



HAL
open science

Epidémiologie des méningites bactériennes néonatales en France de 2001 à 2017 : à propos de 1 088 cas

Cécile Levin

► **To cite this version:**

Cécile Levin. Epidémiologie des méningites bactériennes néonatales en France de 2001 à 2017 : à propos de 1 088 cas. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297713

HAL Id: hal-03297713

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297713>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Cécile LÉVIN

le lundi 20 mai 2019

Epidémiologie des méningites bactériennes néonatales en France de 2001 à 2017 : à propos de 1 088 cas

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Michel HASCOËT	Président du Jury
M. le Professeur Thierry MAY	Juge
M. le Professeur Alain LOZNIIEWSKI	Juge
Mme le Docteur Corinne LEVY	Juge
M. le Docteur Jean GASCHIGNARD	Juge et Directeur

20 février 2019



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX -
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS -
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND -
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul
VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER
- Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS – Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1° sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1° sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1° sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1° sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS –
Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
PRÉSENTATION DU SUJET	11
1. Introduction.....	12
1.1. Les infections materno-foetales.....	12
1.2. Méningites bactériennes néonatales	15
1.2.1. Clinique.....	15
1.2.2. Moyens diagnostiques.....	16
1.2.3. Pronostic	19
1.3. Conduite à tenir chez un nouveau-né vis-à-vis du risque infectieux	20
2. Problématique.....	22
2.1. Epidémiologie.....	22
2.2. L’observatoire national des méningites	22
2.3. Objectifs et mise en place de l’étude	22
ARTICLE SCIENTIFIQUE	24
ABSTRACT.....	26
INTRODUCTION	27
MATERIALS AND METHODS.....	29
RESULTS	31
DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	38
TABLES AND FIGURES.....	39
BIBLIOGRAPHY	50
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	54
1. Conclusion	55
2. Perspectives	56
BIBLIOGRAPHIE	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTIV : Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne

ARNr 16S : Acide ribonucléique (ARN) ribosomique de la petite sous-unité procaryote (16S)

BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CNR : Centre National de Référence

CRP : Protéine C-Réactive

GPIP : Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatrique

HAS : Haute Autorité de Santé

IMF : Infection materno-fœtale

INB : Infection néonatale bactérienne

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

LCS : Liquide cérébro-spinal

NFS : Numération formule sanguine

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCT : Procalcitonine

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PL : Ponction lombaire

PV : Prélèvement vaginal

SA : Semaines d'aménorrhée

SGB : Streptocoque du groupe B (*S. agalactiae*)

SFN : Société française de néonatalogie

PRÉSENTATION DU SUJET

1. Introduction

1.1. Les infections materno-foetales

Les infections néonatales bactériennes (INB) représentent un problème majeur de santé publique avec une morbi-mortalité élevée (1). On distingue les infections précoces survenant dans la 1^{ère} semaine de vie des infections tardives (entre 7 et 28, ou 7 et 90 jours) (2,3).

Les INB posent de délicats problèmes de diagnostic et de conduite thérapeutique. Toute suspicion d'INB est une urgence thérapeutique. Après la réalisation de prélèvements, un traitement probabiliste est immédiatement mis en place dans l'attente des résultats. Le tableau 1 expose les différentes bactéries impliquées dans les IMF ainsi que les modes de transmission.

Tableau 1: Voie de transmission des bactéries impliquées dans les IMF

Transmission in utero		Transmission à l'accouchement	Transmission post-partum	
Mécanismes	Voie ascendante transcervicale	Voie hématogène transplacentaire	Si présent dans les voies génitales	Allaitement
Bactéries	<i>S. agalactiae</i> * <i>E. coli</i> * <i>S. pneumoniae</i> * <i>H. influenzae</i> *	<i>L. monocytogenes</i> Autre bactérie au cours d'une bactériémie maternelle (<i>E. coli.</i>) <i>T. pallidum</i> +++	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> +++ <i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> ++ <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. agalactiae</i>

* en présence de circonstances obstétricales favorisantes

Les signes cliniques néonataux évocateurs d'infections sont (1,4) : signes généraux (fièvre ou hypothermie), respiratoires (détresse respiratoire, tachypnée, apnée), hémodynamiques (tachycardie, bradycardie, choc), neurologiques (sommolence), et digestifs. Les signes de bactériémie comme de méningite sont peu spécifiques chez le nouveau-né.

Des prélèvements microbiologiques sont effectués chez le nouveau-né lorsqu'il existe une anamnèse infectieuse maternelle, ou si l'accouchement a lieu dans un contexte à risque

infectieux (défini selon le tableau 2) ou si l'examen clinique du nouveau-né fait suspecter une infection néonatale.

Le streptocoque du groupe B (SGB) est l'agent pathogène prédominant (5–7).

Le portage vaginal du SGB qui concerne entre 10 à 25% des femmes enceintes en France peut être transitoire, intermittent ou persistant. La transmission verticale à l'enfant a lieu pour 50% des femmes colonisées et environ 1% des nouveau-nés colonisés développera une infection précoce. Le dépistage systématique du portage du SGB en fin de grossesse, associé à une antibioprofylaxie per-partum permet de prévenir la survenue des infections précoces (réduction de 90%) (8). Le dépistage est d'autant plus efficace qu'il est réalisé au plus près de l'accouchement avec une méthode sensible et spécifique.

Des stratégies généralisées de dépistage ont vu le jour en Amérique du Nord dans les années 1990 et ont permis une diminution spectaculaire des formes précoces d'infection néonatale précoce. L'incidence actuelle y est de 0,25 cas /1000 naissances (8,9). En revanche, l'antibioprofylaxie du per-partum n'a que peu d'impact sur les formes tardives (2,10,11).

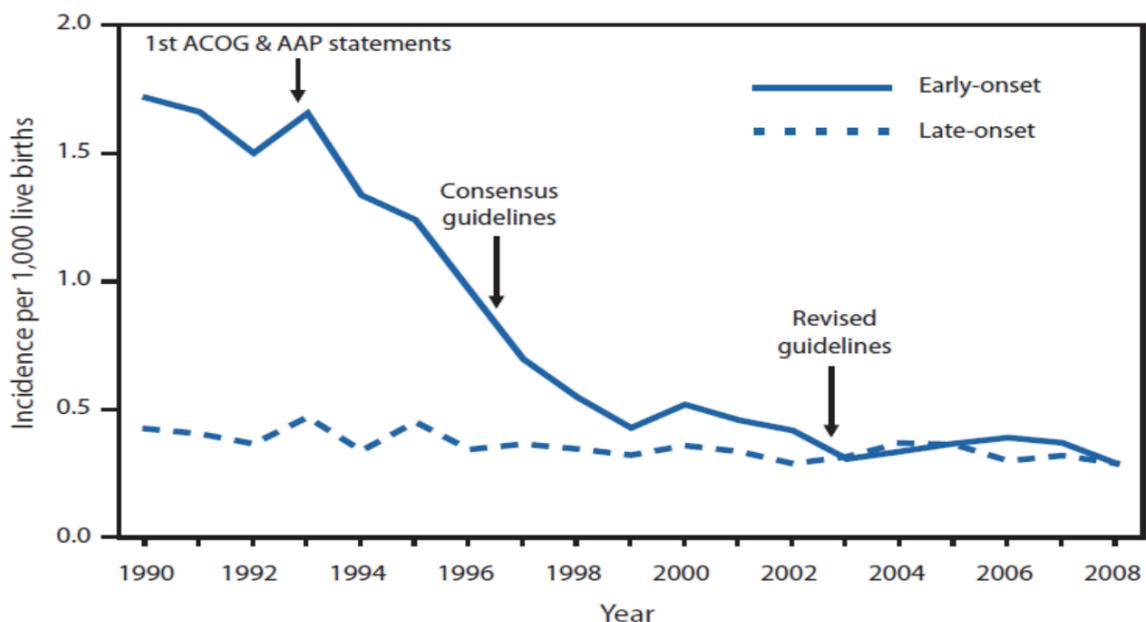


Figure 1 : Evolution de l'incidence des infections néonatales précoces et tardives à SGB (d'après le CDC. MMWR Recomm Rep 2010)

Le dépistage officiellement en place en France depuis la parution des recommandations de l'ANAES en septembre 2001(12) a montré ses limites vis-à-vis de la notion du portage intermittent : 25 à 40% des femmes détectées porteuses au moment du dépistage (37-39 SA) ne le sont pas forcément au moment de l'accouchement, et vice versa. Ainsi, malgré ce dépistage, une proportion non négligeable d'INB survient chez des nouveau-nés de femmes ayant eu un PV de dépistage négatif (13–15).

La mortalité des INB précoces (INBP) reste très élevée (18%) (8,9), ce qui justifie d'identifier rapidement les cas devant être traités pour limiter la morbi-mortalité. Plus l'âge gestationnel est faible, plus la mortalité est élevée (9,16,17).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé en septembre 2017 (18) les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du nouveau-né à risque d'INBP (≥ 34 SA). Le recours aux examens complémentaires a ainsi été modifié, réfutant l'intérêt du liquide gastrique (19) ; les critères d'initiation d'une antibioprofylaxie ont été modifiés, de même que le choix des molécules. D'après ces recommandations, une antibioprofylaxie per-partum est considérée comme adéquate si elle a été débutée au moins 4h avant la naissance et par voie intraveineuse, en utilisant la pénicilline G ou l'amoxicilline ou la céfazoline.

Ainsi en France, plus d'un nouveau-né sur quatre a un bilan sanguin pour suspicion d'INBP et 4% sont traités par antibiotiques à la naissance (20,21). Les recommandations récentes permettent d'uniformiser les pratiques et de limiter les examens complémentaires en l'absence de critères.

Tableau 2 : Situations définissant un risque d’infection néonatale bactérienne précoce et indications d’une antibioprophylaxie per-partum ou d’une antibiothérapie per-partum (d’après les recommandations HAS pour le nouveau-né > 34SA , septembre 2017)

Situation à risque d’INBP	Antibioprophylaxie ou antibiothérapie per-partum recommandée
Antécédents d’infection néonatale à SGB lors d’une précédente grossesse	Oui
Colonisation à SGB (PV ou bactériurie ou PCR per-partum positive) connue chez la femme (grossesse en cours)	Oui
Colonisation à SGB inconnue en début de travail ET âge gestationnel <37SA ou rupture prolongée des membranes $\geq 12h$	Oui
Fièvre maternelle $>38,0^{\circ}$ isolée ou non (signes de chorioamniotite associés) en per-partum, quel que soit le statut du PV	Oui
Rupture prolongée des membranes ($>12h$)	Non, sauf si statut portage SGB inconnu
Prématurité spontanée inexplicée ($<37SA$)	Non sauf si statut portage SGB inconnu

d’après Remic 2018 (22)

1.2. Méningites bactériennes néonatales

1.2.1. Clinique

La méningite bactérienne néonatale survient dans les pays développés chez 2/10 000 enfants à terme et 2/1000 nouveau-nés prématurés (i.e né avant 37 semaines d’aménorrhée - SA) (2) et est presque toujours la conséquence d’une bactériémie.

La survenue d’une méningite dépend de l’inoculum et de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Au-delà de 10^5 bactéries /mL dans le sang, la diffusion méningée est quasi inévitable (3,23).

L’absence de spécificité des signes cliniques chez le nouveau-né rend le diagnostic difficile. Souvent seuls les signes associés au sepsis néonatal (e.g instabilité thermique, détresse respiratoire, ictère, apnée) sont manifestes. Les signes d’atteinte du système nerveux central (léthargie, convulsions, en particulier focales, vomissements, irritabilité) suggèrent une méningite bactérienne néonatale. L’irritabilité paradoxale, qui correspond à une irritation aux câlins ou consolation d’un parent, serait plus spécifique pour le diagnostic. Un bombement ou une fontanelle tendue est présent dans environ 25% des cas et une raideur de la nuque dans seulement 15% des cas (2).

L'abcès est la complication la plus fréquente. Une ventriculite accompagne parfois le tableau, en particulier dans les méningites à entérobactéries. L'apparition de complications locales conduit souvent à un renforcement de l'antibiothérapie notamment avec l'ajout d'une fluoroquinolone quand il s'agit d'une entérobactérie (24) selon les données de l'antibiogramme. Certaines complications (hydrocéphalie, abcès, rupture d'abcès dans le système ventriculaire) peuvent entraîner une augmentation de la pression intra-crânienne responsable d'une dégradation clinique du nouveau-né.

1.2.2. Moyens diagnostiques

Marqueurs biologiques

Aucun examen biologique à lui seul ne permet de confirmer une infection néonatale. Dans la démarche diagnostique de l'INBP, il n'est pas recommandé de prélever une NFS (peu contributive au diagnostic) ni d'effectuer un dosage de la protéine C-réactive (CRP) à la naissance. En dehors d'un contexte d'infection in utero, la CRP n'est contributive qu'au-delà de la 12^{ème} heure de vie. Son élévation modérée isolée ne permet pas d'affirmer une infection mais recommande une surveillance. En revanche, il est recommandé d'effectuer un dosage de la CRP à l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP lorsque celle-ci est débutée après 12h de vie. Si le premier résultat est normal ou faiblement élevé, un second dosage de CRP peut être utile à la décision de poursuivre ou non l'antibiothérapie.

La valeur diagnostique du dosage de la procalcitonine (PCT) au cordon, avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 91,7% est prometteuse (25). Un des intérêts serait en effet de réduire les antibiothérapies inutiles. Son indication pour définir les modalités de surveillance clinique du nouveau-né à risque d'INBP doit être précisée par les résultats de l'étude multicentrique en cours (PHRC DIACORD) (26).

La culture du LCS reste l'examen de référence pour le diagnostic de méningite. L'orientation cytologique et biochimique des LCS est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3: Aspect du LCS

Paramètres	LCS normal	LCS « purulent »	LCS lymphocytaire	LCS « panaché »	LCS hémorragique sans méningite
Aspect	Clair, eau de roche	Trouble, « eau de riz », purulent	Clair, aspect dépoli	Clair ou trouble	Trouble, rosé ou sanglant
Leucocytes /mm³	<5 (10 à 30 chez le nouveau-né)	>200	100-500	>100	1 leucocyte pour 700 hématies
Formule leucocytaire	/	Prédominance de polynucléaires	Prédominance de lymphocytes	Généralement panachée (proportion équilibrée de lymphocytes/polynucléaires)	Identique à la formule sanguine
Protéïnorachie	0,15-0,45 g/L	Augmentée	Normale ou augmentée	Augmentée	Environ 0,01 g/L pour 1000 hématies
Glycorachie/ glycémie	50% à 66% de la glycémie	<50% de la glycémie	Normale (sauf si méningite tuberculeuse)	Normale ou basse	Augmentée
Orientations	Pas de signe d'infection	Méningite bactérienne	Méningite virale, tuberculeuse ou cryptococcose	Méningite à <i>Listeria</i> , méningite débutante, empyème cérébral	Ponction traumatique
Remarques	Un LCS normal n'exclut pas la présence de bactéries au tout début de l'infection. Certaines méningites à entérovirus n'ont pas de pléiocytose (15%).	Une concentration importante de bactéries associée à un taux peu élevé de leucocytes est un signe de gravité.	Les méningites à entérovirus peuvent être à majorité de polynucléaires. De rares méningites bactériennes sont lymphocytaires (<i>Brucella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Leptospira</i>).	1/3 des méningites listériennes : forte majorité de polynucléaires	La présence d'érythrophagocytose évoque une hémorragie méningée.

d'après Rémic – *Référentiel en microbiologie médicale* – 6^{ème} édition 2018 (22)

Aucun paramètre cytologique ou biochimique utilisé seul n'est suffisamment performant pour permettre d'éliminer avec une bonne confiance le diagnostic de méningite bactérienne.

Microbiologie

L'hémoculture et l'analyse du LCS constituent les examens de référence permettant de confirmer l'infection puis la méningite néonatale. Les bactéries identifiées font l'objet d'un antibiogramme selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST en vigueur.

Le volume minimum requis pour une hémoculture néonatale est de un mL sur le flacon pédiatrique. Le prélèvement s'effectue soit via le cathéter veineux ombilical ou autre voie d'abord central soit idéalement par ponction périphérique.

La ponction lombaire (PL) est indiquée en cas de suspicion de méningite néonatale avec signes cliniques neurologiques ou signes de sepsis et si l'état général de l'enfant le permet (la présence de trouble hémodynamique et/ou difficultés ventilatoires contre-indiquent le geste). En cas d'hémoculture positive, cette ponction sera réalisée secondairement. A contrario, une hémoculture négative ne permet pas d'éliminer une méningite (27). En cas de méningite, une PL de contrôle est souvent réalisée à 48 heures de la première pour vérifier la stérilité du LCS et la normalisation de la glycorachie.

Le liquide gastrique et les prélèvements périphériques (oreille et anus) ne sont plus recommandés dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né de plus de 34 SA (18) en raison d'une faible spécificité. La recommandation s'appliquant au nouveau-né de 34 SA et plus n'est pas encore établie chez les moins de 34 SA même si les données dans d'autres pays tendent à uniformiser les pratiques à l'ensemble des nouveau-nés jusqu'à l'extrême prématuré (28). Un prélèvement du liquide gastrique resterait à envisager dans certaines indications particulières uniquement, et ce quel que soit le terme, comme par exemple dans des cas d'infection ou colonisation maternelle à BGN sécréteur de BLSE pendant la grossesse ou à l'accouchement, afin d'orienter secondairement l'antibiothérapie d'un nouveau-né symptomatique dès la naissance.

Antigènes solubles

La recherche d'antigènes (Ag) solubles dans le LCS ou le sang a été longtemps utilisée pour SGB, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus* et *L. monocytogenes*. Cette recherche est aujourd'hui supplantée par les techniques de biologie moléculaire. Le référentiel de microbiologie précise que la recherche d'antigènes solubles de *N. meningitidis* n'est plus recommandée ni dans le LCS ni dans le sang.

Biologie moléculaire

En cas de suspicion de méningite bactérienne avec examen microscopique négatif ou de LCS à examen microscopique positif mais à cultures négatives, il est recommandé de réaliser une PCR détectant *N. meningitidis*, *E. coli* K1, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* et *H. influenzae*, ou éventuellement une PCR universelle utilisant un gène commun et conservé parmi toutes les bactéries (ARNr 16S).

Des kits incluant l'extraction, l'amplification et la détection, et ciblant les principales bactéries (+ virus et levures) permettent d'obtenir une réponse dans un délai inférieur à 2h avec peu de manipulations (29,30).

Scores diagnostiques

Des scores pédiatriques tels le Bacterial Meningitis Score (BMS) ou le Meningitest[®] ont été développés (31) dans l'objectif de fournir une règle décisionnelle à l'initiation de l'antibiothérapie. Le BMS a comme critères : convulsions, examen direct du LCS positif, polynucléaires neutrophiles (PNN) sur la NFS $\geq 10 \times 10^9$ /L, protéinorachie ≥ 80 mg/dL ou PNN dans le LCS $\geq 1000 \times 10^6$ /L. Pour le Meningitest[®] sont pris en compte : convulsions, purpura, aspect toxique, PCT ≥ 0.5 ng/mL, examen direct du LCS positif ou protéinorachie ≥ 50 mg/dL.

Aucun score n'a cependant fait la preuve de son efficacité en néonatalogie pour le diagnostic de méningite (sensibilité et spécificité insuffisantes).

En revanche, des scores prédictifs spécifiques au nouveau-né existent (32) déterminant le risque d'infection néonatale précoce en fonction de la température maternelle, de la durée de la rupture des membranes, du terme, de l'âge en jour de vie et du statut du PV maternel. Les premiers résultats sont intéressants et suggèrent que l'utilisation d'antibiotiques pourrait être réduite de 50% avec l'utilisation de ce score (33).

1.2.3. Pronostic

La mortalité des méningites bactériennes néonatales avoisine 100% en l'absence de thérapeutique adaptée (34). Sous traitement, la mortalité est comprise entre 5 et 20% et le pronostic est déterminé par le terme de naissance, l'agent infectieux et la gravité de l'atteinte clinique initiale (35,36). Des séquelles neurologiques de type hydrocéphalie, surdité ou

handicap intellectuel notamment, se produisent chez 20 à 50% des nourrissons qui survivent. Le pronostic est moins bon quand les germes en cause sont des entérobactéries. En présence de complications à type de vascularite ou d'abcès cérébral la mortalité peut atteindre 75%.

La durée pendant laquelle le LCS reste positif en culture est corrélée directement avec l'incidence des complications. En général, les cultures du LCS de nouveau-nés porteurs de streptocoques du groupe B sont stérilisées dès les 24 premières heures du traitement anti-infectieux. En cas de méningite à bacille Gram négatif, les cultures restent positives plus longtemps avec une médiane de 2 jours (3).

1.3. Conduite à tenir chez un nouveau-né vis-à-vis du risque infectieux

Lorsque le nouveau-né de plus de 34 SA est :

- asymptomatique : il bénéficie d'une surveillance clinique simple si la mère a reçu une antibioprofylaxie du per-partum bien conduite, ou d'une surveillance standardisée toutes les 4h si l'antibioprofylaxie maternelle était inadéquate ou si elle présentait une fièvre > 38°C.
- symptomatique (initialement ou secondairement) : il doit bénéficier de la réalisation sans délai d'un examen clinique et d'un bilan infectieux. La mise en place d'une antibiothérapie probabiliste s'initie après le prélèvement d'une hémoculture.

Pour les moins de 34 SA, les recommandations sont inchangées. Les prélèvements maternels et néonataux sont systématiques. Tout accouchement prématuré est d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire.

Tableau 4 : Conduite à tenir chez un nouveau-né vis-à-vis du risque infectieux

Age gestationnel	Clinique	Contexte	Conduite à tenir
≥ 34 SA	Enfant asymptomatique	Antibioprofylaxie per-partum adéquate	- surveillance simple - pas de prélèvement microbiologique Si apparition de signes cliniques, modification de la prise en charge selon algorithme « enfant symptomatique »
		Antibioprofylaxie per-partum inadéquate ou fièvre maternelle >38°C traitée par antibiotiques	- surveillance standardisée toutes les 4h - si signes cliniques : suivi selon algorithme « enfant symptomatique »
	Enfant symptomatique	Quelle que soit l'antibioprofylaxie (adéquate, inadéquate ou absente)	- prélèvement à visée microbiologique : hémoculture et selon le contexte : PL, prélèvement respiratoire ... - CRP avant début de l'antibiothérapie si > H12 de vie - prélèvements maternels selon contexte clinique : hémocultures, urine, PV, placenta
< 34SA	Enfant asymptomatique ou symptomatologie habituelle pour le terme	Quelle que soit l'antibioprofylaxie ou le contexte chez la mère	- surveillance standardisée habituelle - hémocultures - en cas d'apparition de signes cliniques, prise en charge selon algorithme « enfant symptomatique »
	Enfant symptomatique ou symptômes ne pouvant pas s'intégrer dans l'état clinique habituel de la prématurité	Quelle que soit l'antibioprofylaxie (adéquate, inadéquate ou absente)	- évaluation clinique immédiate - prélèvement chez la mère

d'après les recommandations HAS septembre 2017 (18)

2. Problématique

2.1. Epidémiologie

Les études épidémiologiques sur les méningites néonatales sont rares. La dernière étude française (37) recensait les cas de méningites néonatales jusqu'en 2007. Dans la littérature, nous trouvons de nombreuses études sur les infections néonatales précoces et tardives (9,27,38,39) sans précision sur une atteinte méningée.

En France, l'incidence des infections néonatales précoces à SGB est estimée à 0,2/1000 selon les dernières données de l'InVS disponibles de 2006, alors qu'elle était de 0,7/1000 en 1995. En comparaison, l'incidence en France est moindre par rapport à celle des Etats-Unis : 0,5/1000 selon les données du CDC de 2010, puis 0,22/1000 dans les dernières données d'une publication de 2016 et le rapport du CDC de 2017 (9,40).

2.2. L'observatoire national des méningites

Le réseau d'étude ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne) a créé en 2001 un observatoire national des méningites de l'enfant, véritable réseau de surveillance constitué de 233 services hospitaliers dont 114 services prenant en charge les nouveau-nés (réanimation néonatale, soins intensifs ou néonatalogie). Cet observatoire couvre 61% des services hospitaliers français. Une collaboration avec les Centres Nationaux de Référence (CNR) permet de croiser les données clinico-biologiques afin de maintenir une exhaustivité des inclusions dans les centres participants.

2.3. Objectifs et mise en place de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de décrire l'épidémiologie des méningites bactériennes en France sur une période de 17 années : du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2017.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- . Analyser la sévérité du tableau clinique en fonction des germes, du terme et du caractère précoce ou tardif de l'infection.

- . Décrire l'évolution de l'utilisation de la PCR comme aide au diagnostic.

Etait inclus dans notre étude tout nouveau-né âgé de 0 à 28 jours avec un tableau de méningite bactérienne, hospitalisé dans un centre du réseau ACTIV entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2017.

Les inclusions étaient effectuées de façon prospective. Un questionnaire standardisé était complété au moment du diagnostic (41) par un des investigateurs du centre où avait lieu l'inclusion.

La réponse « oui » à au moins un des motifs suivants était déterminante pour l'inclusion :

- Culture LCR positive
- Antigènes solubles positifs dans le LCR
- PCR positive dans le LCR
- Réaction cellulaire dans le LCR associée à une culture positive, ou PCR positive ou antigène positif dans un site normalement stérile

Cette étude est enregistrée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorisation n° 913006.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

**EPIDEMIOLOGY OF NEONATAL
BACTERIAL MENINGITIS:
STUDY OF 1,088 CASES IN FRANCE FROM
2001 to 2017**

ABSTRACT

Background: Neonates are at high risk of bacterial meningitis, which is associated with high mortality and morbidity, reaching 15% and 50% respectively.

Aim: to describe the epidemiology of neonatal meningitis in France between 2001 and 2017.

Methods: Newborn aged from 0 to 28 days diagnosed with a bacterial meningitis were included between January 2001 and December 2017 in a network of 233 French pediatric and neonatal wards associate with 168 microbiology laboratories. Cases were classified as early-onset (EO) for neonates aged 0 to 6 days old, and late-onset (LO) for neonates aged 7 to 28 days old.

Results: A total of 1,088 cases of neonatal meningitis were reported from 2001 to 2017. Group B *Streptococcus* (GBS) was the main pathogen (54.1%) followed by *Escherichia coli* (29.1%). Other Gram negative bacilli accounted for 4.2% of the cases, other streptococci for 4.2% and *Listeria monocytogenes* for 2.5%. GBS was the most frequent pathogen in both EO (51.4% vs 32.6 % for *E. coli*), in LO meningitis (55.8% vs 26.7% for *E. coli*) and globally among term newborn (62.9% vs 23.5% for *E. coli*). But *E. coli* prevailed among preterm (PT) newborn (i.e. born < 37 WGA) (44.5% vs 29.7% for GBS), especially in the very pre term group (48.8% vs 22.0% for GBS). The annual number of meningitis and its distribution were stable over the period, but there was a trend towards a decrease in the number of meningitis due to GBS and a rise in those due to other bacteria than GBS and *E. coli*. The mortality rate was 11%.

In multivariate analysis, the main factors associated with severity were: being preterm (OR =2.8 CI95% [2.1-3.9]) and GBS (OR=1.8 CI95% [1.2-2.5]). Being preterm was the only risk factor for mortality (OR=3.2 IC95% [2.1-5.2]).

Conclusion: GBS remained in France from far the dominant cause of both EO and LO neonatal bacterial meningitis, as well as in term neonates, whereas *E. coli* prevailed in preterm infants. The bacterial distribution remained stable over the 17-year period. The sole identified risk factor associated with death was being preterm.

Keywords: bacterial meningitis, neonatal infections, epidemiology, Group B *streptococcus*, *Escherichia coli*

INTRODUCTION

Neonates (ie infants < 28 days old) are at high risk of bacterial meningitis, which is associated with high mortality and morbidity, reaching 15% and 50% respectively (1).

Neonatal bacterial infections are usually separated in two groups, the early-onset (EO) disease and the late-onset (LO) disease. EO disease occurs in the first week of life (0-6 days) and results from the vertical transmission of the bacterium through contaminated amniotic or vaginal secretions of a colonized mother to her newborn during or just before delivery (2,3). LO disease occurs between one week and three months of life (7-89 days) and is characterized by a high rate of associated meningitis (4).

Two main pathogens are responsible for neonatal infections: Group B *Streptococcus* (GBS) and *Escherichia coli* (2,5).

Group B Streptococcus (GBS) is the third most common cause of bacterial meningitis in children in France, after *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*, but the leading cause of neonatal bacterial meningitis (6).

In order to reduce GBS incidence, preventions strategies have been attempted in most developed countries: since September 2001, the French Health Authority recommend antenatal screening culture for women between 34 and 38 weeks of gestational age (WGA) to identify GBS vaginal colonization which would be treated during labor with intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) (7). This recommendation enabled to decrease the incidence of neonatal GBS early-onset disease in France from 0.7 /1000 in 1997 to 0.2/1000 live births in 2006 (8). This decrease has also been reported in other countries where IAP was implemented. (9).

Likewise, the Swiss Society of Neonatology and Pediatric Infectious Disease (10) updated their recommendations in 2013 to prevent neonatal sepsis, facilitate early diagnosis and avoid unnecessary or prolonged antibiotic therapy.

In the US, revised guidelines from the Center for Disease Control and Prevention (CDC) in 2010 aimed to update the recommendations (11). Routine use of intrapartum GBS prophylaxis has reduced the global EO disease incidence owing to a decrease of those due to GBS, but no real impact on LOD has been observed.

European consensus conference in 2015 recommend IAP based on a universal intrapartum GBS screening strategy using a rapid real time testing (3). When PCR antenatal screening-based strategy is used to identify GBS carriage and women who need IAP, a reduction of

incidence up to 80% has been reported in the USA as in some European countries (12,13).

New recommendations have been published by the French Health Authority at the end of 2017 after the last update of 2001 for the treatment of neonatal bacterial infection (14).

In 2001, the Pediatric Infectious Diseases Group of the French Pediatric Society and Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne (GPIP/ACTIV) established an active bacterial pediatric meningitis surveillance network in representative hospital sites to collect the clinical and biological features of bacterial meningitis (5).

The aim of our study was to describe the epidemiology of neonatal meningitis in France between 2001 and 2017 and to follow the trend of bacterial distribution in early and late neonatal meningitis.

MATERIALS AND METHODS

Population

Two hundred and thirty-three paediatric wards, among which 114 Neonatal intensive care units, and 168 microbiology laboratories participated in this French national survey (Metropolitan France) which covered 61% of the French paediatric wards. Participation has remained stable between 2001 and 2017 (15,16).

All newborns under 28 days of age diagnosed with meningitis were included. Neonatal meningitis case was defined as infant \leq 28 days of age, registered in one of the French national survey participation center between January 1, 2001 and December 31, 2017.

Meningitis were separated between early-onset (EO) when the infection occurred between 0 and 6 days of age, and late-onset (LO) between 7 and 28 days of age (2).

The cases were classified as term (T) if born \geq 37 weeks of gestational age (WGA), late preterm (LPT) if born \geq 33 and \leq 36+6 WGA, and very preterm (VPT) if born $<$ 33 weeks of WGA. Preterm (PT) refers to all infants born $<$ 37 WGA.

Form

A standardized form was completed on site by a designated clinical investigator and was sent by electronic or postal mail to the investigator center ACTIV. Three times a year, each clinical investigator from each participating ward was contacted to declare bacterial meningitis cases or to confirm their absence. The data covered by the standardized form have previously been detailed (17).

Microbiology

The diagnosis of meningitis was based on positive culture of cerebrospinal fluid (CSF), and/or positive direct Gram staining of CSF. For cases with negative CSF culture or negative direct Gram staining, the diagnosis criteria for meningitis were a positive 16S Ribonucleic acid (RNA) Polymerase Chain Reaction (PCR) in the CSF and/or positive antigen test result. If PCR and/or antigen were negative, CSF pleiocytosis associated with a positive blood culture with or a peripheral bacterial sample were the last criteria for the diagnosis of neonatal meningitis.

The following data were collected: white blood cell count / mm³, C-reactive protein (CRP) level (mg/dL), cerebrospinal fluid (CSF) (cells/mm³, neutrophil cell count, glucose and protein levels (g/L), Gram staining, culture), antibiotic treatment, complications (seizures, shock, coma, mechanical ventilation) and death.

Clinical definitions

Patients presenting at least one criterion among coma, mechanical ventilation, shock, seizures or an early local complication (empyema, cerebral abscess, stroke, septic emboli) were considered to have severe disease.

Statistical analysis

Data were analyzed with SAS University according to time of onset (EO/LO meningitis) and term (T, LPT, VPT). Quantitative data were described with mean and standard deviation (SD); qualitative data with effective and percentage (%). Quantitative data were compared by one-way ANOVA (or Student test) and categorical data by Chi-square test or Fisher's exact test depending on the effective. Statistical significance was set at two-sided $p < 0.05$ and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated.

To identify risk factors of severity and death, multivariable logistic regression analysis was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% CIs. All data with $p < 0.20$ in the univariate analysis were included in the multivariate model (ascending stepwise). Only data with $p < 0.05$ were kept in the final model as significant. Collinearity was tested before introduction in the multivariate model.

Ethical Approval

The data collection was approved by the French National Data Protection Commission (CNIL, no. 913006).

RESULTS

Population and diagnosis

From January 2001 to December 2017, 6,445 cases of bacterial meningitis were reported in children younger than 16 years old, among which 1,088 (16.9%) occurred in neonates.

Characteristics of the population are described in [Table 1](#). The median age of patients was 10 days (SD \pm 8.5). Boys represented 50.8% of our population. Term infants represented 73.2% of the cases (n= 797). Among the 291 (26.8%) preterm infants (PT), LPT represented 15.0% (n= 163) and VPT 11.8% (n=128).

Characteristics of EO and LO meningitis in our population are presented in [Table 2](#). LO meningitis occurred in 60% of the cases (n=652/1088), versus 40% for EO meningitis (n= 436/1088).

In our population, 154 (14.2%) weighted less than 1,500g, [1,500-2,500 g] were 15.4% (n=168) and > 2,500g represented 70.4% (n=766). Birthweight was correlated to the term (p<0.001).

CSF Gram staining and culture were positive in 84 % (n= 915/1,088) of the cases. In case of negative CSF culture (16% n = 176), microbiological diagnosis was based on at least one of the following methods: positive CSF PCR result (n= 60, 5.5%), CSF antigen detection (n= 55, 5.0%), positive blood culture with CSF pleiocytosis (n= 47, 4.5%), and positive peripheral bacterial sample with CSF pleiocytosis (n= 11, 1%), (Flow chart, [Figure 1](#))

Blood culture was positive in 77.5% of the cases (n = 707). The vaginal screening sample was positive for GBS in only 19.4% of cases (94/485 – missing data = 603). GBS screening was negative in 75.1% women whose infant developed a meningitis due to GBS (73/293 – missing data = 128).

The use of 16S rRNA (16S ribosomal Ribonucleic acid) PCR (simplex or multiplex method) increased during our study from 6.8 % in 2001 (6/88) to 56% in 2017 (31/66 had a PCR 16S). ([Supplementary data, Figure 1S.](#))

The CSF protein value (g/L), blood glucose ratio, pleiocytosis (cells/mm³ and neutrophil percentage) between GBS and *E. coli* were not statistically different. We couldn't find any biochemical difference between infant infected with GBS and *E. coli* among the 3 term groups (i.e term, VPT and LPT).

Global bacterial distribution

Global bacterial distribution is presented in [Figure 2](#) (N=1088). GBS was the main bacteria responsible for 54.1% of bacterial neonatal meningitis (n=588); serotype III in GBS represented 84% of the serotype (I represented 9% Ia = 6.5% Ib = 2.5%). *E. coli* was second with 29.1% (n=316). Serotype K1 was responsible of 83% of the *E. coli* infection. Other responsible bacteria were: *Listeria monocytogenes* 2.5% (n=28), *Neisseria meningitidis* 2.3% (n=25), *Streptococcus pneumoniae* (2%, n=22), other than GBS Gram positive cocci including (*Staphylococcus aureus* and other *coagulase negative Staphylococci* (CoNS)) and other *Streptococci* for 2.2% (n=24), and other pathogens (7.8%, n=85).

Other pathogens included (n/1,088, % of total distribution): *Citrobacter* (n=16, 1.5%) *C. koseri* for majority (80%), *Enterobacter* (n=13, 1.2%, including *cloacae* for 11 cases, 85%), *Enterococcus* (n=9, 0.8%) , *E. faecalis* for 78%, no *E. faecium* reported), *Klebsiella* (n=5, 0.5% - *K. pneumoniae* for 60%), *Proteus mirabilis* (n=7, 0.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4, 0.4%), *Salmonella sp* (n=4, 0.4%), *Serratia marcescens* (n=4, 0.4%), *Haemophilus* (n=3, 0.3%), *Bacillus cereus* (n=3, 0.3%), *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter sp.*,

Annual distribution - early and late onset neonatal meningitis

The annual distribution of neonatal bacterial meningitis between 2001 and 2017 is shown in [Figure 3](#) with a bacterial repartition in 3 groups: GBS, *E. coli* and other. GBS remained the predominant pathogen over year. [Figure 3a](#) represented the global repartition by year of neonatal bacterial meningitis with a 3 group bacterial repartition. Between 2001 and 2017, distribution was relatively stable. The proportion of meningitis due to other bacteria than GBS or *E. coli* raised from 14.8 to 21% but this trend was not significant (p=0.23).

GBS was the main bacteria in EO and LO meningitis group, respectively 51.4% (n=224/436) and 55.8% (n=364/652). *E. coli* was second in both, respectively 32.6% (n=142/436) and 26.7% (n=174/652). ([Figure 3b and 3c](#)). Among EO meningitis, GBS decreased between 2001 and 2017, *E. coli* remained stable and other pathogens tended to increase (p=0.11). For LO meningitis, bacterial distribution was stable over years. There was no statistical difference between GBS LO meningitis and other germ over time (p=0.91) for the 2 period analysis (2001-2009 and 2010-2017, [Supplementary data, Table 1S.](#)).

In a two-time period analysis for EO meningitis (2001-2009 and 2010-2017), *E. coli* cases increased significantly with a mean of 28.6% in the first period vs 36.0% in the second, GBS decreased from 61.1% vs 39.3% and other bacteria increased from 10.3% to 23.7% ($p=0.003$).

Influence of gestational age (GA) in bacterial distribution

Bacterial distribution of EO and LO meningitis according to GA are described in [Figure 4](#). GBS was the most common pathogen identified (62.8%, 501/797) in term infant, whereas in EO meningitis, *E. coli* was the dominant pathogen in VPT and LPT group respectively 51.2% (n=44/86) and 52.9% (n=45/85), compared to term infant (20%, n=53/265) ($p< 0.001$) ([Figure 4a](#)).

VPT group had more EO meningitis than other group (86/127), meaning that 67.7% of meningitis in VPT were EO, compared to 52.1% in the LPT (85/263) and 33.2% in T group (265/797) ($p<0.001$).

For the LO group ([Figure 4b](#)), *E. coli* remained dominant for the VPT group with 43.9% (n=18/41) compared to GBS (41.5%) and other (14.6%). There was no statistical difference between LPT and T in LO meningitis ($p = 0.26$).

The risk for a preterm infant (PT) born under 37 weeks (i.e VPT+LPT) to develop a meningitis due to *E. coli* was 4 times higher than with GBS (OR = 4.0 95%CI [2.8-5.5]). Other bacteria in the PT group were more frequent as GBS as well (OR = 3.9 95%CI [2.7-5.7]).

Outcome (Complications, Severity and Death)

Ten percent (n=110) of the patients had an unfavourable local evolution: 34 had stroke / septic emboli (cerebral thrombophlebitis), 25 had empyema or cerebral abscess. Twenty-five had ventricular dilatation or intraventricular hemorrhage. Cerebral vascularitis was present in 19 patients. Seven presented a cerebral imaging compatible with ventriculitis. Fifty-three percent of patients with GBS meningitis developed a complication vs 30 % with *E. coli* (OR=1.4 95%CI [1.1-1.9]).

Forty-nine percent of the neonates had at least one severity criteria including: septic shock (n=278, 26.7%), coma (n=145, 14.3%), mechanical ventilation (n=323, 31.2%), seizure (n=256, 24.8%). Signs of disease severity were more frequent for preterm (VPT + LPT) compared to term infants at diagnosis ($p< 0.001$). In the multivariate logistic regression, GBS was associated to severity with OR=1.8 95%CI [1.2-2.5].

Fatal outcome concerned 119 patients (11%). Death occurred at a median of 7.5 days [5-15.5] for EO disease (EOD) (median -lower quartile -upper quartile) and 6 days for LOD [2-13].

Mean death rate was 11% over the period (maximum 20% in 2005 – minimum 3% in 2012 $p=0.07$) (Figure 5).

In a bivariate model, being preterm was associated with higher rate mortality (OR=2.5 95%CI [1.5-4.3]) and severity (OR=2.8 95%CI [1.9-4.1]).

In multivariate logistic regression, term was a significant factor associated with severity or mortality (Table 3). Being preterm (< 37GA) was associated to severity with an OR = 2.8 CI95% [2.1-3.9] and mortality OR = 3.2 CI95% [2.1-5.2].

EO meningitis were more severe than LO (OR = 1.3 CI95% [1.1-1.7]) but were not associated with a higher death rate (11.8% vs 10.5% for LO, $p=0.55$).

Not using corticosteroids was a protective factor for both severity and death outcome. (OR= 0.28 CI95% [0.1-0.5] and OR=0.2 CI95% [0.1-0.3] respectively).

The use of Ciprofloxacin in association with beta-lactamin for the treatment of meningitis due to Gram negative bacilli was associated with severity (OR=1.6 CI95% [1.1-2.3]).

DISCUSSION

Our data represents to our knowledge one of the largest cohort of neonatal bacterial meningitis. Between 2001 and 2017, 1,088 cases of neonatal bacterial meningitis were collected in the French national survey for bacterial meningitis in children (ACTIV/GPIP).

During the 17-year study period, no significant changes were found in the overall rates of EO and LO meningitis. GBS remains the most frequent EO pathogen, especially for term infants. Our results underlined the predominance of GBS (54.1%) and *E. coli* (29.1%) in neonatal bacterial meningitis. Our results are similar to other studies in other developed countries (18–20).

Despite the high number of reported cases, the diagnosis of meningitis remains underestimated. Indeed, nearly 30% of bacterial meningitis cases in infants are estimated not to be diagnosed. Indeed, a positive blood culture leads to the diagnosis of a bacteraemia, and a lumbar puncture to investigate the meningeal diffusion is not systematically performed. Some authors report that only two third of infants with bacteraemia underwent a LP, concerning mostly term infant as preterm infant are often considered too instable to tolerate a LP. In our study, although the number of infants with a positive CSF culture and a negative blood culture was low, these cases remind us that some meningitis will be missed in some infant when LP is not performed (21,22).

We couldn't find in the literature a precise definition for early and late onset disease as studies use different breakpoints. However, most recent studies define an early onset infection when occurring in the first week of life (3).

Culture continues to be the gold standard for diagnosis. Polymerase Chain Reaction has been routinely available in most French hospitals since 2007-2008 (*E. coli* K1, GBS). One bias of our study is that we didn't know which PCR was used (simplex or multiplex PCR) as no detail was specified at inclusion.

Among our infant with GBS meningitis, 75 % of the mothers had a negative SGB screening. Because the gastrointestinal tract is the primary source of this organism, detection of carrier status only with vaginal swab could be insufficient. Combination of two sites PCR (vaginal and rectal swabs) seems to give better results: rectovaginal sampling increased the number of GBS positive women detected compared to unique vaginal or rectal sampling (23,24). Therefore, accurate rapid GBS diagnostics tests at the time a woman presents in labor would help reduce the number of colonized women.

Failures in the screening of women delivering at term exist, as well as the administration of antibiotics to all who deliver preterm. Besides, false-negative results in GBS screening may be attributed to insufficient sampling, excessive processing delay, suboptimal laboratory techniques, or recent antibiotic use. Moreover, the risk of recolonization in the meantime between sample collection and infant delivery exist, as GBS carriage can be intermittent (25).

Our study showed a significant decrease in the incidence of early-onset GBS meningitis over time (probably due to the use of IAP) in accordance with recent French study (16). In our study, the number of LO meningitis remained stable over years, in accordance with other published studies (26), which seem to demonstrate that LO is not preventable by IAP.

Predominance of *E. coli* in preterm infant (44.5%) and increasing rate over time are in adequation with other studies (2,27,28). Therefore, preventive strategies for EO *E. coli* meningitis need to be developed and implemented. The analysis of specific risk factors associated with EO meningitis to *E. coli* could help identifying women and neonates at high risk and targeting prevention. A majority of PT infants escaped antenatal GBS screening, the non GBS early-onset meningitis could be explained by the infection as a cause of prematurity which conduct obstetrician to use empirical IAP which often contained Amoxicillin.

Mortality rate of 11% was similar in other published studies (1,29). Considerations of confounding factors have to be taken linked to the term and prematurity complications. Indeed, PT are at higher risk of mortality, irrespective of the identified pathogen, due to other complications of prematurity, among which necrotizing enteritis, bronchopulmonary dysplasia and neurological complications).

Concerning EO disease, French High Authority of Health recommendations from 2017 should allow the harmonization of practices. However, IAP has no effect on the incidence of GBS LO disease. A preventive method that could impact EO and LO disease is still awaited, prompting efforts to develop GBS vaccines for pregnant women (30–32).

Our study has several limitations. First, because data collection was derived from discharge summaries, some data are incomplete for some factors playing a role in the incidence of GBS meningitis: GBS antenatal screening results (incomplete data), intrapartum antibiotic prophylaxis, premature rupture of membranes, mode of delivery (vaginal vs cesarean section) which is essential for the pathogenesis of neonatal infection. Second, the long-term outcome and complications of cases enrolled were not recorded. Third, even if our network has been stable since the beginning of the surveillance period, we cannot rule out a more thorough case reporting or that cases could have escaped our surveillance. However, we used the same surveillance network with the same centers for the past 17 years.

CONCLUSION

We described the largest population of neonatal meningitis published to date.

Over the 17-year period, GBS remained from far the dominant cause of neonatal bacterial meningitis in France, although its proportion tended to decrease slowly over the period. GBS remained the most frequent pathogen in term infants, and *E. coli* the most significant pathogen in preterm infants.

In the era of IAP to reduce GBS neonatal infections, rates of EO infection have declined but reflect a continued burden of disease. Missed opportunities for GBS prevention continues. Prevention of *E. coli* sepsis, especially among preterm neonates, remains a challenge.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Patients characteristics

Table 2. Early and late-onset meningitis

Table 3. Factors associated with severity and death

Figure 1. Flow chart – meningitis diagnosis

Figure 2. Global bacterial distribution (N= 1,088)

Figure 3. Distribution of neonatal bacterial meningitis from 2001 to 2017 (GBS, *E. coli*, Other)

a/ total (N/%) b/ early-onset meningitis 0-6day (N/%) c/ late-onset meningitis 7-28 days (N/%)

Figure 4. Distribution of early (EOD) and late-onset (LOD) neonatal meningitis according to GA (VPT, LPT and T).

a/ EO meningitis b/LO meningitis c/ total cases (VPT + LPT = Preterm infants)

Figure 5. Mortality (N=1,080)

Supplementary data

Table 1S. GBS proportion over 2 periods (2001-2009 / 2010-2017) in EO and LO meningitis

Figure 1S. Use of PCR for diagnosis

a/ negative and positive PCR (N) b/ % positive

Table 1. Patients characteristics

	Age	n	%
	0-6days	436	40.1
	7-28days	652	59.9
	Term		
	T (>37GA)	797	73.2
	LPT (\geq 33-36+6 GA)	163	15.0
	VPT (<33GA)	128	11.8
N= 1,055	Sex		
	Girl	518	49.2
	Boy	536	50.8
	Geographic		
	Ile de France Region	341	31.3
	Control lumbar puncture	691	63.5
N = 914	Positive blood culture	707	77.4
N= 842	Corticosteroids use	63	7.5
	Severity criteria		
N= 1,041	Septic shock	278	26.7
N= 1,012	Coma	145	14.3
N= 1,035	Mechanical ventilation	323	31.2
N= 1,034	Seizures	256	24.8
	Local complications		
	Stroke / septic emboli	34	
	Cerebral abscess / empyema	25	
	Ventriculitis	7	
	Ventricular dilatation / IVH*	25	
	Vascularitis	19	
N= 1044	Severity	533	51
N= 1080	Death	119	11

*Intra-ventricular hemorrhage

Table 2. Early and late-onset meningitis

	EO meningitis (N=436)	LO meningitis (N=652)	N=1,088	<i>p</i>
Day (mean±SD)	1.5 ± 1.7	15.9 ± 6.2	10.0 ± 8.5	<0.001
Sex (n=1,055,%)				<i>0.51</i>
Boy	220 (50.5)	316 (48.5)		
Girl	200 (45.9)	318 (48.8)		
Bacteria (n=1,088,%)				0.002
GBS	224 (51.4)	364 (55.8)	588 (54.1)	
<i>E. coli</i>	142 (32.6)	174 (26.7)	316 (29.1)	
<i>S. pneumoniae</i>	10 (2.3)	12 (1.8)	22 (2.0)	
<i>N. meningitidis</i>	2 (0.5)	23 (3.5)	25 (2.3)	
Other Cocci Gram +	19 (4.4)	12 (1.8)	31(2.8)	
<i>L. monocytogenes</i>	9 (2.1)	19 (2.9)	28 (2.5)	
Other	30 (6.7)	48 (7.5)	78(7.2)	
Term (n=1,062,%)				<0.001
PT (<37GA)	171 (39.2)	120 (18.4)	291 (26.7)	
<i>VPT (<33GA)</i>	86(19.7)	42 (6.4)	128 (11.7)	
<i>LPT</i>				
($\geq 33-36+6$ GA)	85 (19.5)	78 (12.0)	163 (15.0)	
T (≥ 37 GA)	265 (60.8)	532 (81.6)	797 (73.3)	
Severity (n=1,044,%)	240 (55.0)	293 (44.9)	533 (48.9)	<i>0.06</i>
Death (n=1,088,%)	51 (11.8)	68 (10.5)	119 (11)	<i>0.55</i>

Table 3. Factors associated with severity and death

	SEVERITY		DEATH	
	bivariate	multivariate	bivariate	multivariate
	<i>p</i>	OR (CI95%)	<i>p</i>	OR (CI95%)
Term	<i>< 0.0001</i>		<i>< 0.0001</i>	
≥ 37GA		1		1
< 37 SA		2.8 (2.1-3.9)		3.2 (2.1-5.2)
Infection	<i>0.04</i>		<i>0.53</i>	
LO meningitis		1		
EO meningitis		1.3 (1.1-1.7)		
Bacteria	<i>0.002</i>		<i>0.33</i>	
<i>E. Coli</i>		1		
GBS		1.8 (1.2-2.5)		
Other		1.1 (0.7-1.7)		
Corticosteroids	<i>0.0004</i>		<i>< 0.0001</i>	
Yes		1		1
No		0.28 (0.1-0.5)		0.2 (0.1-0.3)
Ciprofloxacin	<i>0.006</i>		<i>0.9</i>	
No		1		
Yes		1.6 (1.1-2.3)		

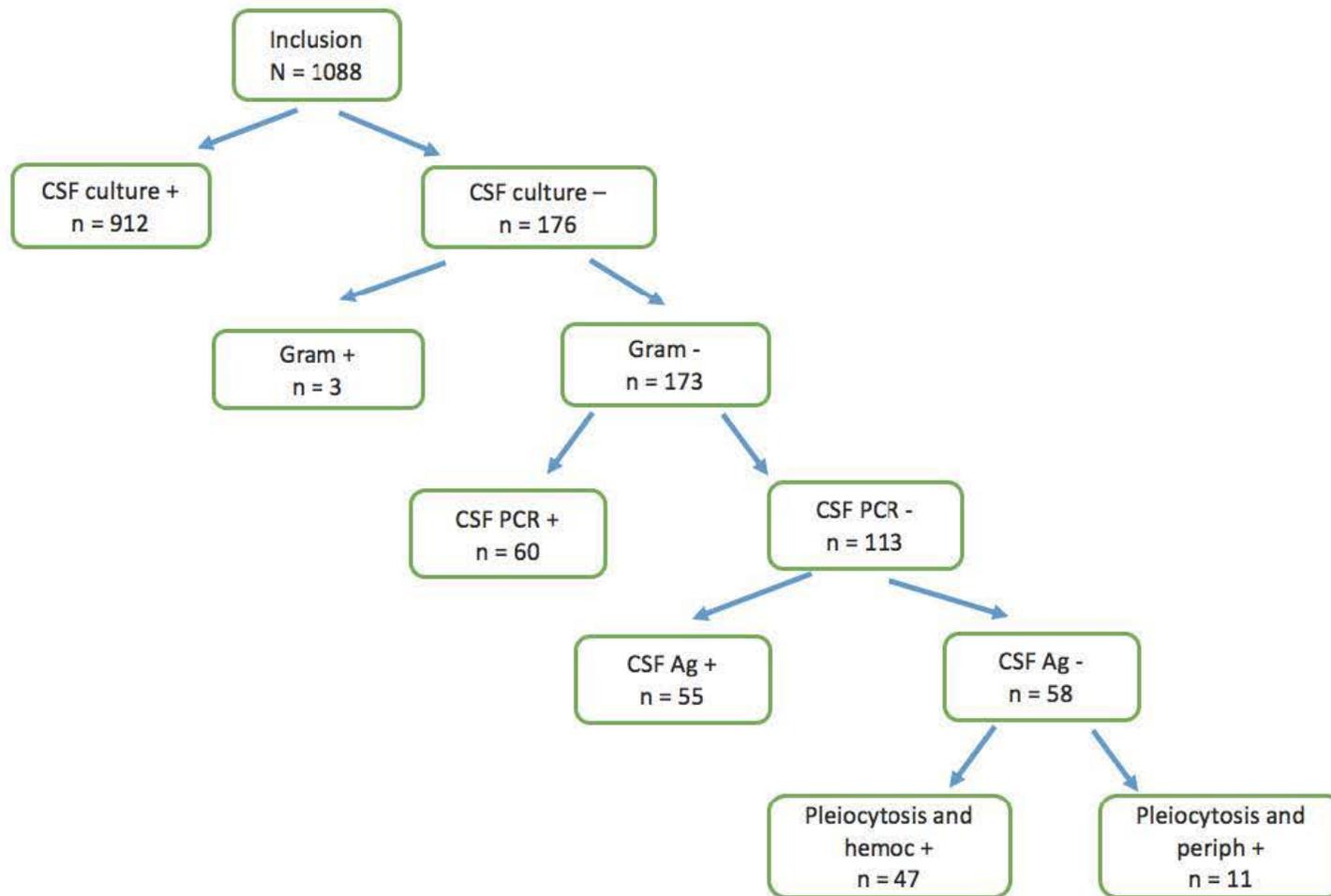


Figure 1. Flow chart - meningitis diagnosis

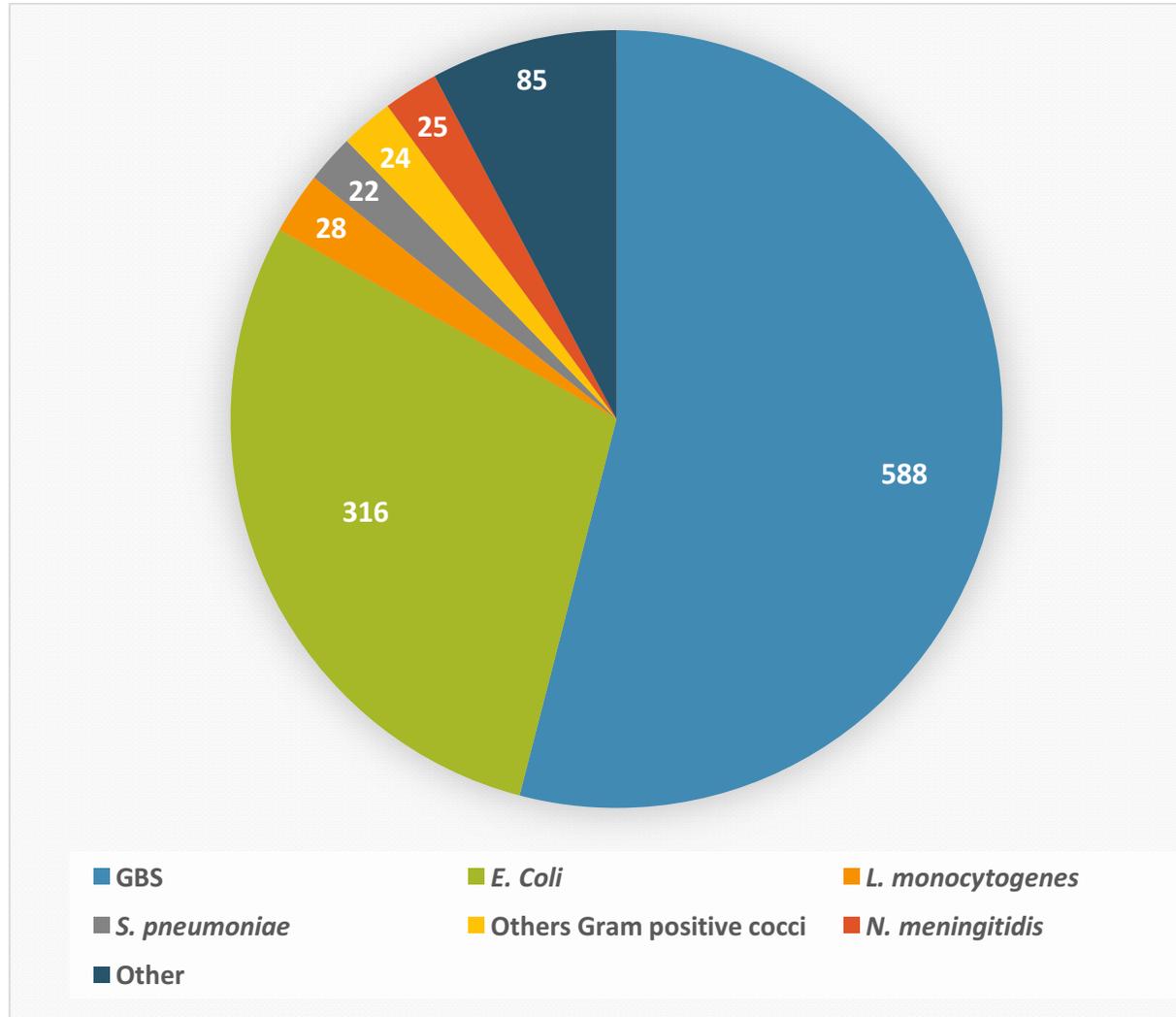


Figure 2. Global bacterial distribution (N= 1,088)

Other Gram positive cocci (N=24) : *S. aureus* (n=9) ; CoNS (n=3), *Enterococcus sp.* (n=9), *Streptococcus sp.* (i.e non *agalactiae*) (n=2).

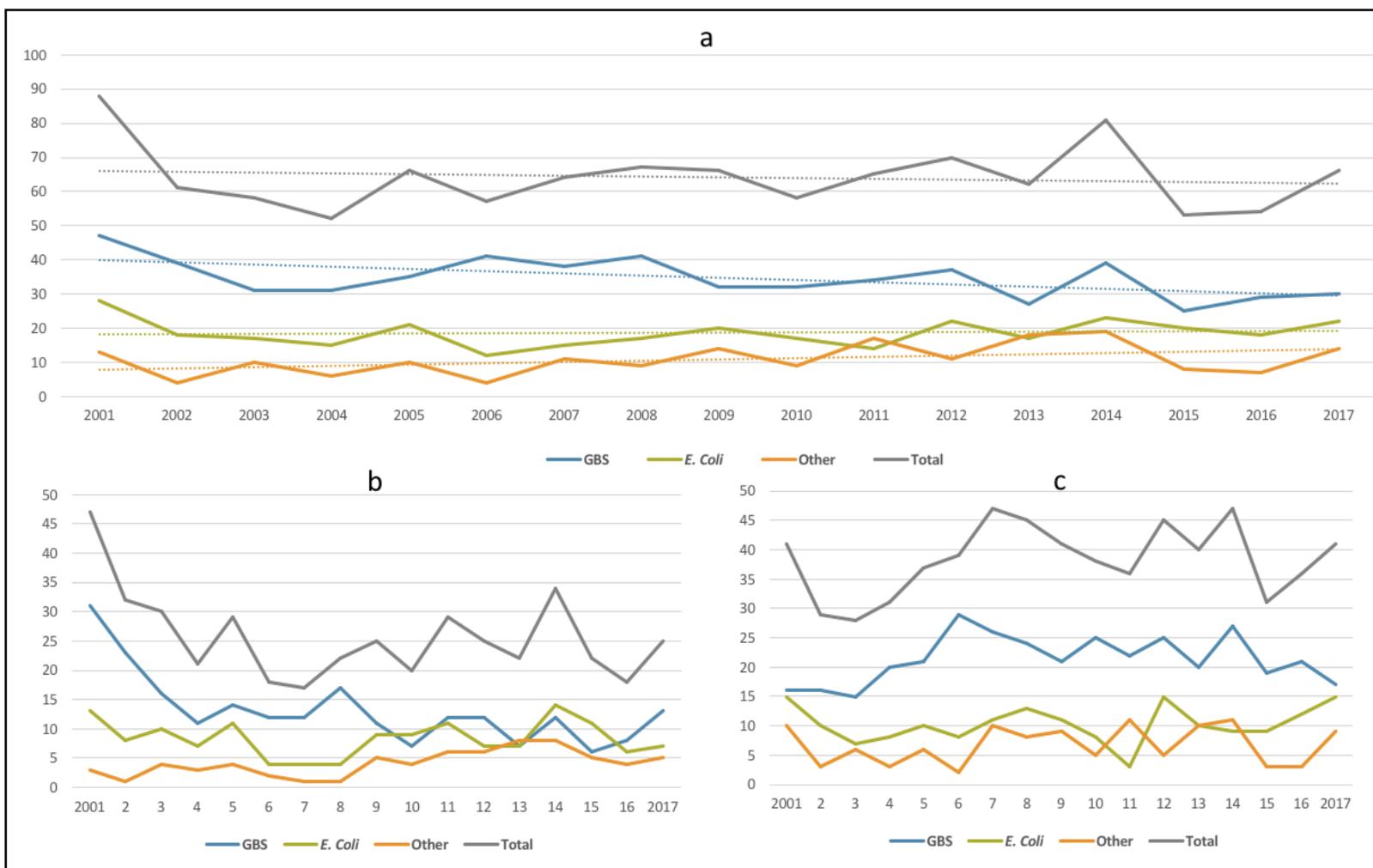


Figure 3. Distribution of neonatal bacterial meningitis from 2001 to 2017 (GBS, *E. coli*, Other)

a/ total (N/%) b/ early-onset meningitis 0-6day (N/%) c/ late-onset meningitis 7-28 days (N/%)

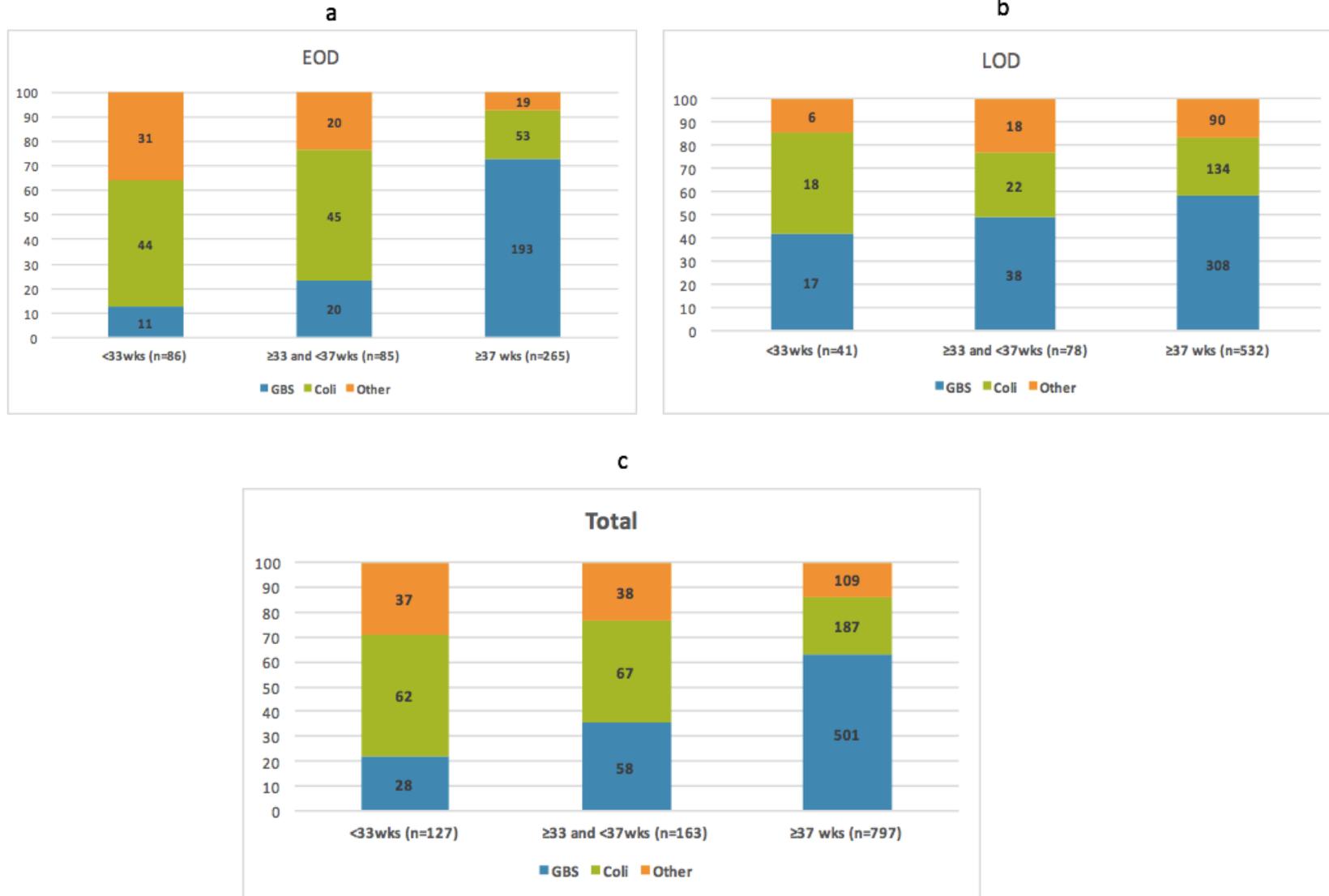


Figure 4. Distribution of early (EOD) and late-onset (LOD) neonatal meningitis according to GA (VPT, LPT and T)

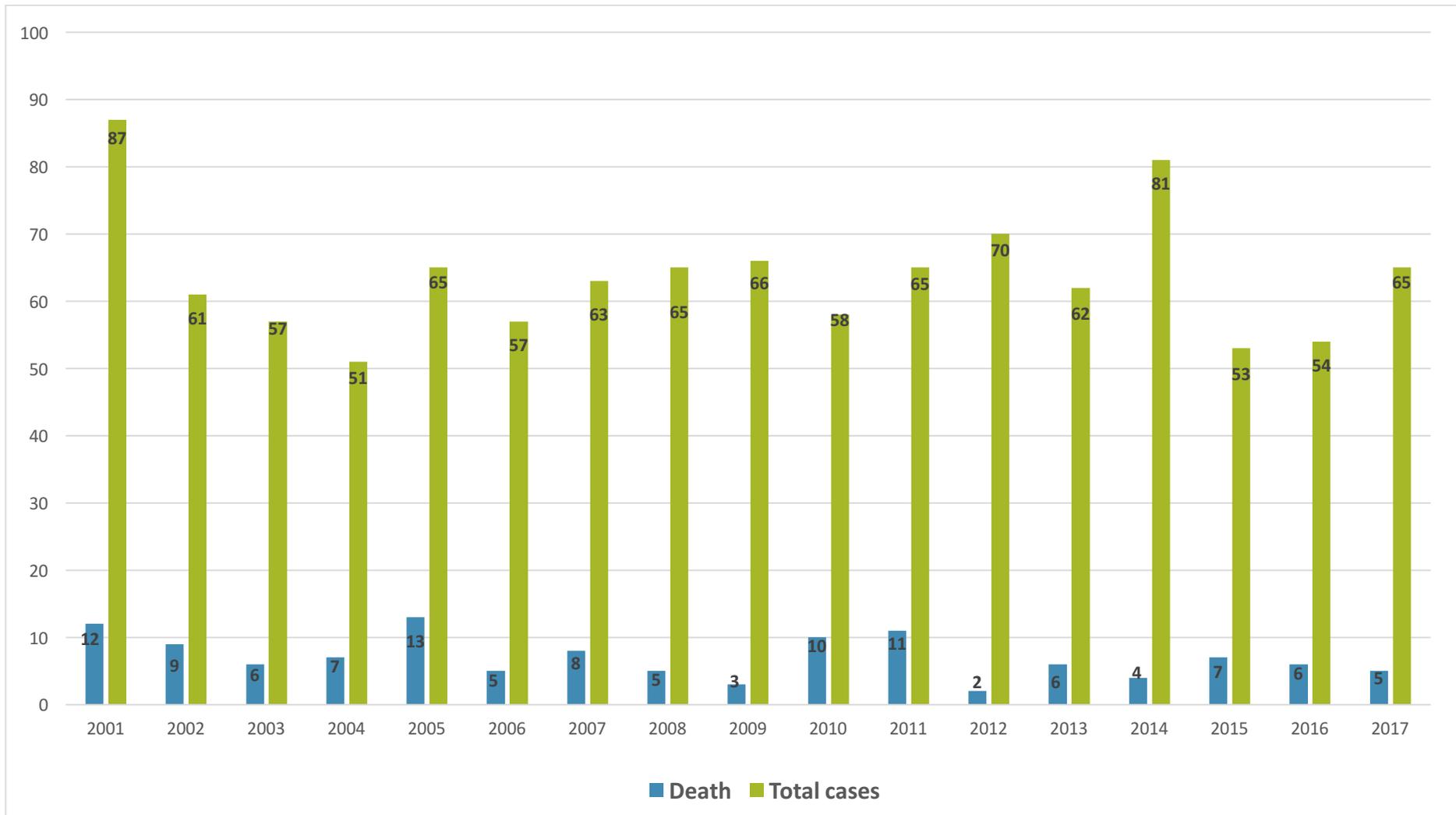


Figure 5. Mortality (N=1,080)

Supplementary data

Table 1S. GBS proportion over 2 periods (2001-2009 / 2010-2017) in EO and LO meningitis

	2001 -2009	2010-2017	
EO meningitis	216	195	
Germ			<i>p<0.0001</i>
GBS	147	77	
Other	69	118	
LO meningitis	338	314	
Germ			<i>p=0.91</i>
GBS	188	176	
Other	150	138	

Supplementary data

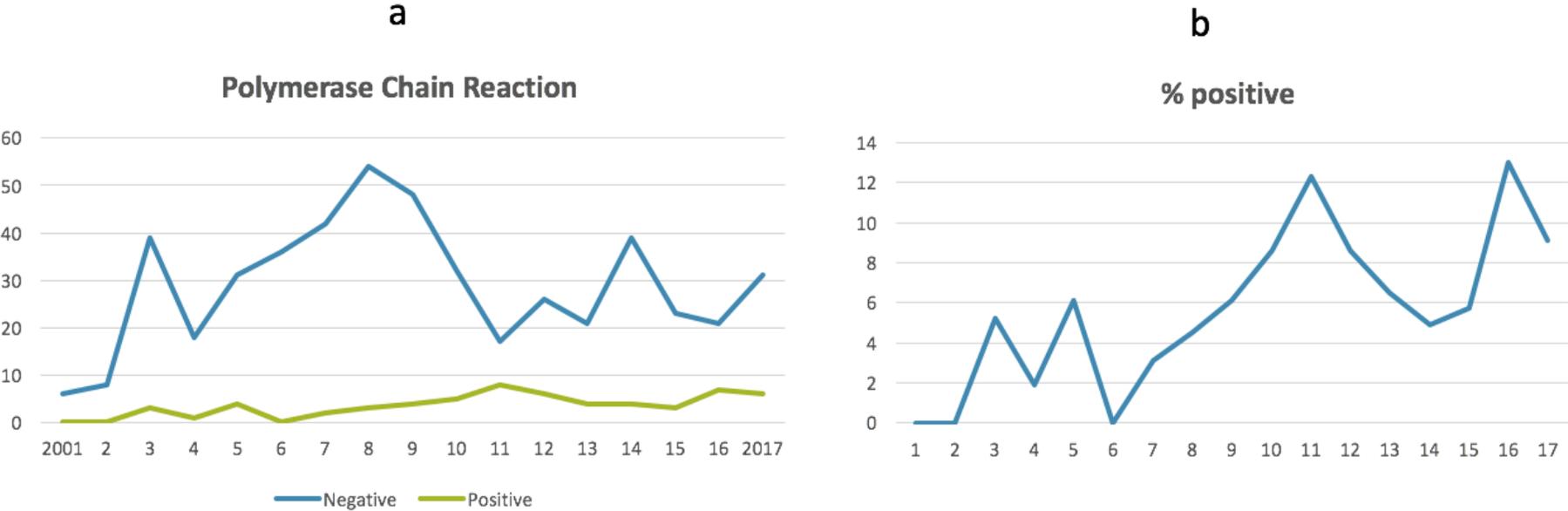


Figure 1S. Use of PCR for diagnosis by year from 2001 to 2017

BIBLIOGRAPHY

1. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Bacterial Meningitis in Infants Aged <90 Days in the United Kingdom and Republic of Ireland: Prospective, Enhanced, National Population-Based Surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(10):e150–7.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):817–26.
3. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 May;28(7):766–82.
4. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):910–6.
5. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):212–7.
6. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.
7. <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>.
8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2008/14_15/beh_14_15_2008.pdf.
9. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 11;379(9815):547–56.

10. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2019 May 5]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2013.13873>
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Feb 13;58(5):109–12.
12. de Tejada BM, Pfister RE, Renzi G, François P, Irion O, Boulvain M, et al. Intrapartum Group B streptococcus detection by rapid polymerase chain reaction assay for the prevention of neonatal sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1786–91.
13. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J-M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251–61.
14. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce [Internet]. 2017 Sep. Available from: <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>
15. Levy C, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Floret D, Gendrel D, et al. [Surveillance network of bacterial meningitis in children, 7 years of survey in France]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2008 Dec;15 Suppl 3:S99–104.
16. Romain A-S, Cohen R, Plainvert C, Joubrel C, Béchet S, Perret A, et al. Clinical and Laboratory Features of Group B Streptococcus Meningitis in Infants and Newborns: Study of 848 Cases in France, 2001–2014. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 5;66(6):857–64.
17. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso JM, et al. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Oct 1;41(7):1059–63.
18. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Sep;57(5):682–8.

19. Singh T, Barnes EH, Isaacs D, Australian Study Group for Neonatal Infections. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002-2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Mar 27;
20. Wicker E, Lander F, Weidemann F, Hufnagel M, Berner R, Krause G. Group B Streptococci: Declining Incidence in Infants in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 May;1.
21. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004 May;113(5):1181–6.
22. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1094–100.
23. Platt MW, McLaughlin JC, Gilson GJ, Wellhoner MF, Nims LJ. Increased recovery of group B streptococcus by the inclusion of rectal culturing and enrichment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995 Feb;21(2):65–8.
24. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Sacerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis.* 2010 Sep 29;10:285.
25. Bassir A, Dhibou H, Farah M, Mohamed L, Amal A, Nabila S, et al. [Vaginal colonization by group B streptococcus among pregnant women in the region of Marrakech]. *Pan Afr Med J.* 2016;23:107.
26. Xu M, Hu L, Huang H, Wang L, Tan J, Zhang Y, et al. Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2019;7:31.
27. O’Rahelly M, Smith A, Drew R, McCallion N. Early Onset Neonatal E.Coli Sepsis. *Ir Med J.* 2019 Feb 14;112(2):868.
28. Mendoza-Palomar N, Balasch-Carulla M, González-Di Lauro S, Céspedes MC, Andreu A, Frick MA, et al. Escherichia coli early-onset sepsis: trends over two decades. *Eur J Pediatr.* 2017 Sep;176(9):1227–34.

29. Lin M-C, Chi H, Chiu N-C, Huang F-Y, Ho C-S. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2012 Dec;45(6):442–7.
30. Hillier SL, Ferrieri P, Edwards MS, Ewell M, Ferris D, Fine P, et al. A Phase II Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide -Tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization with GBS III. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Oct 3;
31. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine*. 2016 Dec 22;
32. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the Need for Vaccine Prevention of Late-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: A Multistate, Population-Based Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Dec;27(12):1057–64.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Conclusion

Nos données représentent à notre connaissance la plus grosse cohorte française sur les méningites bactériennes néonatales avec 1 088 cas, renforçant ainsi les données jusqu'ici publiées.

Sur cette période d'observation de 17 ans, nous n'avons pas observé de changement significatif dans l'épidémiologie des méningites néonatales. Nous montrons la prédominance du SGB (54%) suivi par *E. coli* (29%). Nos données sont superposables à celles d'autres études de pays développés (9,16,42–44).

Même si le SGB reste le pathogène dominant, dans les analyses par groupes d'infections précoces et tardives en fonction de la prématurité, nous voyons que des changements s'opèrent : augmentation du nombre de méningites à *E. coli* dans notre 2^{ème} période d'étude chez les enfants prématurés et augmentation de bactéries autres notamment des entérobactéries.

Malgré le nombre de cas rapportés, le diagnostic de méningite bactérienne néonatale reste sous-estimé. En effet, près de 30% de nouveau-nés diagnostiqués avec une bactériémie n'ont pas de ponction lombaire au décours. Or, certaines études montrent (3,45) qu'à partir de 10^5 UFC/mL dans une hémoculture, le passage de la barrière méningée chez les nouveau-nés est quasi-inévitable.

Notre étude comporte des limites. En effet, la collecte de données à partir des comptes-rendus d'hospitalisation et via la fiche de l'observatoire remplie par les investigateurs et renvoyée secondairement à l'observatoire, a conduit à un nombre important de données manquantes. Certains facteurs possiblement impliqués dans l'incidence de la méningite à SGB n'ont donc pu être analysés, comme le résultat du dépistage prénatal de SGB, l'antibioprophylaxie per-partum, la rupture prématurée des membranes ou le mode d'accouchement (césarienne). De plus, les résultats à long terme et les complications des cas inclus n'ont pas été recueillis. Nous n'avons donc pas de visibilité sur l'évolution à long terme des patients.

Même si notre réseau est stable depuis le début de la période de surveillance, nous ne pouvons pas exclure des variations dans la notification des cas selon les centres qui auraient pu échapper à notre surveillance. Cependant, nous avons utilisé le même réseau de surveillance avec les mêmes centres au cours des 17 dernières années.

2. Perspectives

Au vu de l'ensemble de nos résultats, nous attirons vraiment l'attention sur l'épidémiologie du prématuré qui diffère de celle du nouveau-né à terme. Or, les recommandations HAS de 2017 ne s'appliquent qu'aux nouveau-nés de plus de 34SA.

Les enfants prématurés ont à risque majoré d'infection à *E. coli* par rapport aux enfants à terme. On note également l'émergence d'autres pathogènes notamment des entérobactéries dans notre cohorte.

A une échelle plus large, l'épidémiologie des infections bactériennes néonatales (et en particulier des méningites) diffère d'une région du monde à l'autre, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance microbiologique locale.

Alors que le SGB reste l'agent pathogène bactérien le plus important associé à la septicémie et au tableau de méningite néonatale bactérienne précoce dans de nombreux pays développés (en particulier chez les nourrissons nés à terme), l'épidémiologie dans les pays en développement est très différente (46). On ignore pourquoi, dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, les nouveau-nés sont rarement infectés par le SGB (47).

Pour comprendre les faibles taux de SGB rapportés chez les nouveau-nés dans de nombreux pays à revenu faible et intermédiaire, *Stoll et Schuchat* ont examiné 34 études publiées entre 1980 et 1998 qui évaluaient les taux de colonisation à SGB chez les femmes (48). Ces études ont rapporté les résultats de culture de 7 730 femmes, avec un taux de colonisation global de 12,7%. Les études utilisant des méthodes de culture adéquates ont révélé des taux de colonisation significativement plus élevés que les études utilisant des méthodes inadéquates (675 femmes sur 3 801) [17,8%] versus 308 femmes sur 3 929 [7,8%].

Lorsque les analyses étaient limitées à des études utilisant des méthodes adéquates, la prévalence de la colonisation par région était de 22% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord ; 19% en Asie / Pacifique, 19% en Afrique subsaharienne, 12% en Inde et au Pakistan et 14% en Amérique du Sud.

L'avènement des techniques de biologie moléculaire avec un déploiement en routine de la PCR à partir de 2006-2008 a permis de porter des diagnostics de méningites bactériennes dans les cas d'infections décapitées par une identification bactérienne rapide. Mais les résultats sont bien sûr à interpréter en fonction du contexte clinico-biologique (LCS hémorragique, contexte clinique). Les panels de PCR Multiplex type FilmArray® kit Méningite/Encéphalite (29) fournissent désormais des résultats en moins de 90 minutes pour les principaux pathogènes d'intérêt avec notamment en néonatalogie pour notre sujet d'étude des cibles pour *E. coli* K1, SGB, *Listeria monocytogenes*.

Les recommandations de l'ANAES de 2001 (12) n'ont pas été revues concernant le prélèvement vaginal, alors que la stratégie actuelle s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la sensibilité du dépistage avec une évolution du dépistage ante-partum vers un dépistage per-partum proposé par un groupe de travail européen en 2014 (13).

La persistance de cas d'infections néonatales à SGB malgré les mesures généralisées de prévention actuelles rend séduisante la possibilité d'une vaccination des femmes enceintes contre le SGB. Les essais de phase III sont prometteurs (49,50).

3. BIBLIOGRAPHIE

1. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am.* 1999 Sep;13(3):711–733.
2. Remington and Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Seventh Edition; 2011.
3. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simões LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol.* 2013 Dec;62(Pt 12):1781–9.
4. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jan;10(1):32–42.
5. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Oct;21(10):910–6.
6. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Bacterial Meningitis in Infants Aged <90 Days in the United Kingdom and Republic of Ireland: Prospective, Enhanced, National Population-Based Surveillance. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 15;59(10):e150–7.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011 May;127(5):817–26.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Feb 13;58(5):109–12.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6).
10. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 Oct;9(10):778.
11. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet Lond Engl.* 1999 Jan 2;353(9146):51–6.

12. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.
13. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 May;28(7):766–82.
14. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18;360(25):2626–36.
15. Bassir A, Dhibou H, Farah M, Mohamed L, Amal A, Nabila S, et al. [Vaginal colonization by group B streptococcus among pregnant women in the region of Marrakech]. *Pan Afr Med J*. 2016;23:107.
16. Singh T, Barnes EH, Isaacs D, Australian Study Group for Neonatal Infections. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002-2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Mar 27;
17. Isaacs D. *Evidence-Based Neonatal Infections*. Wiley-Blackwell. 2014. 312 pages.
18. <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>.
19. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sánchez PJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1).
20. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):30–6.
21. Sikias P, Parmentier C, Imbert P, Rajguru M, Chavet M-S, Coquery S, et al. [Early-onset neonatal infection: assessment of professional practices in 14 maternity wards in the Île-de-France region in 2013]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2015 Oct;22(10):1021–6.

22. Référentiel en microbiologie Médicale (REMIC). 6ème édition 2018.
23. Chemsî M, Elmasbahi F, Skali Lami A, Lehlîmi M, Habzi A, Benomar S. La ponction lombaire dans l'infection néonatale bactérienne précoce : performance et décision. *J Pédiatrie Puériculture*. 2018 Mar;31(1):27–33.
24. Tauzin M, Ouldali N, Lévy C, Béchet S, Cohen R, Caeymaex L. Combination therapy with ciprofloxacin and third-generation cephalosporin versus third-generation cephalosporin monotherapy in *Escherichia coli* meningitis in infants: a multicentre propensity score-matched observational study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Dec 27;
25. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Jul;33(7):1229–38.
26. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs). *The Lancet*. 2017 Aug;390(10097):871–81.
27. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1181–6.
28. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2013 Sep 19 [cited 2019 May 5]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2013.13873>
29. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J-M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251–61.
30. Bârnès GK, Gudina EK, Berhane M, Abdissa A, Tesfaw G, Abebe G, et al. New molecular tools for meningitis diagnostics in Ethiopia - a necessary step towards improving antimicrobial prescription. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 20;18(1):684.

31. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):963–7.
32. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator
<https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/>
33. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, van Brakel M, van der Linden PD, M Braams-Lisman BA, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016 Dec;29(23):3860–5.
34. Caserta M. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy - Neonatal infections*. Merck & Co., Inc 2006 in Whitehouse Station, NJ.
35. Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Hamza MA, Ayadi A, Soua H, Khedher M, et al. [Clinical outcome and prognosis of neonatal bacterial meningitis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2013 Sep;20(9):938–44.
36. Lin M-C, Chi H, Chiu N-C, Huang F-Y, Ho C-S. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2012 Dec;45(6):442–7.
37. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):212–7.
38. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):367–89.
39. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 May;100(3):F257-263.
40. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2017.
41. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso JM, et al. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Oct 1;41(7):1059–63.

42. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Sep;57(5):682–8.
43. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset Neonatal Sepsis-A 10-year Review From North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Sep;36(9):883–8.
44. Wicker E, Lander F, Weidemann F, Hufnagel M, Berner R, Krause G. Group B Streptococci: Declining Incidence in Infants in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May;1.
45. Tan J, Kan J, Qiu G, Zhao D, Ren F, Luo Z, et al. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. Murthy AK, editor. *PLOS ONE*. 2015 Oct 28;10(10):e0141620.
46. Molyneux EM, Dube Q, Newberry L. Improving the outcome of bacterial meningitis in newborn infants in Africa: reflections on recent progress. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Jun;28(3):215–20.
47. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO’s currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2013 Feb;98(2):146–54.
48. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Jun;17(6):499–503.
49. Hillier SL, Ferrieri P, Edwards MS, Ewell M, Ferris D, Fine P, et al. A Phase II Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide -Tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization with GBS III. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Oct 3;
50. Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine*. 2016 Dec 22;

VU

NANCY, le **2 avril 2019**

Le Président de Thèse

NANCY, le **4 avril 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Michel HASCOËT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10675**

NANCY, le **11 avril 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : Les nouveau-nés sont à haut risque de méningite bactérienne, associée à une morbi-mortalité importante qui atteint respectivement 15 et 50%.

Objectif : Décrire l'épidémiologie des méningites bactériennes néonatales en France sur une période de 17 ans chez les nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours.

Matériels et Méthodes : Etude prospective menée au sein de l'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant (réseau ACTIV/GPIP). Les cas de méningites néonatales ont été extraits sur la période du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2017 et classés par âge : précoces (0-6 jours de vie) et tardives (7- 28 jours).

Résultats : Parmi les 1 088 cas recensés, *Streptococcus agalactiae* (SGB) restait le pathogène dominant (54%) suivi par *Escherichia coli* (*E. coli*) (29%) puis les autres bacilles Gram négatif (4,2%) et *Listeria monocytogenes* (2,5%). SGB représentait le germe dominant pour les méningites précoces (51,4% vs 32,6% pour *E. coli*) et tardives (55,8% vs 26,7% pour *E. coli*). Le taux de mortalité dans la cohorte était de 11%. Les prématurés (nés < 37 SA) présentaient plus de méningites à *E. coli* (44,5% vs 29,7% pour SGB), spécifiquement dans le groupe des grands prématurés (<33SA) (48,8% vs 22,0% pour SGB) par rapport aux enfants nés à terme (23,5% pour *E. coli* vs 62,9% pour SGB).

En analyse multivariée, le facteur principal associé à la sévérité du tableau clinique et au décès était le terme < 37 SA (OR=2,8 IC95% [2,1-3,9] et OR=3,2 IC95% [2,1-5,2] respectivement). SGB était significativement associé à un tableau clinique plus sévère (OR=1,8 IC95% [1,2-2,5]).

Conclusion : Sur notre période d'observation de 17 ans, SGB reste le pathogène majeur des méningites bactériennes néonatale en France chez les enfants à terme, alors que *E. coli* est dominant chez les prématurés. Le seul facteur de risque identifié associé au décès était la prématurité.

TITRE EN ANGLAIS: Epidemiology of neonatal bacterial meningitis: study of 1,088 cases in France from 2001 to 2017.

THÈSE : MEDECINE SPECIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLÉS : Méningite bactérienne néonatale, épidémiologie, infection néonatale bactérienne précoce et tardive

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
