEWIS, L. S. — Prognostic factors in acute meningococcaemia. *Arch. Dis. Child.*, 1979, **54**, 44-48.

31. SWARTZ, M. N., DODGE, P. R. — Bacterial meningitis - A review of selected aspects. I. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, 1965, **272**, 725-731.
32. LINDBERG, J., ROSENHALL, U., NYLEN, O., RINGNER, A. — Long-term outcome of hemophilus influenzae meningitis related to antibiotic treatment. *Pediatrics*, 1977, **60**, 1-6.
33. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE. — Deaths from bacterial meningitis. *Brit. med. J.*, 1975, III, 714-715.
34. FEIGIN, R. D., STECHENBERG, B. W., CHANG, M. J., DUNKLE, L. M., WONG, M. L., PALKES, H., DODGE, P. R., DAVIS, H. — Prospective evaluation of treatment of hemophilus influenzae meningitis. *J. Pediat.*, 1976, **88**, 542-548.
35. REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. — *Hemophilus influenzae infections*, 19th ed. American Academy of Pediatrics, Evanston, Ill., 1982, 105-107.
36. MARKOWITZ, S. M. — Isolation of an ampicillin-resistant, non-lactamase-producing strain of haemophilus influenzae. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1980, **17**, 80-83.
37. KENNY, J. F., ISBURG, C. D., MICHAELS, R. H. — Meningitis due to haemophilus influenzae type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. *Pediatrics*, 1980, **66**, 14-16.
38. FRIEDMAN, C. A., LOVEJOY, F. C., SMITH, A. L. — Chloramphenicol disposition in infants and children. *J. Pediat.*, 1979, **95**, 1071-1077.
39. REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. — *Pneumococcal infections*, 19th ed. American Academy of Pediatrics, Evanston, Ill., 1982, 205-206.
40. RAHAL, J. J., SIMBERKOFF, M. S. — Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, **16**, 13-18.
41. FISHER, L. S., CHOW, A. W., YOSHIKAWA, T. T., GUZE, L. B. — Cephalothin and cephaloridine therapy for bacterial meningitis. *Ann. intern. Med.*, 1975, **82**, 689-693.
42. BORDERON, J. C., PRIEUR, D., HUGUET, B. — Concentration du céfotaxime dans le liquide céphalo-rachidien chez des enfants atteints de méningite purulente. *Nouv. Presse méd.*, 1981, **10**, 580-584.
43. CARMINE, A. A., BROGDEN, R. N., HEEL, R. C., SPEIGHT, T. M., AVERY, G. S. — Cefotaxime : a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 1983, **25**, 223-289.
44. LANDESMAN, S. H., CORRADO, M. L., SHAH, P. M., ARMENGAUD, M., BARZA, M., CHERUBIN, C. E. — Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Amer. J. Med.*, 1981, **71**, 693-703.
45. SCHAAD, U. B., MCCracken, G. H., THRELKELD, N., THOMAS, M. L. — Clinical evaluation of a new broad-spectrum oxa-beta-lactam antibiotic, moxalactam, in neonates and infants. *J. Pediat.*, 1981, **98**, 129-136.
46. LANDESMAN, S. H., CORRADO, M. L., CHERUBIN, C. C., COMBERT, M., CLERI, D. — Diffusion of a new beta-lactam (LT 127935) into cerebrospinal fluid : implications for therapy of gram-negative bacillary meningitis. *Amer. J. Med.*, 1980, **69**, 92-98.
47. WELLS, T. G., TRANG, J. M., BROWN, A. L., HARMER, B. C., JACOBS, R. F. — Cefotaxime therapy of bacterial meningitis in children. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984, **14**, Suppl. B, 181-189.
48. KAPLAN, S. L., FEIGIN, R. D. — Treatment of meningitis in children. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1983, **30**, 259-269.
49. PERKIN, R. M., LEVIN, D. L. — Shock in the pediatric patient. Part I. *J. Pediat.*, 1982, **101**, 163-169.
50. HOUTCHENS, B. A. — Oxygen consumption during septic shock in human and non human primates. *Crit. Care Med.*, 1980, **8**, 238.
51. WILES, J. D. — The systemic septic response : does the organism matter. *Crit. Care Med.*, 1980, **8**, 55.
52. KAHN, A., BRAHET, E., BLUM, D. — Effets de l'infection à méningocoque sur la perméabilité vasculaire en pédiatrie. *Ann. Pediat.*, 1981, **28**, 59-61.
53. HAUSER, C. J., SHOEMAKER, W. C. — Volume therapy-treatment of hypovolemia. *Hosp. Phys.*, 1980, **16**, 38.
54. PERKIN, R. M., LEVIN, D. L. — Shock in the pediatric patient. Part II. Therapy. *J. Pediat.*, **101**, 319-332.
55. DAWIDSON, I., GELIN, L. E., HAGLIND, E. — Plasma volume, intravascular protein content, hemodynamic and oxygen transport changes during intestinal shock in dogs. *Crit. Care Med.*, 1980, **8**, 73-80.
56. VIRGILIO, R. W., SMITH, D. E., ZARINS, C. K. — Balanced electrolyte solutions : experimental and clinical studies. *Crit. Care Med.*, 1979, **7**, 98-106.
57. HAZARD, P. B., GRIFFIN, J. P. — Sodium bicarbonate in the management of systemic acidosis. *South. Med. J.*, 1980, **73**, 1339-1342.
58. BRYAN-BROWN, . — Consumable oxygen availability of oxygen in relation to oxyhemoglobin dissociation. *Crit. Care Med.*, 1973, **1**, 17-21.
59. JACOB, H. S., CRADDOCK, P. R., HAMMERSCHMIDT, D. E., MOLDOW, C. F. — Complement-induced granulocyte aggregation. *New Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 789-794.
60. SCHUMER, W. — Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann. Surg.*, 1976, **184**, 333-339.
61. NELSON, J., GOLDSTEIN, N. — Nature of Waterhouse-Friderichsen syndrome ; report of case with successful treatment with cortisone. *J. amer. med. Ass.*, 1951, **146**, 1193.
62. HARBIN, G. L., HODGES, G. R. — Corticosteroids as adjunctive therapy for acute bacterial meningitis. *Sh. med. J.*, 1979, **72**, 977-980.
63. NOLAN, C. M., McALLISTER, C. K., WALTERS, E., BEATY, H. N. — Experimental pneumococcal meningitis. IV. The effect of methyl prednisolone on meningeal inflammation. *J. Lab. clin. Med.*, 1976, **91**, 979-988.
64. BRADY, M. T., KAPLAN, S. L., TABER, L. H. — Association between persistence of pneumococcal meningitis and dexamethasone administration. *J. Pediat.*, 1981, **99**, 924-926.

65. COLUCCI, W. S., WILLIAMS, G. H., ALEXANDER, R. W., BRAUNWALD, E. — Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Amer. J. Med.*, 1981, **71**, 89-99.
66. DRISCOLL, D. J., GILLETTE, P. C., LEWIS, R. M., HARTLEY, C. J., SCHWARTZ, A. — Comparative hemodynamic effects of isoproterenol, dopamine, and dobutamine in the newborn dog. *Pediat. Res.*, 1979, **13**, 1006-1009.
67. DRISCOLL, D. J., GILLETTE, P. C., MCNAMARA, D. G. — The use of dopamine in children. *J. Pediat.*, 1978, **92**, 309-314.
68. PERKIN, R. M., LEVIN, D. L., WEBB, R., QUINO, A., REEDY, J. — Dobutamine : a hemodynamic evaluation in children with shock. *J. Pediat.*, 1982, **100**, 977-983.
69. KAHN, A., BRACHET, E., BLUM, D. — Mécanismes d'apparition de l'œdème pulmonaire aigu lors du choc méningococcique de l'enfant. *Path. et Biol.*, 1981, **29**, 273-277.
70. BONE, R. C. — Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end-expiratory pressure. *Crit. Care Med.*, 1978, **6**, 136-139.
71. BLUM, D., FONDU, P., DENOLIN-REUBENS, R., DUBOIS, J. — Early heparin therapy in 60 children with acute meningococemia. Relationship between clinical manifestations and coagulation abnormalities. *Acta chirurg. belg.*, 1973, **72**, 288-297.
72. MISSON, J. P., GEUBELLE, F. — Thérapeutiques des accès convulsifs de l'enfant. *Arch. franç. Pédiat.*, 1985, in press.
73. DEONNA, Th. — Traitement des convulsions fébriles : nouvelles données et nouvelles options. *Helv. paediat. Acta*, 1982, **37**, 7-10.
74. SMITH, A. L. — Barbiturate protection in cerebral hypoxia. *Anesthesiology*, 1917, **47**, 285-293.
75. McMENAMIN, J. B., VOLPE, J. J. — Bacterial meningitis in infancy : effects on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Neurology*, 1984, **34**, 500-504.
76. FISHMAN, R. A. — Brain edema. *New Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 706-711.
77. HORWITZ, S. J., BOXERBAUM, B., O'BELL, J. — Cerebral herniation bacterial meningitis in childhood. *Ann. Neurol.*, 1980, **7**, 524-528.
78. NEU, I. S., PELKA, R. B. — Immunoglobulins in bacterial and viral meningitis. Results of a controlled randomized clinical study of intravenous and intrathecal application. *Fortschr. Med.*, 1982, **100**, 802-809.
79. MATTEI, M., ORSINI, A. — Utilisation des gammaglobulines intraveineuses en pédiatrie. *Rev. Pédiat.*, 1980, **16**, 7-10.
80. GRAVELEAU, D., EYGONAET, J. P. — Utilisation d'une albumine humaine d'origine placentaire en perfusion chez le nourrisson dénutri, le nouveau-né pathologique et le prématuré. *Rev. Pédiat.*, 1974, **1**, 41-47.
81. SWARTZ, M. N. — Bacterial meningitis. More involved than just the meninges. *New Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 912-914.
82. SNYDER, R. D. — Ventriculomegaly in childhood bacterial meningitis. *Neuropediatrics*, 1984, **15**, 139-144.
83. SALMON, J. H. — Ventriculitis complicating meningitis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, **124**, 35-40.
84. GARNIER, J. M., THEVENIAU, D., RAYBAUD, Ch., CHOUX, M., GIRAUD, F. — Intérêt de la scannographie dans le traitement des méningites purulentes du nourrisson. *Méd. et Hyg.*, 1981, **39**, 551-554.
85. BUCHAN, G. C., ELLSWORTH, C. A. — Diffuse necrosis of subcortical white matter associated with bacterial meningitis. *Neurology*, 1969, **19**, 1-9.
86. DODGE, P. R., PORTER, P. — Demonstration of intracranial pathology by transillumination. *Arch. Neurol.*, 1961, **5**, 594-605.
87. FEIGIN, R. D., DODGE, P. R. — Bacterial meningitis : newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1976, **23**, 541-556.
88. WEIL, M. L. — Infection of the nervous system, in MENKES, J., *Textbook of child neurology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980, 279-297.
89. STROOBANDT, G., BELPAIRE-DETHIOU, M. C., THAUVOY, C., EVRARD, P. — Les épanchements péricérébraux postméningitiques du nourrisson. *Neurochirurgie*, 1983, **29**, 247-253.
90. MOFENSON, H. C., GREENSHER, J., KHAN, W. A. — Spontaneous resolution of a massive subdural effusion following meningitis. *Clin. Pediat.*, 1979, **18**, 304-306.
91. JACOBSON, P. L., FARMER, T. W. — Subdural empyema complicating meningitis in infants : improved prognosis. *Neurology*, 1981, **31**, 190-193.
92. BILANIUK, L. T., ZIMMERMAN, R. A., BROWN, L., YOO, H. J., GOLDBERG, H. I. — Computed tomography in meningitis. *Neuroradiology*, 1978, **16**, 13-14.
93. FARMER, T. W., WISE, G. R. — Subdural empyema in infants, children and adults. *Neurology*, 1973, **23**, 254-261.
94. SMITH, J. F., LANDING, B. H. — Mechanisms of brain damage in H. influenzae meningitis. *J. Neuro-path. exp. Neurol.*, 1969, **19**, 248-265.
95. IGARASHI, M., GILMARTIN, R. C., GÉRALD, B., BURN, W., JABBOUR, J. T. — Cerebral arteritis and bacterial meningitis. *Arch. Neurol.*, 1984, **41**, 531-535.
96. YOSHIOKA, H., YOSHIOKA, H. — Arterial occlusion in purulent meningitis and multikystic encephalomalacia. *Europ. J. Pediat.*, 1982, **139**, 303-305.
97. DE SOUSA, A. L., KLEIMAN, M. B., MEALEY, J. — Quadriplegia and cortical blindness in hemophilus influenzae meningitis. *J. Pediat.*, 1978, **93**, 253-254.
98. TAL, Y., CRICHTON, J. U., DUNN, H. G., DOLMAN, C. L. — Spinal cord damage : a rare complication of purulent meningitis. *Acta paediat. scand.*, 1980, **69**, 471-474.
99. KAPLAN, S. L., CATLIN, F. I., WEAVER, T., FEIGIN, R. D. — Onset of hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics*, 1984, **73**, 575-578.
100. DODGE, P. R., DAVIS, H., FEIGIN, R. D., HOLMES, S. J., KAPLAN, S. L., JUBELIRER, D. P., STECHENBERG, B. W., HIRSH, S. K. — Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *New Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 869-874.

101. SCHUKNECHT, H. F. — The ear in pneumococcal meningitis. *Ann. Otol.*, 1971, **80**, 397-399.
102. VIENNY, H., DESPLAND, P. A., LÜTSCHG, J., DEONNA, T., DUTOIT-MARCO, M. L., GANDER, C. — Early diagnosis and evolution of deafness in childhood bacterial meningitis : a study using brainstem auditory evoked potentials. *Pediatrics*, 1984, **73**, 579-586.
103. SWARTZ, J. F. — Ataxia in bacterial meningitis. *Neurology*, 1972, **22**, 1071-1074.
104. SPROLES, E. T., AZERRAD, J., WILLIAMSON, C., MERRILL, R. E. — Meningitis due to hemophilus influenzae : long-term sequelae. *J. Pediat.*, 1969, **75**, 782-788.
105. SELL, S. H. W., MERRILL, R. E., DOYNE, E. O., ZIMSKY, E. P. — Long-term sequelae of hemophilus influenzae meningitis. *Pediatrics*, 1972, **49**, 206-211.
106. TEJANI, A., DOBIA, B., SAMBURSKY, J. — Long-term prognosis after H. influenzae meningitis : prospective evaluation. *Develop. Med. Child Neurol.*, 1982, **24**, 338-343.
107. GILLES, F. H., SHILLITO, J. — Infantile hydrocephalus : retrocerebellar subdural hematoma. *J. Pediat.*, 1970, **76**, 529-537.
108. ROBERTSON, J. S., MARAGUA, M. I., JENAET, B. — Ventriculoperitoneal shunting for hydrocephalus. *Brit. med. J.*, 1973, **2**, 289-292.
109. HANDLER, L. C., WRIGHT, M. G. E. — Postmeningitic hydrocephalus in infancy. Ventriculography with special reference to ventricular septa. *Neuroradiology*, 1978, **16**, 31-35.
110. DE WALS, Ph., HERTOGHE, L., BORLÉE-GRIMÉE, I., HEYNE, D., DE MAEYER-CLEEMPOEL, S., REGINSTER-HANEUSE, G., DACHY, A., LECHAT, M. F. — Meningococcal disease in Belgium. I. Risk of secondary cases among household contacts and evaluation of prophylaxis. *Acta paediat. belg.*, 1978, **31**, 73-78.
111. REPORT OF THE COMMITTEE OF INFECTIOUS DISEASES. — *Meningococcal infections*, 19th Ed. American Academy of Pediatrics, Evanston, Ill., 1982.
112. REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. — Revision of recommendation for use of rifampin prophylaxis of contacts of patients with haemophilus influenzae infection. *Pediatrics*, 1984, **74**, 301-302.
113. PELTOLA, H., KÄYHTY, H., VIRTANEN, M., MÄKELÄ, P. H. — Prevention of hemophilus influenzae type B. Bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *New Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 1561-1566.
114. DE WALS, P., HERTOGHE, L., DE MAYER, S., GILQUIN, C., MINNE, A., THIERS, G., VERLINDEN, M., LECHAT, M. F. — Validity of the recording of meningococcal disease according to various sources of information. *J. Infect.*, 1984, **9**, 185-189.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur F. Geubelle, Service de Pédiatrie, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.

