

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Méningites bactériennes infantiles physiopathologie, traitements et séquelles

CONSTANT, Lise

*Award date:*  
2024

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Méningites bactériennes infantiles : physiopathologie, traitements et séquelles.

Comment traiter les nouveau-nés et jeunes enfants atteints de méningite bactérienne en limitant les séquelles futures ?

Auteur : Constant Lise  
Promoteur(s): Tré-Hardy Marie  
Année académique 2023-2024  
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques  
à finalité spécialisée



**ATTESTATION DE NON-PLAGIAT**

Je soussigné(e)

..... *Constant Lise* .....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

*Hémogramme bactériennes... en font titer... plus de pathologie... traitements et séquences*

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à *AKBEL* ....., le *04*...*1*...*07*...*20*...*21*...

Signature de l'Etudiant,





## *Remerciements*

Je tiens à exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce mémoire

Tout d'abord, merci à *Madame Marie Tré-Hardy*, ma promotrice, pour son aide et ses précieux conseils à la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir accompagné tout au long de la rédaction.

Merci à mes *professeurs et assistants* de l'Université de Namur pour la qualité de leurs enseignements et pour m'avoir fourni les outils nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie chaleureusement *ma famille et amis*, pour leur soutien moral, leurs encouragements et pour les nombreux moments de partage qui ont rendu ce parcours plus agréable.

## Table des matières

<b>1. Liste des abréviations .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>3. La pathologie .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Qu'est-ce qu'une méningite ? .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Choix de la population cible.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3. Les symptômes .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Les pathogènes mis en cause .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. Les pathogènes responsables chez les nouveau-nés .....</b>	<b>13</b>
4.1.1. Méningites à <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	14
4.1.2. Méningites à <i>Escherichia coli</i> .....	15
4.1.3. Méningites à <i>Listeria monocytogenes</i> .....	16
<b>4.2. Les pathogènes responsables chez les nourrissons et les jeunes enfants.....</b>	<b>17</b>
4.2.1. Méningites à <i>Neisseria meningitidis</i> .....	17
4.2.2. Méningites à <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	19
4.2.3. Méningites à <i>Haemophilus influenzae</i> .....	19
<b>5. La place de la vaccination .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Prise en charge de la maladie .....</b>	<b>22</b>
<b>6.1. Diagnostic et arbre décisionnel.....</b>	<b>22</b>
6.1.1. Focus sur le liquide céphalorachidien (LCR).....	23
6.1.2. Arbre décisionnel.....	25
<b>6.2. Les traitements.....</b>	<b>26</b>
6.2.1. Les pénicillines et les céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération .....	27
6.2.2. La vancomycine.....	29
6.2.3. La gentamicine .....	29
6.2.4. L'antibiothérapie en fonction des pathogènes .....	31
6.2.5. Les corticostéroïdes .....	32
<b>7. Séquelles et suivi de l'enfant.....</b>	<b>33</b>
<b>7.1. Les convulsions et l'épilepsie .....</b>	<b>35</b>
<b>7.2. La perte auditive .....</b>	<b>38</b>
<b>7.3. Séquelles dues aux traitements .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Conclusion .....</b>	<b>42</b>
<b>9. Annexes.....</b>	<b>44</b>
<b>10. Bibliographie .....</b>	<b>50</b>
<b>11. Iconographie.....</b>	<b>56</b>
<b>12. Méthodologie .....</b>	<b>57</b>

## 1. Liste des abréviations

BHE : Barrière hématoencéphalique

CBIP: centre belge d'informations pharmacothérapeutiques

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CMI : Concentration minimale inhibitrice

*E. coli* : *Escherichia coli*

Hib : *Haemophilus influenzae* de type b

IgA1 : Immunoglobuline A1

IgA2 : Immunoglobuline A2

IL-1 $\beta$  : Interleukine 1 bêta

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalorachidien

NAG : acide N-acétylglucosamine

NAM : acide N-acétylmuramique

NTHi: Non-typable *H.influenzae*

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCV13 : Vaccin polysaccharidique conjugué contre 13 types de pneumocoques

PCV15 : Vaccin polysaccharidique conjugué contre 15 types de pneumocoques

PCV20 : Vaccin polysaccharidique conjugué contre 20 types de pneumocoques

PPV23 : Vaccin polysaccharidique non-conjugué contre 23 types de pneumocoques

RCP : résumé des caractéristique du produit

RMS : Red Man Syndrome

ROS : Reactive oxygen species

SGB : Streptocoque du groupe B

SNC : Système nerveux central

TLR4 : Toll-Like recepteur 4

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## 2. Introduction

Les pathologies infectieuses font partie intégrante du paysage médical depuis de nombreuses années. Dans une optique de santé publique mondiale, les recherches médicales ont tenté, et parfois réussi, à éradiquer les causes de celles-ci. Récemment, la pandémie de Covid-19 en est un bon exemple, tout comme la vaccination contre la poliomyélite qui a donné lieu à la suppression du germe dans nos régions/pays. Les campagnes de sensibilisation contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA) ont également permis de diminuer les cas recensés (Sidaction, 2024). Les méningites font partie intégrante de ces pathologies infectieuses qu'il est important de diagnostiquer et de traiter rapidement. Le plus haut taux de cas de méningites se situe en Afrique subsaharienne qui porte alors le nom de ceinture africaine de la méningite. Certaines régions du globe n'ont pas atteint le niveau d'organisation politico-social suffisant pour procéder à ces recensements et traitements, comme c'est le cas de la méningite.

La méningite est une infection des trois membranes qui recouvrent le système nerveux central (SNC) à savoir : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. C'est ce qui la différencie de l'encéphalite qui est une infection du cerveau lui-même. Les causes sont diverses : infection bactérienne, infection virale, infection fongique et, dans une moindre mesure, la méningite peut également être causée par un acte chirurgical ou se produire chez un patient immunodéprimé. Les patients présentant une maladie chronique sont plus à risque de développer une méningite. Les âges extrêmes de la vie, une couverture vaccinale incomplète ainsi qu'un voyage dans une zone endémique exposent également à un risque plus élevé de développer la maladie (Greenlee, 2022).

Le travail de recherche de ce mémoire se concentre principalement sur les méningites bactériennes qui infectent les nouveau-nés et les jeunes enfants. Les méningites causées par des bactéries sont les plus fulminantes et sont celles pour lesquelles un traitement doit être rapidement instauré afin d'éviter davantage de séquelles chez le patient (Center of Disease Control Meningitis, 2014). Les pathogènes les plus rencontrés dans ce type d'infection sont : *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus agalactiae*. Ils seront tous abordés dans la suite de ce travail (Greenlee, 2022). L'antibiothérapie administrée pour contrer l'effet de ces pathogènes sera développée ainsi que les séquelles engendrées par ceux-ci.

Dans nos pays occidentaux, la vaccination proposée a déjà permis de diminuer le nombre de cas recensés, mais malgré cela, il persiste un taux résiduel de personnes infectées chaque année. Actuellement, les vaccins contre le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont disponibles sur le marché (CBIP | *Vaccins*, s. d.)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis sur pied un projet intitulé : « *Vaincre la méningite à l'horizon 2030* ». Il présente trois objectifs principaux qui visent à éradiquer la méningite d'ici 2030 : « *éliminer les épidémies de méningites bactériennes, réduire le nombre de cas imputables à la méningite bactérienne à prévention vaccinale de 50 % et le nombre de décès de 70 % ; réduire le handicap et améliorer la qualité de vie à la suite d'une méningite, toutes causes confondues* » (OMS, 2023).

## 3. La pathologie

### 3.1. Qu'est-ce qu'une méningite ?

Le système nerveux central, composé de la moelle épinière et de l'encéphale, est recouvert de membranes appelées méninges. Elles assurent une protection du système nerveux contre les chocs, jouent un rôle dans sa nutrition et interviennent dans l'immunité du cerveau (Drake et al., 2006).

Les méninges sont au nombre de trois : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Les définitions suivantes sont tirées de l'ouvrage *Gray's : anatomie pour les étudiants*.

- « La **dure-mère** est une enveloppe épaisse et résistante ». Elle est composée de 2 couches :
  - « La couche périostée (couche externe) qui est fermement attachée au crâne et forme le périoste de la cavité crânienne. ». Elle se sépare de la couche méningée au niveau du foramen magnum pour rester en contact avec la face externe du crâne et les autres orifices de la base du crâne » (Drake et al., 2006).
  - « La couche méningée (couche interne) qui est en contact étroit avec l'arachnoïde et en continuité avec la dure-mère spinale par le foramen magnum. » (Drake et al., 2006).
- **L'arachnoïde** est une fine membrane qui n'est pas vascularisée. Elle se situe au niveau caudal de la dure-mère mais ne lui adhère pas. L'arachnoïde présente des fins processus ou trabécules qui traversent l'espace sous-arachnoïdien afin de venir rencontrer la pie-mère. L'arachnoïde est séparé de la dure-mère par l'espace sous-dural et de la pie-mère par l'espace sous-arachnoïdien. Ce dernier enveloppe le cerveau, la moelle spinale et dans certaines zones, se propage dans le sinus sagittal supérieur par des protrusions appelées granulations arachnoïdiennes. L'espace sous-arachnoïdien contient des vaisseaux sanguins et le liquide céphalo-rachidien (LCR), des structures qui auront toute leur importance dans la physiopathologie de la méningite.
- **La pie-mère** est une fine membrane tapissant la surface du cerveau. « Elle suit les contours du cerveau, pénétrant dans les sillons et les fissures de sa surface, et est étroitement appliquée autour des racines des nerfs crâniens à leurs origines » (Drake et al., 2006).

La pie-mère et l'arachnoïde sont regroupées sous le terme de leptoméninges

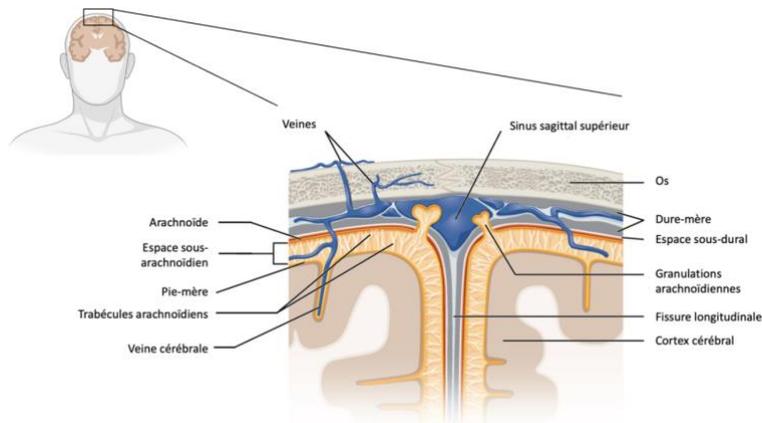


Figure 1: Organisation anatomique des méninges (Haddad, s. d.).

Une méningite évoque donc une inflammation des leptoméninges par un organisme étranger. Il existe trois types de méningite : les méningites bactériennes, virales et fongiques. Ce sont principalement les méningites causées par des bactéries qui constitueront le sujet de ce mémoire, car ce sont les plus fulminantes, les plus alarmantes (méningite, s. d.).

Les méningites causées par une maladie auto-immune ou un cancer, regroupées sous le nom de méningites non-infectieuses ne seront pas abordées dans le cadre de ce travail.

Les patients qui développent des méningites bactériennes présentent, au départ, une infection « périphérique ». Il est possible de remarquer que la personne développe une rhinopharyngite, une bronchite ou une otite, par exemple. Les agents pathogènes sont des micro-organismes, acquis dès la naissance ou rencontrés dans l'environnement extérieur, qui colonisent la peau et les muqueuses (nasopharynx, conjonctives, oropharynx, etc.). Ils possèdent des structures particulières (polysaccharides, pili) qui les aident à s'attacher aux muqueuses. D'autre part, certains micro-organismes profitent de la voie d'entrée apportée par des « *procédures qui contournent les mécanismes de défense de la voie cutanée (cathétérisme ombilical, ponction veineuse, prélèvement du cuir chevelu du foetus)* » (Polin et Harris, 2001).

En fonction de la virulence de la bactérie et de la faiblesse potentielle du patient atteint (fièvre, système immunitaire affaibli, etc), la bactérie peut franchir les barrières vasculaires et inonder le système sanguin. Les immunoglobulines A1 et A2 (IgA1 et IgA2), contenues dans les sécrétions, tentent de combattre les bactéries à l'intérieur des muqueuses et limitent ainsi les infections. Les taux d'IgA diffèrent en fonctions des sites infectés (Guenec et al., 2019).

Lorsque les agents pathogènes ont réussi à contrer l'activité immunologique des IgA, ils se retrouvent dans le compartiment sanguin. Leur entrée va activer la voie alternative du

complément et provoquer un dépôt de C3b à la surface de l'agent pathogène. Ce dépôt stimule la phagocytose et l'élimination du micro-organisme de la circulation sanguine.

Il est important de noter que certaines bactéries, notamment *Escherichia coli* (*E. coli*) et le streptocoque du groupe B (SGB), possèdent à leur surface des quantités importantes d'acide sialique qui réduit l'activation du complément (Guenec et al., 2019). La présence de polysaccharides de surface sur les bactéries perturbe également la phagocytose par les phagocytes.

Si la bactérie a réussi à passer outre les différentes signalisations et défenses immunitaires, la septicémie est engagée.

Le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) permettra aux pathogènes d'atteindre les méninges et, plus particulièrement, l'espace sous-arachnoïdien. La BHE est une barrière qui protège les vaisseaux sanguins encéphaliques et le système nerveux central (SNC) de l'invasion de micro-organismes susceptibles de causer des dommages au cerveau/SNC. Polin et Harris indiquent que « *Les principaux sites anatomiques de la BHE sont l'endothélium microvasculaire cérébral de la membrane arachnoïde et l'épithélium des plexus choroïdes* » (Polin et Harris, 2001). La particularité de cette barrière repose sur l'attachement des cellules endothéliales entre elles grâce à des jonctions serrées composées de 6 à 8 brins parallèles avec des anastomoses complexes. Une représentation de cette barrière est présentée ci-dessous (Polin et Harris, 2001).

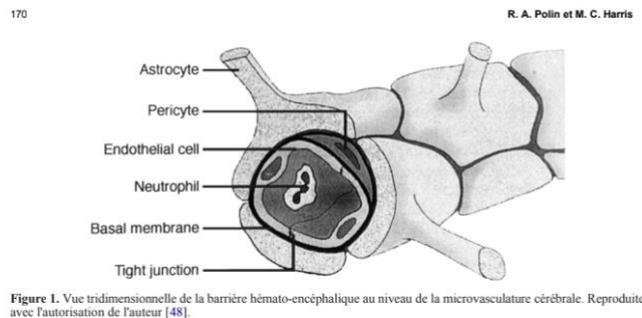


Figure 1. Vue tridimensionnelle de la barrière hémato-encéphalique au niveau de la microvasculature cérébrale. Reproduite avec l'autorisation de l'auteur [48].

Figure 2: Vue tridimensionnelle de la barrière hémato-encéphalique au niveau de la microvasculature cérébrale

(Polin et Harris, 2001).

Les pathogènes s'attachent aux cellules endothéliales grâce à des récepteurs présents sur la BHE et traversent celle-ci suivant 3 étapes :

- 1) Perturbations des jonctions serrées
- 2) Mouvement actif ou passif à travers la cellule endothéliale
- 3) Transport par des leucocytes pénétrant dans le système nerveux.

Le franchissement de la BHE permet aux bactéries d'atteindre le liquide céphalorachidien, qui est exempt de substances immunitaires. Les bactéries peuvent donc se répliquer sans aucune contrainte (Polin et Harris, 2001 ; Guennec et al., 2019).

Au vu de la proximité de cette infection avec des organes « décisionnels » comme le nerf optique, le nerf auditif, les nerfs sensitifs ; il est aisé de comprendre pourquoi il est important de détecter cette pathologie très tôt.

### **3.2. Choix de la population cible**

Le mémoire se concentrera sur la pathologie des méningites bactériennes chez les nourrissons et les jeunes enfants (de 0 à 3 ans). Ce choix fut motivé par le fait que ces très jeunes enfants sont fréquemment touchés par la maladie ; il est donc essentiel de les traiter rapidement.

Les enfants qui passent la journée en collectivité (à l'école, à la crèche, etc.) sont exposés à un grand nombre de pathogènes qui peuvent se transmettre d'un individu à un autre par les sécrétions. Par sécrétions, nous entendons la salive ou les déjections nasales. Au vu de leur « innocence caractéristique » concernant l'hygiène, les enfants ne se rendent pas compte du milieu non aseptique dans lequel ils vivent et sont la proie d'infections qu'ils peuvent ensuite ramener au sein du foyer familial.

Chez les nouveau-nés et nourrissons, l'infection peut se faire lors de l'accouchement par voie basse. Les parties génitales internes de la mère peuvent être infectées par des bactéries qui se transmettront à l'enfant lors de son passage.

De plus, les nourrissons et jeunes enfants présentent des symptômes spécifiques que l'on ne détecte pas chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Notons également que les nouveau-nés et jeunes enfants sont dans l'incapacité de parler et ne peuvent donc pas exprimer verbalement leurs symptômes, ce qui rend la détection plus complexe. Ce mémoire mettra en lumière les symptômes caractéristiques observés chez les jeunes enfants afin que les professionnels de santé puissent les reconnaître et diriger le patient vers un centre hospitalier dans les plus brefs délais.

### 3.3. Les symptômes

Les symptômes de la méningite bactérienne diffèrent en fonction de l'âge du petit patient.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, la méningite se traduit par un état fébrile accompagné de symptômes respiratoires et/ou gastro-intestinaux, de fièvre et de convulsions. Weinberg indique que « 33 à 50 % des nouveau-nés ont un gonflement de la fontanelle antérieure » (Weinberg, 2024).

La raideur de nuque n'apparaît pas toujours chez cette tranche d'âge de patient mais son absence ne doit pas être utilisée comme critère d'exclusion de la méningite.

Chez les nouveau-nés, les symptômes spécifiques incluent également : la léthargie, l'irritabilité et l'agitation inhabituelle, la fièvre ou l'hypothermie, les vomissements, les convulsions et les éruptions cutanées.

Les nouveau-nés ne supportent plus les caresses des parents, car cela titille les méninges enflammées (Weinberg, 2024).

Chez les enfants de plus de 12 mois, les symptômes se caractérisent par de la fièvre, des céphalées, des confusions et une nuque raide (Weinberg, 2022).

## 4. Les pathogènes mis en cause

### 4.1. Les pathogènes responsables chez les nouveau-nés

Les méningites qui se déclarent chez les nouveau-nés présentent deux sources d'infection :

- **Les infections précoces néonatales** qui se manifestent durant les 24 premières heures de la vie. C'est le passage du pathogène de la mère infectée au fœtus qui est responsable de l'infection dans ce cas-ci. Les lactobacilles naturellement présents dans le système génital féminin convertissent le glycogène, produit par les cellules muqueuses, en acide lactique, créant ainsi un environnement acide défavorable à la nidation des bactéries pathogènes (« Microbiote vaginal : agir sur son équilibre », 2021). La colonisation des bactéries se réalise lorsque cet équilibre est rompu. La patiente peut effectuer des tests de pH vaginal au domicile, réaliser des prises de sang ou bien des frottis vaginaux chez son gynécologue. Les facteurs de risques incluent : la colonisation du tractus génital de la femme enceinte (inhalation et ingestion des sécrétions par le bébé lors de l'accouchement par voie basse), bactériurie détectée durant la grossesse, rupture prolongée des membranes (pertes des eaux), travail prolongé, et la prématurité

(Letouzey et al., 2022). La colonisation vaginale par la bactérie peut être détectée pendant le travail de l'accouchement et une antibiothérapie prophylactique peut être dispensée à la patiente pour limiter la potentielle infection fœtale. Le symptôme typique est une pneumonie d'inhalation chez l'enfant. Les autres symptômes ne sont pas simples à déceler. Dans une moindre mesure, une méningite, une infection des os, des tissus mous et des articulations peuvent également survenir. La contamination de l'enfant peut être vérifiée par une prise de sang après la naissance.

- **Les infections tardives néonatales** se manifestent entre la première semaine de vie et le troisième mois. Les causes de l'infection ne sont pas concrètement connues, mais il s'agirait d'une transmission « horizontale » du pathogène par la mère ou par d'autres membres de la famille. Par exemple, la transmission peut se faire via le lait maternel chez les mamans atteintes de mammite (Letouzey et al., 2022).

#### 4.1.1. Méningites à *Streptococcus agalactiae*

Le *Streptococcus agalactiae* fait partie de la famille des streptocoques et est également appelé streptocoque du groupe B (SGB) (Tré-Hardy, 2023).

Les infections néonatales à SGB sont les plus fréquentes étant donné qu'environ 5 à 40 % des femmes portent ce pathogène de manière vaginale ou rectale. La colonisation se réalise entre la 35<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> semaine de grossesse (Raabe et Shane, 2019). Une antibiothérapie prophylactique est instaurée chez la future mère porteuse de la bactérie, chez une femme enceinte présentant une bactériémie, ou ayant déjà eu un nouveau-né colonisé au terme d'une grossesse précédente. L'antibiothérapie est démarrée durant le travail si le frottis vaginal est positif ; s'il y a présence de rupture des membranes et un frottis vaginal positif ; si la rupture des membranes a eu lieu il y a plus de 12 heures et que la patiente n'est pas rentrée en travail ; ou en cas de rupture prématurée des membranes avant la 37<sup>e</sup> semaine (Arnaud et al., 2009).

Surnommée "la fièvre du peripartum", cette infection porte bien son nom.

Un tiers des nouveau-nés infectés développeront une méningite (Longo et al., 2013).

Le tableau clinique chez les bébés âgés de 1 semaine à 3 mois comprend fièvre, léthargie, irritabilité, difficultés pour s'alimenter, convulsions et hypotensions.

Les symptômes typiques sont d'une part une pneumonie et, d'autre part, une bactériémie.

La méningite néonatale à SGB provoque des séquelles neurologiques importantes, explicables par le mécanisme d'infection de la bactérie.

68 % des méningites néonatales serait dues au type III du SGB (Hsu, 2023).

La présence des gènes bactériens HvgA, Srr1/Srr2 et des pili permet une forte pénétration de la BHE. Une récente étude a identifié les gènes BspC et PezT (Hsu, 2023). Le gène BspC permet une interaction avec la vimentine (protéine présente au niveau des filaments intermédiaires, pouvant interagir avec les microtubules dans les cellules mésenchymateuses et les cellules épithéliales) (Delage, s. d.) de l'hôte afin de favoriser l'adhésion à l'épithélium cérébral et de provoquer une inflammation. Cette particularité génétique du pathogène permet un meilleur passage de la BHE et un plus grand risque d'induire une méningite (Hsu, 2023).

Le gène PezT, quant à lui, active la libération de toxines spécifiques afin d'attaquer les cellules endogènes et les micro-organismes concurrents. Les toxines désintègrent la paroi cellulaire, ce qui permet un meilleur passage de la BHE (Hsu, 2023).

#### 4.1.2. Méningites à *Escherichia coli*

Les pathogènes *Escherichia coli* (*E. coli*) font partie des entérobactéries, des bacilles à Gram négatifs. Ils représentent les micro-organismes les plus couramment identifiés en infectiologie humaine.

Comme le SGB, *E. coli* produit une infection soit à début précoce soit à début tardif. La colonisation du nouveau-né par l'agent pathogène se fait ici par l'intermédiaire du tractus digestif et/ou urinaire. Le fœtus peut également se contaminer in utero en raison d'une bactériémie maternelle, causée par une pyélonéphrite par exemple (Liu et al., 2021 ; Admin, s. d.).

Le sérotype K1 d'*E. coli* est le plus virulent en néonatalogie et est détecté dans 80% des cas (Sarff et al., 1975).

Dans une étude (Sarff et al., 1975), 44 % des mamans étaient infectées par *E. coli* K1 et 36 % des enfants nés de ces mères étaient infectés également. Le sexe du nouveau-né n'influence pas le portage.

Les femmes enceintes ou non, âgées entre 16 à 31 ans, sont les plus à risque d'être porteuses (Sarff et al., 1975). Une étude réalisée en France entre 2001 et 2007 a recensé les cas de méningites néonatales en fonction des pathogènes (Gaschignard et al., 2011). Parmi les 2951 cas de méningites bactériennes recensés, 444 cas étaient survenus chez des nouveau-nés de moins de 28 jours. Les principaux pathogènes recensés étaient SGB, rencontré dans 59 % des cas, et *E. coli*, 28 % des cas. 88 % des cas de méningites causées par *E. coli* étaient dus au sérotype K1. L'étude stipule que les méningites à début tardif sont plus fréquentes que les méningites à début précoce. *E. coli* entraîne majoritairement des méningites à début tardif (33

% de méningites à début tardif contre 18 % à début précoce), contrairement au SGB qui provoque plus de méningite à début précoce (50 % vs 77 %). *Neisseria meningitidis* représentaient 3 % des cas de méningites rencontrés, *Streptococcus pneumoniae* 2 % et *Listeria monocytogenes* 1,5 % (Gaschignard et al., 2011).

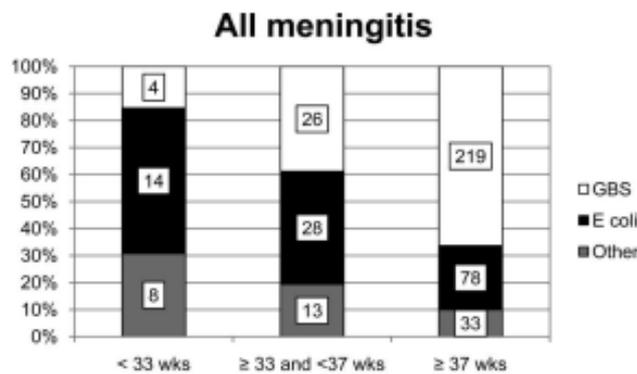


Figure 3: Recensement des cas de méningites néonatales entre 2001 et 2007 en France (Gaschignard et al., 2011).

*E. coli* active des molécules de signalisation propre à l'infection des tissus méningés. Les protéines OmpA et Ibe engendrent l'activation de différents médiateurs en aval (Kim, 2013).

#### 4.1.3. Méningites à *Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes* est un bacille Gram positif non sporulé. Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire qui contamine fréquemment les aliments, tels que les produits laitiers, les légumes et la viande. Psychrophile, elle se développe même aux températures les plus basses (réfrigérateur).

Les infections à *Listeria monocytogenes* se déclenchent le plus au printemps, en été et se manifestent par des troubles gastro-intestinaux (Tré-Hardy, 2023).

Les femmes enceintes doivent avoir une hygiène stricte concernant l'ingestion des aliments afin de ne pas se contaminer et surtout de ne pas contaminer le fœtus. En effet, *Listeria monocytogenes* peut traverser la barrière placentaire et provoquer une chorioamniotite, qui infectera le fœtus. On parlera alors de septicémie à début précoce (Schlech, 2019). De plus, au cours de la grossesse, la motilité gastro-intestinale diminue et la réponse immunitaire à médiation cellulaire est altérée, ce qui expose la future maman à une plus grande possibilité d'infection et notamment d'infection généralisée qui affectera le futur enfant. Les lésions intestinales maternelles sont également une porte d'entrée supplémentaire aux infections invasives à *Listeria monocytogenes* (Schlech, 2019). « 70 à 90 % des foetus de femmes infectées peuvent être infectés » ajoute Longo et al (Longo et al., 2013).

Les nouveau-nés peuvent également s'infecter lors du séjour à la maternité.

Le pronostic favorable des nouveau-nés présentant une infection précoce à *Listeria monocytogenes* est moindre par rapport aux nouveau-nés présentant une infection tardive.

La listériose se présente comme une maladie fébrile aiguë accompagnée de myalgies, arthralgies, douleurs et maux de tête (Okike et al., 2013).

## 4.2. Les pathogènes responsables chez les nourrissons et les jeunes enfants

### 4.2.1. Méningites à *Neisseria meningitidis*

Ce pathogène est un cocci Gram négatif disposé en diplocoques et ayant un aspect de grain de café au microscope (Tré-Hardy, 2023). Il existe 12 sérotypes différents de *Neisseria meningitidis* classifiés selon le portage de tel ou tel polysaccharide. Ce sont les sérotypes A, B, C, W et Y qui déclenchent le plus fréquemment des infections à méningocoques (Nguyen et Ashong, 2024b). Le sérotype B est le plus prédominant en Europe et en Belgique, suivi par le sérotype Y. Le rapport de surveillance édité par Sciensano indique que, pour l'année 2022, 43 cas d'infections invasives à méningocoques ont été confirmés ; « Soit 0,37 cas confirmé/100 000 habitants » (Jacquinet, s. d.). Ces chiffres restent tout de même très faibles par rapport à ceux recensés au début des années 2000.

« Les catégories d'âge les plus fréquemment touchées en 2022 étaient celles des enfants de 0 à 4 ans (1,2 cas/100 000) et plus particulièrement les enfants de moins d'1 an (2,5 cas/100 000) » indique Sciensano (Jacquinet, s. d.).

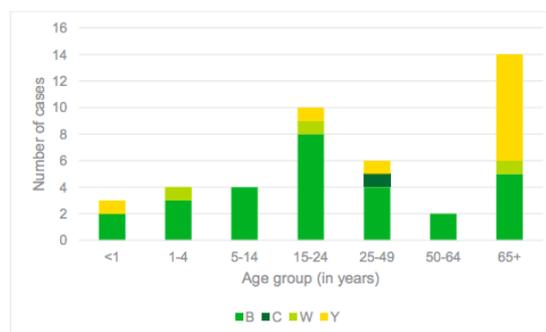


Figure 4 : Nombre de cas confirmés d'infections invasives à méningocoques par catégorie d'âge et par sérotype, 2022, Belgique (Jacquinet, s. d.).

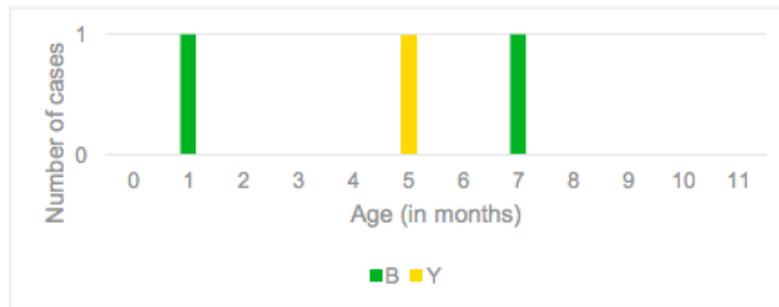


Figure 5 : Nombre de cas confirmés d'infections invasives à méningocoques chez les enfants de moins d'1 an avec distinction des sérogroupes, 2022, Belgique. (Jacquinet, s. d.).

La colonisation se situe au niveau du nasopharynx par l'inhalation de particules contenant la bactérie. La transmission bactérienne se réalise par contact proche entre individus et de manière horizontale (famille, école, crèche, etc.). La période d'incubation dure environ 14 jours. Le début de l'infection est asymptomatique avant de laisser place à des symptômes plus évocateurs comme de la fièvre, des maux de tête, des nausées et vomissements. La signature de l'infection par *Neisseria meningitidis* est une affection cutanée (purpura, ecchymoses, urticaire) et parfois une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Bosis et al., 2015).

Les formes bactériennes sont souvent encapsulées car cela leur permet une meilleure protection contre les attaques du système immunitaire (anticorps, complément, phagocytose, etc.).

L'absence d'un système immunitaire (très) réactif permet à la bactérie de traverser les membranes protectrices et de se multiplier dans le compartiment sanguin. Rouphael et Stephens indiquent que « pendant la phase de croissance, les méningocoques présentent des bourgeonnements de leur membrane externe contenant des protéines de la membrane externe et de l'endotoxine (LPS). L'endotoxine se lie au CD14 cellulaire en collaboration avec TLR4, ce qui amorce une cascade inflammatoire avec libération de divers médiateurs à concentrations élevées. » (Rouphael et Stephens, 2011). La lésion endothéliale, provoquée par l'inflammation, engage une perméabilité vasculaire accrue avec pour conséquence une protéinurie, une hypovolémie, un oedème tissulaire et/ou pulmonaire (Rouphael et Stephens, 2011).

La ponction lombaire est d'ailleurs parfois contre-indiquée en raison de l'hypovolémie. La position du patient requise pour l'acte n'est pas optimale pour la circulation sanguine.

Le tabac, le surpoids et les infections virales sont des facteurs de risque de la maladie méningococcémique (Bosis et al., 2015).

L'hypovolémie et l'hypertension intracrânienne peuvent provoquer le décès des patients atteints ; ceux-ci présentant une situation neurologique critique nécessitent alors une assistance respiratoire et liquidienne (Longo et al., 2013).

#### 4.2.2. Méningites à *Streptococcus pneumoniae*

Plus communément appelé pneumocoque, ce pathogène Gram positif disposés en chaînettes au microscope est responsable de nombreuses pneumonies contractées en dehors de l'hôpital et d'otites moyennes aiguës. Le recensement d'infections à pneumocoque montre un pic pendant les mois d'hiver et au début du printemps (Tré-Hardy, 2023). C'est la colonisation du nasopharynx qui constitue la première étape de l'infection ; celle-ci se déclenche uniquement chez les personnes possédant des facteurs de risque comme un âge assez jeune (< 2 ans) ou avancé (> 65 ans), une souche virulente de *S. pneumoniae*, une consommation excessive d'alcool ou de tabac (Weiser et al., 2018).

Comme évoqué pour les pathogènes précédents, *S. pneumoniae* possède également une capsule qui lui confère une défense contre le système immunitaire. Certaines protéines comme les protéases IgA1, la pneumolysine, la protéine A de surface et l'autolysine jouent un rôle important dans la virulence du pathogène. Les pili présents sur la capsule du pneumocoque lui apportent également une meilleure adhésion. 90 sérotypes différents de pneumocoque ont été classés en fonction de la capsule polysaccharidique qu'ils présentent. Les infections les plus importantes sont provoquées par les sérotypes 3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F (Bush et Vazquez-Pertejo, 2023).

Le nombre d'infection a (considérablement) diminué après l'introduction de la vaccination (Dion et Ashurst, 2023). La vaccination contre les pneumocoques a débuté en 2007 avec l'introduction du vaccin PCV7 (contenant 7 sérotypes de pneumocoques), suivi du vaccin PCV13 en 2011. Une diminution des cas a été observée entre 2011 et 2015 au sein de la population pédiatrique (voir annexe 1). Dès 2016, la vaccination par le PCV13 est remplacée par le PCV10 ce qui entraînera une ré-augmentation des cas. Le PCV13 sera réintroduit dès 2019 (Braeye, s. d.).

#### 4.2.3. Méningites à *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* est un coccobacille Gram négatif responsable d'infections des voies respiratoires basses. Ce pathogène infecte uniquement les humains via la transmission de gouttelettes infectées ou via un contact direct avec des sécrétions contaminées (Longo et al., 2013).

*H. influenzae* est classé en deux groupes : les sérotypes présentant une capsule et ceux n'en présentant pas.

Le premier groupe est constitué de six sérotypes différents (a, b, c, d, e et f) classifiés selon la capsule polysaccharidique qu'ils présentent. *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est le plus virulent de tous et est responsable de 95 % des maladies invasives chez les enfants (Khattak et Anjum, 2023).

L'introduction du vaccin conjugué anti-Hib dans les années 1990 en Europe a diminué de plus de la moitié le nombre d'infections à Hib. Par exemple, en Allemagne, la vaccination a fait chuter le nombre de cas de 23 pour 100 000 habitants à 6 pour 100 000 habitants (Zielen et al., 1992). Ce vaccin confère une protection contre les souches d'Hib capsulées uniquement ; par conséquent, les pathogènes *Haemophilus influenzae* non encapsulés (non-typable *H. influenzae* ; NTHi), n'étant pas directement touchés par cette vaccination, infectent plus la population actuelle. Les cas recensés ces 20 dernières années concernent davantage les NTHi. Ces derniers ont une signature infectieuse par invasion des muqueuses, occasionnant le plus fréquemment une otite moyenne ou une pneumonie (communautaire) (Longo et al., 2013).

« *L'homme est le seul hôte naturel de cette bactérie et certaines souches de NTHi sont considérées comme faisant partie de la flore normale des voies respiratoires supérieures et inférieures, des conjonctives et du tractus génital* », indiquent Khattak et Anjum (Khattak et Anjum, 2023).

Qu'ils soient encapsulés ou non, *H. influenzae* possède plusieurs facteurs de virulence :

- 1) Présence d'une capsule polysaccharidique qui protège des leucocytes et de la phagocytose.
- 2) Formation d'un biofilm. Pour les pathogènes encapsulés, les pili aident à l'adhésion de la bactérie à la membrane. Les formes NTHi, même si elles sont dépourvues de capsules, sont capables de créer des biofilms. La présence de l'adhésine Hia leur permet de s'accrocher aux muqueuses et de coloniser ainsi le nasopharynx de l'hôte. L'adhésine Hif est analogue chez les bactéries encapsulées. Les sérotypes NTHi présentent également des protéines d'adhésion aux muqueuses : HMW1 et HMW2 qui sont des glycoprotéines présentes à la surface du pathogène (Wen et al., 2020).
- 3) La production de protéases IgA capables de cliver la chaîne lourde de l'IgA1 et ainsi de détruire la protection des muqueuses humaines. Les sérotypes a, b, d, et f sécrètent principalement des protéases de type 1 alors que les sérotypes c et e sécrètent

uniquement des protéase de type 2. Les sérotypes non-encapsulés peuvent sécréter les trois types de protéases.

- 4) Présence d'un facteur de survie des macrophages (msf). Les pathogènes qui ne présentent pas ce facteur encodé par le gène SlrV sont plus rapidement phagocytés et tués par les macrophages (Wen et al., 2020).

En cas d'infection aiguë, l'épanchement sous-dural est la complication la plus fréquente. Si elle est suspectée, le nourrisson convulsera, présentera une hémiplégie ou une obnubilation persistante même après 2 à 3 jours d'antibiothérapie appropriée (Longo et al., 2013).

La période d'incubation est encore inconnue. Les patients les plus touchés sont les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans et les personnes de plus de 65 ans.

Le taux d'anticorps anti-capsulaires maternels acquis à la naissance baisse jusqu'à l'âge de six mois, ce qui expose le nourrisson non vacciné à une plus grande probabilité d'infection. En l'absence de vaccination, les taux d'anticorps restent faibles jusqu'à l'âge de 2 ou 3 ans (Longo et al., 2013).

Les bactéries *H. influenzae* non-encapsulés peuvent également coloniser le tractus génital de la femme enceinte et peuvent engendrer une naissance prématurée du bébé, un faible poids à la naissance, une rupture prématurée des membranes, voire une chorioamniotite. Le nouveau-né peut également s'infecter lors des premiers jours de vie (Khattak et Anjum, 2023).

## 5. La place de la vaccination

La présentation des différents vaccins concernant la prévention de la méningite bactérienne mérite une attention particulière avant celle des traitements.

La vaccination a permis de faire baisser considérablement le nombre de cas de méningite. Certains vaccins sont inclus dans le calendrier vaccinal de base de l'enfant.

Cette section présente les vaccins antibactériens disponibles en Belgique qui sont importants dans la prévention des méningites bactériennes.

- **Vaccin contre *Haemophilus influenzae*:** le Centre Belge d'Informations Pharmaco-thérapeutiques (CBIP) indique qu'il s'agit d'un "vaccin à base d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (*Hib*) conjugué à une

protéine” (CBIP | *Vaccins*, s. d.). Ce vaccin ne protège donc pas contre les formes sans capsules d’*Haemophilus influenzae*. Le polysaccharide capsulaire se retrouve dans le vaccin hexavalent (Hexyon®, Vaxelis®) dont la première dose est administrée à 8 semaines de vie. Les doses suivantes sont administrées à 12 et 16 semaines de vie.

Selon le CBIP, la vaccination des enfants âgés de 2 ans ou plus ne se justifie que chez les enfants à risque d’infection invasive. La vaccination se réalise assez tôt car les infections surviennent le plus souvent avant 18 mois.

- **Vaccin contre les méningocoques:** Il existe 3 types de vaccins contre *Neisseria meningitidis*. C’est le vaccin tétravalent contre les sérogroupes A, C, W et Y , ainsi que celui contre le séro groupe B, qui nous intéressent dans ce cas-ci. Pour le tétravalent, il s’agit d’un vaccin contenant des polysaccharides ou des oligosaccharides capsulaires, conjugués à une protéine porteuse (CBIP | *Vaccins*, s. d.). Ce vaccin tétravalent fait partie du calendrier vaccinal de base et est enregistré sous les noms commerciaux de Nimenrix® ou Menveo®. L’administration chez les jeunes enfants offre une couverture vaccinale pour 3 à 5 ans alors qu’une vaccination à l’âge de 11 ans environ offre une couverture vaccinale de 10 ans. Concernant le vaccin contre le séro groupe B (Bexsero®), celui-ci peut être administré à partir de l’âge de 2 mois (CBIP | *Vaccins*, s. d.).
- **Vaccin contre les pneumocoques:** 2 types de vaccins contre les infections à pneumocoque sont disponibles sur le marché :

a) Le vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23).

b) Des vaccins polysaccharidiques conjugués contre 13 (PCV13), 15 (PCV15), ou 20 (PCV20) types de pneumocoques.

Le calendrier vaccinal de base recommande la vaccination des enfants par le PCV13 ou le PCV15 (CBIP | *Vaccins* , s. d.).

Le calendrier vaccinal de l’enfant est disponible en annexe 2.

## 6. Prise en charge de la maladie

### 6.1. Diagnostic et arbre décisionnel

Afin de poser un diagnostic précis de méningite, il est important de recourir à certains examens spécifiques tels qu’un prélèvement bactérien, une hémoculture et une ponction lombaire. Ce dernier test est le plus décisif pour orienter le diagnostic final.

Une ponction lombaire est un acte médical, réalisé dans des conditions d'asepsie stricte, qui consiste à prélever quelques millilitres de liquide céphalorachidien (LCR). Quantité prélevée pour un adulte : 2 à 5 mL, tandis que pour un enfant, elle est de 2 mL. Trois tubes stériles seront ensuite remplis pour différentes analyses : chimie, cytologie, immunochimie, neurochimie et bactériologie (Remillieu, 2019).

La localisation préconisée pour le prélèvement est la région lombaire basse, car l'extrémité inférieure de la moelle épinière se trouve au niveau de la première vertèbre lombaire et l'extrémité de la dure-mère se trouve au niveau de la deuxième vertèbre sacrée. En ponctionnant entre ces 2 zones, nous évitons tout risque médullaire (Drake et al., 2006).

Pour faciliter la manipulation, le patient est couché sur le côté en position fœtale ou penché en avant afin d'ouvrir les espaces entre les vertèbres (les espaces entre les arcs vertébraux adjacents). Le liquide céphalorachidien (LCR) pourra être ponctionné de l'espace subarachnoïdien dans cette région.

Il existe quelques contre-indications et risques à la ponction lombaire : hypertension intracrânienne, trouble de l'hémostase, infection au point de ponction (Remillieu, 2019).

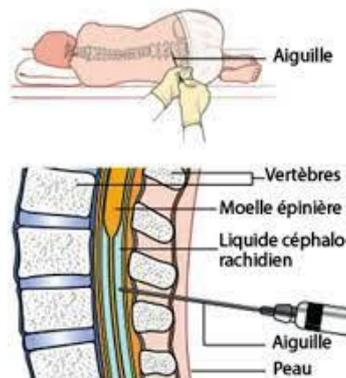


Figure 6: Site de ponction lombaire (Badi et al, 2019).

### 6.1.1. Focus sur le liquide céphalorachidien (LCR)

Le LCR est un liquide intravasculaire de  $150\text{ cm}^3$  qui circule principalement dans les ventricules cérébraux et l'espace sous-arachnoïdien. D'aspect normal, ce liquide de pH 7,2 est incolore. Lorsque son aspect est trouble, cela évoque une infection. Cependant, l'aspect normal du LCR n'est pas un critère d'exclusion d'une infection, la vigilance est de mise (Huff et al., 2023).

Sa composition ressemble à celle du plasma à quelques différences près :

- Le LCR contient 3 à 5 lymphocytes par centimètre cube.
- Absence de protéine dans le LCR.

- Concentration plus faible en potassium et glucose dans le LCR.

Selon Remillieu, il est important de noter que : « *il n'y a pas de substance contenue dans le LCR qui ne soit contenue dans le sang* » (Remillieu, 2019). Les échanges effectués entre ces deux compartiments sont sélectifs, car ils sont réalisés à travers des barrières de perméabilité variable.

Les barrières régissant ces échanges sont la barrière hémato-méningée, la barrière hématoencéphalique et la barrière méningoencéphalique. Une représentation schématique de ces barrières est disponible en annexe 3.

La production du liquide céphalorachidien se réalise principalement au niveau des plexus choroïdes, et également au niveau des capillaires de l'espace sous-arachnoïdien, spinal et péri-encéphalique. Une moindre partie est produite au niveau des vaisseaux intraparenchymateux.

En 2019, Remillieu indique que « *l'épithélium choroïde est constitué d'une couche de cellules épithéliales à bordure en brosse disposées sur une membrane basale. La jonction entre les cellules n'est pas parfaite et les capillaires sont fenestrés. Cela permet d'avoir des échanges libres entre le sang et le liquide interstitiel* » (Remillieu, 2019). La formation de LCR se produit d'abord par une étape passive de transfert de  $\text{Na}^+$  à travers la membrane basale, suivie d'une étape active qui expulse le  $\text{Na}^+$  vers le ventricule. La bordure en brosse est donc très hypertonique, ce qui attire l'eau par un effet osmotique dans le ventricule.

Les plexus choroïdes jouent également un rôle de clairance du LCR en rejetant vers le sang les anions étrangers, les acides aminés et les prostaglandines.

Une fois produit, le LCR suit un trajet particulier dans les ventricules et l'espace sous-arachnoïdien comme présenté sur la figure ci-dessous.

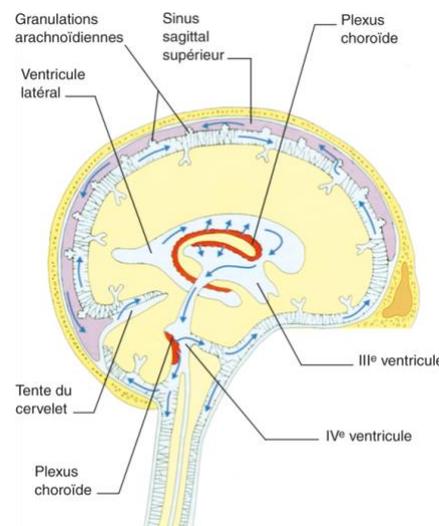


Figure 7: Le système ventriculaire cérébral et ses relations avec l'espace sous-arachnoïdien (Remillieu, 2019).

Les villosités arachnoïdiennes permettent de drainer le LCR, de réguler son volume et, par conséquent sa pression.

Les fonctions du LCR sont diverses :

- Il joue un rôle protecteur de l'encéphale en amortissant les chocs. Un coup ressenti à la tête ou bien une accélération/décélération rapide de celle-ci peuvent endommager les structures qu'elle comporte. Le LCR agit donc comme un coussin amortisseur, limitant les effets délétères.
- Le LCR a également une fonction de protecteur de l'encéphale et de « *réservoir régulateur du volume encéphalique* », comme l'indique Remillieu (2019). Comme mentionné précédemment, la membrane apicale des plexus choroïdes est très hypertonique, attirant ainsi l'eau. Afin de maintenir une pression adéquate autour du cerveau, le LCR est soit drainé par les villosités arachnoïdiennes, soit produit par les plexus choroïdes. Un volume de LCR adapté permet au cerveau de conserver sa forme et d'exercer une pression moindre sur les nerfs avoisinants.
- Son dernier rôle consiste à assurer les échanges nutritifs avec le tissu nerveux et d'éliminer les produits du catabolisme cérébral.

Le LCR est renouvelé trois fois par jour, ce qui en fait un bon indicateur du statut de l'infection à un instant donné (Huff et al., 2023 ; Remillieu, 2019).

### 6.1.2. Arbre décisionnel

Un arbre décisionnel des traitements à administrer en fonction des examens réalisés est disponible en annexe 4. Il permet d'avoir une vue d'ensemble sur les différentes options de traitement possibles.

## 6.2. Les traitements

Afin de mieux comprendre l'action des antibiotiques sur les bactéries, il est important de rappeler brièvement la composition de celles-ci.

Les bactéries sont dotées, dans le sens intracellulaire vers l'extracellulaire, d'une enveloppe, d'une membrane plasmique, d'une paroi, et, pour certaines d'une capsule et/ou de pili et de flagelles (Lambert de Rouvroit, 2022).

C'est la composition de la paroi bactérienne qui demande une attention particulière afin de mieux comprendre l'action bactéricide des antibiotiques  $\beta$ -lactames et de la vancomycine.

La paroi bactérienne est constituée de peptidoglycane, un polymère de chaînes polysidiques parallèles liées par des ponts peptidiques. Ce peptidoglycane permet à la bactérie de conserver sa taille et sa forme (Lambert de Rouvroit, 2022).

La coloration de Gram permet de distinguer deux types de bactéries en fonction de la structure de leur paroi : les bactéries Gram positives (Gram +) et les bactéries Gram négatives (Gram -).

Les deux groupes de bactéries possèdent un peptidoglycane.

Les chaînes polysidiques sont des polymères alternés d'acide N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Tous les résidus NAM sont substitués par un tétrapeptide composé de L-alanine, D-alanine, acide D-glutamique, et d'un acide di-aminé: L-lysine chez les Gram + et acide mésodiaminopimélique (DAP) chez les Gram -. Ces constituants se trouvent au niveau du carboxyle des résidus NAM (Lambert de Rouvroit, 2022).

La synthèse du peptidoglycane se réalise en trois étapes. La première s'opère dans le cytoplasme afin d'obtenir, in fine, des précurseurs conjugués à des nucléotides. La seconde étape se déroule au niveau de la membrane plasmique et aboutit à la formation d'une molécule d'undécaprényl Mur-Nac-pentapeptide (lipide I), à laquelle se rajoute une unité Glc-Nac pour former un undécaprényl-Mur-Nac(-pentapeptide)-Glc-Nac (lipide II). Le lipide II est ensuite basculé à travers la membrane plasmique à l'aide d'un transporteur. La dernière étape consiste au greffage de la nouvelle unité disaccharide-pentapeptide à une chaîne de peptidoglycane en croissance via une réaction de transglycosylation (Lambert de Rouvroit, 2022).

*« Une réaction de transpeptidation réticule finalement les différentes chaînes. La transpeptidation consiste à conjuguer le groupe CO de l'avant-dernier résidu D-Ala d'un pentapeptide "donneur" et l'amine primaire du résidu méso-DAP d'un peptide "accepteur".*

La formation de la liaison inter-peptidique s'accompagne de la libération du dernier résidu D-Ala du peptide "donneur" » (Lambert de Rouvroit, 2022).

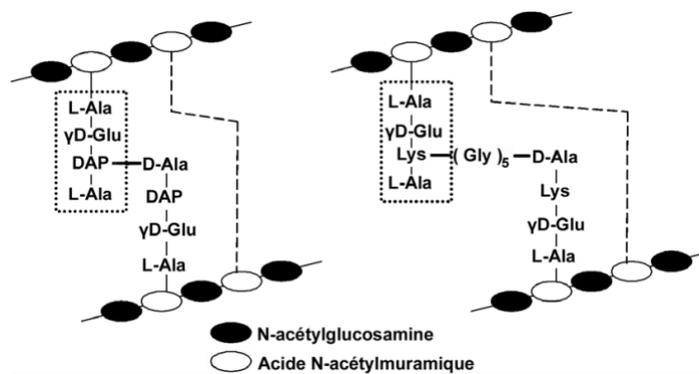


Figure 8: Structure du peptidoglycane bactérien (Anselme, 2006).

Chez les bactéries Gram -, la liaison entre les térapeptides se fait par liaison directe entre le DAP et le résidu D-Ala de l'autre chaîne (voir figure de gauche).

Chez les bactéries Gram +, la liaison se réalise en impliquant le COOH terminal du D-Ala en position 4 avec le NH<sub>2</sub> du résidu di-aminé, après avoir hydrolysé la liaison entre les résidus D-Ala en position 4 et 5. La liaison peut être composée d'une répétition de glycine (voir figure de droite) (Lambert de Rouvroit, 2022).

### 6.2.1. Les pénicillines et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération

Les pénicillines et les céphalosporines présentent le même mécanisme d'action tout en possédant une structure différente. Il est donc pertinent de les présenter dans la même rubrique (Dogné, 2021).

Un grand nombre de bactéries ont une paroi cellulaire solide, riche en peptidoglycane, qui se superpose à la membrane cellulaire. C'est cette paroi qui confère la forme aux bactéries.

La structure du peptidoglycane, composant la paroi, est celle d'un polymère de glycosaminopeptides comprenant des liaisons osidiques β(1→4) entre la N-acétylglucosamine (NAG) et l'acide N-acétylmuramique (NAM) (Lambert de Rouvroit, 2022).

Les pénicillines et les céphalosporines empêchent la synthèse de la paroi bactérienne et par ce biais-là, exercent un effet bactéricide.

L'étape finale de la synthèse du peptidoglycane repose sur l'ajout de précurseurs au peptidoglycane déjà existant via l'intermédiaire de DD-transpeptidases. Dogné indique que

« les précurseurs de peptidoglycane portent un fragment oligopeptidique terminé par un résidu *D-Ala-D-Ala C-terminal* » (Dogné, 2021). Les pénicillines et céphalosporines présentent une analogie de structure avec le résidu terminal *D-Ala-D-Ala*. Les enzymes DD-transpeptidases se lient donc aux antibiotiques bêta-lactames en pensant que c'est leur substrat de base. Les antibiotiques peuvent alors inhiber les enzymes (Dogné et al., 2022).

Les molécules appartenant à la famille des pénicillines sont composées d'un cycle  $\beta$ -lactame à 4 pièces, accolé à un cycle à 5 pièces de type thiazolidine (Dogné, 2021). C'est l'amoxicilline qui sera le plus souvent administrée dans le traitement des méningites bactériennes. Certaines pénicillines sont sensibles à l'acidité, ce qui compromet leur administration par voie orale en raison de la dégradation par les sucs gastriques.

Les bactéries peuvent produire des enzymes type appelées  $\beta$ -lactamases, qui hydrolysent les cycles  $\beta$ -lactames des pénicillines et céphalosporines. Cela induit une résistance bactérienne (Dogné, 2021).

Les céphalosporines présentent un cycle thiazine à la place d'un cycle thiazolidine.

Les céphalosporines sont classifiées en cinq générations, mais c'est principalement la 3<sup>e</sup> génération qui intervient dans le traitement de la méningite bactérienne car elle traverse la barrière hématoencéphalique (Tré-Hardy, 2023).

Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération traitent la plupart des infections causées par des bactéries Gram – et possèdent une résistance relativement large vis-à-vis des céphalosporinases ( $\beta$ -lactamases des céphalosporines). Cependant, elles ont une activité réduite sur les organismes Gram +.

Les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération disponibles en Belgique sont : céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone (Dogné et al., 2022).

La ceftriaxone est la céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération la plus utilisée pour traiter les méningites bactériennes.

Posologies :

- Nouveau-nés (de 0 à 14 jours) : 50mg/kg en une seule administration. Attention, la ceftriaxone est contre-indiquée chez les nouveau-nés prématurés ayant un âge post-menstruel inférieur à 41 semaines. L'administration se réalise sur une durée d'une heure

afin de réduire le risque d'encéphalopathie bilirubinique, car la ceftriaxone déplace la liaison entre la bilirubine et l'albumine (CBIP | *Ceftriaxone*, s. d.).

- Enfants (de 15 jours à 12 ans, < 50kg) : 80-100 mg/kg en une seule administration pendant plus ou moins 30 minutes. Dose maximale : 4g/jour.
- Patients neutropéniques fébriles dont une origine bactérienne est suspectée : 50 à 100 mg/kg/jour.

La ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que du calcium car il y a un risque de précipitation. Par conséquent, il est impératif de redoubler de vigilance chez les nouveau-nés recevant de la ceftriaxone et qui reçoivent une alimentation parentérale (CBIP | *Ceftriaxone*, s. d.).

Il est à noter que les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération sont inactives contre *Listeria monocytogenes* (Tré-Hardy, 2023).

### 6.2.2. La vancomycine

La vancomycine est un antibiotique appartenant à la famille des glycopeptides, principalement actif sur les bactéries Gram +. Son mécanisme d'action repose sur la complexation du résidu D-Ala-D-Ala, ne le rendant donc pas utilisable par les DD-transpeptidases (Dogné et al., 2022). Il en suit une dégradation de la paroi bactérienne et une mort de la cellule.

La vancomycine est un antibiotique de dernier recours lorsqu'un pathogène à traiter est résistant aux antibiotiques  $\beta$ -lactames. Excrétée dans le lait maternel et traversant la barrière placentaire, la vancomycine ne peut être utilisée chez les (futures) mamans que dans des cas particuliers avec un accord médical (Dogné, 2022 ; Dogné et al., 2022).

Posologies :

- Chez les enfants (de 1 mois à 12 ans) : 10 à 15mg/kg toutes les 6 heures en administration intraveineuse. L'administration se fait en minimum 1 heure ou bien avec un débit de maximum 10 mg/min.
- Nouveau-nés à terme et prématurés : demander un avis médical pour le calcul de la dose à administrer. (CBIP | *Vancomycine*, s. d.)
- 

### 6.2.3. La gentamicine

La gentamicine est un antibiotique bactéricide faisant partie de la classe des aminoglycosides. Cette classe est active contre les bactéries Gram négatif aérobies, les staphylocoques et

quelques mycobactéries. Son spectre antibactérien ne s'étend pas contre les micro-organismes anaérobies et toutes les bactéries gram positif, c'est pourquoi il est recommandé d'associer la gentamicine à une pénicilline ou une céphalosporine afin d'obtenir un meilleur effet antibactérien.

Les aminoglycosides ne sont pas actifs sur les micro-organismes anaérobies car, pour exercer leur effet, ces antibiotiques doivent traverser la paroi bactérienne par un mécanisme oxydatif utilisant la chaîne respiratoire de la bactérie. Les bactéries anaérobies n'utilisant pas d'oxygène, la gentamicine ne peut pas traverser leurs parois (Dogné et al., 2022).

La réplication des protéines bactériennes se réalise grâce à la traduction d'un ARN messager via l'intermédiaire de ribosomes. Il s'agit du même mécanisme que pour les organismes eucaryotes. Les ribosomes bactériens sont composés de deux sous-unités : la sous-unité 30S et la sous-unité 50S, qui forment ensemble le complexe 70S. Ces ribosomes se subdivisent en trois sites : A, P et E, qui accueillent les ARN de transfert pour permettre la fabrication de la protéine. Le mécanisme d'action des antibiotiques aminoglycosidiques repose sur l'inhibition irréversible de la sous-unité 30S. Ce processus consiste en une lecture erronée des codons présents sur l'ARN messager, ce qui conduit à l'assemblage incorrect d'anticodons et à une inhibition du passage de la logette A vers la logette P, empêchant l'allongement normal de la protéine. Il en résulte une succession d'acides aminés fausse et incomplète (Lambert de Rouvroit, 2022).

Le résumé des caractéristique du produit (RCP) de la gentamicine spécifie que « *chez les nouveau-nés, la dose quotidienne est de 4 à 7 mg/kg de poids corporel. Compte tenu de la demi-vie d'élimination plus longue, la dose quotidienne nécessaire est administrée en une seule fois chez les nouveau-nés.*

*La dose quotidienne chez les nourrissons âgés de plus d'un mois est de 4,5 à 7,5 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum.*

*La dose quotidienne recommandée chez les enfants plus âgés ayant une fonction rénale normale est de 3 à 6 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum. »*

(CBIP | *Gentamicine*, s. d.).

L'administration se fait via une perfusion intraveineuse.

Les aminoglycosides possèdent une marge toxique étroite et sont éliminés activement par voie rénale.

Le RCP de la gentamicine rajoute que « *la distribution de ces antibiotiques est essentiellement extracellulaire : de fortes concentrations sont trouvées dans le rein, l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille moyenne, ce qui explique leur toxicité rénale et cochléaire* » (CBIP | *Gentamicine*, s. d.).

Les patients recevant des aminoglycosides doivent donc être sous surveillance étroite et sous-contrôle constant pour éviter une néphrotoxicité et une ototoxicité.

#### 6.2.4. L'antibiothérapie en fonction des pathogènes

La combinaison et la posologie des différents traitements antibiotiques présentés dans les sections précédentes varient en fonction du pathogène responsable de la méningite.

L'antibiothérapie prophylactique en cas de suspicion de méningite consiste, dans la plupart des cas, en une administration intraveineuse de ceftriaxone ou de cefotaxime. Étant donné que *Listeria monocytogenes* est résistant aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, l'antibiothérapie prophylactique se compose d'une combinaison d'amoxicilline et de gentamicine. Le tableau en annexe 5 précise les différentes posologies (Hoen, 2019).

Lorsque le diagnostic de méningite est établi, l'antibiothérapie thérapeutique peut être administrée et celle-ci diffère en fonction des bactéries identifiées.

Comme *Streptococcus pneumoniae* présente certaines formes de résistance aux antibiotiques  $\beta$ -lactames, la posologie de l'amoxicilline doit être ajustée en fonction de sa concentration minimale inhibitrice (CMI) et de celle des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (Recommandation Méningite de L'enfant – VIDAL, s. d.). La durée du traitement est de 10 à 14 jours (Hoen, 2019). Le tableau présent en annexe 6 offre une vue d'ensemble des différentes posologies possibles.

Les méningites dues aux méningocoques peuvent être traitées par amoxicilline ou bien par ceftriaxone ou cefotaxime, sur une période de 5 à 7 jours.

En ce qui concerne les méningites provoquées par *Listeria monocytogenes*, l'antibiothérapie thérapeutique est similaire à l'antibiothérapie prophylactique et peut être administrée pendant 21 jours (Hoen, 2019).

L'administration de ceftriaxone ou cefotaxime permet le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae* (7 jours) et *Escherichia coli* (21 jours).

L'administration intraveineuse de 200 mg/kg/jour d'amoxicilline constitue le traitement des méningites à *Streptococcus agalactiae* (Hoen, 2019).

Une vue d'ensemble des différentes thérapies possibles est présentée dans le tableau en annexe 6.

### 6.2.5. Les corticostéroïdes

L'utilisation de corticostéroïdes afin de réduire l'inflammation et la mortalité associée à la méningite bactérienne suscite toujours la réflexion des scientifiques malgré le nombre d'études réalisées.

Le corticostéroïde étudié est la dexaméthasone, car elle présente un profil d'activité anti-inflammatoire sept fois plus élevé que la prednisolone et vingt-cinq fois plus élevé que l'hydrocortisone (CBIP | *Dexaméthasone*, s. d.). Sa longue demi-vie et sa bonne pénétration dans le LCR sont également des critères de choix pour l'utilisation de la dexaméthasone dans des pathologies neurologiques (Brouwer et al., 2015).

La posologie étudiée chez les enfants âgés de plus de 2 mois et les adultes est de 0,60 mg/kg/jour, répartie en 4 prises, et ce, pendant 4 jours. Afin d'observer un effet bénéfique au traitement, l'administration de dexaméthasone doit être réalisée avant ou lors de la première injection de l'antibiothérapie. L'utilisation du corticostéroïde plus tard dans le plan de traitement diminuerait l'effet de celui-ci (Van Furth et al., 2005).

Une méta-analyse publiée sur Cochrane en 2015 (Brouwer et al., 2015) a analysé la plupart des études publiées afin d'établir une réponse sur l'utilisation des corticostéroïdes dans la méningite bactérienne. Les outcomes primaires évaluaient la mortalité, la perte auditive et les séquelles neurologiques. Les outcomes secondaires reprenaient les effets indésirables tels que les saignements gastro-intestinaux, des fièvres récurrentes ou persistantes, infection fongique, péricardite, etc.

Une réponse claire et significative sur l'utilisation des corticostéroïdes n'a pas pu être dégagée de l'analyse car la présence de plusieurs biais rendait la comparaison difficile. Cependant, plusieurs études de la méta-analyse et d'autres convergent sur plusieurs points :

- La dexaméthasone permettrait une réduction de la perte auditive chez les patients atteints par *H. influenzae* (Esposito et al., 2012 ; Van Furth et al., 2005). L'effet bénéfique de la dexaméthasone se manifeste plus significativement dans les infections à *H. influenzae* car ce pathogène est à l'origine d'une infection plus virulente.
- Il n'y a pas d'effet significatif de la dexaméthasone sur la mortalité et sur les séquelles neurologiques.
- L'utilisation concomitante de corticostéroïdes et de vancomycine réduirait les concentrations de vancomycine dans le LCR (Viladrich et al., 1991 ; Esposito et al., 2012). La vigilance est donc de mise lors de l'utilisation de ces substances chez le patient.

Compte-tenu des résultats des études et des effets indésirables rares de la dexaméthasone, les auteurs concluent que la dexaméthasone peut être administrée chez les patients des pays à revenus élevés. Elle permettrait un effet protecteur contre la perte auditive et contre les séquelles neurologiques à court terme. Toutefois, une surveillance lors de l'instauration de ce traitement reste indispensable.

L'administration de dexaméthasone durant la période néonatale reste toujours en questionnement au vu du nombre d'études faible et peu significatives (Brouwer et al., 2015).

## 7. Séquelles et suivi de l'enfant

La compréhension croissante de la physiopathologie de la méningite bactérienne et des traitements de celle-ci chez les enfants permettent de réagir suffisamment tôt pour éviter le plus de problèmes futurs. Malheureusement, le taux de séquelles ne tend pas vers zéro.

Une méta-analyse regroupant 19 études prospectives effectuées sur des enfants de 2 mois à 19 ans a conclu que 82.5% des patients avaient survécu sans séquelles à une méningite bactérienne (Portes, 2009).

Pour les 17.5% restants, la nature et la virulence de l'agent infectieux, ainsi que l'état initial au moment de l'hospitalisation et le temps attendu avant l'administration de la première dose d'antibiotiques, jouent un rôle significatif. Les méningites à pneumocoques sont souvent celles qui entraînent le plus de séquelles (Zainel et al., 2021).

Les effets néfastes de l'infection bactérienne peuvent se manifester à court terme ou à long terme.

a) Les séquelles à court terme recensées comprennent :

- Un **épanchement sous-dural**. Celui-ci est souvent asymptomatique, se résout spontanément et ne nécessite pas d'intervention chirurgicale. Cette présentation clinique est plus souvent rencontrée chez les jeunes enfants et correspond à 20 à 39 % des jeunes patients (Zainel et al., 2021). Ce type de séquelle est présente dans 30 % des méningites à *Haemophilus*, 20 % des méningites à pneumocoques et 8 % des méningites à méningocoques. V. des Portes ajoute que ces complications sont plus présentes dans les méningites néonatales que infantiles (Portes, 2009).
- Des **déficits neurologiques focaux**. Ces anomalies cérébrales surviennent après des évènements vasculaires cérébraux comme un empyème sous-dural, un AVC ischémique, un abcès cérébral et un saignement intracrânien (Lucas et al., 2016 ; Zainel et al., 2021). L'inflammation causée par l'envahissement bactérien du LCR active le mécanisme de la coagulation et inhibe la fibrinolyse, ce qui provoque des accidents vasculaires (Lucas et al., 2016). Les déficits neurologiques comprennent une faiblesse des membres ou une hémiparésie, des troubles visuels et/ou de la parole (Zainel et al., 2021). 50 % des patients présentent déjà des déficits neuronaux à l'admission, tandis que les 50 % restants développeront des déficits au cours de l'hospitalisation (Lucas et al., 2016).

b) Les séquelles à long terme regroupent:

- **La déficience cognitive**. La physiologie de la méningite bactérienne entraîne des lésions neuronales dues à l'inflammation et à la libération de toxines. « *L'hippocampe est la zone la plus vulnérable aux lésions neuronales, ce qui entraîne une atrophie hippocampique* » indique Lucas et al. (2016). L'hippocampe est une structure anatomique jouant un rôle notamment dans l'apprentissage et la mémoire. Une étude néerlandaise a démontré que les enfants survivants d'une méningite bactérienne (environ 30 %) présentaient de moins bons résultats scolaires que les témoins (Lucas et al., 2016). D'autres études attestent de la même conclusion. Cependant, certains auteurs ajoutent qu'il n'existe pas de méthode standardisée pour quantifier et analyser la déficience cognitive. De plus, la comparaison à des témoins est très délicate (Zainel et al., 2021). Les petits patients soupçonnés de retard cognitif doivent subir des tests neurologiques pour attester de la déficience. Un suivi à long terme est également recommandé.

- **L'hydrocéphalie.** Cette complication survient principalement chez les nouveau-nés et nourrissons. La cause en est un blocage des voies d'écoulement du LCR ou par un déséquilibre dans la résorption du LCR dans les villosités arachnoïdiennes (Riahi Idrissi, 2008). Les méningites causées par des pathogènes Gram négatif sont associées à un plus grand risque de développer une hydrocéphalie (Zainel et al., 2021 ; Riahi Idrissi, 2008).
- **La déficience visuelle.** Cette complication survient rarement à la suite d'une méningite bactérienne mais elle mérite de s'y intéresser. Lucas MJ et al. indiquent que les causes possibles de la cécité visuelle seraient l'endophtalmie, la réactivation du virus de l'herpès ou des lésions du nerf optique engendrées par l'inflammation. Les patients qui présentent un trouble de la vision au moment de l'admission sont directement transférés vers un ophtalmologue. Un suivi à long terme est également recommandé pour les patients ayant subi une méningite bactérienne même en l'absence de signes de troubles visuels apparents à la sortie de l'hôpital (Lucas et al., 2016).

Les deux séquelles à long terme les plus importantes comprennent les convulsions fébriles et afebriles qui peuvent dégénérer en épilepsie et la perte auditive. Au vu de la complexité de ces deux tableaux cliniques, un approfondissement est nécessaire. Celui-ci sera présenté au cours des deux points suivants.

### 7.1. Les convulsions et l'épilepsie

Les convulsions et les crises épileptiques sont les séquelles les plus fréquentes à la suite d'une méningite bactérienne chez les enfants. Une méta-analyse publiée en 2008 a conclu que le risque de développer des convulsions chez les enfants était de 4.2 % (Murthy et Prabhakar, 2008).

Les convulsions répétées et mal contrôlées peuvent conduire à un état épileptique persistant, nécessitant l'instauration d'un traitement épileptique continu.

Les premières convulsions associées à la méningite bactérienne sont de nature fébrile, c'est-à-dire associée à la fièvre. Il existe deux type de convulsions: les convulsion fébriles simples qui durent moins de 15 minutes, sont généralisées et surviennent une seule fois sur 24 heures et les convulsions fébriles complexes qui durent plus de 15 minutes, sont focales et surviennent plus d'une fois sur une période de 24 heures (Febrile Seizures : Clinical Practice Guideline For The Long-term Management Of The Child With Simple Febrile Seizures, 2008).

Les crises convulsives qui surviennent ultérieurement dans le traitement de la méningite sont souvent associées à des pathologies anatomiques sous-jacentes (Hydroencéphalie, empyème sous-dural, AVC) (Chang et al., 2004). Ces crises peuvent être regroupées sous le terme: crises tardives non-provoquées (Murthy et Prabhakar, 2008).

Une étude a été réalisée en suivant 116 enfants âgés de 1 mois à 5 ans entre 1987 et 2002 (Chang et al, 2004).

Les résultats rapportent 55 crises au total. Parmi elles, 44 crises généralisées et 11 crises focales. Les crises généralisées se distribuent en crise tonico-cloniques généralisées (27), crises myocloniques (4) et crises focales évoluant en crise tonico-cloniques généralisées (13).

Les études rapportent que les enfants qui ont développé des convulsions fébriles lors de leur hospitalisation sont plus à risque d'en représenter par la suite et de devenir par la suite « patient épileptique ». Aucun pathogène n'influence le pronostic de crises épileptiques futures plus qu'un autre (Chang et al., 2004; Murthy et Prabhakar, 2008). Les jeunes patients présentant des anomalies neuroanatomiques et/ou des antécédents familiaux d'épilepsie sont plus à risque de développer des crises convulsives.

L'inflammation jouerait un rôle dans la survenue de crises convulsives et de l'épilepsie. Même si ce mécanisme n'est pas encore totalement élucidé, il pourrait s'expliquer par la production et l'activation de deux médiateurs/récepteurs.

L'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ), une cytokine pro-inflammatoire, est libérée par les structures enflammées. En agissant sur son récepteur IL-1R1, elle induit une inhibition de l'activité du GABA et augmente l'effet du glutamate sur ses récepteur en inhibant sa recapture par les astrocytes. La caspase-1 est l'enzyme de conversion de l'interleukine-1 $\beta$ . L'inhibition de cette molécule ou l'altération de son gène seraient des traitements futurs potentiels afin de contrecarrer l'effet de l'interleukine (Maroso et al., 2011).

La protéine signal de danger HMGB1 (High-morbidity group box-1) joue également un rôle dans les crises épileptiques. Cette molécule est un agoniste du récepteur TLR4 qui est libérée par des cellules en nécrose, suite à un stimuli inflammatoire ou bien par les macrophages. L'activation du récepteur induit la production de cytokines pro-inflammatoires. Le LPS de la paroi des bactérie active également le récepteur TLR4.

Il est également important de noter que l'inflammation persistante perturbe la perméabilité de la BHE et expose donc à un envahissement du cerveau par les cellules immunitaires (Vezzani et Baram., 2007 ; Maroso et al., 2011).

### **Traitements des crises:**

Les crises convulsives sont rapidement contrôlées par l'administration intraveineuse de diazépam, une benzodiazépine à longue d'urée d'action qui potentialise l'effet du GABA sur ses récepteurs (Dogné, 2022). La dose est de 0,33 mg/kg de poids toutes les 8 heures pendant 48 heures. Cela diminuerait de 44 % le risque de convulsions (Murthy et Prabhakar, 2008).

Si l'administration intraveineuse n'est pas possible chez le patient, il est également possible d'administrer le diazépam par voie rectale. L'administration nasale de midazolam (Valtoco®) est une autre alternative. Ce dispositif n'est malheureusement pas disponible en Belgique (Patient Home Page (VALTOCO ®) (Diazepam Nasal Spray) CIV, s. d.-b).

### **Traitements de fond:**

L'instauration d'un traitement quotidien revient à un médecin spécialiste de l'épilepsie. Nous pouvons cependant déjà éclaircir quelques pistes de traitement épileptique chez les enfants:

- Antiépileptiques avec un large spectre d'activité (premiers choix):
  - a) Lamotrigine: inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et inhibition de la libération de glutamate (Dogné et al., 2022). Cette substance peut être administrée aux enfants de plus de 2 ans présentant des crises focales ou généralisées. Les données concernant l'utilisation de la lamotrigine chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont manquantes ; l'administration est donc contre-indiquée chez ce type de patient pour le moment (CBIP| *Lamotrigine*, s. d.).

L'instauration d'un traitement par lamotrigine chez les enfants âgés de 2 à 12 ans commence par 0,3mg/kg/jour de lamotrigine (CBIP | *Lamotrigine*, s. d.). Le tableau en annexe 7 renseigne sur les différentes posologies de la lamotrigine chez les enfants.

- b) L'acide valproïque et valproate: inhibition des canaux sodiques et inhibition de la GABA transaminase (Dogné et al., 2022). La dose initiale est de 10

mg/kg/jour augmentée de 5 mg/kg tous les 2 à 3 jours afin d'atteindre la posologie optimale. L'acide valproïque présente de nombreuses interactions, notamment avec d'autres traitements antiépileptiques. Il est donc important d'avoir un suivi régulier par le médecin lors de l'instauration du traitement (CBIP | *Acide valproïque et valproate*, s. d.).

- Antiépileptique avec un spectre d'activité étroit:

Carbamazépine: inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants (Dogné et al., 2022). La carbamazépine est un substrat du cytochrome P450 3A4, ce qui la rend sujette à de nombreuses interactions médicamenteuses. La dose initiale est de 20 à 60 mg chez les enfants âgés de moins de 4 ans, avec une augmentation de 20 à 60 mg tous les 2 jours jusqu'à atteindre la dose d'entretien. Chez les enfants de plus de 4 ans, la dose initiale est de 100 mg, avec une augmentation de 100 mg chaque semaine. La dose d'entretien est de maximum 100 à 200 mg par jour pour les enfants de moins de 1 an et de 200 à 400 mg par jour pour les enfants âgés entre 1 et 5 ans. (CBIP | *Carbamazépine* s. d.).

## 7.2. La perte auditive

La perte auditive est la deuxième séquelle à long terme la plus importante des méningites bactériennes. 22 % des enfants atteints de méningite à pneumocoque développe une perte auditive, contre 8 % des enfants atteints de méningite à méningocoque (De Barros et al., 2014).

Le mécanisme de la perte auditive repose sur la propagation de l'inflammation méningée vers l'oreille interne. En effet, l'amas de cellules inflammatoires contenues dans les espaces sous-arachnoïdiens provoque une inflammation subséquente au niveau de l'aqueduc de la cochlée (structure anatomique se trouvant dans l'environnement proche). Cette inflammation se transmet vers l'oreille interne et s'accompagne d'une hyperpression endolymphatique (Teissier et al., 2013). Au sein de l'oreille interne, se situe l'organe de Corti, responsable de la perception auditive et chargé de déchiffrer les variations de pressions manifestées par des décharges électriques. Il est composé de deux types de cellules: les cellules ciliées internes permettant la transmission de l'information auditive entrante vers le nerf auditif, et les cellules ciliées externes amplifiant les signaux sonores (L'organe de Corti, s. d.). C'est l'inflammation en trois temps (phase aigüe, phase de fibrose et l'ossification) qui est à l'origine de la perte auditive chez les patients (De Barros et al., 2014).

L'inflammation de l'appareil auditif doit être rapidement détectée afin de ne pas engendrer de complications plus graves à l'avenir. L'ossification totale de la cochlée empêchera la pose d'un implant cochléaire chez le patient.

La perte auditive n'est pas immédiatement perceptible après le diagnostic de méningite. Dans la plupart des cas, elle est attestée un mois après. Chez certains patients, elle peut apparaître des mois, voire des années après la rémission de la méningite.

Un examen audiométrique devra être réalisé 15 jours puis 1 mois puis tous les 3 mois après le diagnostic de méningite et cela pour une durée de un an chez les patients qui ne présentent pas de symptômes de surdité flagrants. Les personnes hospitalisées (ou non) qui présentent des signes de perte auditive doivent subir des examens médicaux supplémentaires afin d'attester ou non la perte auditive partielle ou totale. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) devra être réalisée pour observer le contenu labyrinthique. La modification du signal renvoyé par l'IRM indique une fibrose préalable à l'ossification. Une tomодensitométrie sera également effectuée pour confirmer la présence d'ossification ou non (Teissier et al., 2013).

Les enfants atteints de méningites présentent plus de complications auditives que les adultes. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer un test audiométrique à la sortie de l'hospitalisation.

L'ossification de la cochlée entraîne des pertes d'équilibre, des retards dans la parole et le langage, ainsi que des problèmes de comportement à long terme (Zainel et al., 2021). Ces complications sont particulièrement problématiques pour le développement de l'enfant et pour son parcours scolaire.

Le traitement repose sur la pose d'un appareil auditif voire d'un implant cochléaire pour autant que l'ossification ne soit pas totale.

Teissier indique que « *l'implant cochléaire transforme les information sonores en stimulation directe des fibres du nerf auditif qui transmettra l'information à l'aire auditive corticale* » (Teissier et al., 2013). Le mécanisme d'action de l'implant cochléaire est différent de celui de la prothèse amplificatrice.

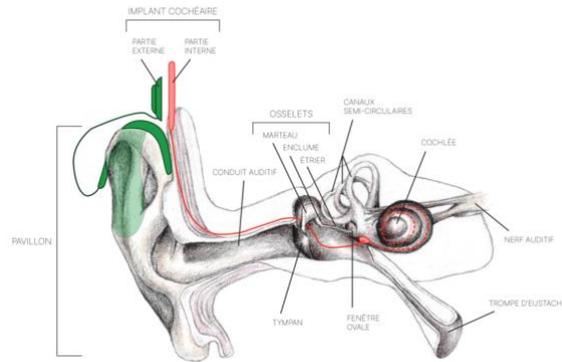


Figure 9 : illustration annotée d'un système auditif doté d'un implant cochléaire (Landais, 2021).

Le test APCEI permet de standardiser, afin de faciliter la communication entre les professionnels de santé, les conséquences de la perte auditive chez les patients. Il comprend 5 volets différents:

A: Acceptation de l'appareil auditif ou de l'implant

P: Perception auditive ainsi appareillé

C: Compréhension du message oral perçu (sans lecture labiale)

E: Expression orale, utilisation de la voix (syntaxe)

I: Intelligibilité de l'enfant (qualité).

Ces cinq rubriques sont cotées sur une note allant de zéro (absence totale de performance) à cinq (performance maximale demandée dans le domaine) (Busquet et al., 2006).

Le score obtenu permettra une visualisation rapide des capacités audiophoniques de l'enfant.

### 7.3. Séquelles dues aux traitements

La gentamicine peut induire des néphropathies dans un délai de 2 à 4 semaines après son administration. Le mécanisme d'action reposerait sur la nécrose des cellules du tube proximal. Un débit de filtration glomérulaire diminué, une protéinurie et une perte d'électrolytes sont les séquelles qui en résultent.

L'immaturation rénale des petits patients augmenterait également le temps de demi-vie de la gentamicine (Balgradean, 2013).

Une surveillance de la fonction rénale est donc de mise chez les patients traités par gentamicine (CBIP | *Gentamicine*, s. d.).

La vancomycine est également sujette à induire une néphrotoxicité. Les quelques études réalisées chez les enfants relatent qu'une concentration plasmatique  $\geq 15\text{mg/L}$  en vancomycine induirait une néphrotoxicité (Fiorito et al., 2018). Les patients ayant séjournés en soins intensifs, sous dialyse ou bien traités avec des médicaments affectant la fonction rénale (anti-inflammatoires non-stéroïdiens, diurétiques, etc.) sont plus à risque de développer une néphrotoxicité induite par la vancomycine (Le et al., 2014).

La vancomycine peut engendrer un effet indésirable de type immunologique connu sous le nom de red man syndrome ou syndrome de l'homme rouge (RMS). La physiopathologie repose sur la dégranulation des mastocytes entraînant ainsi une libération d'histamine (Prey et al., 2007). Les symptômes qui en découlent peuvent être légers (bouffées vasomotrices, éruption urticarienne, prurit) ou plus graves (érythème généralisé, prurit intense, hypotension) (Myers et al., 2012).

Un interruption du traitement par le glycopeptide est la première étape à effectuer suite aux symptômes qui peuvent apparaître en quelques secondes après le début de l'administration. Si la vancomycine s'avère indispensable, une administration par perfusion pendant une durée de plus de 2 heures avec un antihistaminique pourrait être envisagée (Prey et al., 2007).

Enfin, les aminoglycosides et les glycopeptides peuvent entraîner une ototoxicité qui est irréversible. 57 % des patients traités par aminosides développeront une ototoxicité contre 55 % des patients traités par glycopeptides (Diepstraten et al., 2021). La nocivité de ces traitements résulte en une perte des cellules ciliées de la cochlée et/ou une atteinte du système vestibulaire. Les aminoglycosides interagissent avec les différents composants membranaires afin de former des radicaux libres, reactive oxygen species (ROS). Ce sont ces ROS qui déclencheraient des voies d'apoptose et détruiraient les cellules ciliées externes de la base de la cochlée (Masson, s. d.). Les symptômes se caractérisent par une perte auditive neurosensorielle avec ou sans acouphène. L'atteinte vestibulaire se caractérise par une perte d'équilibre ou de vertiges (Diepstraten et al., 2021).

La prise d'antibiotiques provoque le plus souvent des effets indésirables de types gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, etc.). Un traitement sous ceftriaxone a également été à l'origine de pseudolithiase biliaire ou lithiase biliaire chez certains patients. Les patients présentant une drépanocytose sont également plus à risque de développer une anémie hémolytique lors du traitement par ceftriaxone (Zeng et al., 2020).

## 8. Conclusion

Les méningites bactériennes représentent un défi médical majeur en raison de leur potentiel de gravité et des séquelles qu'elles peuvent induire. L'infection des leptoméninges et l'inflammation qui en découlent sont particulièrement graves et nécessitent une prévention stricte. Les principaux pathogènes responsables des méningites bactériennes sont *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*.

La contamination peut être verticale, c'est-à-dire le passage du pathogène de la mère à l'enfant. La femme enceinte doit donc être très vigilante dès le début de sa grossesse et en parler à son gynécologue pour se renseigner sur les mesures à prendre.

La contamination peut également être horizontale, lorsque le patient contracte l'infection via une personne de son entourage ou au sein de l'hôpital. L'instauration d'une hygiène quotidienne adéquate est la première étape à instaurer au sein du foyer familial.

Dans les écoles et les crèches, une vigilance accrue est essentielle pour prévenir la propagation des bactéries, par des mesures d'hygiène telles que le lavage fréquent des mains et du nez.

Les méningites bactériennes infantiles se caractérisent par des symptômes spécifiques tels que la fièvre, une agitation inhabituelle, des convulsions et une raideur de la nuque. Les personnes en contact avec les enfants et les professionnels de santé de première ligne, comme les pharmaciens, doivent être capables de reconnaître les symptômes typiques afin d'orienter rapidement le jeune patient vers un médecin. Les professionnels de santé doivent également s'assurer que l'enfant et la femme enceinte ont reçu tous les vaccins auxquels ils ont droit. Une information complète et détaillée sur la physiopathologie, les séquelles et la place de la vaccination à propos de la méningite devrait être dispensée aux nouveaux parents dès la naissance.

Afin de combattre l'infection, une antibiothérapie à base des pénicillines, des céphalosporines de troisième génération, de vancomycine ou gentamicine est instaurée durant 7, 14 ou 21 jours. Ces traitements ne sont pas sans risque et peuvent provoquer des effets indésirables tels qu'une néphrotoxicité réversible, une ototoxicité irréversible, une réaction anaphylactoïde et une lithiase biliaire.

Si l'infection n'est pas traitée à temps ou est très agressive, celle-ci peut engendrer des séquelles chez le patient. Les convulsions sont l'une des séquelles les plus importantes et peuvent nécessiter un traitement quotidien par des antiépileptiques. La perte auditive est la deuxième séquelle majeure. Elle est d'autant plus importante chez les enfants car elle peut entraîner un retard scolaire et/ou à des déficiences cognitives.

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés, la lutte contre les méningites bactériennes infantiles doit continuer à évoluer, avec une attention particulière à la prévention, au diagnostic précoce et à l'amélioration continue des traitements.

## 9. Annexes

- Annexe 1

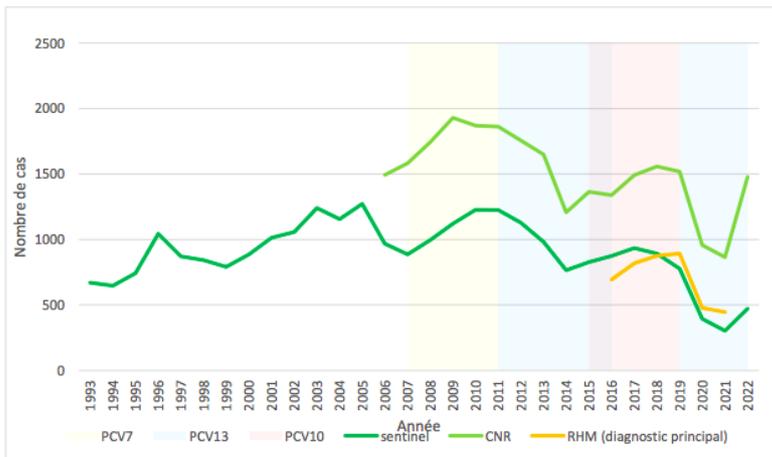


Figure 10: Nombre de cas déclarés d'infections invasives à pneumocoques par an pour tous les âges, 1993-2022, Belgique (Braeye, s. d.).

UZ Leuven(CNR) ; Laboratoires sentinelles, Sciensano (Sentinel) ; Résumé Hospitalier Minimum (RHM)

- Annexe 2 :

### CALENDRIER DE VACCINATION

	Nourrissons					Enfants et adolescents				Adultes		
	8 sem (2 mois)	12 sem (3 mois)	16 sem (4 mois)	12 mois	15 <sup>1)</sup> mois	5-6 ans	7-8 <sup>2)</sup> ans	13-14 ans	15-16 ans	Femmes enceintes	Tous les 10 ans	65 ans
Poliomyélite	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Diphtérie	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Tétanos	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Coqueluche	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Haemophilus influenzae de type b	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Hépatite B	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Rougeole				✓	✓	✓						
Rubéole				✓	✓	✓						
Oreillons				✓	✓	✓						
Méningocoques ACWY					✓							
Pneumocoques	✓	✓	✓	✓	✓							✓
Rotavirus (vaccin oral)	✓	✓	✓									
Papillomavirus (HPV)								✓	✓			
Grippe (Influenza)										✓	✓	✓

- ✓ Recommandé à tous et gratuit
- ✓ Recommandé à tous
- ✓ Vaccin combiné (une seule injection)

<sup>1)</sup> Pour les bébés nés avant 37 semaines de grossesse, une dose supplémentaire de vaccin contre le pneumocoque est recommandée à 3 mois et les vaccins prévus à 15 mois seront administrés à 13 mois (hexavalent et méningocoques ACWY).

**Hexavalent** : Vaccin qui confère une protection contre 6 maladies

- <sup>2)</sup> Depuis septembre 2020, la deuxième dose du vaccin RRO est administrée à 7-8 ans. Les enfants plus âgés qui n'ont pas encore reçu la vaccination peuvent être vaccinés à 11-12 ans.
- <sup>3)</sup> En 2 ou 3 doses en fonction du vaccin administré.
- <sup>4)</sup> Vaccination en 2 doses à 6 mois d'intervalle (minimum 5 mois d'écart).
- <sup>5)</sup> À partir de 24 semaines et idéalement avant 32 semaines de grossesse.
- <sup>6)</sup> Pendant la saison grippale, quel que soit le stade de la grossesse.

Ce calendrier est susceptible d'être modifié au fil des ans. Votre médecin pourra éventuellement l'adapter à votre enfant, n'hésitez pas à discuter vaccination avec lui.

**Pour plus d'infos :**  
Consultez votre médecin traitant ou le site [www.vaccination-info.be](http://www.vaccination-info.be)

ER : ONE • Chaussée de Charleroi 95 - 1060 Bruxelles • +32 (0)2 542 12 11 • info@one.be • D/2023/74.80/33

Figure 11: Calendrier vaccinal de la Fédération Wallonie-Bruxelles (Name, s. d.).

• Annexe 3 :

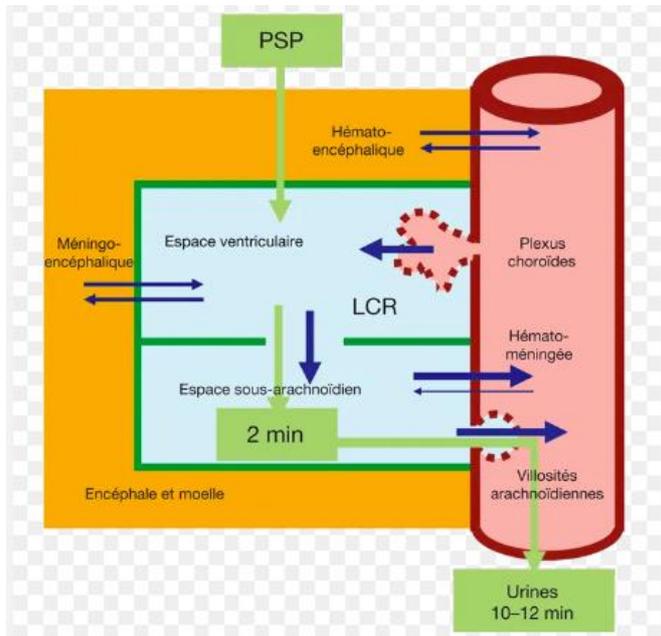


Figure 12: Les barrières méningées (Remillieu, 2019).

• Annexe 4 :

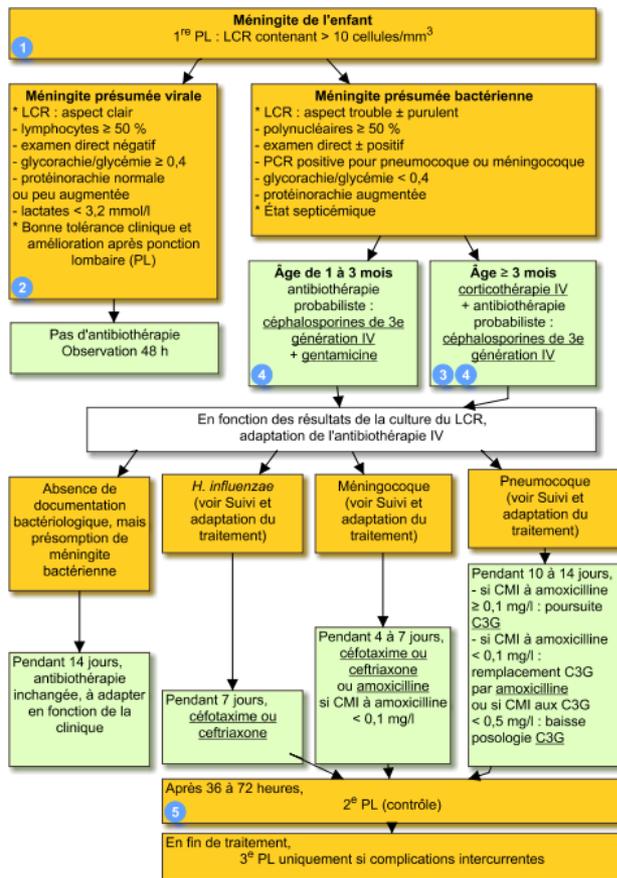


Figure 13: Arbre décisionnel de prise en charge de la méningite bactérienne infantile (Vidal, s. d.).

- Annexe 5 :

Examen direct/PCR positifs	Antibiotique	Dosage
<b>Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)</b>		
	Cefotaxime	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h.
	ou	
	Ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions.
<b>Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)</b>		
	Céfotaxime	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h.
	ou	
	Ceftriaxone	75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
<b>Suspicion de listériose (Bacille Gram -)</b>		
	Amoxicilline	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue
	+ gentamicine	5mg/kg/jour IV chez l'adulte, en 1 perfusion unique journalière. 5-8 mg/kg chez l'enfant.
<b>Suspicion de <i>H.influenzae</i> (Bacille Gram -)</b>		
	Céfotaxime	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h.
	Ou	
	Ceftriaxone	75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions.
<b>Suspicion d'Escherichia coli (Bacille Gram -)</b>		
	Cefotaxime	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h.
	Ou	
	Ceftriaxone	75mg/kg/jourIV, en 1 ou 2 perfusions.
Examen direct/ PCR négatifs	Antibiotique	Dosage
<b>Sans argument en faveur d'une listériose</b>		
	Céfotaxime	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h
	Ou	

	Ceftriaxone	100mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions.
<b>Avec arguments en faveur d'une listériose</b>		
	Céfotaxime	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1h.
	Ou	
	Ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions.
	+ amoxicilline	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue.
	+ gentamicine	5 mg/kg/jour IV chez l'adulte, en 1 perfusion unique journalière 5 – 8 mg/kg chez l'enfant

Figure 14: Traitement de 1ere intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCS (en cas de LCS trouble ; initier l'antibiothérapie sans attendre les résultats de l'examen direct) (Hoen et al., 2019).

- Annexe 6 :

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique	Durée totale
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>		
CMI céphalosporine $\leq 0,5$ mg/L Si CMI amoxicilline $\leq 0,5$ mg/L	De préférence, amoxicilline, 200 mg/kg/jour IV, ou maintien C3G, en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg/jour ou de ceftriaxone à 75 mg/kg/jour (car CMI C3G $\leq 0,5$ mg/L).	10 – 14 jours
Si CMI amoxicilline $> 0,5$ mg/L	Céfotaxime IV : 200 mg/kg/jour (car CMI C3G $\leq 0,5$ mg/L) ou ceftriaxone IV : 75 mg/kg/jour (car CMI C3G $\leq 0,5$ mg/L).	10 – 14 jours
CMI céphalosporine $> 0,5$ mg/L	Céfotaxime IV : 300 mg/kg/jour ou Ceftriaxone IV : 100 mg/kg/jour Faire systématiquement la nouvelle ponction lombaire à la réception de la CMI $> 0,5$ mg/L avec de nouveau mise en culture du LCS et dosage AB	
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>		
CMI amoxicilline $\leq 0,125$ mg/L	Amoxicilline ou maintien C3G	

CMI amoxicilline > 0,125 mg/L	Céfotaxime, 200 mg/kg/jour IV ou ceftriaxone, 75mg/kg/jour IV	5 – 7 jours
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>		
	Amoxicilline en association à la gentamicine, 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV sur 30 minutes pendant les 5 premiers jours.	14 – 21 jours
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>		
	Amoxicilline 200 mg/kg/jour IV	14-21 jours
<b><i>Escherichia coli</i></b>		
	Cefotaxime ou ceftriaxone, avis infectiologue en cas de suspicion de BLSE	21 jours
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>		
	Céfotaxime ou ceftriaxone	7 jours

Figure 15: Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires de relais après documentation microbiologique (Hoen et al., 2019).

- Annexe 7 :

Type de traitement	Semaine 1 + 2	Semaine 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
<b>Monothérapie des absences typiques</b>	0,3 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	0,6 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	1 – 15 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
<b>Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine)</b>			
<b>Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant</b>	0,15 mg/kg/jour (1 prise par jour)	0,3 mg/kg/jour (1 prise par jour)	1-5 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de

			0,3 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
--	--	--	--

*Figure 16 : Posologie du Lamictal® chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans (CBIP / Lamotrigine, s. d.).*

## 10. Bibliographie

Admin. (s. d.). Infections à la bactérie E. coli : ce que vous et votre famille devez savoir. Hôpital de Montréal Pour Enfants. <https://www.hopitalpourenfants.com/infos-sante/pathologies-et-maladies/infections-la-bacterie-e-coli-ce-que-vous-et-votre-famille-devez-savoir>

Arnaud, E., Bourdon, O., Sibony, O., Spiesser-Robelet, L. (2009). *Antibiotiques et grossesse*. <https://www.academia.edu/download/90040838/j.antib.2008.11.00420220821-1-1hvs5i4.pdf>

H. Badi, K. & Marhoum El Filali (2019), La ponction lombaire : techniques et orientations diagnostiques, *Journal de Biologie Médicale*, Volume 7-numéro 28. <https://becomeditions.com/pdfs/jbm/JBM-28/FP-Badi.pdf>

Balgradean M., Cinteza E., Filipoiu F., Jinga V.,(2013), *Gentamicin, infections, and acute tubular necrosis in children*. <https://farmaciajournal.com/arhiva/201304/art.17.balgradean%20772-780.pdf>

Bosis, S., Mayer, A., & Esposito, S. (2015, août 1). *Meningococcal disease in childhood : epidemiology, clinical features and prevention*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755120/>

Bradley, J. (2014). Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *Journal Of The Pediatric Infectious Diseases Society*,4(4),e109-e116. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu110>

Braeye. (s. d.). *Surveillance épidémiologique des infections invasives à pneumocoques - 2019 à 2022*. sciensano.be. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-pneumocoques-2019-a-2022>

Brouwer, M. C., McIntyre, P., Prasad, K., & Van de Beek, D. (2015). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Library*, 2018(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004405.pub5>

Bush, L. M., & Vazquez-Pertejo, M. T. (2023, 10 mai). *Infections à pneumocoques*. Édition Professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-%C3%A0-pneumocoques>

Busquet, D., Dumont, A., Noel-Petroff, N. (09/2006). Le profil A.P.C.E.I : une méthode d'affichage des performances audiophonologiques des enfants sourds appareillés ou implantés. [https://www.acfos.org/wp-content/uploads/base\\_doc/sciences\\_techniques/profilapcei\\_revue17.pdf](https://www.acfos.org/wp-content/uploads/base_doc/sciences_techniques/profilapcei_revue17.pdf)

CBIP | *Vaccins* (s. d.).CBIP. Consulté le 4 mai, à l'adresse [https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=18481&view=pvt&vmp\\_group=15701](https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=18481&view=pvt&vmp_group=15701)

CBIP | *Acide valproïque et valproate* (s. d.). CBIP. Consulté le 2 mai 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=18036>

CBIP | *Carbamazépine* (s. d.). CBIP. Consulté de le 2 mai 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8821>

CBIP | *Ceftriaxone* (s. d.). CBIP. Consulté le 30 mars 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=9720>

CBIP | *Dexaméthasone* (s. d.). CBIP. Consulté le 1 avril 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4937>

CBIP | *Gentamicine* (s. d.). CBIP. Consulté le 30 mars 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=9977>

CBIP | *Lamotrigine* (s. d.). CBIP. Consulté le 2 mai 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8748>

CBIP | *Vancomycine* (s. d.). CBIP. Consulté le 30 mars 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=18036>

Center of Disease Control Meningitis (2014). *La difference entre la méningite virale et la méningite bactérienne*. Middlesex-London, bureau de santé.

Chang, C., Chang, H., Chang, W., Huang, L., Huang, S., Chang, Y., Hung, P., Chang, C., Chuang, Y., Huang, C., Tsai, N., Tsui, H., Wang, K., & Lu, C. (2004). *Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis*. *Pediatric Neurology*, 31(3), 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.009>

De Barros, A., Roy, T., Montadert, I. A., Marie, J., Marcolla, A., Obstoy, M., Choussy, O., Dehesdin, D., & Lerosey, Y. (2014). Surdité bilatérale post-méningitique infantile d'évolution rapide : diagnostic et prise en charge. *Annales Françaises D'oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 131(2), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2013.10.005>

Delage, V. (s. d.). *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=vimentine>

Diepstraten, F. A., Hoetink, A. E., Van Grotel, M., Huitema, A. D. R., Stokroos, R. J., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., & Meijer, A. J. M. (2021). Aminoglycoside- and glycopeptide-induced ototoxicity in children : a systematic review. *JAC-antimicrobial Resistance*, 3(4). <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab184>

Dion, C. F., & Ashurst, J. V. (2023, ao t 8). *Streptococcus pneumoniae*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470537/#article-29533.s2>

Dogn , J-M., Douxfils, J., Musuamba, F. (2022). *Pharmacoth rapie et complément de pharmacologie*, UNamur.

Drake, R., Vogl, W., Mitchell, A. (2006). *Gray's: Anatomie pour les étudiants* (traduit par J. Duparc, F. Duparc), Elsevier.

Esposito, S., Semino, M., Picciolli, I., & Principi, N. (2013). Should corticosteroids be used in bacterial meningitis in children ? *European Journal Of Paediatric Neurology*, 17(1), 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.06.008>

Febrile Seizures : Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures. (2008). *Pediatrics*, 121(6), 1281-1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0939>

Fiorito, T. M., Luther, M. K., Dennehy, P. H., LaPlante, K. L., & Matson, K. L. (2018). Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(7), 654-661. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001882>

Gaschignard, J., Levy, C., Romain, O., Cohen, R., Bingen, E., Aujard, Y., & Boileau, P. (2011). Neonatal bacterial meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(3), 212-217. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181fab1e7>

Greenlee, J. E. (2022a, novembre 3). *Méningites bactériennes aiguës*. Édition Professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/m%C3%A9ningite/m%C3%A9ningites-bact%C3%A9riennes-aigu%C3%ABs>

Greenlee, J. E. (2022, 3 novembre). *Revue générale des méningites*. Édition Professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/m%C3%A9ningite/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-m%C3%A9ningites>

Guenec, L. L., Coureuil, M., Nassif, X., & Bourdoulous, S. (2019). Strategies used by bacterial pathogens to cross the blood–brain barrier. *Cellular Microbiology*, 22(1). <https://doi.org/10.1111/cmi.13132>

Haddad, I. E. (s. d.). *Le rôle de l'immunité méningée dans la physiopathologie du système nerveux central*. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/le-role-de-l-immunite-meningee-dans-la-physiopathologie-du>

Hoehn B, et al. *Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns)*. Short text. *Med Mal Infect* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.008>

Hsu, J., Lu, J., Chu, S., Lee, W., Huang, H., Chiang, M., Yang, P., & Tsai, M. (2023). The Clinical and Genetic Characteristics of Streptococcus agalactiae Meningitis in Neonates. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(20), 15387. <https://doi.org/10.3390/ijms242015387>

Huff, T., Tadi, P., Weisbrod, L. J., & Varacallo, M. (2023, août 28). *Neuroanatomy, cerebrospinal fluid*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470578/#article-820.s1>

Jacquinet. (s. d.-c). Surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoques, Neisseria Meningitidis - 2022. *sciensano.be*. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoques-neisseria-meningitidis-2022>

Khattak, Z. E., & Anjum, F. (2023, 27 avril). *Haemophilus influenzae Infection*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562176/#article-91515.s2>

Kim, K. S. (2013). Meningitis-associated Escherichia coli. Dans *Elsevier eBooks* (p. 305-330). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397048-0.00010-3>

Lambert De Rouvroit, C. (2022). *Microbiologie générale*, UNamur.

Le, J., Ny, P., Capparelli, E., Lane, J., Ngu, B., Muus, R., Romanowski, G., Vo, T., & Bradley, J. (2014). Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *Journal Of The Pediatric Infectious Diseases Society*,4(4),e109-e116. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu110>

Letouzey, M., Boileau, P., & Foix-L'Hélias, L. (2022). Infections néonatales bactériennes précoces et tardives. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 35(6), 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2022.09.003>

Liu, Y., Zhu, M., Fu, X., Cai, J., Chen, S., Lin, Y., Jiang, N., Chen, S., & Lin, Z. (2021). Escherichia coli Causing Neonatal Meningitis During 2001–2020 : A Study in Eastern China. *International Journal Of General Medicine*, Volume 14, 3007 3016. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s317299>

Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Stephen, L., Loscalzo, J. (2013). *Harrison: principes de médecine interne* (Bardon J, Blottière L et al, Trad., 18<sup>e</sup> éd). Lavoisier.

L'organe de corti. (s. d.). Fondation Pour L'Audition. <https://www.fondationpourlaudition.org/organe-de-corti-721#:~:text=01%2F07%2F2021-.Audition%20%3A%20qu%27est%2Dce%20que%20l%27organe%20de,dans%20un%20liquide%20nomm%C3%A9%20endolymph>

Lucas, M. J., Brouwer, M. C., & Van de Beek, D. (2016). Neurological sequelae of bacterial meningitis. *Journal Of Infection/ The Journal Of Infection*, 73(1), 18 27. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.009>

Masson, E. (s. d.-b). *Ototoxicité médicamenteuse*. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/743249/ototoxicite-medicamenteuse>

*Méningite*. (s. d.). CHUV. <https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/cerveau-et-systeme-nerveux/meningite>

Meningococcal disease in childhood : epidemiology, clinical features and prevention. (2015, août 31). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788732/>

Microbiote vaginal : agir sur son équilibre. (2021b, mai 4). *PiLeJe Micronutrition*. <https://www.pileje.be/fr-be/revue-sante/microbiote-vaginal-agir-equilibre>

Murthy, J. M. K., & Prabhakar, S. (2008). Bacterial meningitis and epilepsy. *Epilepsia*, 49(s6), 8 12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01750.x>

Myers, A. L., Gaedigk, A., Dai, H., James, L. P., Jones, B. L., & Neville, K. A. (2012). Defining Risk Factors for Red Man Syndrome in Children and Adults. *The Pediatric Infectious Disease Journal/ The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(5), 464 468. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31824e10d7>

Nguyen, N., & Ashong, D. (2024b, février 27). *Meningococcal Disease (Neisseria meningitidis Infection)*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/#article-25640.s1>

Okike, I. O., Lamont, R. F., & Heath, P. T. (2013b). Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants ? *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(4), 405-406. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3182867fa0>

Patient Home Page | VALTOCO® (diazepam nasal spray) CIV. (s. d.). <https://www.valtoco.com/>

Polin, R. A., & Harris, M. C. (2001). Neonatal bacterial meningitis. *Seminars In Neonatology*, 6(2), 157-172. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0045>

Portes, V. D. (2009). Quel suivi à long terme pour quels patients ? Séquelles des méningites bactériennes chez l'enfant et chez l'adulte : incidence, types, modes d'évaluation. *Médecine et Maladies Infectieuses/Médecine et Maladies Infectieuses. Supplément*, 39(7-8), 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.019>

Prey, S., Sparsa, A., Boumediene, A., Bonnetblanc, J., Weinbreck, P., & Denes, E. (2007). Toxidermies induites par les glycopeptides. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 37(5), 270-274. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2007.03.005>

Raabe, V., & Shane, A. L. (2019). Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0007-2018>

Remillieu M. (2019), *Neurophysiologie, dans une optique clinique*. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/neurophysiologie-dans-une-optique-clinique>

S. RIAHI IDRISSE, A. AQQAD, A. SAMI, S. HILMANI, K. IBAHIOIN, A. NAJA, A. LAKHDAR, M. ACHOURI, A. OUBOUKHLIK, A. ELKAMAR, A. ELAZHARI. (2008), *L'hydrocéphalie post-méningite du nourrisson et de l'enfant à propos de 47 cas*, *Journal de Neurologie* 2008.

Rouphael, N. G., & Stephens, D. S. (2011). *Neisseria meningitidis* : Biology, Microbiology, and Epidemiology. *Methods In Molecular Biology*, 1-20. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1)

Sarff, L., Mccracken, G., Schiffer, M., Glode, M., Robbins, J., Ørskov, I., & Ørskov, F. (1975b). EPIDEMIOLOGY OF ESCHERICHIA COLI K1 IN HEALTHY AND DISEASED NEWBORNS. *The Lancet*, 305(7916), 1099-1104. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92496-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92496-4)

Schlech, W. F. (2019). Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiology Spectrum*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0014-2018>

Sidaction. (2024, 31 janvier). Informer et mobiliser - Sidaction. <https://www.sidaction.org/action/informer-et-mobiliser/>

Teissier, N., Doehring, I., Noël-Pétroff, N., Elmaleh-Bergès, M., Viala, P., François, M., Faye, A., Van Den Abbeele, T., & Lorrot, M. (2013). Implants cochléaires dans les surdités après méningite bactérienne : suivi audiolgique de 16 enfants. *Archives de Pédiatrie*, 20(6), 616 623. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.03.017>

Tré-Hardy, M. (2023). *Microbiologie médicale*, UNamur.

Van Furth, A. M., Wolfs, T. F. W., & Hartwig, N. G. (2005). Advies ten aanzien van de behandeling met dexamethason bij kinderen met verdenking op bacteriële meningitis. *Tijdschrift Voor Kindergeneeskunde*, 73(3), 162 164. <https://doi.org/10.1007/bf03061569>

Vezzani, A., & Baram, T. Z. (2007). New Roles for Interleukin-1 Beta in the Mechanisms of Epilepsy. *Epilepsy Currents/Epilepsy Currents*, 7(2), 45 50. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2007.00165.x>

Weinberg, G. A. (2024, 8 février). Méningite bactérienne chez le nourrisson de plus de 3 mois. Édition Professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-infections-bact%C3%A9riennes-chez-le-nourrisson-et-l-enfant/m%C3%A9ningite-bact%C3%A9rienne-chez-le-nourrisson-de-plus-de-3-mois>

Weinberg, G. A. (2022, 3 décembre). Méningite chez l'enfant. Manuels MSD Pour le Grand Public. [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/infections-bact%C3%A9riennes-chez-les-nourrissons-et-les-enfants/m%C3%A9ningite-chez-l%E2%80%99enfant#Sympt%C3%B4mes\\_v818238\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/infections-bact%C3%A9riennes-chez-les-nourrissons-et-les-enfants/m%C3%A9ningite-chez-l%E2%80%99enfant#Sympt%C3%B4mes_v818238_fr)

Weiser, J. N., Ferreira, D. M., & Paton, J. C. (2018). Streptococcus pneumoniae : transmission, colonization and invasion. *Nature Reviews. Microbiology*, 16(6), 355 367. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>

Wen, S., Feng, D., Chen, D., Yang, L., & Xu, Z. (2020). Molecular epidemiology and evolution of Haemophilus influenzae. *Infection, Genetics And Evolution*, 80, 104205. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104205>

World Health Organization : WHO & World Health Organization : WHO. (2023, 17 avril). Méningite. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningitis#:~:text=L'OMS%20a%20%C3%A9tabli%20la,'OMS%20%C3%A0%20l'unanimit%C3%A9>

Zainel, A., Mitchell, H., & Sadarangani, M. (2021). Bacterial Meningitis in Children : Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms*, 9(3), 535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>

Zeng, L., Wang, C., Jiang, M., Chen, K., Zhong, H., Chen, Z., Huang, L., Li, H., Zhang, L., & Choonara, I. (2020). Safety of ceftriaxone in paediatrics : a systematic review. *Archives Of Disease In Childhood*, 105(10), 981 985. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317950>

## 11. Iconographie

Figure 1 : Haddad, I. E. (s. d.). Le rôle de l'immunité méningée dans la physiopathologie du système nerveux central. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/le-role-de-l-immunite-meningee-dans-la-physiopathologie-du>

Figure 2 : Polin, R. A., & Harris, M. C. (2001). Neonatal bacterial meningitis. *Seminars In Neonatology*, 6(2), 157-172. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0045>

Figure 3 : Gaschignard, J., Levy, C., Romain, O., Cohen, R., Bingen, E., Aujard, Y., & Boileau, P. (2011). Neonatal bacterial meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* / *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(3), 212-217. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181fab1e7>

Figure 4-5 : Jacquinet. (s. d.-c). *Surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoques, Neisseria Meningitidis - 2022*. sciensano.be. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-meningocoques-neisseria-meningitidis-2022>

Figure 6 : H. Badi, K. & Marhoum El Filali (2019), La ponction lombaire : techniques et orientations diagnostiques, *Journal de Biologie Médicale*, Volume 7-numéro 28. <https://becomeditions.com/pdfs/jbm/JBM-28/FP-Badi.pdf>

Figure 7- 12: Remillieu M. (2019), *Neurophysiologie, dans une optique clinique*. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/neurophysiologie-dans-une-optique-clinique>

Figure 8 : Anselme, C. (2006) Thèse : *Réponse immunitaire de l'hôte dans la symbiose bactérienne intracellulaire du charançon Sitophilus zeamais*. Lyon. [https://www.researchgate.net/publication/37813763\\_Reponse\\_immunitaire\\_de\\_l%27hote\\_dans\\_la\\_symbiose\\_bacterienne\\_intracellulaire\\_du\\_charancon\\_Sitophilus\\_zeamais](https://www.researchgate.net/publication/37813763_Reponse_immunitaire_de_l%27hote_dans_la_symbiose_bacterienne_intracellulaire_du_charancon_Sitophilus_zeamais)

Figure 9 : Landais, L. (2021, 5 avril). *La bonne entente*. <https://www.lenquetedessens.dealersdescience.com/index.php/2021/04/05/la-bonne-entente/>

Figure 10 : Braeye. (s. d.). *Surveillance épidémiologique des infections invasives à pneumocoques - 2019 à 2022*. sciensano.be. <https://www.sciensano.be/fr/biblio/surveillance-epidemiologique-des-infections-invasives-a-pneumocoques-2019-a-2022>

Figure 11 : Name, C. (s. d.). *Calendrier de vaccination / vaccination-info*. <https://www.vaccination-info.be/calendrier-de-vaccination/>

Figure 13 : *Recommandations Méningite de l'enfant - VIDAL*. (s. d.). VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-de-l-enfant-1495.html#prise-en-charge>

Figure 14 – 15 : Hoen B, et al. *Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns)*. Short text. Med Mal Infect (2019), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.008>

Figure 16: CBIP | *Lamotrigine* (s. d.). CBIP. Consulté le 2 mai 2024, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8748>

## 12. Méthodologie

Afin de réaliser ce travail, je me suis d'abord concentrée sur l'anatomie des méninges et sur la physiopathologie de la méningite bactérienne dans sa globalité pour comprendre les mécanismes sous-jacents et ainsi orienter ma recherche.

Les sources utilisées dans ce travail ont été prélevées de plusieurs bases de données telles que *Google Scholar*, *Elsevier*, *PubMed*, *The Journal of Pediatrics*, *JAMA Network*, et *ResearchGate*. Pour trouver les articles adéquats, les mots-clés ou MeSH insérés dans ces bases de données étaient par exemple : « bacterial meningitis neurophysiology AND children », « vancomycin treatment AND bacterial meningitis AND pediatric population », « epilepsy due to meningitis AND infants ». Comme le mémoire se concentre sur la population pédiatrique, il était important de trouver des articles en rapport avec celle-ci ; le suffixe « AND » suivi de children, infants ou neonates a été très utilisé pour s'assurer de trouver les bons articles.

Lorsqu'un article était validé, je lisais rapidement les sources de celui-ci pour me documenter davantage. Cette méthode m'a permis de recenser quelques publications supplémentaires. Dans une méta-analyse (comme celle des corticoïdes par exemple), je lisais également les études réalisées pour l'établir.

La lecture de chapitres de deux ouvrages scientifiques : « *Gray's, Anatomie pour les étudiants* » et « *Harrison : Principes de médecine interne* », a permis de compléter ma recherche, l'un sur l'anatomie des méninges et l'autre sur les mécanismes de contamination des bactéries.

Cependant, les articles sur la population pédiatrique sont moins fréquents et donc plus difficiles à trouver. Cela explique pourquoi certains articles datent du début des années 2000. Ces publications ont tout de même été sélectionnées car elles répondaient à ma question de recherche.

Les méningites bactériennes sont des infections et inflammations des couches, appelées méninges, qui recouvrent le système nerveux central (SNC), à savoir la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Les symptômes typiques de cette infection chez les enfants se manifestent par de la fièvre, des convulsions, une agitation anormale et parfois une raideur de nuque.

Les principaux pathogènes responsables de ce type d'infection sont : *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Haemophilus influenzae*. La contamination peut se faire de manière « verticale », c'est-à-dire que le pathogène se transmet de la mère à l'enfant, ou bien de manière « horizontale », le pathogène étant alors transmis par un membre de la famille, une connaissance, un ami, ou lors d'un séjour à l'hôpital.

Les méningites bactériennes sont très agressives, c'est pourquoi il est important de reconnaître les symptômes rapidement afin d'instaurer un traitement antibiotique le plus vite possible. La médication repose sur l'administration de pénicillines, céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, vancomycine ou gentamicine. Des corticostéroïdes peuvent parfois également être administrés. Ces traitements peuvent engendrer des effets indésirables graves comme une néphrotoxicité ou une ototoxicité, qui ne sont pas sans risque pour la vie future du jeune patient. Outre les séquelles dues aux traitements, la pathologie, si elle n'est pas traitée à temps, peut entraîner de l'épilepsie et/ou une perte auditive.

Les méningites bactériennes sont donc des infections sérieuses auxquelles il est nécessaire de réagir rapidement, surtout chez les jeunes patients. Ce mémoire abordera les principales voies de guérison afin de limiter les séquelles futures chez le patient.

Bacterial meningitis is an infection and inflammation of the layers, called meninges, that cover the central nervous system (CNS), specifically the dura mater, arachnoid, and pia mater. The typical symptoms of this infection in children manifest as fever, seizures, abnormal agitation, and sometimes neck stiffness.

The main pathogens responsible for this type of infection are *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. Contamination can occur "vertically," meaning the pathogen is transmitted from mother to child, or "horizontally," where the pathogen is transmitted by a family member, acquaintance, friend, or during a hospital stay.

Bacterial meningitis is very aggressive, so it is important to recognize the symptoms quickly in order to initiate antibiotic treatment as soon as possible. Medication involves the administration of penicillins, third-generation cephalosporins, vancomycin, or gentamicin. Corticosteroids may sometimes also be administered. These treatments can cause serious adverse effects such as nephrotoxicity or ototoxicity, which pose risks to the young patient's future life. Besides treatment-related sequelae, the pathology itself, if not treated in time, can lead to epilepsy and/or hearing loss.

Therefore, bacterial meningitis is a serious infection that requires prompt reaction, especially in young patients. This thesis will address the main pathways to recovery in order to limit future sequelae in the patient

