

**Laurent BORDILLON**

**Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Médecine  
Qualification en Médecine Générale  
Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2004**

**MENINGITE VIRALE A EPSTEIN-BARR**

**VIRUS SECONDAIRE**

**A UNE MENINGITE A MENINGOCOQUE :**

**A PROPOS D'UN CAS**

# **INTRODUCTION**

# INTRODUCTION

Il n'est pas très original à ce jour de se pencher de nouveau sur la méningite à méningocoque compte tenu de la médiatisation de cette pathologie.

Néanmoins, malgré une prise en charge bien codifiée, nous verrons qu'il n'est pas si simple de suivre les recommandations théoriques lorsque l'on se retrouve confronté à la réalité de la médecine d'urgence.

En revanche l'aspect insolite du cas qui nous intéresse est la succession de deux épisodes infectieux méningés l'un bactérien et l'autre viral.

Après avoir rappelé les principales caractéristiques de ces deux pathologies, nous verrons quelle prise en charge optimale nous pouvons proposer.

Enfin, nous tenterons de trouver une relation de cause à effet entre ces deux événements pour expliquer leur enchaînement.

# **1 OBSERVATIONS CLINIQUES**

Nous allons présenter deux observations pour illustrer le mode de transmission du méningocoque, même si l'intérêt de notre exposé repose sur l'étude du cas de Monsieur C.Olivier.

## 1.1 OBSERVATION CLINIQUE N°1

Monsieur C. Olivier , âgé de 18 ans , a été hospitalisé dans le Service Accueil-Urgences le 15 Février 2003, à la demande de son médecin traitant , devant un tableau clinique évoquant un syndrome méningé .

### *1.1.1 Antécédents médico-chirurgicaux*

- Appendicectomie
- Migraines (pas de traitement de fond)

### *1.1.2 Histoire de la maladie*

- Le 11 février 2003 :
  - syndrome fébrile ( 39 °C – 40 °C) ,
  - vomissements ,
  - diarrhéeévoquant une gastro-entérite virale
  
- Le 15 Février 2003 , le tableau clinique se complète , évoquant un syndrome méningé , justifiant le transfert du patient à l'Accueil-Urgences :
  - syndrome fébrile persistant ( 39°6) ,
  - diarrhée ,
  - céphalées ,
  - myalgies diffuses ,
  - troubles de l'équilibre , nystagmus , diplopie
  - hypoacousie gauche
  - raideur de nuque , manœuvres de Brudzinski et de Kernig positives
  - Score de Glasgow = 15/15
  - Frottement péricardique

### 1.1.3 Au service Accueil-Urgences

#### 1.1.3.1 Sur le plan clinique

- Température corporelle = 38°5C
- Tension artérielle = 138/76 mm d'Hg
- Fréquence cardiaque = 103 /minutes(mn)
- Fréquence respiratoire = 20 /mn , Saturation en oxygène = 97% en air ambiant
- Score de Glasgow = 15/15
- Myalgies intenses et diffuses
- Raideur de nuque , somnolence , céphalées , photophobie
- Diplopie (paralysie du nerf occulo-moteur externe gauche) ,
- Ptosis gauche, hypoacousie gauche , nystagmus gauche
- Tâches purpuriques diffuses , non extensives et non nécrotiques.

#### 1.1.3.2 Sur le plan biologique

- Numération Formule Sanguine ( NFS ) :

Leucocytes=22 000 /mm<sup>3</sup> ( 4 000 – 10 000)

Hémoglobine(Hb)=15,4 g/l ( 13,5 – 17,5)

Plaquettes= 122 000 /mm<sup>3</sup> ( 150 000 – 400 000) sans agrégats plaquettaires

Polynucléaires neutrophiles=20 440 /mm<sup>3</sup> ( 2 000 – 7 500)

Lymphocytes=220 /mm<sup>3</sup> ( 1 500 – 3 500)

Monocytes= 1 560 /mm<sup>3</sup> ( 150 – 800)

Polynucléaires éosinophiles=0/mm<sup>3</sup> ( 0 – 500)

Polynucléaires basophiles=0/mm<sup>3</sup> ( 0 – 100)

- Bilan d'hémostase :

Taux de Prothrombine (TP)=72% ( 80 – 120 )

Rapport Temps Céphaline Activée (TCA) malade/témoin=1,18 ( 0,8 – 1,20)

Fibrinogène=10,9 g/l ( 2 – 4 )

Facteur II=86% ( 70 – 150 )

Facteur V=86% ( 70 – 150)

- Ionogramme sanguin :

Sodium(Na)= 130 mmol/l ( 137 – 145 )

Potassium(K)=3,4 mmol/l ( 3,3 – 5 )

Glucose= 6 mmol/l ( 4 – 6)

Urée=7,6 mmol/l ( 4 – 7 )

Créatinine=97µmol/l ( 65 – 105)

### 1.1.3.3 Examens complémentaires :

-Scanner cérébral avec injection de produit de contraste :

- .structures médianes en place
- .aspect tuméfié et hétérogène des régions hippocampiques prédominant à droite sans prise de contraste anormale
- .pas de signe d'abcès ou de thrombophlébite.

-Ponction lombaire et analyse du liquide céphalo- rachidien (LCR):

.Cytologie :liquide trouble

- leucocytes=926 /mm<sup>3</sup>
- polynucléaires neutrophiles= 87%
- lymphocytes=13%

.Biochimie :glycorachie=0,1 mmol ( 2,6 – 4,1 )

- protéinorachie=2,56 g/l ( 0,25 – 0, 45)
- chlorurorachie=106 mmol ( 118 – 130 )

.CytoBactériologie :hématies=rare

- éléments=840 millions /l
- polynucléaires=84 %
- cellules mononucléées=16 %
- examen direct= rares cocci Gram négatif
- cultures stériles après 9 jours d'observation

.Virologie :recherche d' ADN viral pour Herpes virus type 1 et 2 négative , pas d'isolement d'herpes virus type 1 et 2 sur culture cellulaire.

-Hemocultures :

Cocci Gram Négatif en diplocoques après 24 heures d'observation,et identification d'un *Neisseria meningitidis* de sérovar B sur les cultures bactériennes.

### 1.1.3.4 Prise en charge thérapeutique

-Antibiothérapie par voie intraveineuse :

Ceftriaxone ( Rocephine®) 3g toutes les douze heures puis , après les premiers résultats des héemocultures et analyse du liquide céphalo-rachidien (présence de cocci gram négatif ), amoxicilline ( Clamoxyl®) 3g toutes les six heures pendant sept jours.

-Corticothérapie :

Prednisolone (Solupred®) un milligramme (mg) par kilogramme (kg) par jour soit soixante mg par jour par voie orale.

-Antalgiques de classe II ( céphalées ) :

Dextropropoxyphène (Diantalvic®) deux comprimés toutes les huit heures.

#### 1.1.4 Transfert dans le service de médecine polyvalente le 18/02

##### 1.1.4.1 Sur le plan clinique

- Apyrexie obtenue après 7 jours d'antibiothérapie
- Hémodynamique stable
- Score de Glasgow = 15/15
- Céphalées persistantes
- Hypoacousie gauche ( avis Oto-Rhino-Laryngologique (ORL))
- Douleurs thoraciques avec frottement péricardique à l'auscultation cardiaque (échographie cardiaque)
- Scapulalgies bilatérales

##### 1.1.4.2 Sur le plan biologique

	15/02	16/02	17/02	19/02
Leucocytes (4 000-10 000/mm <sup>3</sup> )	22 000	15 400	15 380	
Plaquettes (150 000-400 000/mm <sup>3</sup> )	122 000	135 000	157 000	
Fibrinogène (2-4g/l)	10,9	9,7		
TP (80-120%)	72	72	79	
Natrémie (137-145mmol/l)	130	134	136	132

##### 1.1.4.3 Examens complémentaires

-Hémocultures bactériennes :

isolement de *Neisseria meningitidis* de sérovar B sensible à l'amoxicilline (Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) =0,064 mg/l)

-Avis ORL avec audiogramme :

Cophose gauche par atteinte du VIII cochléaire directement liée à l'atteinte méningée , à explorer par imagerie par résonance magnétique (IRM) , et présence d'une otite séro-muqueuse gauche post-rhinite probable indiquant la poursuite de la corticothérapie à la dose de soixante milligrammes d'équivalent prednisone par jour pendant huit jours au total.

-Echographie cardiaque :

Epanchement péricardique minime en regard des cavités droites (sept à dix millimètres en diastole) , non compressif , sans variation des flux, veine cave inférieure discrètement dilatée .

Fonction systolique normale , pas de valvulopathie , cinétique homogène et ventricule gauche normal .

Aspect de péricardite justifiant un traitement par acide acétylsalicylique ( Aspégic®) un gramme trois fois par jour .

#### 1.1.4.4 Prise en charge thérapeutique

-Poursuite de l' antibiothérapie intraveineuse (Clamoxyl® trois grammes toutes les six heures) pendant au total sept jours.

-Antibiothérapie per os (chimioprophylaxie) : Rifamicine® six cent milligrammes deux fois par jour pendant deux jours.

-Poursuite corticothérapie per os devant le tableau de cophose gauche diagnostiquée par l'ORL : soixante milligrammes par jour pour huit jours au total.

-Traitement de la péricardite :Aspégic® trois grammes par jour pendant trois semaines.

-Antalgiques de classe II ( céphalées , scapulalgies).

SORTIE le 23 février

-Traitement de sortie : Aspepic ® 3g par jour jusqu'au contrôle échocardiographique  
Antalgiques de classe I à la demande (Doliprane®)

-Echographie cardiaque de contrôle le 25 février.

-IRM cérébrale pour exploration du paquet acoustico-facial gauche dans le cadre de son hypoacousie gauche le 31 mars .

#### 1.1.5 Evolution à domicile

##### 1.1.5.1 Echographie cardiaque de contrôle le 25 février :

Persistance d'une lame d'épanchement péricardique en regard des cavités droites sans signe de compression , à contrôler dans quinze jours , poursuite de l'acide acétylsalicylique à la dose de trois grammes par jour.

### 1.1.5.2 Le 6 mars 2003 :

.syndrome fébrile (38°C) ,  
.tension artérielle = 14/6 mm d'Hg , fréquence cardiaque= 60/mn  
.récidive des céphalées en casque ,  
.vomissements en jet ,  
.quelques tâches purpuriques résiduelles sur le tronc ,  
.nuque souple ,  
.score de Glasgow=15/15,  
.persistance de l'hypoacousie gauche ,  
justifiant un nouveau transfert à l'Accueil-Urgences.

### 1.1.6 Deuxième hospitalisation

#### 1.1.6.1 Sur le plan clinique :

- Température corporelle = 38°C
- Tension artérielle =142/71 mm d'Hg
- Fréquence cardiaque =77/mn
- Saturation en Oxygène = 96% en air ambiant
- Score de Glasgow =15/15
- Céphalées , nuque raide , hypoacousie gauche, pas de signe de localisation neurologique
- Vomissements, abdomen sensible
- Quelques pétéchies anciennes sur le thorax non extensives
- Scapulalgies bilatérales avec impotence fonctionnelle , sans déficit moteur , ni signe d'arthrite
- Examen cardiaque sans particularité .

#### 1.1.6.2 Sur le plan biologique (bilans du 6/03)

-NFS :

Leucocytes=8 930 /mm<sup>3</sup>  
Hb=11,5 g/dl  
Plaquettes=462 000 /mm<sup>3</sup>  
Polynucléaires neutrophiles=2 830 /mm<sup>3</sup>  
Lymphocytes=1 840 /mm<sup>3</sup>  
Monocytes=620 /mm<sup>3</sup>  
Polynucléaires éosinophiles=430 /mm<sup>3</sup>  
Polynucléaires basophiles=50 /mm<sup>3</sup>

-Bilan d'hémostase :

TP=74 %  
Fibrinogène=6,2 g/l  
Facteur II=105 %

Facteur VII=103 %

-Ionogramme sanguin :

Na=137 mmol/l

K=4,1 mmol/l

Glycémie=5,2 mmol/l

-Bilan hépatique :

Bilirubine totale=9  $\mu\text{mol}$  ( 0 – 17 )

Bilirubine conjuguée=2  $\mu\text{mol/l}$  ( 0 – 4 )

TGO=0,23  $\mu\text{kat/l}$  ( 0 - 0,6)

TGP=1,83  $\mu\text{kat/l}$  ( 0- 4 )

GGT=1,92  $\mu\text{kat/l}$  ( 0 - 1)

Phosphatases alcalines =1,5  $\mu\text{kat/l}$  ( 0,9 – 2,15 )

-Enzymes musculaires :

Créatine kinase=1,17  $\mu\text{kat/l}$  ( 0 – 3,15)

Myoglobine=21,7  $\mu\text{g/l}$  ( 0 – 70)

-Hémocultures stériles après 5 jours d'observation

#### 1.1.6.3 Examens complémentaires :

-Scanner cérébral avec injection de produit de contraste le 6/03 :  
Pas d'abcès ni d'œdème visible , examen normal.

-Ponction lombaire avec analyse du LCR le 6/03 :

.Cytologie : liquide trouble

leucocytes =291 /mm<sup>3</sup>

polynucléaires neutrophiles =14 %

lymphocytes =74 %

monocytes =12 %

.Biochimie :glycorachie =1,6 mmol

protéïnorachie =0,93 g/l

chlorurorachie =119 mmol

.CytoBactériologie :éléments =291 millions/l

polynucléaires =24 %

cellules mononucléées =76 %

pas de bactérie visible à l'examen direct

cultures stériles après 10 jours d'observation

.Virologie :

Détection de l'ADN viral du groupe herpès négative pour :

Herpes simplex virus type 1 et 2

Cytomegalovirus  
Epstein-Barr virus

-Recherche de mycobactéries dans les crachats négative après 40 jours d'observation

-Echographie cardiaque le 11/03 :

Ventricule gauche non dilaté non hypertrophié à bonne fonction systolique globale et segmentaire .

Pas de valvulopathie .

Cavités droites non dilatées .

Péricarde sec , justifiant l'arrêt dégressif de l'acide acétylsalicylique.

-IRM cérébrale le 11/03:

Aspect inflammatoire de la partie toute postérieure de la corne occipitale gauche avec petite prise de contraste pariétale et hypersignal sous épendymaire adjacent pouvant évoquer un foyer résiduel infectieux .

Pas d'abcès parenchymateux ou de rehaussement méningé d'aspect pathologique .

-Echographie des épaules le 13/03 :

Pas d'épanchement liquidien intra-articulaire .

Pas de signe de rupture des tendons de la coiffe des rotateurs .

Examen normal .

-Electromyogramme des membres supérieurs le 12/03 :

Ralentissement proximal discret , un peu diffus , surtout au niveau des racines cervicales hautes (C6).

Pas de dénervation aiguë récente .

Dans les muscles scapulaires , défaut partiel de recrutement lié à une inhibition, par la douleur, à la mobilisation de l'épaule .

Résultats pouvant correspondre à un syndrome inflammatoire diffus , pas de signe électrophysiologique net de myosite.

-Scintigraphie osseuse le 26/03 :

Renforcements de fixation des épaules , témoignant d'un processus ostéo-articulaire modérément évolutif.

La bilatéralité des anomalies et l'absence d'atteinte des articulations de voisinage ne permettent pas de retenir avec certitude le diagnostic d'algoneurodystrophie.

#### 1.1.6.4 Prise en charge thérapeutique :

-Antibiothérapie intra-veineuse : ceftriaxone (Rocephine®) 3 g deux fois par jour

-Antalgiques de classe I en intra-veineux

-Péricardite évoluant favorablement : arrêt progressif de l'acide acétylsalicylique

#### 1.1.6.5 Evolution clinique , biologique et thérapeutique dans le service :

-syndrome fébrile (39°1C) persistant après huit jours de Rocephine® intra-veineux ( du 6/03 au 13/03 inclus), fenêtre thérapeutique de 24 heures puis remplacé le 14/03 par :

Ofloxacin (Oflozet®) per os 200 mg trois fois par jour

Fosfomicine (Fosfocine®)intra-veineux 4 g trois fois par jour.

-diagnostic de céphalées post- ponction lombaire évoqué devant les nausées et vomissements: blood patch le 19/03 permettant la disparition quasi immédiate des symptômes

-évolution biologique :

.Hémocultures du 13/03 (fenêtre thérapeutique) pratiquées devant la persistance de la fièvre qui sont revenues stériles après 5 jours d'observation.

.Bilan du 20/03 :

Leucocytes=7 470 /mm<sup>3</sup>

Hb=13,6 g/l

Plaquettes=201 000/mm<sup>3</sup>

Polynucléaires neutrophiles=3 290 /mm<sup>3</sup>

Lymphocytes=4 110 /mm<sup>3</sup> avec présence de lymphocytes T activés en rapport avec un syndrome mononucléosique

Monocytes=520 /mm<sup>3</sup>

Polynucléaires éosinophiles=0 /mm<sup>3</sup>

Polynucléaires basophiles=0/mm<sup>3</sup>

Fibrinogène =3,4 g/l

-arrêt de l'antibiothérapie le 20/03 devant le syndrome mononucléosique

-sérologie du Cytomegalovirus négative

-sérologie du virus de la rubéole positive(IgG)

-sérologie de la toxoplasmose négative

-sérologie du virus Epstein-Barr(EBV) positive avec IgG=84 U/ml et IgM positif.

⇒ En faveur d'une primo-infection en cours ou récente.

-contrôle de la sérologie du virus EBV sur prélèvement sanguin du 11/03 négative avec IgG< 25 U/ml et IgM négatif.

#### 1.1.7 Au total :

-Méningite à *Neisseria meningitidis* d'évolution favorable sous corticothérapie et amoxicilline , compliquée d'une cophose gauche par atteinte du VIII cochléaire, d'une péricardite et d'une arthrite bilatérale des épaules.

-Mononucléose infectieuse compliquée d'un syndrome méningé fébrile.

## 1.2 OBSERVATION CLINIQUE N°2

Mademoiselle C. Lucie , âgée de 17 ans , petite amie de Monsieur C. Olivier, a été hospitalisée dans le Service Accueil-Urgences le 15 Février 2003 , à la demande de son Médecin Traitant , devant un tableau clinique évoquant un syndrome méningé .

### 1.2.1 Antécédents médico-chirurgicaux

Aucun

### 1.2.2 Histoire de la maladie :

- Episode viral à type de rhinopharyngite évoluant depuis quelques jours.
- Le 15 Février 2003 , le tableau clinique se complète évoquant un syndrome méningé et justifiant son transfert à l'Accueil-Urgences.
  - syndrome fébrile (40°C)
  - vomissements
  - céphalées intenses et somnolence
  - raideur de nuque
  - quelques pétéchies abdominales et sur le membre supérieur droit.

### 1.2.3 Au service Accueil-Urgences

#### 1.2.3.1 Sur le plan clinique :

- Température corporelle = 39°C
- Syndrome méningé sans signe de localisation
- Patiente obnubilée
- Quelques pétéchies sur l'abdomen , le membre supérieur droit et le membre inférieur gauche
- Angine érythémato-pultacée bilatérale , pharyngite , purpura du voile du palais

#### 1.2.3.2 Sur le plan biologique :

- NFS :  
Leucocytes=35 000/mm<sup>3</sup>  
Plaquettes=223 000/mm<sup>3</sup>

- Hémocultures :

Identification de *Neisseria meningitidis* de serovar B , multisensible après 48 heures de culture.

- Ponction lombaire :

.Cytologie : liquide trouble

nombreux éléments

95% de polynucléaires

.Biochimie : glycorachie=0,1 mmol/l

protéinorachie=4,14 g/l

.Bactériologie : examen direct=cocci Gram négatif

#### 1.2.3.3 Prise en charge thérapeutique :

-Antibiothérapie par voie intra-veineuse : ceftriaxone (Rocephine®) trois grammes toutes les douze heures .

#### 1.2.4 *Transfert en réanimation médicale du 15 au 19 Février :*

##### 1.2.4.1 Sur le plan clinique :

amélioration tant sur le plan général que neurologique , à noter quelques céphalées résiduelles.

##### 1.2.4.2 Sur le plan biologique (bilan du 18 Février) :

Leucocytes=12 630/mm<sup>3</sup>

Plaquettes=220 000/mm<sup>3</sup>

Hémoglobine=11g/dl

Volume Globulaire Moyen=83fl ( 78 – 98 )

##### 1.2.4.3 Prise en charge thérapeutique :

-Antibiothérapie : relais ceftriaxone par amoxicilline le 16 février deux grammes quatre fois par jour per os devant les résultats des hémocultures pour six jours au total.

-Antalgiques de classe I (céphalées) : paracétamol ( Dafalgan ®) un gramme toutes les six heures .

#### 1.2.5 *Transfert en médecine polyvalente du 19 au 21 Février :*

Patiente asymptomatique.

Poursuite de l'antibiothérapie per os (amoxicilline) associée à la chimioprophylaxie par Rifamicine® 600 mg deux fois par jour pendant deux jours .

*1.2.6 Au total :*

Méningite à méningocoque de sérovar B d'évolution favorable sous amoxicilline

## **2 INFECTIONS A MENINGOCOQUES**

## 2.1 DEFINITION

*Neisseria meningitidis* est un commensal habituel de l'oropharynx humain qui peut causer différentes maladies dont la septicémie et la méningite (1).

## 2.2 ETIOLOGIE

Les méningocoques sont des cocci à Gram négatif qui se présentent sous forme isolée ou sous forme de diplocoques présentant des surfaces adjacentes aplaties.

Le méningocoque diffère des autres *Neisseria* par le fait qu'il est entouré d'une capsule polysaccharidique.

Les méningocoques se subdivisent en groupes sérologiques sur la base des différences antigéniques de leurs polysaccharides capsulaires.

Les groupes A,B,C,W et Y sont responsables des formes les plus graves(1).

## 2.3 EPIDEMIOLOGIE

Le réservoir naturel des méningocoques est l'oropharynx humain.  
La transmission interhumaine se fait par l'inhalation de gouttelettes de sécrétions oropharyngées infectées.

La colonisation n'est que rarement suivie par la maladie, car les anticorps spécifiques et la lyse par le complément entravent la pénétration des germes dans le sang et constituent donc une barrière s'opposant à la dissémination.

L'incidence dans les climats tempérés(en dehors des périodes d'épidémie) est relativement constante à raison d'un cas rapporté pour 100 000 habitants et par an.

La prévalence de l'infection méningococcique est également sujette à des influences saisonnières. Elle est minimale au milieu de l'été et maximale pendant l'hiver et au début du printemps.

Entre les épidémies, 2 à 30% des personnes (en fonction de l'âge) sont porteurs de méningocoque dans l'oropharynx.

Quand survient un cas sporadique, la fréquence du portage chez les contacts proches peut s'élever à 40% et, dans les groupes vivant en communautés fermées, le taux de portage peut alors atteindre 100% .

La survenue de la maladie clinique dépend fondamentalement du statut immunologique de l'hôte.

L'immunité naturelle est en principe spécifique de type et se développe chez la plupart des personnes au cours des vingt premières années de la vie.

Le portage de méningocoque induit des anticorps vis-à-vis de la souche concernée mais aussi vis-à-vis d'autres souches, ce qui renforce et élargit l'immunité acquise naturellement (1).

## 2.4 PATHOGENIE

L'infection méningococcique commence dans l'oropharynx. L'oropharynx est recouvert d'un épithélium de surface contenant des cellules sécrétant ciliées et non ciliées. Cet épithélium est recouvert d'une couche de mucus que le méningocoque doit pénétrer. La façon dont le germe pénètre dans l'organisme n'est pas clairement élucidée.

La bactérie se sert de facteurs d'adhésion pour adhérer aux cellules non ciliées de l'épithélium de surface.

Les pili renforcent l'attachement mais ne sont pas indispensables. L'attachement du germe aux cellules épithéliales est bloqué par les anticorps dirigés contre les protéines de membrane.

Seuls les méningocoques non encapsulés sont retrouvés dans les cellules épithéliales non ciliées.

La synthèse capsulaire est programmée pour être stoppée dès la pénétration de la bactérie dans l'organisme (2).

## 2.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Parmi les patients souffrant d'une infection méningococcique, 90 à 95% présentent une méningococcémie et/ou une méningite.

### 2.5.1 Méningococcémie

De 30 à 50% des patients qui vont développer une infection à méningocoque présenteront une méningococcémie sans méningite.

Le début de la maladie peut être brutal, mais habituellement les patients ont des prodromes non spécifiques tels que toux, céphalées, mal de gorge, qui sont suivis par la survenue brutale d'une fièvre élevée, de frissons, d'arthralgies et de myalgies.

Les patients se présentent généralement dans un état très sévère avec un degré inhabituel de prostration.

En plus d'une forte fièvre, d'une tachycardie et d'une tachypnée, on peut observer une légère hypotension.

Cependant, l'état de choc ne survient qu'en cas de méningococcémie fulminante.

Au cours d'une bactériémie à méningocoque, à peu près les trois quarts des patients présentent une éruption pétéchiale caractéristique.

Les lésions sont généralement éparées ; les régions axillaires, les flancs, les poignets et les chevilles étant le plus souvent concernés. Souvent les pétéchies sont localisées au centre de macules d'une couleur plus pale et peuvent devenir papulaire au cours du développement de la maladie.

Le diagnostic de méningococcémie peut être parfois confirmé par la présence de diplocoques à Gram négatif dans les produits prélevés par scarification de ces lésions infiltrées.

Dans les cas graves apparaissent des éléments purpuriques, voire de grandes ecchymoses.

Une éruption pétéchiale ou purpurique largement étendue est en faveur d'un *purpura fulminans* (1) (figures a et b).

*Figure a*

## *Figure b*

### 2.5.1.1 Le purpura fulminans méningococcique

Ou syndrome de Waterhouse-Friderichsen est une méningococcémie associée à un collapsus circulatoire et à un état de choc.

Il survient chez 10 à 20% des patients qui ont des concentrations élevées d'endotoxine dans le sang.

Le début est soudain, suivi en quelques heures d'une prostration profonde.

Des pétéchies et des lésions purpuriques s'agrandissent rapidement, réalisant des hémorragies sous-cutanées très rapidement extensives (1).

#### 2.5.1.1.1 Le sepsis

C'est un syndrome infectieux résultant de l'activation et de la libération excessive des médiateurs de l'inflammation en réponse à une infection, bactérienne le plus souvent. En plus d'une infection documentée, le sepsis est défini par la présence d'au moins deux critères parmi les suivants :

- fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou hypothermie  $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- hyperleucocytose  $\geq 12000/\text{mm}^3$  ou leucopénie  $\leq 4000/\text{mm}^3$
- tachycardie  $> 90/\text{min}$
- polypnée  $> 20/\text{min}$  (3)

#### 2.5.1.1.2 Le sepsis sévère

On parle de sepsis sévère quand au sepsis sont associées une hypotension artérielle ou une ou plusieurs défaillances d'organes secondaires à une diminution de la perfusion tissulaire. L'hypotension artérielle dans le sepsis sévère est corrigée par le remplissage vasculaire par des solutés macromoléculaires (3).

#### 2.5.1.1.3 Le choc septique

Il est défini par un sepsis sévère avec dysfonction d'organes et dont l'hypotension artérielle est réfractaire à l'expansion volémique, nécessitant la perfusion d'amines vasopressives (3).

#### 2.5.1.1.4 Pathogénie de la défaillance circulatoire

Au cours de l'évolution du processus infectieux, alors qu'on assiste à une augmentation des besoins énergétiques, on a une vasodilatation systémique d'origine musculaire et une altération de l'extraction tissulaire en oxygène.

L'hypovolémie relative due à cette vasodilatation impose un remplissage vasculaire important avant d'utiliser des amines vasopressives.

Précocément, l'hyperkinésie secondaire à la libération des catécholamines entraîne une augmentation du débit cardiaque.

Puis, l'état septique peut induire une insuffisance cardiaque indépendamment de toute atteinte cardiaque préalable (3).

La conscience s'altère et un coma peut s'installer.

En dépit d'un traitement adéquat, 40 à 60% des patients meurent d'insuffisance cardiaque et/ou respiratoire (1).

#### 2.5.1.2 La méningococcémie occulte

C'est une forme peu fréquente d'infection méningococcique qui touche les enfants de 3 à 24 mois.

Elle est caractérisée par une fièvre et une bactériémie sans point de départ évident.

L'infection guérit habituellement sans traitement mais l'évolution peut se faire vers une méningite ou une autre localisation métastatique (1).

#### 2.5.1.3 La méningococcémie chronique

C'est une forme tout à fait exceptionnelle d'infection méningococcique, parfois en rapport avec des déficits des fractions terminales du complément.

Elle peut durer des semaines ou des mois et se caractérise par de la fièvre, une éruption, des arthralgies ou des arthrites.

Typiquement, la fièvre est intermittente et pendant les périodes d'apyrexie, qui peuvent durer plusieurs jours, les patients paraissent tout à fait bien portants.

L'éruption, habituellement maculopapulaire ou polymorphe, survient et disparaît au fil des poussées fébriles.

Des pétéchies et des lésions nodulaires peuvent aussi se voir.

L'atteinte des articulations est présente chez 2 patients sur 3 et une splénomégalie chez 1 patient sur 5.

Si le traitement est retardé, méningite, atteintes cardiaques ou rénales peuvent survenir (1).

### 2.5.2 Méningite

La méningite est une forme fréquente de la maladie méningococcique qui survient principalement entre 6 mois et 10 ans.

Fièvre, vomissements, céphalées, confusion ou somnolence sont les symptômes les plus communs.

Chez environ un quart des patients, les symptômes surviennent brutalement et s'aggravent de façon rapide.

Dans les cas les plus typiques cependant, les symptômes d'une infection des voies aériennes supérieures précèdent le syndrome et le tout se développe en quelques jours.

De 20 à 40% des patients ont une méningite à méningocoque sans manifestation clinique de méningococcémie.

Quand la méningite survient en même temps qu'une éruption pétéchiale ou purpurique, le diagnostic de maladie méningococcique invasive est quasi certain. Une telle association étant rarement observée dans d'autres infections (1).

### 2.5.3 Manifestations plus rares

-Le méningocoque peut également occasionner des conjonctivites purulentes et des sinusites.

-Une pneumonie primitive survient rarement.

-Des endocardites bactériennes et des péricardites primitives ont été rapportées.

-Des atteintes ostéo-cartilagineuses à type d'ostéomyélite ont été décrites.

-Enfin, comme le *Neisseria gonorrhoeae*, le méningocoque peut être responsable d'infections génitales (urétrites, endométrites ou salpingites) impossibles à différencier cliniquement(1).

## 2.6 COMPLICATIONS

-Un herpès labial survient chez 5 à 20% des patients présentant une infection méningococcique invasive.

-Des convulsions, une surdité se voient chez 10 à 20% des patients au cours de la phase aiguë de la méningite, mais l'épilepsie séquellaire est rare et la fréquence des déficits neurologiques permanents est vraisemblablement de moins de 5%.

-L'arthrite septique n'est pas rare au cours des méningococcémies. Elle peut accompagner une méningite ou constituer l'unique atteinte métastatique.

Le liquide articulaire contient généralement de nombreux polynucléaires, mais on n'y retrouve que rarement le méningocoque. Ce type d'infection se traite de la même façon que la méningite et on peut espérer, dans la majorité des cas, une guérison sans séquelles.

-L'arthrite à complexes immuns survient chez environ 10% des patients à la phase de convalescence.

D'une façon générale, elle atteint plusieurs articulations et de façon prépondérante les grosses articulations.

Il n'y a pas d'indication thérapeutique particulière et les séquelles articulaires définitives sont exceptionnelles.

-L'endocardite bactérienne secondaire est tout à fait exceptionnelle mais une forte proportion des patients qui meurent d'infection méningococcique invasive présentent une myocardite.

-Un frottement ou des modifications électrocardiographiques de type péricardique se voient chez environ 5% des patients(1).

## 2.7 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

### 2.7.1 *Mise en évidence du méningocoque*

-Par examen direct du liquide céphalo-rachidien(LCR)

-Par mise en culture du sang, du LCR, des produits de scarification des lésions cutanées ou du liquide articulaire

-Agglutination au latex et contre immunoélectrophorèse

ces méthodes permettent de détecter les polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, B, C, Y et W dans les produits pathologiques (1).

-Polymerase Chain Reaction(PCR)

Cette technique de détection présente une sensibilité et une spécificité autour de 90%. Elle est particulièrement intéressante pour confirmer le diagnostic dans les situations où les cultures du LCR et du sang ont peu d'intérêt en raison d'une antibiothérapie préalable (2).

## 2.8 TRAITEMENT

Il repose sur l'antibiothérapie par voie intraveineuse qui doit être administrée de façon précoce dès le diagnostic suspecté.

Le traitement de première intention en cas d'infection méningococcique chez l'adulte est l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/jour ou les céphalosporines de troisième génération à la dose de 200-300 mg/kg/jour pour la cefotaxime et 70-100 mg/kg/jour pour la ceftriaxone (4).

## 2.9 PROPHYLAXIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE

### 2.9.1 *Signalement et notification*

-Le signalement (article R11-3 du code de la Santé publique modifié par le décret n°2001-437 du 16 mai 2001)

Afin que la DDASS évalue les mesures de prophylaxie à prévoir et organise leur mise en œuvre, les infections invasives à méningocoques doivent être signalées sans délai au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS par le médecin qui constate le cas (5).

-La notification (article R11-2 du code de la Santé publique modifié par le décret n°2001-437 du 16 mai 2001)

Afin d'assurer le suivi épidémiologique des infections invasives à méningocoque, une fiche de notification dont le contenu est fixé par arrêté doit être transmise par le médecin qui constate le cas possible ou confirmé (5).

### 2.9.2 *Chimioprophylaxie*

### 2.9.2.1 Objectif

L'objectif de la chimioprophylaxie administrée en urgence est d'éliminer un éventuel portage nouvellement acquis chez les sujets susceptibles d'avoir été exposés aux sécrétions oro-pharyngées du patient et de prévenir la diffusion par des porteurs sains d'une souche pathogène dans la population (5).

### 2.9.2.2 Chimioprophylaxie du malade lui même

A la suite de l'antibiothérapie à but curatif, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement prophylactique complémentaire si le malade a été traité par une céphalosporine de troisième génération.

Par contre s'il est traité par une autre famille d'antibiotique, un traitement prophylactique complémentaire par rifampicine pendant 2 jours doit lui être administré dès qu'il est en état de le prendre per os (5).

### 2.9.2.3 Définition des sujets contacts

L'élément indispensable pour la transmission du méningocoque est l'existence d'un contact direct avec les sécrétions oro-pharyngées d'un sujet infecté (5).

Facteurs favorisant la transmission des méningocoques :

**-La proximité** : on admet que la transmission orale des sécrétions oro-pharyngées nécessite une distance de moins d'un mètre entre une personne infectée et une personne réceptrice du fait de la faible survie du méningocoque dans l'air.

**-La durée du contact** : lors d'un contact bouche à bouche, le temps de contact importe peu. Lorsqu'il s'agit de contacts rapprochés sans contact buccal, la probabilité de transmission des sécrétions oro-pharyngées augmente avec la durée du contact.

**-L'irritation de la muqueuse oro-pharyngée du sujet infecté** : elle peut provoquer une toux et favoriser la projection des particules salivaires contaminantes.

Personnes concernées par la prophylaxie

#### 2.9.2.4 Délai de prise en charge des sujets contacts

Le délai d'incubation des infections à méningocoque varie entre 2 et 10 jours ; la maladie se développe en moyenne dans les 7 jours suivant l'acquisition du portage.

Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de 5 à 12 jours après l'acquisition du méningocoque.

La chimioprophylaxie doit donc être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic de cas d'infection invasive à méningocoque, et n'a plus d'intérêt au-delà d'un délai de 10 jours après le dernier contact avec le cas (5).

#### 2.9.2.5 Chimioprophylaxie des sujets contacts

L'antibiotique administré autour d'un malade atteint d'infection invasive à méningocoque doit être efficace sur *Neisseria meningitidis* et ne doit pas sélectionner de souches résistantes.

Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice pour *Neisseria meningitidis*.

Son action doit être rapide et prolongée dans le temps.

Il ne doit pas décapiter une éventuelle infection invasive.

Il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications.

Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée.

Le médicament de choix est la rifampicine qui réduit le portage avec un succès de 75 à 98% une semaine après le traitement.

En cas de contre-indication à la rifampicine, la spiramycine est recommandée.

Elle a des taux salivaires élevés et nécessite un traitement de 5 jours pour obtenir une efficacité de 85% (5).

#### 2.9.2.6 Schéma de la prophylaxie

• Rifampicine par voie orale pendant 2 jours à la dose suivante :

-Adulte :600 mg, 2 fois par jour

-Nourrisson et enfant (1 mois à 15 ans) :10 mg/kg, 2 fois par jour

-Nouveau né (moins de 1 mois) : 5 mg/kg ; 2 fois par jour (5)

• Spiramycine par voie orale, pendant 5 jours à la dose suivante :

-Adulte :3millions d'Unités Internationales (U.I), 2 fois par jour

-Nourrisson et enfant :75000 U.I./kg, 2 fois par jour (5)

### 2.9.3 Vaccination anti-méningococcique

#### 2.9.3.1 Vaccination des sujets contacts

La survenue d'un cas d'infection invasive méningococcique dans une collectivité indique qu'une souche pathogène circule.

Malgré la chimioprophylaxie, un risque de réintroduction de cette souche pathogène existe parmi les sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade (famille ou collectivité de vie du malade), dans les 3 semaines qui suivent l'apparition du cas.

La protection individuelle étant apportée par le vaccin, les collectivités de vie du malade doivent être vaccinées.

Cette vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du sérotype et dans un délai maximum de 10 jours après le début de l'hospitalisation du malade.

Il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui ne se retrouvent pas de façon régulière et répétée dans l'entourage du malade ou la même collectivité de vie, pendant les semaines qui suivent le dernier contact avec le malade, même s'ils ont reçu une chimioprophylaxie.

Seule la vaccination contre les méningocoques du groupe A, C, Y ou W135 est possible.

Il n'existe pas de vaccination contre ceux du groupe B.

L'immunité apparaît en moyenne 10 jours après la vaccination et dure environ 3 à 4 ans (5).

#### 2.9.3.2 Intérêt de la vaccination systématique anti-méningococcique

##### 2.9.3.2.1 Vaccins polysidiques

Ils regroupent les sérotypes soit A et C soit, A,C, Y et W135 (6).

Cette vaccination est recommandée (7) :

-chez les enfants de plus de 18-24 mois et les adultes jeunes se rendant dans une zone où sévit une épidémie d'infection à méningocoque.

-Chez les personnes se rendant dans une zone dans laquelle sévit une épidémie d'infection à méningocoque pour y travailler dans le secteur de la santé ou dans les camps de réfugiés

-chez les personnes se rendant dans une zone d'endémie d'infection méningococcique (Afrique subsaharienne), lors de la saison de transmission, pour y travailler et/ou y vivre en contact étroit et prolongé avec les populations locales et selon un mode de vie traditionnel.

-elle est obligatoire avec un vaccin tétravalent chez les personnes se rendant en pèlerinage à la Mecque.

#### 2.9.3.2.2 Vaccins conjugués

Le vaccin méningococcique conjugué du groupe C est le seul disponible actuellement

Il est indiqué pour :

-L'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de deux mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des infections invasives méningococciques du groupe C

Il est recommandé pour (8) :

-les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro groupe C comme nous l'avons vu précédemment

-la vaccination de masse dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée (Puy-de-Dôme, Landes, Hautes-Pyrénées, Pyrénées Atlantiques en 2002).

-les enfants souffrant de déficit en fractions terminales du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle

#### 2.9.4 Mesures inefficaces et inutiles

Ce sont (5) :

-La désinfection rhino-pharyngée et le prélèvement rhino-pharyngé

-L'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et sœurs

-L'isolement des sujets contacts

-La désinfection ou la fermeture d'un établissement vu la fragilité du méningocoque.

### **3 INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR ET MONONUCLEOSE INFECTIEUSE**

### 3.1 DEFINITION

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpes virus humain de distribution mondiale qui a un tropisme pour les lymphocytes B.

La primo-infection à EBV de l'enfant est d'habitude infraclinique. 25 à 70% des adolescents et des adultes développeront une mononucléose infectieuse cliniquement apparente lors d'une primo-infection à EBV.

La mononucléose infectieuse se définit par la triade clinique :fièvre, adénopathies et pharyngite associée à la présence transitoire d'anticorps hétérophiles et d'une lymphocytose atypique.

L'EBV est également associé au carcinome du nasopharynx et à certains lymphomes de type B (9).

### 3.2 EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A EBV

L'EBV est un agent ubiquitaire qui a été retrouvé dans tous les groupes de population étudiés à ce jour.

Le virus a été décrit initialement par Epstein, Achong et Barr en 1964 qui notèrent en microscopie électronique la présence de particules de morphologie identique à celle de l'*Herpes simplex*, dans les lignées continues obtenues à partir du tissu tumoral de patients atteints de lymphome de Burkitt (10).

A la suite de l'observation par Werner et Gertrude Henle de l'apparition d'anticorps anti-EBV chez une patiente atteinte de mononucléose infectieuse (11), des études sérologiques à grande échelle ont confirmé que l'EBV était l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse (12).

L'EBV est transmis essentiellement par la salive, et parfois lors de transfusion sanguine.

La primo-infection a tendance à survenir à un âge plus précoce dans les groupes de bas niveau socioéconomique et dans les pays en voie de développement.

Dans les pays industrialisés, à peu près 50% des sujets ont fait une primo-infection à EBV au moment de l'adolescence. Ces infections précoces sont d'ordinaire bénignes, se traduisant par des signes cliniques non spécifiques ou sont inapparentes cliniquement.

Une deuxième vague de séroconversion vis-à-vis de l'EBV a lieu lors du début de l'activité sociale chez l'adolescent et l'adulte jeune. La primo-infection à EBV dans ce groupe d'âge explique la majorité des cas de mononucléose infectieuse.

Le pic d'incidence de la mononucléose infectieuse se situe entre 14 et 16 ans pour les filles et entre 16 et 18 ans pour les garçons.

A l'âge adulte, la plupart des sujets sont séropositifs vis-à-vis de l'EBV.

A la suite d'une primo-infection, l'EBV peut être excrété dans l'oropharynx pendant 18 mois, ensuite il est excrété de façon intermittente par tous les patients séropositifs en l'absence de toute manifestation clinique.

L'excrétion asymptomatique d'EBV par des individus sains explique en grande partie sa diffusion aux sujets non infectés de la population, bien que ce virus ne soit pas hautement contagieux.

La transmission est essentiellement fonction d'un contact avec la salive. Il est peu probable qu'il soit transmis par aérosol ou par voie indirecte.

Ainsi les mesures d'isolement appliquées aux patients atteints de mononucléose infectieuse ne sont pas justifiées (9).

### 3.3 ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

En microscopie électronique, l'EBV apparaît sous forme d'une nucléocapside icosaédrique entourée d'une enveloppe complexe.

Il ne peut être différencié des autres virus du groupe des herpès virus humains.

L'ADN de l'EBV, bicaténaire, code pour au moins 30 polypeptides. On peut identifier deux types d'EBV sur la base de différences entre les antigènes nucléaires de l'EBV.

Quand l'EBV est transmis par la salive, le site initial de réplication est l'oropharynx.

L'EBV se réplique de façon productive dans les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx des patients atteints de mononucléose infectieuse ; les deux types de cellules ont des récepteurs de surface spécifiques de l'EBV (9).

### 3.3.1 Interactions virus-hôte

L'infection à EBV a des effets directs et indirects sur les réponses immunes cellulaires et humorales.

Dans les 18 à 24 heures suivant la pénétration de l'EBV dans les lymphocytes B par l'intermédiaire du récepteur CD21, des antigènes nucléaires de l'EBV peuvent être mis en évidence à l'intérieur du noyau de la cellule infectée.

Un petit nombre de lymphocytes B infectés entre dans un cycle lytique (production de virus fils matures et mort de la cellule-hôte) et produisent des antigènes de l'EBV, mis en évidence pendant la réplication virale.

On distingue le complexe des antigènes précoces (EA= early antigens) et des antigènes de capsid virale (VCA).

Le complexe EA comprend deux groupes d'antigènes :

-Les antigènes diffus (EA-D) qui sont décelables à la fois dans le cytoplasme et le noyau des cellules au cours du cycle lytique.

-Les antigènes restreints (EA-R) qui sont mis en évidence seulement dans le cytoplasme.

Ces antigènes servent de marqueur de l'infection au niveau cellulaire ; le profil de la réponse anticorps à ces antigènes est utile pour le diagnostic des infections associées à l'EBV.

Après l'apparition des VCA, la cellule hôte meurt et les virions sont libérés ; ils peuvent alors infecter et transformer d'autres lymphocytes B.

Une réponse immune efficace vis-à-vis de l'EBV implique une participation humorale et cellulaire (9).

#### 3.3.1.1 Participation humorale :

Des anticorps neutralisant qui inactivent le virus libre et des anticorps anti-VCA et anti-EBNA apparaissent chez tous les patients au cours de la primo-infection ; des anticorps anti-EA-D apparaissent chez la plupart des patients (9).

#### 3.3.1.2 Participation cellulaire :

La réponse immune cellulaire est en grande partie responsable du contrôle de la prolifération des cellules B et de la production polyclonale d'immunoglobulines par l'EBV. Elle se compose principalement de lymphocytes T ayant les caractéristiques fonctionnelles et de surface de lymphocytes T suppresseurs cytotoxiques, activés (CD8+).

Ces lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV semblent être dirigés vis-à-vis de plusieurs épitopes du complexe EBNA.

Quand la maladie progresse, on met en évidence des lymphocytes T mémoire capables de limiter la prolifération de lymphocytes B autologues infectés par le virus.

Ces lymphocytes T mémoire persistent toute la vie. Cependant l'EBV reste à l'état latent dans un petit nombre de lymphocytes B, ainsi que dans les cellules épithéliales de l'oropharynx.

Pendant la phase de réponse immune primaire à l'EBV, on peut également mettre en évidence une diminution de la réponse immune touchant toutes les cellules.

Celle-ci disparaît après la guérison de la maladie, mais la réactivation de l'EBV est favorisée par tous les processus touchant la réponse immune cellulaire (thérapeutiques immunosuppressives, infection par le VIH) (9).

### 3.3.2 *Manifestations cliniques*

#### 3.3.2.1 Symptômes et signes

Après une période d'incubation de 4 à 8 semaines, une phase prodromique associant malaise, anorexie et frissons précède souvent de plusieurs jours le début de la pharyngite, de la fièvre et des adénopathies.

Une pharyngite sévère est le symptôme qui le plus souvent incite le patient à consulter.

Occasionnellement, le patient présentera seulement de la fièvre, des ganglions ou une des complications de la mononucléose infectieuse.

La plupart des patients se plaignent également de céphalées et de fatigue (9).

#### 3.3.2.2 Examen physique

La fièvre est présente chez 90% des patients et peut atteindre 39 à 40°C.

La pharyngite est habituellement diffuse, un exsudat est visible chez un tiers des patients. On peut également observer des pétéchies au niveau du voile du palais.

Des adénopathies cervicales postérieures et/ou antérieures sont présentes chez 90% des patients atteints de mononucléose infectieuse. Les ganglions isolés sont rarement douloureux.

L'hépatomégalie est rare, bien qu'une légère sensibilité hépatique soit retrouvée chez près de la moitié des patients.

A peu près la moitié des malades ont une splénomégalie, qui est habituellement maximale la deuxième ou la troisième semaine de la maladie.

Chez 5% des patients peut apparaître un rash maculeux, pétéchial, scarlatiniforme, urticarien ou à type d'érythème polymorphe.

L'administration d'ampicilline entraîne une éruption prurigineuse, maculopapuleuse, chez 90 à 100% des patients (9).

### 3.3.2.3 Evolution clinique

La mononucléose infectieuse est une maladie spontanément résolutive dans la grande majorité des cas.

La pharyngite est à son maximum pendant 5 à 7 jours puis elle s'atténue les 7 à 10 jours suivants.

La fièvre dure habituellement 7 à 14 jours mais peut parfois persister un peu plus longtemps.

L'évolution de la lymphadénopathie est variable mais dépasse rarement 3 semaines.

Le symptôme qui persiste le plus longtemps est la fatigue, pendant une durée de 3 à 4 semaines en moyenne (9).

### 3.3.3 Complications

#### 3.3.3.1 Complications hématologiques

-Anémie hémolytique auto immune

Elle est présente chez 0,5 à 3% des malades atteints de mononucléose infectieuse. Des agglutinines froides de type IgM sont présentes dans 70 à 80% des cas. L'hémolyse devient cliniquement apparente durant la deuxième ou troisième semaine de la maladie et subsiste pendant une période de 1 à 2 mois (13).

-Thrombopénie

Une thrombopénie modérée est courante dans la mononucléose infectieuse (13). Des thrombopénies profondes avec syndrome hémorragique ne surviennent que très rarement, mais des plaquettes chutant à moins de 1000/mm<sup>3</sup> et des décès par hémorragie intracérébrale ont été décrites (14).

Le mécanisme de cette thrombopénie est inconnu

Néanmoins, l'efficacité des corticostéroïdes dans certains cas orienterait vers une origine auto-immune.

Dans les cas réfractaires une splénectomie pourrait être indiquée (15).

-Neutropénie

Une neutropénie modérée est plutôt fréquente dans les infections mononucléosiques non compliquées.

Mais des décès par choc septique compliquant une neutropénie profonde ont été décrits dans la littérature (16).

### 3.3.3.2 Rupture splénique

La rupture splénique est une complication rare mais dramatique de la mononucléose infectieuse.

L'incidence est plus élevée dans la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> semaine de l'évolution, mais peut être dans certains cas le premier signe de la maladie (13).

La douleur abdominale est inhabituelle dans la mononucléose infectieuse, et son apparition doit faire évoquer ce diagnostic (17).

Le début peut être insidieux ou d'emblée très aigu.

La douleur siège dans l'hypochondre gauche avec une irradiation ascendante fréquente vers l'omoplate.

On retrouve généralement une défense à la palpation associée à d'autres signes d'irritation péritonéale.

Dans de rares cas, cette rupture ne s'accompagne pas de douleur mais de signes de choc hypovolémique.

La splénectomie d'hémostase est le traitement de choix.

Comme un antécédent traumatique abdominal est retrouvé dans la moitié des cas de rupture splénique (18), la suppression des sports de contact, la prévention de la constipation et la palpation prudente de la rate sont de mises lors des premières semaines d'évolution de la maladie.

### 3.3.3.3 Complications hépatiques

Les manifestations hépatiques de la mononucléose infectieuse se limitent le plus fréquemment à une élévation des enzymes du foie dans 80 à 90% des cas sans signes cliniques (13).

### 3.3.3.4 Complications rénales

Des anomalies du sédiment urinaire ne sont pas exceptionnelles dans la mononucléose infectieuse (13).

L'hématurie microscopique et la protéinurie sont les plus fréquentes (19).

Les troubles de la fonction rénale sont malgré tout extrêmement rares même si des cas d'insuffisance rénale aiguë en association avec une infection mononucléosique ont été décrites (20).

L'hypothèse avancée pour expliquer cette atteinte rénale est une infiltration du rein par les lymphocytes T activés responsable de l'apparition d'une néphrite interstitielle (20).

### 3.3.3.5 Complications cardiaques

Les atteintes cardiaques avec manifestations cliniques sont exceptionnelles (13).

Au niveau électrocardiographique, des anomalies du segment ST ont été rapportées (21).

Des péricardites et des myocardites d'évolution fatale ont néanmoins été décrites (22 ; 23).

### 3.3.3.6 Complications pulmonaires

Les manifestations pulmonaires rentrant dans le cadre d'une infection mononucléosique sont rares (13).

Des études récentes ont rapporté la présence d'un infiltrat interstitiel dans 3 à 5% des cas de mononucléose infectieuse (24).

### 3.3.3.7 Complications neurologiques

Les complications neurologiques qui surviennent dans moins de 1% des cas peuvent dominer le tableau clinique.

Parfois ces signes neurologiques sont la première ou la seule manifestation de la maladie.

Dans la plupart des cas, le titrage des anticorps hétérophiles est négatif, et le diagnostic est porté grâce à l'apparition des anticorps spécifiques de l'EBV (13).

#### 3.3.3.7.1 Atteintes neurologiques les plus fréquentes(13)

- encéphalite
- méningite
- myélite transverse
- syndrome de Guillain Barré
- convulsions
- mononévrites multiples
- psychose
- paralysie des nerfs crâniens

#### 3.3.3.7.2 Méningite

Elle est rarement isolée, et s'inscrit le plus souvent dans un tableau de méningoencéphalite avec un syndrome cérébelleux fréquent, des troubles de la conscience et parfois des convulsions (13).

•Examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans la méningite à EBV

-cytologie :

le nombre d'éléments est généralement supérieur à 200/mm<sup>3</sup> avec une prédominance de cellules mononucléées. Dans certains cas, on peut retrouver des lymphocytes atypiques.

-protéïnorachie :

elle est normale ou modérément élevée.

-glycorachie :

elle est habituellement normale.

-isolement de l'EBV dans le LCR :

par inoculation du LCR à des lymphocytes de cordon ombilical humain, ou par polymérase chain reaction(PCR).

En conclusion, nous pouvons dire que même si les complications neurologiques sont les causes les plus fréquentes de décès dans l'infection mononucléosique, l'évolution favorable sans séquelles est la plus fréquente (13).

### 3.3.4 *Diagnostic biologique*

#### 3.3.4.1 Syndrome mononucléosique ou lymphocytose atypique

Une lymphocytose relative et absolue est présente dans 75% des cas de mononucléose infectieuse.

Elle est habituellement maximale au cours de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> semaine de la maladie et elle se caractérise par des cellules de morphologie atypique.

Ces lymphocytes atypiques qui sont essentiellement des lymphocytes T activés ont une taille supérieure à celle des lymphocytes matures. Ils contiennent souvent des noyaux segmentés, excentrés, avec des nucléoles et un cytoplasme hyperbasophile.

Une neutropénie et une thrombopénie modérées sont fréquemment associées (13).

#### 3.3.4.2 Anticorps hétérophiles

Ce sont des immunoglobulines de type IgM qui ont été décrites initialement par Paul et Bunnell comme des agglutinines de globules rouges de mouton (25).

Des anticorps agglutinant des hématies de bœuf, de cheval, et de chèvre peuvent également être mis en évidence.

Les anticorps hétérophiles sont mis en évidence chez 50% des enfants et 90 à 95% des adolescents et des adultes atteints de mononucléose infectieuse (13).

Le titrage de ces anticorps peut se faire de manière classique en tube ou le plus souvent à l'aide de kits de détection dont les plus utilisés sont le MNI-test et la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn.

MNI-test : test d'agglutination rapide mettant en évidence des IgM spécifiques ayant la propriété d'agglutiner des hématies hétérologues.

Le MNI-test est un test de sensibilité de 98% mais de spécificité un peu inférieure à la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn. Tout MNI-test positif doit donc être confirmé par cette dernière (26).

Réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn : elle met en évidence des agglutinines de globules rouges de mouton ; la réaction est positive à partir de 1/80. Tout comme le MNI-test, la positivité peut être retardée de 2 à 3 semaines par rapport au début de la maladie. Elle se négative aux alentours du 4<sup>ème</sup> mois (26).

### 3.3.4.3 Réponse anticorps spécifique de l'EBV

Des anticorps spécifiques des différents antigènes de l'EBV apparaissent au cours de la primo-infection.

L'étude de ces anticorps spécifiques peut aider au diagnostic en cas de primo-infection à EBV cliniquement atypique ou en l'absence d'anticorps hétérophiles.

Les anticorps IgM anti-VCA permettent le diagnostic de primo-infection.

Des anticorps IgG anti-VCA sont présents chez presque tous les patients au moment des signes cliniques et restent détectables toute la vie.

A peu près 70% des malades atteints de mononucléose infectieuse font des anticorps vis-à-vis des antigènes EA-D. Ils sont maximaux 3 à 4 semaines après le début de la maladie et disparaissent habituellement après la guérison.

Les anticorps anti-EBNA apparaissent 6 à 8 semaines après le début de la maladie et persistent toute la vie.

La présence d'anticorps IgM anti-VCA et la séroconversion anti-EBNA permettent d'affirmer la primo-infection à EBV (9).

TABLEAU 1. Anticorps spécifiques de l'EBV (9).

<i>Spécificité des anticorps</i>	<i>Date d'apparition au cours de la MNI</i>	<i>Persistance</i>	<i>Pourcentage de patients atteints de MNI ayant des anticorps</i>	<i>Commentaires</i>
<b>VCA :</b> -IgM	Au moment des signes cliniques	1 à 2 mois	100	Meilleur signe de primo-infection
-IgG	Au moment des signes cliniques	Toute la vie	100	Très utile comme marqueur d'une infection ancienne
<b>EA :</b> -EA-D	Maximum 3 à 4 semaines après le début	3 à 6 mois	70	Présent dans les carcinomes du nasopharynx
-EA-R	Plusieurs semaines après le début	Mois à années		Présent à titre élevé dans les lymphomes de Burkitt africains
<b>EBNA</b>	3 à 6 semaines après le début	Toute la vie	100	Marqueur utile de primo-infection si anticorps anti-VCA de type Ig M absents

### 3.3.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic de mononucléose infectieuse n'est pas difficile dans la majorité des cas.

L'ensemble fièvre, pharyngite, adénopathies, associé à des mononucléaires hyperbasophiles et des anticorps hétérophiles, est presque toujours en rapport avec une primo-infection à EBV et ne nécessite pas d'examens biologiques supplémentaires.

Certains patients, en particulier les préadolescents et ceux qui ont des complications neurologiques peuvent ne pas avoir d'anticorps hétérophiles ou de lymphocytes atypiques. La primo-infection sera diagnostiquée chez ces patients par le dosage d'anticorps spécifiques.

La primo-infection à cytomégalovirus (CMV) est la maladie qui est le plus souvent confondue avec la mononucléose infectieuse induite par l'EBV.

Environ deux tiers des adultes présentant une mononucléose sans anticorps hétérophiles ont une mononucléose induite par le CMV.

Les patients atteints d'un syndrome mononucléosique à CMV sont, en moyenne plus âgés que ceux qui présentent une mononucléose à EBV.

Habituellement, la maladie se caractérise essentiellement par de la fièvre et de la fatigue.

La pharyngite et les adénopathies sont moins fréquentes qu'au cours de la mononucléose infectieuse à EBV (9).

### 3.3.6 *Traitement*

La mononucléose infectieuse ne nécessite habituellement qu'un traitement symptomatique associant le repos, antalgiques et antipyrétiques.

Du fait du risque de rupture splénique, on conseille aux patients d'éviter les sports violents pendant 6 à 8 semaines (9).

## **4 DISCUSSION**

Nous allons discuter dans un premier temps la conduite à tenir devant une méningite à méningocoque à partir de la prise en charge de notre patient, puis des éléments cliniques discordants qui auraient pu nous orienter vers une origine virale et réviser le diagnostic de méningite bactérienne lors de la deuxième hospitalisation.

Nous nous intéresserons ensuite à la pathogénie de l'atteinte neurologique par l'EBV afin de comprendre pourquoi l'étiologie virale a été difficile à mettre en évidence.

Enfin, nous verrons si cet enchaînement d'évènements quelque peu surprenant est le fruit du hasard ou s'il est possible de trouver des liens entre ces deux pathologies.

## 4.1 CONDUITE A TENIR DEVANT UNE MENINGITE A MENINGOCOQUE

### 4.1.1 *Présentation clinique*

Dans la majorité des cas, la maladie débute par une atteinte non spécifique de la sphère ORL ou digestive évoquant une infection virale.

C'est l'aggravation secondaire de la maladie avec l'apparition de céphalées, vomissements, raideur méningée, fièvre élevée qui oriente le diagnostic vers une atteinte méningée infectieuse.

Quand à ce tableau s'ajoute une éruption cutanée pétéchiale, le diagnostic de méningite à méningocoque devient presque certain.

Dans 10 à 20% des cas, comme chez notre patient qui présentait une diplopie et un ptosis, on peut observer une paralysie des nerfs crâniens notamment au niveau des 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> paires (27).

Le mécanisme évoqué est une compression du nerf liée à un phénomène exsudatif à l'intérieur de la gaine qui l'enveloppe. Cette atteinte des nerfs crâniens peut aussi être le reflet d'une augmentation de la pression intracrânienne (27).

Tableau 2. Symptômes initiaux chez les patients atteints de méningite bactérienne (27).

<i>Symptômes</i>	<i>Fréquence relative (%)</i>
Céphalées	≥ 90
Fièvre	≥ 90
Raideur méningée	≥ 85
Altération de la conscience	> 80
Signe de Kernig	≥ 50
Signe de Brudzinski	≥ 50
Vomissements	35
Malaise	30
Signes de localisation	10 – 20
Œdème papillaire	< 1

#### 4.1.2 *Prise en charge d'un patient chez qui l'on suspecte une méningite à méningocoque*

Tout malade en dehors du milieu hospitalier présentant des signes infectieux et à l'examen clinique un purpura comportant au moins un élément nécrotique supérieur ou égal à trois

millimètres doit recevoir immédiatement une première dose d'un traitement antibiotique adapté aux infections méningococciques (4).

#### 4.1.2.1 Confirmation du diagnostic

Les deux examens indispensables pour établir le diagnostic de méningite bactérienne sont la ponction lombaire et les hémocultures qui permettent d'isoler le germe en cause.

Les formules chimique et cytologique du liquide céphalorachidien ont une composition très évocatrice en cas de méningite bactérienne.

Chimie :protéinorachie supérieure à 1g/l  
hypoglycorachie avec rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,5

Cytologie :nombre d'éléments supérieur à 10/mm<sup>3</sup> avec plus de 50% de polynucléaires (28).

#### 4.1.2.2 Place de l'imagerie cérébrale

Dans le cas qui nous intéresse, le malade a bénéficié d'un scanner cérébral en première intention du fait des signes d'atteinte des nerfs crâniens qu'il présentait.

Nous venons de voir précédemment que l'atteinte des nerfs crâniens n'est pas spécifique de lésions cérébrales focales dans un contexte de méningite bactérienne, mais un témoin du processus inflammatoire lié à l'infection.

Il n'apparaît donc pas licite de demander un examen d'imagerie dans ce cas précis.

Au moment de la prise en charge initiale d'une méningite purulente, les indications d'imagerie cérébrale doivent en effet rester très limitées à des indications précises.

La réalisation d'un scanner avant la ponction lombaire expose au risque de retarder la mise en route de l'antibiothérapie.

La ponction lombaire doit donc précéder le scanner même en cas de coma.

Ce n'est que devant des signes neurologiques focalisés, faisant évoquer un autre diagnostic ou craindre une complication intracrânienne, que la démarche diagnostique doit être modifiée, la ponction lombaire pouvant être dangereuse.

Hémoculture et antibiothérapie doivent alors être mises en œuvre immédiatement, avant l'obtention de l'imagerie (4).

Une étude prospective américaine menée en 2001 sur 301 adultes suspects de méningite renforce ces recommandations (29).

Sur la totalité des patients, 78% ont eu un scanner cérébral avant la ponction lombaire.

Chez les patients de moins de 60 ans, non immunodéprimés, et sans signes neurologiques focalisés, la probabilité de retrouver des images anormales sur le scanner était très faible(3%).

Parmi les 56 patients ayant un examen tomodensitométrique anormal, 4 patients avaient un effet de masse qui a contre indiqué la ponction lombaire. Les 52 autres ont bénéficié d'une ponction lombaire sans conséquences cliniques secondaires.

Le délai de mise en route de l'antibiothérapie a été significativement plus long chez les malades ayant bénéficié d'un scanner cérébral en première intention (29).

Nous voyons donc que la réalisation d'un scanner cérébral en première intention reste fréquente dans cette situation avec pour conséquence un retard dans la mise en route de l'antibiothérapie.

Par ailleurs, les bénéfices d'un tel examen sont modestes, et seule la découverte d'une lésion avec effet de masse contre indique la réalisation de la ponction lombaire.

#### 4.1.2.3 Quelle antibiothérapie en cas de méningite à méningocoque (2) ?

##### 4.1.2.3.1 Historique

L'ère de la chimiothérapie pour les infections méningococciques a débutée avec le rapport de Schwentker et ses associés en 1937 qui ont démontré que les sulfamides pouvaient être utilisés avec succès dans le traitement de la méningite à méningocoque et la méningococcémie (30).

Cette découverte a considérablement amélioré le pronostic des épidémies de méningite.

Les premières études sur la pénicilline donnée à faible dose révélaient qu'elle n'était pas aussi efficace que les sulfamides (31).

En utilisant des doses plus élevées de pénicilline, Kinsman et D'Alonzo ont démontré que les résultats du traitement par la pénicilline étaient identiques au traitement par les sulfamides (32).

L'efficacité du traitement par chloramphenicol a été démontrée par McCrumb et ses associés (33).

L'efficacité des céphalosporines de première génération a été étudiée dans les années 60. Ces agents ont montré des résultats variables, et leur utilisation est maintenant contre-indiquée dans le traitement de la méningite (34 ; 35).

Les céphalosporines de troisième génération ont démontré une excellente efficacité *in vitro* contre le méningocoque et atteignent des concentrations suffisamment élevées dans le système nerveux central pour traiter efficacement les infections méningées méningococciques (36).

##### 4.1.2.3.2 Recommandations actuelles

Les sulfamides ne sont plus utilisés en raison des résistances fréquentes des méningocoques à ces molécules (2).

Le traitement de référence pour la méningite à méningocoque est l'amoxicilline administrée par voie veineuse à la dose de 200 mg/kg/j en 4 perfusions (4).

Les alternatives thérapeutiques sont les céphalosporines de troisième génération injectables (ceftriaxone, cefotaxime), le chloramphénicol notamment en cas d'allergie à la pénicilline, et les quinolones de deuxième génération (ofloxacine, ciprofloxacine) en raison de leur très bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien.

En cas d'utilisation des fluoroquinolones dans la méningite à méningocoque, l'association à la fosfomycine est recommandée (37).

En pratique, devant une méningite purulente avec un examen direct négatif du liquide céphalorachidien et une absence de signes de gravité, le choix du traitement antibiotique de première intention est l'amoxicilline, le cefotaxime ou la ceftriaxone (4).

Dans le cas qui nous intéresse, nous avons des éléments d'orientation pour une origine méningococcique (taches purpuriques) et des cocci Gram négatif à l'examen direct du liquide céphalorachidien.

Notre patient pouvait recevoir de l'amoxicilline ou de la ceftriaxone en première intention.

Lors de sa deuxième hospitalisation notre malade a bénéficié dans un premier temps d'un traitement par ceftriaxone, puis devant la persistance de la fièvre d'un traitement par ciprofloxacine et fosfomycine.

Cette stratégie thérapeutique s'explique si le diagnostic suspecté est celui d'une récurrence de méningite à méningocoque après un traitement par amoxicilline.

En effet les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont considérées comme le traitement antibiotique de choix en cas de méningocoque résistant à la pénicilline(38 ; 39).

En cas d'inefficacité des céphalosporines, les fluoroquinolones sont une alternative intéressante en raison de leur efficacité sur le méningocoque et leur excellente diffusion dans le liquide céphalorachidien à des concentrations élevées.

#### 4.1.2.4 Place de la corticothérapie dans la méningite bactérienne

##### 4.1.2.4.1 Pathogénie de l'inflammation méningée

La réponse inflammatoire au niveau de l'espace sous arachnoïdien est un facteur majeur de morbidité et de mortalité parmi les patients atteints de méningite purulente.

Cette réponse inflammatoire est générée par le relargage local au niveau du système nerveux central de médiateurs de l'inflammation tels que l'interleukine-1 et le tumor necrosis factor (TNF) en réponse à la lyse des bactéries présentes dans le liquide céphalo-rachidien par les antibiotiques (40).

Les conséquences de cette réponse inflammatoire sont atténuées avec l'administration de dexaméthasone (40).

#### 4.1.2.4.2 Intérêt de la corticothérapie

Une meta-analyse regroupant les études cliniques entre 1988 et 1996 confirme le bénéfice d'un traitement complémentaire par dexaméthasone (0,15mg/kg toutes les 6 heures pendant 2 à 4 jours) chez les enfants atteints de méningite à *Haemophilus influenzae* et suggère un bénéfice, si le traitement est administré avec ou avant la première dose d'antibiotiques, chez les enfants atteints de méningite à *Streptococcus pneumoniae* (41).

Chez l'adulte, l'intérêt d'un traitement complémentaire par dexaméthasone est plus difficile à établir.

De Gans et Van de Beek (42) ont rapporté le résultat d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle sur le traitement complémentaire par dexaméthasone versus placebo dans la méningite bactérienne chez 301 adultes (17ans ou plus) dans 5 pays d'Europe sur une période de 9 ans.

La dexaméthasone (10 mg) était administrée 15 à 20 minutes avant la première dose d'antibiotiques et donnée toutes les 6 heures pendant 4 jours par voie intraveineuse.

Le pourcentage d'évolution défavorable était de 15% dans le groupe dexaméthasone contre 25% dans le groupe placebo.

Le pourcentage de décès était de 7% contre 15% après 8 semaines.

Les avantages de la corticothérapie étaient plus frappants dans le sous groupe des patients atteints de méningite à pneumocoque (évolution défavorable, 26% contre 52% ; proportion de décès, 14% contre 34%).

En revanche, parmi les patients atteints de méningite à méningocoque, le traitement complémentaire par dexaméthasone n'a pas fourni de bénéfice significatif, en raison du faible nombre de malades dans ce sous groupe selon les auteurs (42).

Il existe donc un bénéfice de la corticothérapie dans la méningite purulente à *Streptococcus pneumoniae* chez l'adulte et chez l'enfant.

Les niveaux de preuve sont par contre insuffisants pour envisager les mêmes attitudes thérapeutiques en ce qui concerne la méningite à *Neisseria meningitidis*.

#### 4.1.2.4.3 Quels sont les risques de la corticothérapie dans la méningite purulente ?

Par la modification symptomatique rapide qu'ils peuvent entraîner, les corticoïdes sont susceptibles d'interférer avec l'appréciation de l'évolution et risquent de conduire à des erreurs d'interprétation clinique.

Par conséquent ils ne doivent pas être utilisés devant une méningite insuffisamment documentée (4).

Les complications propres de la corticothérapie dans ce contexte sont très rares. Dans leur étude, De Gans et Van de Beek ont montré qu'il n'y avait pas plus d'hémorragie gastro-intestinale sous dexaméthasone que sous placebo (42) .

En revanche on peut observer un rebond fébrile à l'arrêt du traitement corticoïde (4).

Dans les modèles animaux, il a été constaté sous dexaméthasone une réduction de la pénétration de certains antibiotiques dans le liquide céphalorachidien. Ceci a notamment été mis en évidence pour la vancomycine (40).

Par conséquent, ceci pourrait poser problème pour le traitement des infections à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

#### 4.1.2.4.4 Conclusion

L'administration de dexaméthasone est donc recommandée chez l'adulte atteint de méningite à pneumocoque à la dose de 10 mg 4 fois par jour pendant 2 à 4 jours.

Les niveaux de preuve sont insuffisants pour pouvoir recommander un tel traitement en cas de méningite à méningocoque.

Chez notre patient atteint d'une méningite à méningocoque, il n'y avait pas lieu d'instituer un tel traitement.

## 4.2 CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME MENINGE ISOLE

Lors de la deuxième hospitalisation de notre malade, le diagnostic de récurrence de méningite bactérienne a été évoqué en premier lieu. Ce n'est qu'au quatorzième jour d'hospitalisation que le diagnostic de méningite virale à EBV a été posé.

### 4.2.1 *Sur quels arguments le diagnostic de méningite bactérienne a-t'il été posé ?*

En cas de syndrome méningé isolé, le diagnostic de méningite se fait sur le nombre d'éléments retrouvés dans le liquide céphalorachidien.

Quand il y a plus de 10 éléments par mm<sup>3</sup> on parle de méningite (28).

L'étiologie bactérienne est affirmée par la présence de bactéries dans le liquide céphalorachidien ou suspecté sur un nombre de polynucléaires supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, ou une hypoglycorachie ou encore une hyperprotéïnorachie supérieure à 1 g/l (28).

Si l'on reprend les résultats de la ponction lombaire réalisée lors de la deuxième hospitalisation de notre patient, on retrouve effectivement une hypoglycorachie avec un rapport glycorachie /glycémie inférieur à 0,5.

Ceci justifie donc la mise en route d'un traitement antibiotique.

Le choix d'une céphalosporine de troisième génération se justifie par l'absence de signes d'orientation et de gravité (4).

Arbre décisionnel syndrome méningé (28).

#### 4.2.2 *Quels arguments auraient pu faire remettre en cause le diagnostic de méningite bactérienne ?*

##### 4.2.2.1 Absence d'isolement du germe

A aucun moment lors de la deuxième hospitalisation nous n'avons mis en évidence de germe que ce soit dans le sang ou le liquide céphalorachidien.

Pourtant, en cas de méningite à méningocoque, le sang et le liquide céphalorachidien sont les produits dans lesquels on a le plus de chances d'isoler le germe.

Dans une analyse de 727 cas de méningococcémie, Hoyne et Brown ont rapporté le résultats de 400 hémocultures parmi lesquelles 51,4% étaient positives pour le méningocoque. L'examen du liquide céphalorachidien de 423 patients de la même étude indiquait une positivité de 94% pour le méningocoque (43).

Il est donc rare en cas de méningite à méningocoque que l'on ne puisse pas isoler le germe.

##### 4.2.2.2 Persistance de la fièvre après huit jours d'antibiothérapie.

En cas d'infection bactérienne, une fièvre qui persiste malgré un traitement antibiotique bien conduit doit faire évoquer une résistance du germe à l'antibiotique employé, une allergie médicamenteuse ou une lymphangite au point de ponction.

En ce qui concerne le méningocoque, des résistances à l'amoxicilline ont été décrites (38 ; 39), mais il n'existe pas de résistances documentées aux céphalosporines de troisième génération.

Le remplacement de la Rocéphine® par une fluoroquinolone pour tenter d'éradiquer un foyer infectieux résiduel profond n'a pas permis de faire baisser la fièvre.

On pouvait donc chez notre patient se poser la question de l'origine bactérienne de l'atteinte méningée.

#### 4.2.2.3 Examens complémentaires permettant d'affirmer l'origine virale

-Numération formule sanguine

En cas d'infection virale, l'hyperlymphocytose est fréquente, notamment les hyperlymphocytoses atypiques ou syndromes mononucléosiques

Tableau 3 : Etiologie des syndromes mononucléosiques (44).

Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires
-Mononucléose infectieuse	-Tuberculose	-Toxoplasmose
-Infection à cytomégalovirus	-Brucellose	
-Zona	-Rickettsiose	
-hépatite virale	-Listeriose	
-Oreillons	-Syphilis secondaire	
-Varicelle		
-Variole		
-Rougeole		
-Rubéole		
-Primo-infection par le virus HIV		

-Sérologies spécifiques

Nous voyons donc qu'en présence d'un syndrome mononucléosique et d'une pathologie infectieuse, la réalisation de sérologies concernant les virus potentiellement responsables permet la plupart du temps d'affirmer le diagnostic.

Il est donc important en cas de fièvre prolongée de savoir répéter la numération formule sanguine à la recherche d'une hyperlymphocytose atypique pouvant révéler une origine virale (44).

### 4.3 REVISION DU DIAGNOSTIC DE MENINGITE BACTERIENNE

Chez notre patient, nous remarquons que le diagnostic a été redressé de façon fortuite devant l'apparition d'un syndrome mononucléosique sur une numération formule sanguine de contrôle.

Les sérologies pratiquées à visée étiologique ont permis de poser le diagnostic de méningite à EBV.

Ce diagnostic semble surprenant dans le cas de notre malade puisque la tentative d'isolement du virus dans le liquide céphalorachidien par PCR était négative.

#### 4.3.1 Pathogénie de l'atteinte neurologique par l'EBV

Deux hypothèses existent pour expliquer les manifestations neurologiques liées à l'EBV.

##### 4.3.1.1 Atteinte immunologique d'origine post infectieuse sans pénétration du virus dans le LCR

Cette hypothèse s'expliquerait par la pathogénie globale de l'infection à EBV.

Nous avons vu précédemment que l'EBV infecte spécifiquement les lymphocytes B, ce qui stimule la production de lymphocytes T et provoque le syndrome mononucléosique. Il s'ensuit une production d'auto-anticorps par les lymphocytes B stimulés de façon polyclonale et une hyperactivité des lymphocytes T de type inhibiteur/cytotoxique (45).

Ces deux mécanismes pourraient être à l'origine de la réaction inflammatoire provoquant la méningoencéphalite à EBV (45).

Cette hypothèse peut expliquer l'importance de la réaction mononucléosique dans le liquide céphalorachidien retrouvée chez notre patient et dans d'autres observations (45).

De nombreuses observations d'atteintes neurologiques liées à l'EBV rapportent l'absence d'isolement du virus dans le LCR (45).

##### 4.3.1.2 Atteinte neurologique par tropisme direct du virus sur les cellules nerveuses.

Cette théorie s'appuie sur l'isolement du virus dans le liquide céphalorachidien de patients présentant des manifestations neurologiques liées à l'EBV (46).

Le mécanisme serait celui d'un effet cytopathogène de l'EBV sur la cellule nerveuse.

Néanmoins cet effet n'a jamais été démontré contrairement à d'autres virus comme le virus de l'*Herpes simplex* (HSV).

Par ailleurs, d'autres arguments plaident en faveur d'un tropisme différent entre les deux virus.

D'une part, la guérison spontanée de la majorité des cas de méningoencéphalite à EBV contrairement à celles induites par le HSV qui nécessitent un traitement antiviral spécifique (46).

D'autre part, l'IRM peut montrer des anomalies de substance blanche avec parfois un rehaussement sous-arachnoïdien méningé par le gadolinium, mais sans lésions intracérébrales comme celles observées dans les encéphalites herpétiques (46).  
L'IRM peut également être normale en cas de méningoencéphalite à EBV (46).

Enfin les lésions neuropathologiques induites par l'EBV sont faites essentiellement d'infiltration lymphocytaire périvasculaire et de destruction myélinique sans atteinte neuronale spécifique (47).

Nous voyons donc que l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une réaction inflammatoire aspécifique (45).

L'absence d'isolement de l'EBV dans le liquide céphalorachidien ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic de méningoencéphalite à EBV.

Les constatations de notre observation sont concordantes avec les données de la littérature.

#### *4.3.2 Points communs entre la méningite à méningocoque et la méningite à EBV*

##### *4.3.2.1 Mode de transmission*

Il s'agit du mode de transmission salivaire qui est la principale source de contamination pour les deux pathologies.

Ceci est très bien illustré par nos deux patients qui ont forcément eu des contacts salivaires répétés et prolongés du fait de leur relation affective.

##### *4.3.2.2 Age de survenue*

Ces deux maladies touchent principalement l'enfant et l'adulte jeune.

Pour la méningite à méningocoque, le pic de fréquence se situe entre 6 mois et 10 ans (1).

A cet âge là, la primo-infection par l'EBV est le plus souvent asymptomatique.

En revanche, chez l'adolescent les manifestations cliniques sont fréquentes.

##### *4.3.3 Existe t'il un lien entre la méningite à méningocoque et la méningite virale à EBV contractées successivement par notre patient ?*

#### 4.3.3.1 Rappel des durées d'incubation moyennes des deux pathologies

En ce qui concerne le méningocoque, la durée d'incubation varie de deux à dix jours (1).

En revanche ce délai est bien plus long pour la mononucléose infectieuse avec une période d'incubation variant de quatre à huit semaines (9).

#### 4.3.3.2 Hypothèse la plus vraisemblable

Dans notre observation, nous pouvons supposer que Mr C. Olivier était déjà contaminé par l'EBV au moment où il a déclaré sa méningite à méningocoque.

Nous savons que la phase de réponse immunitaire primaire à l'EBV lors de la colonisation des lymphocytes B entraîne une diminution de la réponse immunitaire des autres cellules (9).

La question posée est donc de savoir si l'immunodépression relative liée à l'infection par l'EBV a pu favoriser la pénétration du méningocoque chez notre patient et le développement de la méningite bactérienne.

C'est l'hypothèse la plus plausible que l'on puisse avancer pour expliquer cette succession d'atteintes méningées.

Une étude norvégienne menée en 1996 permet d'étayer cette hypothèse (48).

Les auteurs ont prélevés des échantillons de bactéries présentes sur la surface des amygdales palatines de dix-neuf patients souffrant de mononucléose infectieuse.

Ils ont étudié par immunofluorescence le taux de fixation des immunoglobulines sur la surface des bactéries.

Les résultats ont montré une fixation bien moins importante à la phase initiale de la maladie qu'après guérison.

Selon les auteurs, le lymphotropisme pour les lymphocytes B de l'EBV engendre une suppression transitoire de la fixation des immunoglobulines à la surface des bactéries présentes au niveau des amygdales.

Il en résulterait une adhésion massive des germes sur la surface épithéliale et une colonisation massive des amygdales (48).

En extrapolant ces conclusions à la muqueuse pharyngée dans son ensemble, ceci peut permettre d'expliquer comment l'infection à EBV a pu favoriser la pénétration d'une souche pathogène méningococcique chez notre malade.

Dans le cas de notre patient, il s'agirait donc plutôt d'une méningite bactérienne à méningocoque compliquant une mononucléose infectieuse.

**CONCLUSION**

## CONCLUSION

Nous venons de voir à travers l'exemple de notre patient qu'il n'est pas simple de remettre en cause son diagnostic initial lorsque l'on est engagé dans une voie diagnostique et thérapeutique donnée.

Ceci est un contre exemple à la démarche uniciste chère aux médecins internistes pour aboutir au diagnostic final.

Cette démarche ne doit pas être remise en cause pour autant car le plus souvent, la solution vient d'une telle prise en charge.

Dans notre exercice quotidien de la médecine générale, l'étude de cette observation nous est utile à plus d'un titre :

-La mise au point sur la conduite à tenir devant une méningite à méningocoque nous rappelle les bons réflexes à avoir face à cette pathologie dont le pronostic peut être très péjoratif en cas de retard diagnostique et thérapeutique.

-La mononucléose infectieuse est une pathologie courante. Il est important de savoir y penser et de l'évoquer même devant des manifestations plus atypiques.

-Enfin, devant une fièvre qui persiste sous traitement antibiotique il est primordial de se poser la question de savoir si l'origine n'est pas virale plutôt que bactérienne. Ceci permettrait bien souvent d'éviter la prescription erronée d'antibiotiques pour des pathologies bénignes qui guérissent spontanément.

L'exercice de la médecine demande donc une grande humilité et nous impose une vigilance permanente pour essayer d'éviter les erreurs diagnostiques.

**BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. McLeod Griffis J.  
Infections meningocociques .  
In : Harrisson Médecine Interne , 13<sup>ème</sup> édition  
Paris : Arnette (Ed.) ,1995 ; 109 : 641-644
2. Apicella M.A.  
Neisseria meningitidis  
In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases , fifth edition  
Philadelphia : Churchill Livingstone (Ed.) , 2000 ; 199 : 2228-2241
3. Bossi P, Grimaldi D, Caille V, Vieillard-Baron A  
Diagnostic du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique  
Presse Med 2004 ; 33 :262-4
4. 9<sup>ème</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse  
Les méningites purulentes communautaires  
Médecine et Maladies infectieuses  
Revue de la société de pathologie infectieuse de langue française  
1996 ; 26, supplément Février : 1-8
5. Prophylaxie des infections invasives à méningocoque.Circulaire N°  
DGS/SD5C/2002/400 du 15 Juillet 2002 modifiant la circulaire DGS/SD5C/2001/542  
du 8 Novembre 2001.
6. OMS. Vaccins anti-méningococciques : vaccins polysidiques et vaccins  
polysidiques conjugués.  
Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2002 ; 77 : 329-40

7. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène de France concernant la vaccination contre les méningocoques de séro groupe A, C, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie  
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire , 2002 ; 24 : 111-121
  
8. Calendrier vaccinal 2003  
Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène de France  
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2003 ; 6
  
9. Schooley RT  
Infections par le virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse.  
In : Harrison Médecine Interne, 13<sup>ème</sup> édition  
Paris : Arnette (Ed.) ,1995 ; 145 : 790-793
  
10. Epstein MA, Achong BA, Barr YM  
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma  
Lancet. 1964; 1: 702-703
  
11. Henle G, Henle W  
Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma.  
J Bactériologique. 1966; 91: 1248-1256
  
12. Henle G, Henle W, Diehl V  
Relation of Burkitt's tumor associated herpes type virus to infectious mononucleosis.  
Proc Natl Acad Sci USA. 1968; 59 : 94-101
  
13. Schooley RT  
Epstein-Barr Virus(Infectious mononucleosis)  
In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, fifth edition.  
Philadelphia : Churchill Livingstone(Ed.) , 2000 ; 128 : 1599-1613
  
14. Goldstein E, Porter DY  
Fatal thrombocytopenia with cerebral hemorrhage in mononucleosis  
Arch Neurol. 1969 ; 20 : 533-535
  
15. Ellman L, Carvalho A, Jacobson BM, et al

- Platelet autoantibody in a case of infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic purpura  
Am J Med. 1973 ; 55 : 723-726
16. Schooley RT, Densen P, Harmon D, et al  
Antineutrophils antibodies in infectious mononucleosis  
Am J Med. 1984 ; 76 : 85-90
17. Hoagland RJ, Henson HM  
Splenic rupture in infectious mononucleosis  
Ann Intern Med. 1957 ; 46 : 1184-1191
18. Smith EB.  
The anatomic pathology of infectious mononucleosis and its complications.  
In: Proceedings of the International Infectious Mononucleosis Symposium.  
Washington, DC: American College Health Association; 1967:  
109
19. Lee S., Kjellstrand CM.  
Renal disease in infectious mononucleosis.  
Clin Nephrol. 1978 ; 9 : 236-240
20. Mayer HB, Wanke CA, Williams M et al  
Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure : Case report and review .  
Clin Infect Dis. 1996 ; 22 : 1009-1018
21. Hoagland RJ.  
Mononucleosis and heart disease.  
Am J Med Sci. 1964 ; 248 : 1-6
22. Shapiro SC, Dimich I, Steier M.  
Pericarditis as the only manifestation of infectious mononucleosis.  
Am J Dis Child. 1973 ; 126 : 662-663
23. Frishman W, Kraus ME, Zabkar J, et al.  
Infectious mononucleosis and fatal myocarditis.  
Chest. 1977 ; 72 : 535-538

24. Mundy GR.  
Infectious mononucleosis with pulmonary parenchymal involvement.  
BMJ. 1972 ; 1 : 219-220
  
25. Paul JR, Bunnell W.  
The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis.  
Am J Med Sci. 1932 ; 183 : 90-104
  
26. Pilly E.  
Maladies infectieuses .  
Paris ,2M2 (Ed.) 1993 ; 86 : 510-512
  
27. Tunkel AR, Michael Scheld W.  
Acute meningitis.  
In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and  
Practice of Infectious Diseases, fifth edition  
Philadelphia : Churchill Livingstone (Ed.) , 2000 ; 71 : 959-997
  
28. Asseray N, Boutoille D.  
Méningites communautaires et méningo-encéphalites  
herpétiques.  
Presse Med. 2004 ; 33 : 235-240
  
29. Habun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ.  
Computed tomography of the head before lumbar puncture in  
adults with suspected meningitis.  
N Engl J Med. 2001 ; 24(345) : 1727-1733
  
30. Schwentker FF, Gelman S, Long PH.  
The treatment of meningococcal meningitis with sulfonamide.  
Preliminary report , JAMA 1937 ; 108 : 1407
  
31. Mead M, Harris W, Samper BA, et al.  
Treatment of meningococcal meningitis with penicillin.  
N Engl J Med. 1944 ; 231 : 509-517
  
32. Kinsman JM, D'Alonzo CA.  
Meningococemia : A description of the clinical picture and a  
comparison of the efficacy of sulfadiazine and penicillin in the  
treatment of thirty cases.  
Ann intern Med. 1946 ; 24 : 606-617

33. McCrumb FR, Hall HE, Meridith AM, et al.  
Chloramphenicol in the treatment of meningococcal meningitis.  
Am J Med. 1951 ; 10 : 696-703
34. Mangi RJ, Kundargi RS, Quintiliani R, et al.  
Development of meningitis during cephalothin therapy.  
Ann Intern Med. 1973 ; 78 : 347-351
35. Brown JD, Mathies AW, Ivler D, et al.  
Variable results of cephalothin therapy for meningococcal meningitis.  
In: Hobby G, ed. Antimicrobial Agents and Chemotherapy .  
1969. Bethesda, Md: American Society for Microbiology;  
1970 : 432
36. Schribner RK, Wedro BC, Weber AH, et al.  
Activities of eight new beta-lactam and seven antibiotic combinations against *Neisseria Meningitidis*.  
Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 21 : 678-680
37. Dorosz Ph.  
Guide pratique des médicaments.  
Paris , Maloine (Ed.) 2003 ; 2 : 172
38. Mendelman PM, Campos J, Chaffin DO, et al.  
Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin binding protein 3.  
Antimicrob Agents Chemother. 1988 ; 32 : 706-709
39. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al.  
Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: A 5-year history (1985-1989).  
Clin Infect Dis. 1992 ; 14 : 394-402
40. Tunkel AR, Michael Scheld W.  
Corticosteroids for everyone with meningitis?  
N Engl J Med. 2002 ; 347 : 1613-1615
41. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al.  
Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta- analysis of randomized clinical trials since 1988.

JAMA 1997 ; 278 : 925-931

42. De Gans J, Van De Beek D.  
Dexamethasone in adults with bacterial meningitis.  
N Engl J Med. 2002 ; 347 : 1549-1556
  
43. Hoyne AL, Brown RH.  
727 Meningococcal cases , an analysis.  
Ann Intern Med. 1948 ; 28 : 248-259
  
44. Humber PH, Dupond JL.  
Les hyperleucocytoses non malignes.  
In : Diagnostics difficiles en Médecine Interne  
Paris : Maloine (Ed.) , 1995 ; 4 (2) : 61-78
  
45. Tardieu M, Brun P, Petiot A, Dussaix E.  
Encéphalite post-infectieuse due au virus Epstein-Barr.  
Arch Fr Pediatr. 1984 ; 41 : 425-427
  
46. Zephir H, De Seze J, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P.  
Méningoencéphaloradiculite à Epstein- Barr virus chez une  
femme immunocompétente.  
Rev Neurol. 2002 ; 157 : 8-9 , 830-832
  
47. Ambler M, Stoll J, Tzamaloukas A, Albala M.  
Focal encephalomyelitis in infectious mononucleosis. Report  
with pathological description.  
Ann Intern Med. 1971 ; 75 : 579-583
  
48. Stenfors LE, Raisanen S.  
Immunoglobulin-coated bacteria on the tonsillar surface during  
infectious mononucleosis.  
J Laryngol Otol. 1996 ; 110(4) : 339-342

SOMMAIRE

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	3
<b>1 OBSERVATIONS CLINIQUES</b> .....	<b>4</b>
1.1 OBSERVATION CLINIQUE N°1 .....	5
1.1.1 <i>Antécédents médico-chirurgicaux</i> .....	5
1.1.2 <i>Histoire de la maladie</i> .....	5
1.1.3 <i>Au service Accueil-Urgences</i> .....	6
1.1.3.1 Sur le plan clinique.....	6
1.1.3.2 Sur le plan biologique .....	6
1.1.3.3 Examens complémentaires : .....	7
1.1.3.4 Prise en charge thérapeutique.....	7
1.1.4 <i>Transfert dans le service de médecine polyvalente le 18/02</i> .....	8
1.1.4.1 Sur le plan clinique.....	8
1.1.4.2 Sur le plan biologique .....	8
1.1.4.3 Examens complémentaires .....	8
1.1.4.4 Prise en charge thérapeutique.....	9
1.1.5 <i>Evolution à domicile</i> .....	9
1.1.5.1 Echographie cardiaque de contrôle le 25 février :.....	9
1.1.5.2 Le 6 mars 2003 : .....	10
1.1.6 <i>Deuxième hospitalisation</i> .....	10
1.1.6.1 Sur le plan clinique : .....	10
1.1.6.2 Sur le plan biologique (bilans du 6/03) .....	10
1.1.6.3 Examens complémentaires : .....	11
1.1.6.4 Prise en charge thérapeutique : .....	12
1.1.6.5 Evolution clinique , biologique et thérapeutique dans le service :.....	13
1.1.7 <i>Au total</i> : .....	13
1.2 OBSERVATION CLINIQUE N°2.....	14
1.2.1 <i>Antécédents médico-chirurgicaux</i> .....	14
1.2.2 <i>Histoire de la maladie</i> : .....	14
1.2.3 <i>Au service Accueil-Urgences</i> .....	14
1.2.3.1 Sur le plan clinique : .....	14
1.2.3.2 Sur le plan biologique : .....	14
1.2.3.3 Prise en charge thérapeutique : .....	15
1.2.4 <i>Transfert en réanimation médicale du 15 au 19 Février</i> : .....	15
1.2.4.1 Sur le plan clinique : .....	15
1.2.4.2 Sur le plan biologique (bilan du 18 Février) : .....	15
1.2.4.3 Prise en charge thérapeutique : .....	15
1.2.5 <i>Transfert en médecine polyvalente du 19 au 21 Février</i> : .....	15
1.2.6 <i>Au total</i> : .....	16
<b>2 INFECTIONS A MENINGOCOQUES</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
2.1 DEFINITION .....	18
2.2 ETIOLOGIE.....	18
2.3 EPIDEMIOLOGIE.....	18
2.4 PATHOGENIE.....	19
2.5 MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	19
2.5.1 <i>Méningococcémie</i> .....	20

2.5.1.1	Le purpura fulminans méningococcique .....	22
2.5.1.1.1	Le sepsis .....	22
2.5.1.1.2	Le sepsis sévère .....	22
2.5.1.1.3	Le choc septique .....	22
2.5.1.1.4	Pathogénie de la défaillance circulatoire .....	23
2.5.1.2	La méningococcémie occulte .....	23
2.5.1.3	La méningococcémie chronique .....	23
2.5.2	<i>Méningite</i> .....	24
2.5.3	<i>Manifestations plus rares</i> .....	24
2.6	COMPLICATIONS .....	25
2.7	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....	25
2.7.1	<i>Mise en évidence du méningocoque</i> .....	25
2.8	TRAITEMENT .....	26
2.9	PROPHYLAXIE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUE.....	26
2.9.1	<i>Signalement et notification</i> .....	26
2.9.2	<i>Chimioprofylaxie</i> .....	26
2.9.2.1	Objectif.....	27
2.9.2.2	Chimioprofylaxie du malade lui même .....	27
2.9.2.3	Définition des sujets contacts .....	27
2.9.2.4	Délai de prise en charge des sujets contacts.....	29
2.9.2.5	Chimioprofylaxie des sujets contacts .....	29
2.9.2.6	Schéma de la prophylaxie .....	29
2.9.3	<i>Vaccination anti-méningococcique</i> .....	30
2.9.3.1	Vaccination des sujets contacts .....	30
2.9.3.2	Intérêt de la vaccination systématique anti-méningococcique.....	30
2.9.3.2.1	Vaccins polysidiques .....	30
2.9.3.2.2	Vaccins conjugués .....	31
2.9.4	<i>Mesures inefficaces et inutiles</i> .....	31
<b>3</b>	<b>INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR ET MONONUCLEOSE</b>	
	<b>INFECTIEUSE.....</b>	<b>32</b>
3.1	DEFINITION .....	33
3.2	EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A EBV .....	33
3.3	ETIOLOGIE ET PATHOGENIE .....	34
3.3.1	<i>Interactions virus-hôte</i> .....	35
3.3.1.1	Participation humorale : .....	35
3.3.1.2	Participation cellulaire : .....	35
3.3.2	<i>Manifestations cliniques</i> .....	36
3.3.2.1	Symptômes et signes .....	36
3.3.2.2	Examen physique .....	36
3.3.2.3	Evolution clinique .....	37
3.3.3	<i>Complications</i> .....	37
3.3.3.1	Complications hématologiques .....	37
3.3.3.2	Rupture splénique.....	38
3.3.3.3	Complications hépatiques .....	38
3.3.3.4	Complications rénales .....	38
3.3.3.5	Complications cardiaques .....	39
3.3.3.6	Complications pulmonaires.....	39
3.3.3.7	Complications neurologiques.....	39
3.3.3.7.1	Atteintes neurologiques les plus fréquentes(13).....	39

3.3.3.7.2	Méningite.....	39
3.3.4	<i>Diagnostic biologique</i> .....	40
3.3.4.1	Syndrome mononucléosique ou lymphocytose atypique.....	40
3.3.4.2	Anticorps hétérophiles.....	40
3.3.4.3	Réponse anticorps spécifique de l'EBV.....	41
3.3.5	<i>Diagnostic différentiel</i> .....	42
3.3.6	<i>Traitement</i> .....	43
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
4.1	CONDUITE A TENIR DEVANT UNE MENINGITE A MENINGOCOQUE.....	45
4.1.1	<i>Présentation clinique</i> .....	45
4.1.2	<i>Prise en charge d'un patient chez qui l'on suspecte une méningite à méningocoque</i> .....	46
4.1.2.1	Confirmation du diagnostic.....	47
4.1.2.2	Place de l'imagerie cérébrale.....	47
4.1.2.3	Quelle antibiothérapie en cas de méningite à méningocoque (2) ?.....	48
4.1.2.3.1	Historique.....	48
4.1.2.3.2	Recommandations actuelles.....	48
4.1.2.4	Place de la corticothérapie dans la méningite bactérienne.....	49
4.1.2.4.1	Pathogénie de l'inflammation méningée.....	49
4.1.2.4.2	Intérêt de la corticothérapie.....	50
4.1.2.4.3	Quels sont les risques de la corticothérapie dans la méningite purulente ?	50
4.1.2.4.4	Conclusion.....	51
4.2	CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME MENINGE ISOLE.....	51
4.2.1	<i>Sur quels arguments le diagnostic de méningite bactérienne a-t'il été posé ?</i>	51
4.2.2	<i>Quels arguments auraient pu faire remettre en cause le diagnostic de méningite bactérienne ?</i> .....	53
4.2.2.1	Absence d'isolement du germe.....	53
4.2.2.2	Persistance de la fièvre après huit jours d'antibiothérapie.....	53
4.2.2.3	Examens complémentaires permettant d'affirmer l'origine virale.....	54
4.3	REVISION DU DIAGNOSTIC DE MENINGITE BACTERIENNE.....	54
4.3.1	<i>Pathogénie de l'atteinte neurologique par l'EBV</i> .....	55
4.3.1.1	Atteinte immunologique d'origine post infectieuse sans pénétration du virus dans le LCR.....	55
4.3.1.2	Atteinte neurologique par tropisme direct du virus sur les cellules nerveuses.....	55
4.3.2	<i>Points communs entre la méningite à méningocoque et la méningite à EBV</i>	56
4.3.2.1	Mode de transmission.....	56
4.3.2.2	Age de survenue.....	56
4.3.3	<i>Existe t'il un lien entre la méningite à méningocoque et la méningite virale à EBV contractées successivement par notre patient ?</i> .....	56
4.3.3.1	Rappel des durées d'incubation moyennes des deux pathologies.....	57
4.3.3.2	Hypothèse la plus vraisemblable.....	57
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>59</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>61</b>
	<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>68</b>

NOM : **BORDILLON**

PRENOM : **Laurent**

Titre de la thèse : **Méningite virale à Epstein-Barr virus  
secondaire à une méningite à méningocoque :  
à propos d'un cas.**

---

### **RESUME**

La prise en charge d'un patient atteint de méningite à méningocoque est bien codifiée. L'administration du traitement antibiotique par voie parentérale doit être la plus rapide possible.

Le germe peut être isolé dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

La place de l'imagerie cérébrale est limitée aux rares cas pouvant faire suspecter un autre diagnostic.

Le traitement antibiotique de référence est l'amoxicilline ou les céphalosporines de troisième génération.

Il n'y a pas d'intérêt démontré à associer un traitement par corticoïdes en cas de méningite à méningocoque.

La mononucléose infectieuse peut se traduire dans de rares cas par une atteinte méningée isolée.

L'isolement du virus dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas obligatoire pour affirmer le diagnostic.

La méningite virale à Epstein-Barr virus ne nécessite pas de traitement particulier, la guérison sans séquelles est l'évolution la plus fréquente.

L'infection mononucléosique crée une immunodépression relative.

Une infection à Epstein-Barr virus pourrait donc favoriser la survenue d'une infection bactérienne grave.

---

#### 4.3.3.2.1.1.1 MOTS-CLES

- Méningite à méningocoque
- Antibiothérapie et prophylaxie
- Atteinte neurologique liée au virus d'Epstein-Barr
- Immunodépression liée à la mononucléose infectieuse

