

5

Traitement antibiotique et adjuvant

Compte-tenu de la gravité des méningites bactériennes, le traitement antibiotique est souvent instauré dès que la ponction lombaire est réalisée, avant même l'identification du germe. Même en l'absence des données microbiologiques, un choix probabiliste peut être fondé sur d'éventuels éléments d'orientations étiologiques, les données épidémiologiques et la présence de signes de gravité. Le choix s'orientera :

- en faveur de *Streptococcus pneumoniae*, s'il existe des antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, en présence d'une rhinorrhée, en cas de début brutal, en présence de signes neurologiques, d'une otite, de sinusite ou d'une pneumopathie associée, en cas d'asplénie ou d'infection par le VIH ;
- en faveur de *Neisseria meningitidis*, en fonction des données épidémiologiques et/ou en présence d'un purpura ;
- en faveur de *Listeria monocytogenes*, en cas d'immunodépression, de signes de thrombo-encéphalite ou en présence de LCR peu trouble à formule panachée ;
- en faveur d'*Haemophilus influenzae* b, quand le sujet a moins de 5 ans et, bien sûr, n'est pas vacciné contre *Haemophilus influenzae* b.

Le traitement des méningites bactériennes a pour but de stériliser le plus rapidement possible le foyer infectieux afin de réduire le risque de mortalité et de séquelles neurologiques ou sensorielles. Le traitement antibiotique doit être bactéricide car, à la différence du sérum, le LCR ne possède pas de bactéricidie naturelle et ne peut donc s'opposer à la pénétration et à la multiplication des bactéries : l'activité des macrophages, des anticorps et du complément y est réduite (Scheld et Sande, 1983). La bactéricidie induite par le traitement antibiotique doit être rapide, puisqu'une bactéricidie lente et un retard à la stérilisation du LCR ont été corrélés avec une augmentation de l'incidence des séquelles chez les survivants (Lebel et Mc Cracken, 1989). En raison de la

multiplication lente des bactéries dans le LCR (temps de génération du pneumocoque de 60 minutes dans le LCR, contre 20 minutes en bouillon de culture, Ernst et coll., 1983) et de la présence habituelle d'un fort inoculum bactérien (concentration fréquemment supérieure à 10^6 germes/ml de LCR, Bingen et coll., 1990) une bactéricidie rapide est cependant difficile à obtenir. Pour obtenir un effet bactéricide optimal (diminution de l'inoculum bactérien initial de $1 \log_{10}$ UFC (unité formant colonie)/ml/h), la concentration intrarachidienne d'antibiotique doit être 10 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) déterminée in vitro (Täuber et coll., 1984 ; Mc Cracken et Sakata, 1985). Pour les antibiotiques bactéricides, dont la concentration minimale inhibitrice (CMI) est très proche de la CMB, un quotient inhibiteur (QI = concentration in situ au pic/ CMI du germe en cause) supérieur ou égal à 10 au niveau du LCR est donc un préalable à l'obtention d'une activité bactéricide maximale. Le traitement antibiotique doit également présenter une bonne activité bactéricide systémique, car une phase de dissémination sanguine précède ou est associée à l'invasion des méninges.

La résistance aux antibiotiques sera le plus rapidement possible déterminée par le résultat des investigations bactériologiques demandées en urgence : antibiogramme par diffusion sur disque d'oxacilline (β -lactamines) ou en gélose et détermination de la CMI. La valeur de la CMI par rapport aux concentrations critiques (concentrations sériques minimale et maximale pour un antibiotique) permet de définir la sensibilité de chaque souche : si la CMI est supérieure à la concentration critique maximale, on parle de souche de haut niveau de résistance ; si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques, la souche est de résistance intermédiaire ; enfin, les souches sensibles ont une CMI inférieure à la concentration critique minimale.

Antibiothérapie d'attaque

Le traitement antibiotique d'attaque mis en route dès que la ponction lombaire est effectuée doit tenir compte de l'âge du sujet lorsque l'étiologie n'est pas connue et l'examen direct négatif. Le tableau 5.I indique les antibiotiques recommandés pour ce traitement de première intention (9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 1996).

Antibiothérapie chez le nouveau-né

Trois germes sont responsables en France de 90 % des méningites néonatales : le streptocoque du groupe B, généralement de sérotype III (60 %), *Escherichia coli* K1 (20 %) et *Listeria monocytogenes* (5 %). De façon exceptionnelle, d'autres bactéries peuvent être en cause (entérocoques, entérobactéries, *Haemophilus influenzae*...). Le traitement initial des méningites néonatales

Tableau 5.I : Antibiothérapie d'attaque des méningites.

		Antibiothérapie	
Nouveau-né	Amoxicilline	C3G (céfotaxime, ceftriaxone)	Aminoside
Nourrisson Enfant Adulte	Vancomycine	C3G (céfotaxime, ceftriaxone)	

peut-être orienté par l'examen direct du LCR et des prélèvements périphériques, la positivité des antigènes solubles dans le LCR, le sang ou les urines, et par l'anamnèse materno-fœtale. Ce traitement comprend classiquement une association β -lactamine + aminoside. Bien que la pénétration méningée des aminosides soit faible, leur addition aux β -lactamines permet d'accélérer la vitesse de bactéricidie et de faire chuter rapidement l'inoculum bactérien.

Cependant, aucune β -lactamine n'est efficace à la fois sur les trois principaux germes. Les céphalosporines, y compris celles de 3^{ème} génération (C3G), sont toujours inactives vis-à-vis de *Listeria monocytogenes* et des entérocoques. D'autre part, 30 à 50 % des *Escherichia coli* sont résistants à l'amoxicilline, par production de pénicillinase plasmidique de type TEM. Le streptocoque du groupe B est par contre toujours sensible à l'amoxicilline et aux C3G. Ainsi, lorsqu'aucune étiologie bactérienne particulière n'est suspectée, une trithérapie initiale associant amoxicilline, une C3G et un aminoside sera instaurée jusqu'à obtention du résultat des cultures bactériennes. Parmi les C3G, la préférence va actuellement à la céfotaxime, qui bénéficie d'un recul important d'utilisation chez le nouveau-né, est faiblement excrétée dans la bile et donc modifie peu la flore fécale. L'adaptation du traitement se fera secondairement en fonction du germe isolé :

- s'il s'agit d'un streptocoque du groupe B, le traitement consistera en une association amoxicilline ou C3G + aminoside pendant 10 jours, puis en une monothérapie par une β -lactamine pour une durée totale de 15 jours.
- s'il s'agit de *Listeria monocytogenes*, une bithérapie amoxicilline + aminoside sera indiquée pendant 10 jours, relayée par une monothérapie par amoxicilline pour une durée totale de 3 semaines.
- s'il s'agit d'*Escherichia coli*, une bithérapie par C3G + aminoside sera instaurée pendant 10 jours et suivie d'une monothérapie par céfotaxime pour une durée totale de 3 semaines. En cas de suspicion d'infection à bacille à Gram négatif, notamment d'*Escherichia coli*, l'adjonction à la bithérapie initiale d'une fluoroquinolone (ciprofloxacine) pendant les 3 premiers jours de traitement a été proposée pour diminuer le risque potentiel de localisations cérébrales (Aujard et coll., 1994).

Les posologies et le rythme d'administration de ces antibiotiques doivent être adaptés à l'âge gestationnel du nouveau-né (tableau 5.II). L'efficacité du trai-

tement est contrôlée par une nouvelle ponction lombaire, effectuée après 24 à 48 heures de traitement. Le LCR doit être stérile et la glycorachie s'être normalisée. La persistance d'une glycorachie basse évoque une ventriculite.

Tableau 5.II : Antibiothérapie des méningites néonatales : posologie de la trithérapie associant amoxicilline, céphalosporines de 3ème génération (C3G) et aminosides.

	Nouveau-nés			
	≤ 7 jours		> 7 jours	
	dose (mg/kg/j)	nombre d'injections	dose (mg/kg/j)	nombre d'injections
<u>β-lactamines</u>				
Amoxicilline	200	2	200	3
<u>C3G</u>				
Cefotaxime	150	2	150	3
Ceftriaxone	100	1	100	1
<u>Aminosides</u>				
Gentamicine	4	2	6*	2
Netilmicine	4-6	2	4-6	3
Amikacine	10-15	2	10-15	3

*La dose est de 4mg/kg/j en cas de prématurité.

Antibiothérapie chez l'enfant et l'adulte

Le traitement de première intention le mieux adapté semble être une bithérapie C3G + vancomycine qui permet d'agir sur les trois principales bactéries (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*), y compris sur des souches de pneumocoques de moindre sensibilité aux C3G (CMI > 0,5 mg/l). Les posologies chez l'enfant et l'adulte sont indiquées dans le tableau 5.III. Dès que le diagnostic de méningite à pneumocoque est éliminé ou lorsque la CMI du pneumocoque est ≤ 0,5 mg/l, une monothérapie classique par C3G peut être prescrite chez le nourrisson et l'enfant, et un traitement par amoxicilline ou C3G chez l'adulte.

Antibiothérapie après identification du germe

Trois bactéries prédominent dans les méningites du nourrisson et de l'enfant : *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. Chez l'adulte, *Haemophilus influenzae* est quasi absent, alors que *Listeria monocytogenes* est fréquemment retrouvée.

Méningites à *Haemophilus influenzae* b

Haemophilus influenzae b est une bactérie naturellement très sensible à de nombreux antibiotiques, en particulier à l'amoxicilline et au chloramphénicol,

Tableau 5.III : Posologie de l'antibiothérapie d'attaque chez l'enfant et l'adulte.

	Posologie (mg/kg/j)	
	Enfant	Adulte
C3G		
Céfotaxime	200-300/4 perfusions	200-300/4 perfusions
Ceftriaxone	70-100/1 à 2 injections IV	70-100/1 à 2 injections IV
Vancomycine	40-60/4 perfusions	

qui ont constitué pendant très longtemps les antibiotiques de choix dans le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae*. Cependant, l'apparition d'une résistance acquise à l'amoxicilline par production de β -lactamase de type TEM, qui atteint actuellement 50 % des souches isolées du LCR (Schoendorf et coll., 1994), ne permet plus de préconiser l'utilisation d'amoxicilline en première intention. Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G : ceftriaxone, céfotaxime), bien tolérées, très actives sur *Haemophilus influenzae* b producteur de β -lactamase et ayant un QI de l'ordre de 500 dans le LCR, sont donc indiquées dans le traitement des méningites à *Haemophilus influenzae* b chez le nourrisson (âgé de 3 mois à 3 ans). Un index inhibiteur 50 fois plus élevé par rapport à l'amoxicilline et une vitesse de bactéricidie plus rapide sont en faveur du maintien de l'administration de C3G, même si la souche est sensible à l'amoxicilline.

Les posologies actuellement recommandées sont :

- pour la céfotaxime, 200 mg/kg/j répartis en quatre injections intraveineuses, la première injection étant de 100 mg/kg de manière à obtenir le plus rapidement possible une concentration efficace dans le LCR (dose de charge) ;
- pour la ceftriaxone, 50 à 80 mg/kg en une ou deux injections intraveineuses, précédées d'une dose de charge de 100 mg/kg.

La durée du traitement parentéral est de 10 jours, tout au moins pour les formes sans complications. L'adjonction d'un aminoside pendant les premiers jours du traitement pourrait présenter un intérêt, malgré le faible passage méningé de ces molécules. En effet, l'étude in vitro de la bactéricidie en présence de faibles concentrations d'aminosides, analogues à celles retrouvées dans le LCR au cours du traitement des méningites, montre une augmentation de la vitesse de bactéricidie par rapport à celle de la céfotaxime seule (Bingen et coll., 1988). La libération du lipo-oligosaccharide (LOS), en partie responsable des lésions observées au cours des méningites, serait par ailleurs inhibée lors de l'utilisation de cette association, par un mécanisme d'adsorption (Bingen et coll.,

1992). Une étude clinique multicentrique a par ailleurs montré l'efficacité clinique et la tolérance de cette bithérapie (Autret et coll., 1993).

Méningites à *Neisseria meningitidis*

Les méningites à *Neisseria meningitidis* ne posent pas pour le moment de problèmes thérapeutiques. Elles sont traitées par une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime à la même posologie que dans les méningites à *Haemophilus influenzae* b). La durée du traitement intraveineux est de 5 à 7 jours.

Le traitement de choix des méningites à méningocoques a longtemps été fondé sur l'administration de pénicilline G. Toutefois, une résistance modérée de souches de méningocoques à la pénicilline G, définie par une augmentation des CMI entre 0,12 et 1 mg/l, a été rapportée dès 1985 en Espagne (Saez-Nieto et coll., 1987), où leur incidence atteint actuellement 30 %. En France, 18 souches présentant cette moindre sensibilité à la pénicilline ont été caractérisées par le Centre National de Référence des Méningocoques depuis 1991 (Bray et coll., 1995). Bien que ce phénomène demeure encore très limité, il est préférable actuellement de traiter directement les méningites à méningocoques avec une C3G.

L'apparition de résistance du méningocoque est liée à l'acquisition des mêmes plasmides que les *Neisseria gonorrhoeae* producteurs de pénicillinase (NGPP) ou à une diminution progressive de la sensibilité à la pénicilline. Ces souches résistantes sont en partie le fait de recombinaisons génétiques à partir des *Neisseriae* commensales, constitutionnellement de sensibilité diminuée à la pénicilline, en particulier *Neisseria cinerea* (Spratt et coll., 1992). Le mécanisme moléculaire responsable de la diminution d'activité de la pénicilline G est analogue à celui décrit pour les pneumocoques et met en jeu des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) dont l'affinité est diminuée (Spratt et coll., 1992).

Méningites à *Streptococcus pneumoniae*

Naturellement très sensible à un grand nombre d'antibiotiques, tout particulièrement à la pénicilline G, *Streptococcus pneumoniae* ne posait pas de problèmes thérapeutiques jusqu'à l'émergence et la brusque dissémination de souches de sensibilité anormale.

Etant donné l'augmentation de l'incidence des souches de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) isolées du LCR, le traitement de ces méningites a dû être reconsidéré. En effet la pénétration réduite de la plupart des antibiotiques dans le LCR et l'augmentation du niveau des CMI des antibiotiques utilisés risquaient de ne pas réaliser les conditions nécessaires à la stérilisation du LCR, à savoir la nécessité d'obtenir un titre bactéricide du LCR $\geq 1 : 10$ (Mc Cracken et Sakata, 1985). Des recommandations ont donc été énoncées à l'issue de la 9^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse en 1996.

Chez l'enfant âgé de plus de 3 mois et chez l'adulte avec facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et/ou signes de gravité, la bithérapie d'attaque comportant une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) associée à la vancomycine est maintenue jusqu'à l'obtention des CMI. L'antibiothérapie est ensuite adaptée en fonction de la sensibilité de la souche :

- si la souche présente une sensibilité normale (CMI de la pénicilline $G < 0,1$ mg/l), il apparaît logique de revenir à une posologie classique d'amoxicilline (150-200 mg/kg/j) ;
- si la souche présente une sensibilité diminuée aux β -lactamines avec une CMI des C3G $< 0,5$ mg/l, le maintien de la céfotaxime ou de la ceftriaxone semble préférable à la prescription d'amoxicilline, du fait de leur CMI généralement plus faible et d'une meilleure diffusion méningée. La vancomycine peut être arrêtée.
- si la souche présente une CMI des C3G $\geq 0,5$ mg/l mais < 1 mg/ml, la poursuite du traitement par la bithérapie céfotaxime + vancomycine pour laquelle les études en modèle expérimental ont montré un effet synergique sur de telles souches (Friedland et coll., 1993) semble justifiée. Un protocole multicentrique d'étude de l'association céfotaxime + vancomycine en pédiatrie est actuellement en cours (Bingen et coll., 1994).
- si la CMI de la céfotaxime est > 1 mg/l, le traitement repose sur l'association vancomycine + rifampicine (Friedland et Istre, 1992 ; Friedland et coll., 1993 ; Astruc, 1994).

De nombreux auteurs insistent sur l'impérieuse nécessité de vérifier par ponction lombaire l'état du LCR à 24 h/36 h (Friedland et coll., 1993 ; Friedland, 1993 ; Kleiman et coll., 1993). En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de la seconde ponction lombaire, la CMI des antibiotiques et le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotique dans le LCR. A ce jour, il ne peut être codifié, l'association la plus appropriée étant choisie après concertation avec le microbiologiste, parmi les quelques solutions restantes (Doit et coll., 1994) :

- l'association C3G + rifampicine, bien qu'antagoniste *in vitro*, est efficace dans le modèle expérimental (Friedland et coll., 1993) et *ex vivo* : en effet, une étude a montré que le LCR d'enfant traités par l'association ceftriaxone + rifampicine présentait la même activité que ceux traités par ceftriaxone + vancomycine (Klugman et coll., 1995).
- l'association C3G + fosfomycine, qui est synergique dans le modèle du caillot de fibrine sous cutané (Chavanet et coll., 1995)
- l'imipénème, qui garde des CMI extrêmement faibles vis-à-vis des souches présentant un haut niveau de résistance à la pénicilline. Les données cliniques concernant son efficacité sont très limitées, mais lors d'échecs enregistrés avec les C3G, certains patients ont été traités avec succès par l'imipénème. Cependant, cet antibiotique présente le risque d'induire des convulsions.

Chez l'adulte sans facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ni signe de gravité, le traitement de première intention doit comporter de préférence une C3G. L'amoxicilline est une option (posologie de 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions) notamment dans les régions où la prévalence de la résistance à la pénicilline des pneumocoques responsables d'infections invasives est de faible niveau. Après réévaluation clinique à 36 ou 48 heures, si l'évolution est favorable, et si la souche est de sensibilité normale à ces β -lactamines, la posologie de la C3G peut être réduite ou le traitement relayé par l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j). Lorsque la CMI de la C3G est $\geq 0,5$ mg/l, une ponction lombaire de contrôle est indispensable pour confirmer l'amélioration biologique et permettre la poursuite du traitement initial. En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en ajoutant, en première approche, la vancomycine.

Compte tenu de la gravité habituelle des méningites à pneumocoque, la tentation de raccourcir la durée du traitement comme dans les autres méningites bactériennes est moins forte. La durée préconisée pour le traitement est de 10 à 14 jours et peut être prolongée en cas de réponse lente au traitement et/ou de souches de sensibilité diminuée.

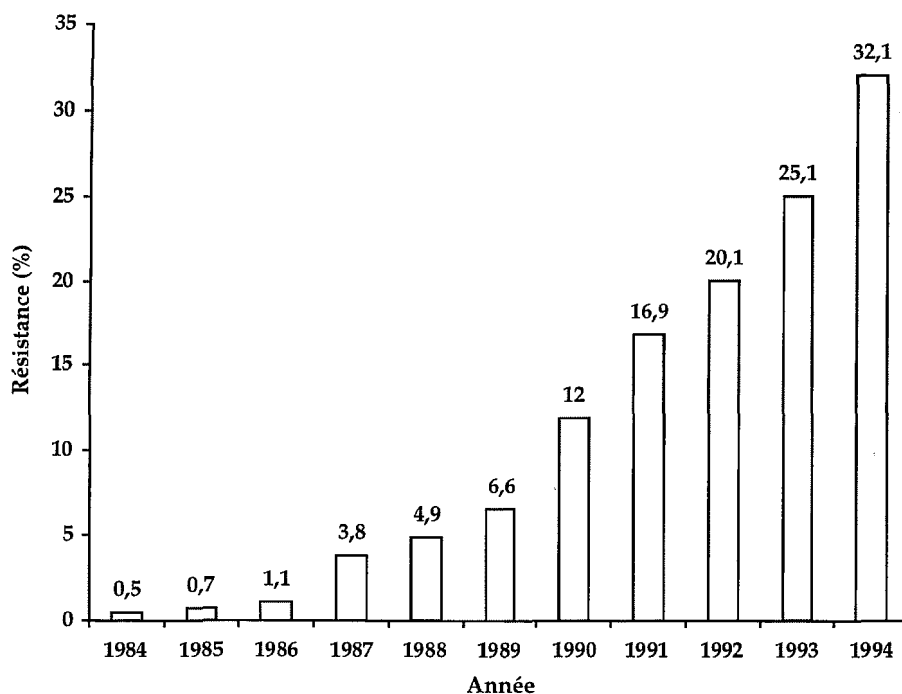
SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE DES PNEUMOCOQUES

En France, le Centre National de Référence des pneumocoques a mis en place depuis 1984 un réseau hospitalier multicentrique de surveillance de la résistance et une trentaine de centres hospitaliers lui ont adressé, de 1984 à 1994, 18 095 souches de pneumocoque dont l'étude a permis le suivi permanent de l'évolution de la résistance aux antibiotiques (tableau 5.IV). Jusqu'en 1980, seules sont observées des résistances aux tétracyclines (incidence > 25 % dans certains hôpitaux), aux sulfamides et au cotrimoxazole. Après cette date, apparaissent une résistance à l'érythromycine, qui touche 20 % des isoléments en 1984 et progresse régulièrement et une résistance à la pénicilline (souches PRP), observée depuis 1979 (Peyrefitte et coll., 1979 ; Dublanquet et Durieux, 1979) et en augmentation régulière depuis 1985 (Geslin, 1995, figure 5.1). Les souches de haut niveau de résistance (CMI de la pénicilline G supérieure à 1 mg/ml) représentent aujourd'hui 63,7 % des PRP alors qu'elles n'atteignaient que 12,9 % en 1988 et 50,3 % en 1991 ; cette évolution vers des hauts niveaux de résistance survenant parallèlement à l'augmentation d'incidence des PRP aggrave encore le phénomène. En 1994, les CMI des PRP s'échelonnent de 0,125 à 4 mg/l de pénicilline.

Cette tendance à l'augmentation des souches résistantes est retrouvée dans d'autres pays d'Europe comme l'Espagne et la Hongrie et, plus récemment, certains pays d'Europe de l'Est (Millar et coll., 1991 ; Gur et coll., 1994) et l'Islande (Kristinsson et coll., 1992).

Tableau 5.IV : Incidence en 1994 des résistances à différents antibiotiques dans l'étude de 18 095 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France.

Antibiotiques	Résistance (%)
β lactamines	32
chloramphénicol	28,5
tétracyclines	30,3
érythromycine	40,9
cotrimoxazole	34,9
streptogramines et rifampicine	≈ 0
glycopeptides	0
pénicilline + multirésistance	64


Figure 5-1 – Résistance (%) des souches de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline G : évolution en France de 1984 à 1994 (Geslin, 1995).

La résistance des pneumocoques aux β -lactamines provient d'échanges génomiques avec des streptocoques commensaux du rhinopharynx, qui affectent les séquences nucléotidiques codant pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) et entraînent une diminution de l'affinité de ces PLP pour les

β -lactamines. La résistance des pneumocoques aux autres antibiotiques est également d'origine chromosomique.

Méningites à autres germes

La sensibilité de *Streptococcus agalactiae* aux antibiotiques facilite le traitement. La gravité de l'infection et les concentrations importantes de germes observées, particulièrement dans le LCR, justifient la recherche d'une synergie bactéricide basée sur l'association ampicilline plus gentamicine. Cette association est, de plus, particulièrement indiquée lors d'infections à SGB tolérants à la pénicilline, occasionnellement rapportées (Siegel et coll., 1981).

Sur 154 souches de SGB isolées d'infections du nouveau-né en France (Geslin et coll., 1991), les pourcentages de souches résistantes aux antibiotiques étaient les suivants : gentamicine haut niveau (0 %), streptomycine haut niveau (3,2 %), kanamycine haut niveau (4,5 %), macrolides (2,6 %), pristinamycine (0 %), tétracyclines (84,4 %), chloramphénicol (1,9 %), pénicilline G (0 %). Les CMI de la pénicilline G étaient comprises entre 0,032 et 0,064 mg/l (résultats identiques sur 75 souches étudiées en mars 1996).

Le traitement de référence des méningites à *Listeria monocytogenes* est constitué par la pénicilline G ou l'amoxicilline (200 mg/kg/j). Il est usuel d'associer dans les premiers jours un aminoside (gentamicine ou netilmicine), qui agit en synergie in vitro comme in vivo. L'alternative en cas d'allergie vraie aux β -lactamines est limitée à l'administration de chloramphénicol ou de cotrimoxazole.

Comme dans le cas des tuberculoses pulmonaires « classiques », le traitement des méningites à *Mycobacterium tuberculosis* est fondé sur l'administration de quatre antibiotiques (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) pendant deux mois, suivie d'un traitement de quatre mois comportant la rifampicine et l'isoniazide. Il s'agit là du traitement standard, appliqué lorsque les souches bacillaires ne portent pas de résistance aux antibiotiques et que le malade supporte bien le traitement. Dans le cas des méningites, on associe aux antibiotiques des corticoïdes pour lutter contre le processus inflammatoire, dans la phase précoce du traitement. Ce traitement est donc lourd et de longue durée. Des toxicités peuvent apparaître, en particulier chez les patients atteints de SIDA. Le pronostic (troubles neurologiques) est d'autant plus mauvais qu'il s'agit d'un jeune enfant et que le stade de la maladie est avancé.

Corticothérapie

Malgré une antibiothérapie adaptée aux modifications épidémiologiques et les progrès effectués dans la prise en charge symptomatique, les séquelles à long terme des méningites purulentes restent sévères et de fréquence élevée.

Dans une enquête réalisée sur une série française en 1993, et confirmée en 1994 (Olivier et coll., 1995), il apparaissait que 20 % des enfants développaient une surdité de perception (souvent bilatérale sévère) et un enfant sur huit conservait des séquelles neurologiques (épilepsie, déficit moteur). La surdité serait secondaire à une atteinte corticale directe ou à un exsudat enveloppant les nerfs auditifs lors de leur entrée dans l'ethmoïde. Dans 2/3 des cas, la surdité est associée à une ataxie. Ainsi a-t-il pu être suggéré que le processus inflammatoire et/ou l'extension de l'inflammation pouvaient détruire l'organe de Corti, les canaux semi-circulaires et/ou les axones pré-ganglionnaires du nerf auditif. Les atteintes corticales cérébrales paraîtraient surtout secondaires à un processus ischémique lié à la baisse du débit sanguin régional.

Pour réduire la fréquence, en particulier des atteintes neurosensorielles, une corticothérapie a été préconisée depuis les travaux de Lebel et Mc Craken (1989). La complexité des études princeps et les données souvent difficiles à interpréter conduisent à des résultats souvent imprécis et contradictoires qui ne permettent pas, à l'heure actuelle, de guider une attitude consensuelle.

Données expérimentales

In vitro, la dexaméthasone (DXM) inhibe la production de TNF lorsqu'elle est administrée avant la libération d'endotoxine. Elle est inefficace lorsque la synthèse de TNF a déjà débuté. Elle diminue également la synthèse d'interleukine (IL-1) par les macrophages, en particulier en inhibant la transcription du gène d'IL-1 et en altérant la stabilité de son ARN messager. Elle semble, de plus, inhiber l'activité de la phospholipase A2, ce qui entraîne une diminution de la production des prostanoïdes et des leukotriènes. Cette action est observée lorsque la dexaméthasone précède les toxines dans le milieu de culture.

La corrélation entre le taux d'IL-1 et de TNF et le pronostic a été étudiée par Mustafa et coll. (1990), en prenant le cas de 200 enfants traités par céfuroxime et ceftriaxone associés à un corticoïde ou à un placebo. Lors de l'examen de contrôle du liquide céphalo-rachidien réalisé 18 à 30 heures après le début du traitement, le taux d'IL-1 est significativement réduit dans le groupe traité par la dexaméthasone, alors que les variations du TNF ne sont pas significatives.

Évaluation clinique de l'efficacité de la corticothérapie

Différentes études cliniques sur l'efficacité des corticoïdes dans les méningites purulentes peuvent être schématiquement individualisées :

- Les premières discutent de la prévention séquellaire éventuelle de la dexaméthasone dans les méningites purulentes de l'enfant, tous germes confondus. Toutes ces études comportent des cas numériquement limités de méningites à pneumocoque. Les antibiotiques proposés diffèrent d'une série à l'autre, par leur nature, leur posologie et leur mode d'administration. La sensibilité du

pneumocoque n'a la plupart du temps pas été évaluée. Cette série s'échelonne de 1969 à 1992, dans une période où la probabilité d'une résistance était plus faible qu'elle ne l'est actuellement. Prenant en compte les conclusions de ces travaux, les *Guidelines* américaines (*Committee on Infectious Diseases*, 1990) comme les recommandations françaises de 1992 (Conférence de consensus, 1993) ne proposaient aucune conclusion formelle sur l'intérêt éventuel des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes à pneumocoque.

- Dans les méningites à *Haemophilus*, l'étude de Lebel et Mc Cracken (Lebel et coll., 1989) analysant les résultats d'un traitement par la cefuroxime associé ou non à la dexaméthasone, mettent en évidence une réduction non significative, de 6 % à 3 %, des surdités sévères par le traitement à la dexaméthasone.
- le troisième groupe d'étude concerne exclusivement les méningites à pneumocoque. Dans des analyses rétrospectives, Brady et coll. (1981) rapportent deux cas de méningites à pneumocoque sensible traités par ampicilline-chloramphénicol ou pénicilline-chloramphénicol et ayant reçu de la dexaméthasone à la dose de 1 mg/kg/jour, l'un pour surdité précoce constatée à 48 heures, l'autre pour non contrôle hémodynamique à J1. Les deux enfants ont eu une surdité définitive. Dans une autre étude, Kennedy et coll. (1991) analysent 97 enfants issus de plusieurs essais (47 hors protocole...). Dans cette étude, les enfants sont jeunes (82 % sont âgés de moins de 2 ans) et ont été atteints d'une méningite initialement sévère (choc septique initial présent dans 1/3 des cas). La dexaméthasone semble avoir eu des effets favorables dans la réduction des séquelles neurologiques et sensorielles regroupées de façon globale. Schaad et coll. (1993), dans une étude prospective regroupant 115 enfants traités par ceftriaxone (5 mg/kg/jour) associée à la dexaméthasone (60 cas) ou à un placebo (55), ont mis en évidence une réduction significative du taux de glucose dans le liquide céphalorachidien chez les enfants traités par la dexaméthasone, sans incidence cependant de ce traitement sur les autres marqueurs de l'inflammation. Des examens séquentiels effectués à 3, 9 et 15 mois ont permis d'identifier trois cas de séquelles neurologiques ou auditives chez les enfants traités par la dexaméthasone contre 9 cas chez les enfants non traités du groupe placebo. Il a été conclu à un effet favorable de la dexaméthasone à la posologie proposée (0,4 mg/kg, dix minutes avant la première dose d'antibiotique, puis toutes les 12 heures pendant 48 heures). Kanra et coll. (1995) ont utilisé une méthodologie rigoureuse pour une étude prospective de 53 enfants traités en double aveugle versus placebo. Il faut relever cependant dans cette étude que tous les enfants sont âgés de plus de 2 ans, que le score de Glasgow est plus bas dans le groupe traité par la dexaméthasone et que le germe est sensible. Avec ces réserves, seules les séquelles auditives apparaissent significativement diminuées à 3 mois avec la dexaméthasone. Les séquelles neurologiques ne sont pas significativement diminuées. Ni les décès ni la surdité immédiate ne sont, par ailleurs, influencés.

Dans l'état actuel des études, l'analyse des données de la littérature montre qu'aucune ne répond encore à la globalité des paramètres permettant une évaluation correcte :

- Étude d'un seul type de germe ;
- Évaluation d'un groupe d'âge homogène excluant le nouveau-né et l'adulte en séparant nourrisson et enfant ;
- Définition précise des critères de gravité initiale, permettant une distribution équilibrée entre les groupes traités et le placebo ;
- Antibiothérapie identique dans sa nature, sa posologie, son mode d'administration et sa durée ;
- Traitement symptomatique (restriction hydrique et anticonvulsivant) codifié et identique entre les groupes ;
- Définition précise des séquelles et rigueur dans les dates et techniques d'évaluation ;
- Évaluation clinique, homogène des enfants sur le court comme sur le moyen terme ;
- Corticothérapie homogène dans sa nature, son mode d'administration, son délai par rapport à l'antibiothérapie, sa posologie et sa durée.

Implications thérapeutiques immédiates

La situation actuelle semble devoir être examinée selon les réponses liées à la question suivante : si l'effet bénéfique de la dexaméthasone dans la prévention notamment des séquelles auditives des méningites purulentes ne paraît pas établi de manière déterminante, ce traitement n'est-il pas susceptible d'avoir des effets néfastes ? Quelques éléments de réponse peuvent déjà être apportés :

- Il a été établi que la dexaméthasone ne complique pas l'évolution des méningites virales ;
- Dans une étude concernant les méningites bactériennes utilisant des souches résistantes à CMI élevée, Paris et coll. (1994) ont mis en évidence une diminution nette du taux de pénétration de la ceftriaxone et de la vancomycine dans le liquide céphalorachien en présence de dexaméthasone, alors que ni le taux de pénétration ni la concentration n'étaient modifiés pour la rifampicine. Ce fait avait conduit à proposer de ne pas utiliser la dexaméthasone dans les protocoles thérapeutiques des méningites purulentes à pneumocoque résistant, utilisant l'association céfotaxime à forte dose (300 mg/kg/jour) + vancomycine à forte dose (60 mg/kg/jour), alors que le recours à ce corticoïde restait ouvert dans les protocoles associant la céfotaxime à forte dose à la rifampicine (Bingen et coll., 1994). Une récente étude menée par Klugman et coll. (1995) montre que même sous dexaméthasone, la concentration de vancomycine dans le liquide céphalorachidien reste supérieure ou égale à 3 mg/l, ce qui autorise les recommandations les plus récentes à proposer le maintien de l'association de la dexaméthasone pour les différentes stratégies antibiothérapeutiques proposées, en tenant compte de la résistance du pneumocoque aux pénicillines.

Ainsi, l'intérêt des corticoïdes ne semble pas strictement prouvé dans le contexte actuel, même si une tendance favorable semble devoir être retenue en faveur de leur éventuelle prévention des séquelles auditives. L'intérêt de ces stratégies doit être réévalué par des protocoles multicentriques, prospectifs, rigoureux et répondant aux 7 critères définis ci-dessus. De leurs conclusions pourra éventuellement apparaître l'impact d'une stratégie dans la prévention des séquelles des méningites purulentes du petit enfant, dont on connaît la gravité pour le devenir et les lourdes menaces de handicaps entravant, notamment, l'intégration scolaire.

BIBLIOGRAPHIE

- APPELBAUM PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987, **6** : 367-377.
- ASTRUC J. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Propositions thérapeutiques. *Méd Mal Infect* 1994, **24**, spécial : 982-985.
- AUJARD Y, DE CREPY A, RENIER D, BEDU A, BINGEN E. Abscès du cerveau et méningites néonatales. 14^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 1er et 2 Décembre 1994. Abstract 340/C18.
- AUTRET E, AUJARD Y, et le groupe d'étude des méningites à *Haemophilus* de l'enfant. Méningites à *Haemophilus influenzae* : essai thérapeutique multicentrique randomisé en double aveugle céfotaxime + amikacine versus céfotaxime + placebo. 13^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2-3 Décembre 1993. Abstract 297/P15.
- BERRON S, VASQUEZ JA. Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship ? *Clin Infect Dis* 1994, **18** : 161-165
- BINGEN E, LAMBERT-ZECHOVSKY N, AUJARD Y, LEMER G, SAUZEAU C, MATHIEU H. Early synergistic killing activity at concentrations attainable in CSF of amoxicillin or cefotaxime and aminoglycosides against *Haemophilus influenzae*. *Infection* 1988, **16** : 121-125.
- BINGEN E, LAMBERT-ZECHOVSKY N, MARIANI-KURKDJIAN P, DOIT C, AUJARD Y, FOURNERIE F, MATHIEU H. Bacterial count in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990, **9** : 278-281.
- BINGEN E, GOURY V, BENNAMI H, LAMBERT-ZECHOVSKY N, AUJARD Y, DARBORD JC. Bactericidal activity of β -lactams and amikacin against *Haemophilus influenzae* : effect on endotoxin release. *J Antimicrob Chemother* 1992, **30** : 165-172.
- BINGEN E, COHEN R, BOURRILLON A. Traitement des méningites à *Streptococcus pneumoniae* du nourrisson. *Arch Fr Pédiat* 1994, **111** : 756-758.
- BINGEN E, BOURRILLON A. Pneumocoque résistant en pédiatrie : incidences thérapeutiques. *Presse Med* 1995, **24** : 137-142
- BRADY MT, KAPLAN SL, TABER LH. Association between persistence of pneumococcal meningitis and dexamethazone administration *Pediatrics* 1981, **99** : 924-926

- BRAY P, LOMPRES F, GUIBOURDENCHE M, RIOU JY. Emergence de souches de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G en France. *Press Med* 1995, **24** : 1910
- CABELLOS C, VILADRICH PF, VERDAGUER R et coll. A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults : experience with 84 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995, **20** : 1164-1168
- CHAVANET P, BELCEIL H, PECHINOT A, DUIGOU F, BUISSON JC, DUONG M, NEUWIRTH C, KAZMIERCZAK A, PORTIER H. In vivo activity and pharmacodynamics of cefotaxime or ceftriaxone in combination with fosfomycin in fibrin clots infected with highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, **39** : 1736-1743.
- COHEN R, VARON E, GESLIN P. Résistance du pneumocoque en pédiatrie. *Presse Med* 1993, **22** : 893-895
- Committee on Infectious Diseases. Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children *Pediatrics* 1990, **86** : 130-33
- Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse : Les méningites purulentes communautaires. Le Masne A. *Rev Int Ped* 1996, **267** : 23-26
- DOIT C, BONACORSI S, FREMAUX A, SISSIA G, COHEN R, GESLIN P, BINGEN E. In vitro killing activities of antibiotics at clinically achievable concentrations in cerebrospinal fluid against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, **38** : 2655-2659.
- DOIT C, BINGEN E. Détection de la résistance du pneumocoque et choix du traitement optimal. *J Pédiatr Puer* 1995, **7** : 419-423
- DOIT C, DENAMUR E, PICARD B, GESLIN P, ELION J, BINGEN E. Mechanisms of the spread of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains causing meningitis in children in France. *J Infect Dis* 1996, **174** : 520-528.
- DUBLANCHET A, DURIEUX R. Isolement d'une souche de *Streptococcus pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques. *Now Presse Med* 1979, **8** : 872.
- ERNST JD, DECAZES JM, SARIDE HA. Experimental pneumococcal meningitis : role of leukocytes in pathogenesis. *Infect Immun* 1983, **41** : 275-279.
- FRIEDLAND IR, ISTRE GR. Management of penicillin-resistant pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992, **11** : 433-435.
- FRIEDLAND IR. Therapy of penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal infections. *Ann Med* 1993, **25** : 451-455.
- FRIEDLAND IR, SHELTON S, PARIS M, RINDERKNECHT S, EHRETT S, KRISHER K, MC CRACKEN GH. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 196-200.
- FRIEDLAND IR, PARIS M, EHRETT S, HICKEY S, OLSEN K, MC CRACKEN GH. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, **37** : 1630-1636.
- GESLIN P, SISSIA G, SPICQ C, FRÉMAUX A. Infections néonatales à Streptocoque bêta-hémolytique du groupe B (SGB). Étude coopérative multicentrique - 154 cas (1987-1989) : Epidémiologie, bactériologie. 11e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse - Paris 5-6 décembre 1991 ; Résumé N° 178/C11.
- GESLIN P, BUU-HOI A, FRÉMAUX A, ACAR JF. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : An epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992, **15** : 95-98.

- GESLIN P. Bêta-Lactamines et pneumocoques multirésistants isolés en France (1984-1994). *Med et Hyg* 1995, **53** : 2111-2118.
- GESLIN P, COHEN P, FREMAUX A, SISSIA G, SPICQ C, GEORGES S. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR. 9^{ème} Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Saint Etienne, 7 février 1996.
- GUÉRON G, GAGEY V, BRISSE F. Traitement des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant. *Méd Urg* 1993, **9** : 100-105
- GUR D, TUNCKANAT F, SENER B, KANRA G, AKALIN HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, **13** : 440-441.
- JACOBS MR, KOORNHOF HJ, ROBINS-BROWNE RM, STEVENSON CM, VERMAAK ZA, FREIMAN I, MILLER GB, WITCOMB MA, ISAACSON M, WARD J, AUSTRIAN R. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978, **299** : 735-740.
- JOHN CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis : case report and review. *Clin Infect Dis* 1994, **18** : 188-193.
- KANRA GY, OZEN H, SECMEER G et coll. Beneficial effects of Dexamethazone in children with pneumococcal meningitis. *Ped Infect Dis J* 1995, **14** : 490-494
- KENNEDY WA, HOYT JM, MC CRACKEN Jr GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child* 1991, **145** : 1374-78
- KLEIMAN MB, WEINBERG GA, REYNOLDS JK, ALLEN SD. Meningitis with beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*, the need for early repeat lumbar puncture. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 782-784.
- KLUGMAN KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990, **3** : 171-196.
- KLUGMAN KP, FRIEDLAND IR, BRADLEY JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, **39** : 1988-1992.
- KRISTINSSON KG, HJALMARSDDOTTIR MA, STEINGRIMSSON O. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet* 1992, **339** : 1606-1607.
- LAURITSEN A, OBERG B. Adjunctive corticosteroid therapy in bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1995, **27** : 431-434
- LEBEL MH, HOYT JM, MC CRACKEN Jr GH et coll. Comparative efficacy of Ceftriaxone and Cefuroxime for treatment of bacterial meningitis *J Pediatr* 1989 : 1049-1054
- LEBEL MH, MC CRACKEN GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989, **83** : 161-167.
- MC CRACKEN GH JR, SAKATA Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, **27** : 141-145.
- MILLAR M, GROVER M, OSBOURNE F, ANTONIOU A. Control of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Romania. *Lancet* (letter) 1991, **338** : 323.
- MUNOZ M, VALDERRABANOS ES, DIAZ E et coll. Appearance of resistance to beta-lactam antibiotics during therapy for *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Pediatr* 1995, **127** : 98-99
- MUSTAFA MM, RAMILO O, SAEZ-LLORENS X, OLSEN KD, MAGNESS RR, MC CRACKEN GH. Cerebrospinal fluid prostaglandins, interleukin1 beta, and tumor necrosis factor in bacterial meningitis. Clinical and laboratory correlations in placebo-treated and dexamethasone-treated patients. *Am J Dis Child* 1990, **144** : 883-887

- Neuvième Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Texte court. *Med Mal Infect* 1996, **26** : Suppl Février.
- OLIVIER C, THIBAUT H, COHEN R et coll. Epidémiologie comparée (1993-1994) des méningites à *Streptococcus pneumoniae* de l'enfant (1 mois - 18 ans) en France. *Réunion Interdisciplinaire en chimiothérapie Anti-Infectieuse* 1995
- PAAP CM, BOSSO JA. Treatment options for the pharmacological therapy of neonatal meningitis. *Drugs* 1992, **43** : 700-712
- PARIS MM, MICKEY SM, USHER MI et coll. Effect of Dexamethazone on therapy of experimental penicillin and cephalosporine resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, **38** : 1320-1324
- PELTOLA H, KILPI T, ANTTILA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340** : 592-594.
- PEYREFITTE F, GALLAND A, MALHURET C, GOLDSTEIN FW, BOUVET A. Les pneumocoques aussi sont résistants aux antibiotiques. *Nouv Presse Med* 1979, **8** : 872.
- PRERE MF, PAILLISSON J, GUIBOURDENCHE M, RIOU JY. Résistance à la tétracycline et production de bêta-lactamase chez les *Neisseria* commensales pharyngées. *Path Biol* 1988, **36** : 643-646.
- QUAGLIARELLO V, SCHELD WM. Adjunctive therapy in bacterial meningitis. What make sense ? *Infect Agents Dis* 1992, **1** : 167-171
- RIOU J, GUIBOURDENCHE M. Méningococcies : Epidémiologie 1987-1992. Données actuelles. *Med Mal Infect* 1992, **22 HS** : 10-17.
- SAEZ-NIETO JA, FONTANALS D, GARCIA DE JALON J, MARTINEZ DE ARTOLA V, PENA P, MORELA MA, VERDAGUER R, SANFELIU I, BELIO BLASCO C, PEREZ SAENZ JL, CASAL J. Isolation of *Neisseria meningitis* strains with increase of penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect* 1987, **99** : 463-469.
- SCHAAD VB, LIPS V, GNEHM HE et coll. Dexamethazone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993, **342** : 457-460
- SCHELD WM, SANDE MA. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *J Clin Invest* 1983, **71** : 411-419.
- SCHOENDORF KC, ADAMS WG, KIELY JL, WENGER JD. National trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 1994, **93** : 663-668.
- SCHREIBER JR, JACOBS MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin North Am* 1995, **42** : 519-537
- SIEGEL JD, SHANNON KM, DE PASSE BM. Recurrent infection associated with penicillin-tolerant group B streptococci : a report of two cases. *J Pediatr* 1981, **99** : 920.
- SPRATT BG, BOWLER JD, ZHANG QY, ZHOU J, MAYNARD SMITH J. Role of interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal *Neisseria* species. *J Mol Evol* 1992, **34** : 115-125.
- TÄUBER MG, DOROSHOW AC, HACKBARTH CJ, RUSNAK MG, DRAKE TA, SANDE MA. Antibacterial activity of β -lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984, **149** : 568-574.
- TÄUBER MG, ZAK O, SCHELD WM, HENGSTLER B, SANDE MA. The post-antibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. *J Infect Dis* 1984, **149** : 575-583.

- THABAUT A, DUROSOIR JL, SALIOU P, DOLIVO M, LECAM JY, WEINMAN JM, MARTIN-BOUYER G. Premier isolement en France d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* productrice de pénicillinase. *Nouv Presse Méd* 1979, 8 : 2903-2904.
- TUNKEL AR, SCHELD WM. Acute meningitis. In Mandel, Douglas, Benett, Dolin (Eds.) *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill-Livingstone New York 1995 : 831-863.
- YURKOWSKI PJ, PLAISANCE KI. Prevention of auditory sequelæ in pediatric bacterial meningitis : a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1993, 13 : 494-499