

## 1

## Données cliniques et physiopathologie des méningites

Les infections bactériennes du système nerveux central peuvent être de deux ordres. Elles peuvent toucher uniquement les méninges, en provoquant une méningite, ou concerner le parenchyme cérébral lui-même, et donner soit de véritables abcès, soit des infections beaucoup plus diffuses appelées encéphalites. Ces dernières sont en général associées à une infection de l'enveloppe méningée et réalisent un tableau dit de méningo-encéphalite.

Les méningites bactériennes ont toujours constitué un important problème de santé publique, non seulement parce qu'elles surviennent par épidémie, mais également en raison de la forte mortalité qui leur est associée. Malgré les progrès de l'antibiothérapie, cette mortalité reste de l'ordre de 10 à 30 %, selon l'étiologie.

### Diagnostic de méningite

Dans sa forme typique, l'atteinte méningée réalise un syndrome associant céphalées violentes généralisées, vomissements, raideur de la nuque et signe de Kernig. L'existence de fièvre et de frissons oriente vers une origine infectieuse. Ce syndrome méningé est la présentation la plus classique, mais il faut savoir évoquer le diagnostic de méningite devant bien d'autres tableaux cliniques, purpura survenant dans un contexte fébrile (faisant redouter un *purpura fulminans* qui, bien que typique des méningococcémies, peut également être observé avec d'autres germes chez les sujets immunodéficients, splénectomisés, drépanocytaires...), troubles de la conscience ou syndrome confusionnel survenant en contexte fébrile, diarrhées fébriles, surtout chez le nouveau-né et le nourrisson. Enfin, certaines méningites font suite à des infections locales de la sphère ORL, notamment les méningites à pneumocoque qui dans 30 % des cas sont associées à une otite.

La ponction lombaire est un acte médical simple, facile, peu douloureux et sans danger. Il faut la démythifier au sein du grand public, car elle seule permet d'affirmer le diagnostic. Tout report de cet examen aboutissant à un retard dans la mise en route du traitement est particulièrement préjudiciable pour le pronostic. La ponction lombaire doit donc être pratiquée à la moindre suspicion de méningite. La seule contre-indication à sa réalisation est l'existence de signes de localisation neurologique importants, témoignant d'un processus expansif intracrânien. Cette situation très rare est bien connue et facilement identifiée. La ponction lombaire peut parfois être compliquée de quelques céphalées dans les heures qui suivent le prélèvement, mais une bonne hydratation et un repos au lit associé à des antalgiques simples suffisent à vaincre ces douleurs.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un liquide très pauvre qui ne comporte que 0,3 à 0,5 g/l de protides et dont la concentration en glucose est égale à la moitié de la glycémie, soit 0,5 g/l. D'autre part, la cellularité (nombre de cellules présentes par mm<sup>3</sup>) du LCR normal est classiquement inférieure à 5 chez l'adulte. Lorsqu'un processus inflammatoire bactérien se développe au sein des méninges, des modifications de la composition biochimique et de la cellularité du liquide céphalorachidien sont observées. Une cellularité importante permet de suspecter le diagnostic de méningite dès le prélèvement, puisque le LCR, normalement limpide, peut alors devenir trouble ou purulent.

Trois types d'examens sont pratiqués sur le LCR. L'examen biochimique comporte une mesure du taux de glucose (glycorachie) et d'albumine (albuminorachie), la première étant typiquement abaissée au cours des méningites bactériennes et la seconde classiquement supérieure à 1 g/l, contre des valeurs normales comprises entre 0,3 et 0,5 g/l.

L'étude cytologique est quantitative et qualitative. Elle estime la cellularité, souvent très importante, et détermine le type de cellules présentes, lymphocytaires ou polynucléaires. Une réponse inflammatoire marquée par une quantité importante de polynucléaires évoque le diagnostic de méningite bactérienne, jusqu'à preuve du contraire, surtout s'il existe une hypoglycorachie et une hyperalbuminorachie. Cependant, des réactions cellulaires méningées constituées de polynucléaires peuvent être observées au cours d'abcès du cerveau, et l'inflammation méningée est alors purement réactionnelle. D'autre part, certaines méningites virales, notamment les méningites ourliennes, peuvent s'accompagner à leur tout début d'une réaction à polynucléaires neutrophiles. Classiquement, une hyperlymphocytose a pour origine une méningite virale, dont le diagnostic est conforté par une notion épidémique, un état clinique particulièrement bien conservé, une albuminorachie inférieure à 1 g/l et l'absence d'hypoglycorachie. Mais certaines méningites bactériennes, tuberculeuses ou listériennes notamment, peuvent s'accompagner d'une hyperlymphocytose. Dans ce cas, le contexte clinique, une albuminorachie supérieure à 1 g/l et une hypoglycorachie prennent alors toute leur importance. Une hyperlymphocytose peut également être observée dans le cas d'une méningite bacté-

rienne « décapitée » par un traitement antibiotique inapproprié qui, administré au préalable, peut transformer une réaction à polynucléaires en une réaction lymphocytaire. Là encore, le contexte clinique devra trancher.

L'examen bactériologique est fondamental pour confirmer le diagnostic par isolement du germe et choisir grâce à un antibiogramme un traitement adapté au germe isolé. Cet examen bactériologique consiste en une coloration de Gram et une coloration au bleu de méthylène, et une mise en culture, afin d'isoler le germe et de faire un antibiogramme. Il est possible de rechercher d'éventuels antigènes solubles qui sont le témoin indirect de la présence de bactéries, aussi bien dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang et dans les urines. Cette recherche est en fait peu sensible mais présente une grande valeur lorsqu'elle est positive, en particulier en cas de méningite décapitée par un traitement antibiotique antérieur au prélèvement.

## Physiopathologie des méningites primitives bactériennes

L'habitat naturel des bactéries le plus souvent mises en cause dans les méningites primitives (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) est l'oropharynx de l'homme. Dans certaines circonstances, encore méconnues, ces bactéries peuvent devenir invasives et être responsables de bactériémies au cours desquelles un ensemencement méningé peut se produire.

Ces agents pathogènes sont des bactéries à multiplication extracellulaire qui, comme la plupart des bactéries de ce groupe, possèdent des attributs qui leur confèrent une résistance aux facteurs non spécifiques de défense et leur permettent de se multiplier dans les tissus de l'hôte. L'ensemble de ces propriétés est commun à bon nombre de germes à multiplication extracellulaire qui n'expriment pas de spécificité méningée. Cela suppose donc que ces agents pathogènes responsables de méningites possèdent des facteurs spécifiques leur permettant d'envahir les méninges et de créer une inflammation à ce niveau.

## Pénétration de l'agent pathogène dans le liquide céphalorachidien

Un prérequis nécessaire au déclenchement d'une méningite est la pénétration des bactéries dans le LCR. Les trois agents pathogènes responsables de la majorité des méningites purulentes communautaires sont saprophytes du rhinopharynx. Il est donc permis d'envisager une contamination des méninges à partir de l'extension d'un foyer régional, ce qui pourrait être le cas au cours des méningites à pneumocoque dans lesquelles une otite est souvent contemporaine d'un épisode méningé. Cependant, dans le cas des méningites à *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b et la plupart des méningites à *Streptococcus pneumoniae*, différents arguments plaident en faveur d'un ense-

mencement du LCR par voie hématogène, avec franchissement secondaire de la barrière hémato-méningée (DeVoe, 1982). La mise en évidence de la bactérie dans les hémocultures avant son apparition dans le LCR appuie cette hypothèse. Les arguments les plus convaincants en faveur d'une origine hématogène des méningites proviennent d'infections expérimentales chez le rat nouveau-né et le singe Macaque. Dans le cas d'*Haemophilus influenzae*, l'administration des bactéries par voie rhinopharyngée est suivie d'une bactériémie puis d'un ensemencement du LCR. De même, l'injection de *Neisseria meningitidis* par voie intrapéritonéale chez le rat nouveau né (Nassif, Mathison et coll., 1992) ou intraveineuse chez le Macaque (Amoss et Ebersson, 1919) est suivie d'une colonisation du LCR. Dans tous ces cas, il n'existe pas d'autre voie crédible à l'ensemencement méningé que celle du franchissement de la barrière hémato-méningée. Ces données supposent donc que les bactéries responsables de méningite sont capables de s'affranchir de cet obstacle.

La différence dans les compositions respectives du LCR et du sang reflète l'imperméabilité des structures biologiques composant cette barrière. Le LCR est sécrété par les plexus choroïdes, puis se distribue par les trous de Magendie et de Luschka à la région sous-arachnoïdienne, via les ventricules. La barrière hémato-méningée est un des éléments de la barrière hémato-encéphalique (Goldstein et Betz, 1986 ; Schlosshauer et Herzog, 1993), composée de trois structures histologiques : l'endothélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes. Ces deux derniers éléments forment la barrière hémato-méningée.

L'endothélium des capillaires cérébraux est très différent de celui qui tapisse les autres vaisseaux de l'organisme. Il est caractérisé par l'existence de jonctions serrées (*zona occludens*) entre les cellules endothéliales. La résistivité importante de cette monocouche de cellules endothéliales ( $2\ 000\ \text{Ohm} \times \text{cm}^2$ ) témoigne de l'efficacité de ces jonctions à prévenir le passage de toute substance. Pauvres en vésicules de pinocytose, ces cellules endothéliales n'ont qu'une faible activité de transcytose. La surface externe des vaisseaux est tapissée de cellules musculaires lisses (péricytes) puis d'astrocytes. Les péricytes ont un rôle d'inhibition de la prolifération endothéliale et les astrocytes sécrètent une ou plusieurs substances indispensables à la formation des jonctions serrées. En dehors des molécules lipophiles qui peuvent traverser relativement facilement les membranes cellulaires, les seules molécules susceptibles de franchir cette barrière sont celles qui possèdent un système de transport spécifique.

Les plexus choroïdes, situés au niveau des I<sup>er</sup> et II<sup>ème</sup> ventricules, constituent un élément important de la barrière hémato-méningée. Ils sont formés d'un épithélium sécrétant à pôle baso-latéral vasculaire, reposant sur une membrane basale et accompagné d'un endothélium fenêtré qui, à la différence du reste du parenchyme cérébral, est de type périphérique. A ce niveau, la structure responsable de la barrière hémato-encéphalique est l'épithélium choroïdal.

Le passage d'une bactérie pathogène du sang vers le LCR peut s'envisager soit au niveau des plexus choroïdes, soit par un franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés.

Pour la majorité des cas où une bactériémie préalable à l'ensemencement méningé est nécessaire, il est indispensable que ces bactéries ou agents pathogènes puissent passer dans le sang à partir de leur porte d'entrée et y survivre. Les facteurs qui permettent aux microorganismes de franchir ces étapes sont répertoriés dans le tableau 1.1, mais les mécanismes effectivement impliqués dans le passage du sang vers le LCR restent insuffisamment connus. Il a cependant été clairement établi que l'ensemencement du LCR chez le rat nouveau-né infecté avec *Haemophilus influenzae* nécessitait une bactériémie élevée et prolongée (Smith, 1987). Ces agents pathogènes doivent aussi posséder des facteurs plus spécifiques leur permettant de franchir la barrière hémato-méningée. Ils doivent être capables d'adhérer aux cellules et de les traverser, soit par rupture des jonctions intercellulaires constituant la barrière hémato-méningée, soit par un mécanisme de transcytose vraie. Les facteurs d'adhésion des bactéries aux cellules endothéliales (Nassif et coll., 1994) et le lipopolysaccharide, qui augmente la perméabilité des monocouches de cellules endothéliales (Tunkel et coll., 1991 ; Patrick et coll., 1992), sont des éléments importants impliqués dans le franchissement de la barrière hémato-méningée.

### Tableau 1.1 : Facteurs nécessaires au pouvoir invasif d'une bactérie à multiplication extracellulaire.

---

Facteurs permettant la colonisation au niveau du rhinopharynx

- Adhésines (pili, protéines de membrane externe)
- IgA protéase
- Récepteur pour la lactoferrine

Facteurs permettant l'établissement d'une bactériémie importante

- Capsule
  - Lipo-oligosaccharide (éventuellement après sialylation)
  - Systèmes de captation du fer (récepteurs pour la transferrine et l'hémoglobine, sidérophores)
  - Cytotoxines de type RTX (*Repeat in toxins*) dont le chef de file est l'hémolysine d'*Escherichia coli*
- 

### Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien

Une fois entrée dans le LCR, la bactérie rencontre peu d'obstacles à son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricidie sérique font défaut dans le LCR : le complément y est quasiment absent, même en cas de réaction inflammatoire méningée importante, ceci était partiellement le fait de sa dégradation in situ par des protéases leucocytaires. La concentration en immunoglobulines y est très basse, par comparaison au sang. Ce déficit local en anticorps et en complément contribue au faible pouvoir bactéricide du LCR.

La production de cytokines in situ est l'événement essentiel qui suit la pénétration des bactéries dans le LCR et qui conditionne l'ensemble de la cascade physiopathologique. Le déclenchement de la réaction inflammatoire est décalé de quelques heures par rapport à l'injection des bactéries, ce qui suggère d'emblée l'intervention d'un ou plusieurs intermédiaires. Des dosages effectués dans le LCR d'animaux injectés par voie intracisternale avec du lipopolysaccharide (LPS) ont montré, une à trois heures après l'injection, une production de facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), d'interleukine 1 (IL-1) et d'interleukine 6 (IL-6) (Mustafa et coll., 1989a ; Mustafa et coll., 1989b ; Ramilo et coll., 1990 ; Saukkonen et coll., 1990 ; Quagliarello et coll., 1991).

Cette production de cytokines précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire. L'injection d'anticorps anti-TNF $\alpha$  et/ou d'anticorps anti-IL-1 prévient, au moins partiellement, l'apparition de cette réaction. De plus, l'injection intracisternale de TNF $\alpha$  et d'IL-1 est suivie d'une augmentation de la protéinorachie, d'un afflux de polynucléaires et d'une augmentation du poids du cerveau, témoin d'un œdème tissulaire. Il est important de souligner l'effet synergique du TNF $\alpha$  et de l'IL-1.

L'ensemble de ces constatations expérimentales supporte l'hypothèse que la production de ces cytokines dans le LCR est nécessaire au déclenchement de la méningite. Cette production a lieu in situ, indépendamment de toute production systémique. En effet, ces médiateurs ne peuvent pas franchir la barrière hémato-méningée et les deux compartiments, sang et LCR, sont complètement indépendants au regard de la production de cytokines. Cette production ne peut venir que de cellules ayant une activité macrophagique au sein des méninges elles-mêmes. L'injection intracisternale de LPS ou de certains composants de la paroi de bactéries Gram positif (peptidoglycane et acide teichoïque) a les mêmes conséquences que l'administration de bactéries vivantes. Ceci évoque le rôle de la lyse bactérienne dans le déclenchement du processus. *Neisseria meningitidis*, comme *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*, sont des bactéries dotées de puissants systèmes autolytiques mis en jeu dès que la croissance bactérienne s'arrête. Une hypothèse séduisante serait de considérer que la pauvreté en nutriments du LCR activerait ces systèmes et serait indirectement responsable de la lyse bactérienne, qui libérerait ainsi les composants bactériens nécessaires au déclenchement de l'exsudat inflammatoire.

L'afflux de polynucléaires dans le LCR est la première conséquence de la libération de cytokines. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. Les mécanismes en cause dans ces interactions ont pu être étudiés sur des cultures de cellules endothéliales. Les polynucléaires sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de traverser leur surface s'il y a une stimulation par le TNF $\alpha$ , l'IL-1 ou même le LPS. Des molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, des intégrines et des sélectines sont impliquées dans ce processus (Springer, 1994).

Les sélectines présentent une région N-terminale possédant des homologies avec les lectines dépendantes du calcium. Trois sélectines différentes ont été individualisées (Lasky, 1992). La L-sélectine (ou LAM1) est localisée à la surface de tous les leucocytes circulants, excepté sur une sous-population de lymphocytes T mémoire. Deux autres sélectines sont présentes à la surface des cellules endothéliales, la P-sélectine (ou GMP-140 ou CD 62) et la E-sélectine (ELAM 1). La P-sélectine est stockée préformée dans les cellules endothéliales et les plaquettes. En réponse à des médiateurs de l'inflammation aiguë, telles l'histamine et la thrombine, la P-sélectine est mobilisée en quelques minutes à la surface de l'endothélium, tandis que la synthèse d'E-sélectine est induite à la surface de l'endothélium sous l'influence du TNF $\alpha$ , de l'IL-1 et du LPS. Ces sélectines ont pour ligands des sucres sialylés situés sur les leucocytes. Il existe également un ligand de la L-sélectine sur les cellules endothéliales. Le rôle de ces sélectines est de permettre une adhésion lâche entre les polynucléaires et les cellules endothéliales d'un épithélium activé. Cette phase d'adhésion s'accompagne du roulement (*rolling*) des polynucléaires sur la surface de l'endothélium.

Les intégrines sont des molécules dimériques composées de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  (Springer, 1990). Les intégrines comportant une chaîne  $\beta$ 2, correspondant à l'antigène CD18, sont localisées sur les polynucléaires et jouent un rôle capital dans les interactions entre polynucléaires et cellules endothéliales. Ces intégrines sont les antigènes Mac1 (ou CR3 ou CD11 $\beta$ /CD18) et LFA1 (ou CD11 $\alpha$ /CD18) et ont pour ligand, sur les cellules endothéliales, ICAM1 et ICAM1 et 2, respectivement. L'adhésion de ces intégrines sur leur ligand requiert une activation préalable secondaire à une exposition à certains facteurs chimiotactiques. Dans ce cas, l'un des principaux facteurs chimiotactiques est l'interleukine 8 (IL-8), produite par les cellules endothéliales sous l'influence de l'IL-1. Cette activation des polynucléaires par l'IL-8 a également pour conséquence de détacher la L-sélectine des polynucléaires. L'augmentation de l'adhésivité des intégrines LFA1 et Mac1 vient ensuite interrompre le roulement des polynucléaires et renforcer leur adhésion à l'endothélium.

Certaines molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines, ICAM1, ICAM2 et PECAM-1, participent à l'afflux des polynucléaires dans le LCR, en jouant un rôle important dans l'extravasation des polynucléaires vers les tissus infectés. ICAM2 est exprimé de façon constitutive alors que ICAM1 est induit en 5 à 24 heures sur la surface d'endothélium activé par le TNF $\alpha$  et/ou l'IL-1 et/ou le LPS. PECAM-1 est située sur les cellules endothéliales au niveau de jonctions intercellulaires où elle est responsable d'une interaction de type homotypique. Néanmoins, elle est capable d'interagir avec d'autres ligands inconnus, selon un mode hétérotypique. Cette seconde interaction joue un rôle capital dans le franchissement de la monocouche de cellules endothéliales par les polynucléaires (DeLisser et coll., 1994).

L'ensemble de ces données permet une modélisation en trois étapes des mécanismes aboutissant à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés (Springer, 1994, figure 1.1). Ces mécanismes sont identiques lors de tout événement d'inflammation aiguë, quel que soit son siège. Dans le cas des méningites, la production de cytokines au sein du LCR oriente la diapédèse leucocytaire vers ce compartiment. La première étape est dépendante des seules sélectines qui interagissent avec leurs ligands respectifs. Ce processus s'accompagne d'un roulement des polynucléaires sur l'endothélium. Une activation de l'endothélium est un préalable indispensable à l'expression des molécules d'adhésion. La deuxième étape a pour but de stimuler les polynucléaires, grâce à l'augmentation du nombre de molécules d'intégrines de type  $\beta 2$  à leur surface et au démasquage de leur site de fixation, qui entraînent une augmentation de l'adhésivité des intégrines. Une autre conséquence de cette activation des polynucléaires est le « décrochage » de la L-sélectine de la surface des leucocytes. L'ensemble de ces événements est sous la dépendance de facteurs chimiotactiques, essentiellement de l'IL-8 produite par l'endothélium activé. La troisième phase résulte de l'interaction intégrines-ICAM1, qui aboutit à l'arrêt du roulement des polynucléaires et à leur étroite interaction avec l'endothélium, permettant la diapédèse leucocytaire. A ce niveau, PECAM-1 a un rôle important puisque, *in vitro*, des anticorps neutralisants anti-PECAM-1 inhibent la migration leucocytaire sans empêcher l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales (DeLisser et coll., 1994).

Ce modèle a été validé par de nombreuses données expérimentales. Dans le modèle de méningite expérimentale chez le lapin, l'administration de peptides connus pour inhiber l'interaction polynucléaires-sélectines et donc inhiber le roulement des cellules inflammatoires sur l'endothélium est responsable d'une très nette diminution de la pléiocytose méningée (Rozdzinski et coll., 1993). Des résultats similaires ont été rapportés avec la fucoidine, un inhibiteur du roulement (Granert et coll., 1994). L'importance de l'interaction intégrine-ICAM1 a été démontrée grâce à l'emploi d'anticorps monoclonaux dirigés contre le CD18, dans un modèle de méningite expérimentale à pneumocoque chez le lapin. Il convient néanmoins de rester prudent sur l'éventuelle administration de tels composés à l'homme. En effet, des résultats contradictoires à ceux rapportés ci-dessus sur la mortalité, l'intensité de la bactériémie et la fréquence d'ensemencement du LCR ont été obtenus avec une lignée de souris possédant une mutation dans le gène ICAM-1 (Tan et coll., 1995).

### **Altération de la barrière hémato-encéphalique**

La deuxième grande conséquence de la production de cytokines est une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (Quagliarello et coll., 1986). Ce phénomène intervient dans les heures qui suivent l'inoculation intracisternale de bactéries à des rats. Cette modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été rapportée initialement à la production locale d'IL-1 (Quagliarello et coll., 1991). Le TNF $\alpha$  seul n'a

que peu d'action mais agit en revanche de façon synergique avec l'IL-1. Les lésions responsables de l'altération de cette barrière siègent au niveau des capillaires cérébraux eux-mêmes et correspondent en fait à un relâchement des jonctions serrées. Une étude ultrastructurale de capillaires isolés du cerveau de rats chez lesquels une méningite a été induite a comparé le niveau d'altération de la barrière hémato-encéphalique, selon que les rats étaient neutropéniques ou non (Quagliarello et coll., 1991). Les résultats ont montré que, chez le rat neutropénique, l'altération de la barrière est moins importante que celle observée chez un rat normal, malgré la production de cytokines (Lesse et coll., 1988). Ce fait suggère que le passage des leucocytes à travers la barrière entraîne des lésions des cellules endothéliales qui sont responsables de l'altération de la barrière hémato-encéphalique.

### Evénements tardifs

L'ensemble des événements survenant au cours d'une méningite bactérienne résulte d'une part de l'afflux des polynucléaires, et d'autre part de l'altération de la barrière hémato-encéphalique (Tunkel et Scheld, 1993). Ainsi, l'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des méningites bactériennes est mixte : vasogénique, dû à l'augmentation de perméabilité de la barrière, et interstitiel, dû à une diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes. Cette diminution de la résorption du LCR a été étudiée lors de méningites expérimentales à pneumocoque chez le lapin : elle persiste même après stérilisation du LCR. La conséquence de cet œdème cérébral est une hypertension intracrânienne qui rend compte d'une bonne partie de la symptomatologie des méningites. De même, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations des vaisseaux méningés. Cette vascularite s'accompagne de thromboses qui, avec l'hypertension intracrânienne, participent à l'anoxie cérébrale et à de profondes altérations du débit sanguin cérébral. La figure 1.2 résume les principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.

La possibilité de développer de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement des méningites aiguës bactériennes justifie la poursuite d'études visant à mieux comprendre les bases physiopathologiques du déclenchement de l'inflammation méningée. De surcroît, une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la spécificité de ces bactéries pour les méninges permettra sans doute de mieux aborder les problèmes du franchissement de la barrière hémato-méningée, voire de développer de nouveaux composés ayant un fort tropisme pour ce compartiment.

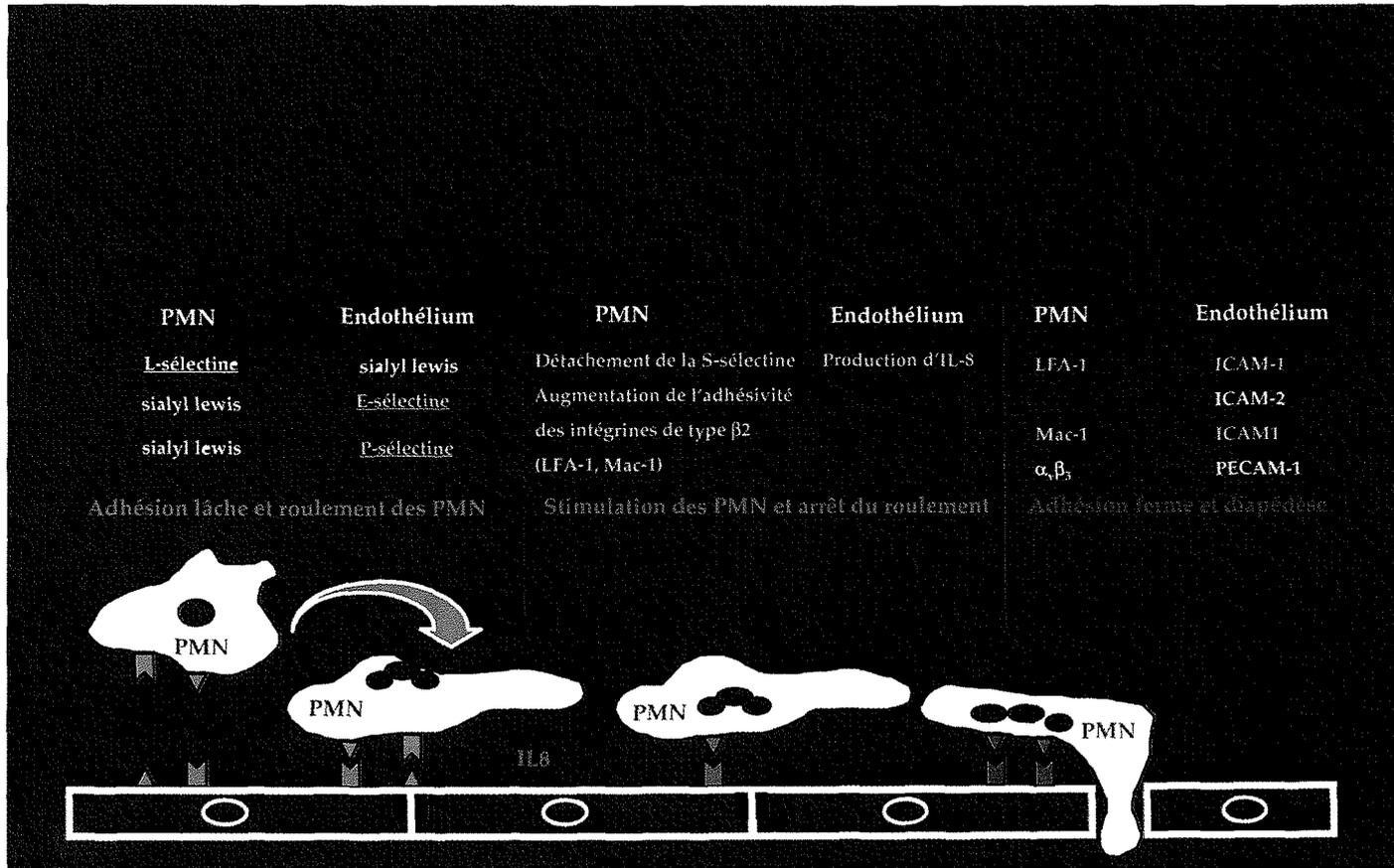


Figure 1-1 – Mécanismes aboutissant à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés.

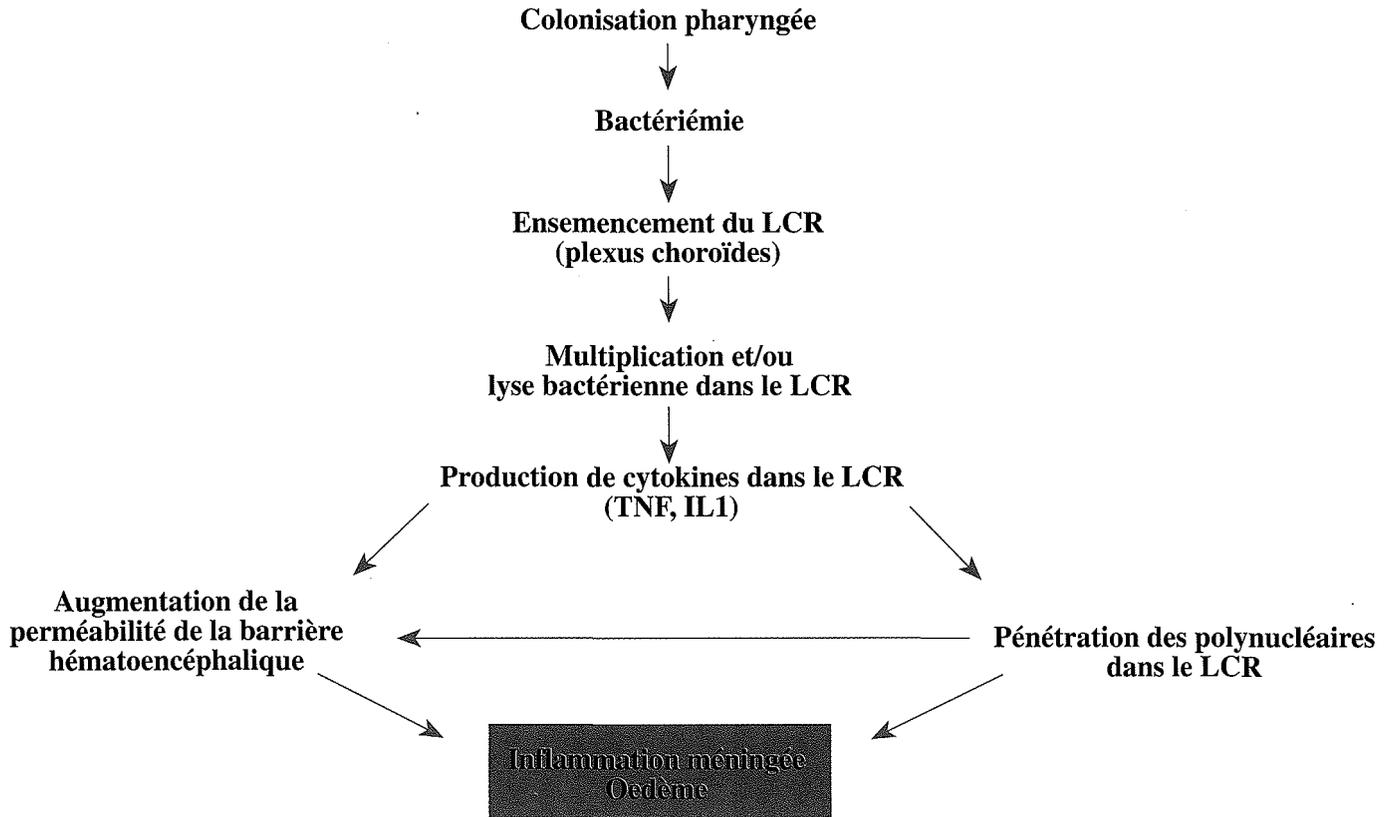


Figure 1-2 – Principales étapes de la physiopathologie des méningites bactériennes.

BIBLIOGRAPHIE

- AMOSS HL, EBERSON F. Experiments on the mode of infection in epidemic meningitis. *J Exp Med* 1919, **29** : 605-618.
- BOOY R, KROLL S. Bacterial meningitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994, **6** : 29-35
- DELISSEER HM, NEWMAN PJ, ALBELDA SM. Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31. *Immunol Today* 1994, **15** : 490-495.
- DEVOE IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 1982, **46** : 162-190.
- FEIGIN RD, MC CRACKEN GH, KLEIN JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992, **11** : 785-814
- GOLDSTEIN GW, BETZ AL. The blood-brain barrier. *Sci Am* 1986, **255** : 74-83.
- GRANERT C, RAUD J, XIE X, LINDQUIST L, LINDBOM L. Inhibition of leukocyte rolling with polysaccharide fucoidin prevent pleiocytose in experimental meningitis in the rabbit. *J Clin Invest* 1994, **93** : 929-936.
- HART CA, ROGERS TRF. Meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1993, **39** : 3-25
- LASKY L. Selectins : interpreters of cell-specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992, **258** : 964-969.
- LESSE AJ, MOXON ER, ZWAHLEN A, SCHELD WM. Role of cerebrospinal fluid pleiocytosis and *Haemophilus influenzae* type b capsule on blood-brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest* 1988, **82** : 102-109.
- MUSTAFA MM, RAMILO O, SYROGIANNOPOULOS GA, OLSEN KD, MC CRACKEN GH Jr, HANSEN EJ. Induction of meningeal inflammation by outer membrane vesicles of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1989a, **159** : 917-922.
- MUSTAFA MM, RAMILO O, OLSEN KD, FRANKLIN PS, HANSEN EJ, BEUTLER B., MC CRACKEN GH Jr. Tumor necrosis factor in mediating experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Clin Invest* 1989b, **84** : 1253-1259.
- NASSIF X, MATHISON JC, WOLFSON E, KOZIOL JA, ULEVITCH RJ, SO M. Tumor necrosis factor alpha antibody protects against lethal meningococcaemia. *Mol Microbiol* 1992, **6** : 591-597.
- NASSIF X, BERETTI JL, LOWY J, STENBERG P, O'GAORA P, PFEIFER J, NORMARK S, SO M. Roles of pilin and PilC in adhesion of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 3769-3773.
- PATRICK D, BETTS J, FREY EA, PRAMEYA R, DOROVINI-ZIS K, FINLAY BB. *Haemophilus influenzae* lipopolysaccharide disrupts confluent monolayers of bovine brain endothelial cells via a serum-dependent cytotoxic pathway. *J Infect Dis* 1992, **165** : 865-872.
- QUAGLIARELLO VJ, LONG WJ, SCHELD WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of the encapsulation. *J Clin Invest* 1986, **77** : 1084-1095.
- QUAGLIARELLO VJ, WISPELWEY B, LONG WJ Jr, SCHELD WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. *J Clin Invest* 1991, **87** : 1360-1366.
- QUAGLIARELLO VJ, SCHELD WM. Bacterial meningitis : pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992, **327** : 864-872

- RAMILO O, SAEZ-LLORENS X, MERTSOLA J, JAFARI H, OLSEN KD, HANSEN EJ et coll. Tumor necrosis factor  $\alpha$ /cachectin and interleukin  $1\beta$  initiate meningeal inflammation. *J Exp Med* 1990, **172** : 497-507.
- ROZDZINSKI E, JONES T, BURNETTE WN, BURROUGHS M, TUOMANEN E. Antiinflammatory effects in experimental meningitis of prokaryotic peptides that mimic selectins. *J Infect Dis* 1993, **168** : 1422-1428.
- SAUKKONEN K, SANDE S, GIOFFE C, WOLPE S, SHERRY B, CERAMI A, TUOMANEN E. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental Gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990, **171** : 439-448.
- SCHLOSSHAUER B, HERZOG KH. The blood-brain barrier : morphology molecules and neurothelin. *Bioessays* 1993, **5** : 341-346.
- SMITH AL. Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987, **6** : 783-786.
- SPRINGER TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990, **346** : 425-433.
- SPRINGER TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration : the multistep paradigm. *Cell* 1994, **76** : 301-314.
- TAN TQ, SMITH CW, HAWKINS EP, MASON EO Jr, KAPLAN SL. Hematogenous bacterial meningitis in an intercellular adhesion molecule-1 deficient infant mouse model. *J Infect Dis* 1995, **171** : 342-349.
- TUNKEL A, ROSSER SW, HANSEN EJ, SCHELD WM. Blood-brain barrier alterations in bacterial meningitis : development of an *in vivo* model and observations of the effects of lipopolysaccharide. *In Vitro Cell Dev Biol* 1991, **27** : 113-120.
- TUNKEL AR, SCHELD WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993, **6** : 118-136
- VIRJI M, MAKEPEACE K, FERGUSON DJP. Meningococcal Opa and Opc proteins : their role in colonization and invasion of human epithelial and endothelial cells. *Mol Microbiol* 1993, **10** : 499-510