

N° d'ordre :

ANNÉE 2016



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

LEFEVRE BENJAMIN

Né le 29/03/1986 à Chambray-Les-Tours

Intitulé de la thèse :

**Méningococcémies
chroniques**

—
**Etude
observationnelle
rétrospective
multicentrique
de 1994 à 2016**

Thèse soutenue à Rennes le 16
Décembre 2016 devant le jury
composé de :

Christian MICHELET

PU-PH - Service des maladies infectieuses et
tropicales - CHU de Rennes - Pontchaillou
Président du jury

Pierre TATTEVIN

PU-PH - Service des maladies infectieuses et
tropicales - CHU de Rennes - Pontchaillou
Directeur de thèse

Patrick JEGO

PU-PH - Service de médecine interne
CHU de Rennes - Hôpital Sud
Examineur

Caroline PIAU

PH - Service de bactériologie et hygiène
hospitalière - CHU de Rennes - Pontchaillou
Examinatrice

Yves POINSIGNON

PH - Service des maladies infectieuses et
tropicales, médecine interne et hématologie
CHBA - Vannes
Examineur

Liste des PU-PH

Nom Prénom	Sous-section de CNU
ANNE-GALIBERT Marie Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Éric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELLOU Abdelouahab	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques	Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOURGUET Patrick Professeur des Universités en surnombre	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

BRISSOT Pierre Professeur des Universités en surnombre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CHALES Gérard Professeur des Universités émérite	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités émérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques Professeur des Universités associé	Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DELAVAL Philippe	Pneumologie; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie

DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude Professeur des Universités émérite	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUGÉ Sandrine Professeur des Universités associé	Médecine générale
HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités en surnombre	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre	Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Maryannick	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEGUERRIER Alain	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire

LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MALLEDANT Yannick	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian	Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MORTEMOUSQUE Bruno	Ophtalmologie
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOULINOUX Jacques	Biologie cellulaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
POULAIN Patrice	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale

RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillessement; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERGER Christian Professeur des Universités émérite	Médecine et santé au travail

VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Liste des MCU-PH :

Nom Prénom	Sous-section de CNU
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence	Hématologie; transfusion
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELIN Julien	Cancérologie; radiothérapie
GALLAND Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
HAEGELEN Claire	Anatomie
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LE RUMEUR Elisabeth	Physiologie
MAHÉ Guillaume	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
MARTINS Raphaël	Cardiologie
MASSART Catherine	Biochimie et biologie moléculaire
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MENER Eric	Médecine générale
MILON Joëlle	Anatomie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
MYHIE Didier	Médecine générale
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion

RENAUT Pierrick	Médecine générale
RIOU Françoise	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
ROPARS Mickaël	Anatomie
SAULEAU Paul	Physiologie
TADIÉ Jean-Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TATTEVIN-FABLET Françoise	Médecine générale
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
VINCENT Pascal	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière

Remerciements :

Je remercie le Professeur Christian Michelet d'être le président du jury aujourd'hui et d'avoir accepté de me former aux maladies infectieuses et tropicales. Je n'oublierai pas les visites professorales des mardis et jeudis toujours riches d'enseignements. Je garde aussi un très bon souvenir de votre accueil et de votre cuisine lors des diners de fin de stage.

Je remercie le Professeur Patrick Jego d'être présent aujourd'hui et de m'avoir soutenu lors de mon cursus. La médecine interne est une spécialité très polyvalente et ma formation sera, je l'espère, un bagage solide pour ma future carrière.

Je remercie le Docteur Caroline Piau d'avoir accepté de faire partie de mon jury mais aussi pour son éternelle disponibilité. Il est clair que sans ton aide les relations avec le laboratoire de bactériologie auraient été bien différentes.

Je remercie le Docteur Yves Poinignon d'être présent aujourd'hui. Même si mon stage dans ton unité est déjà loin, j'en garde un souvenir ému. Travailler à tes côtés fut réellement enrichissant. J'en garde un amour immodéré pour la prise en charge des patients, la réflexion médicale et le rangement des dossiers. J'espère avoir l'occasion de travailler à nouveau avec toi à l'avenir. Je te remercie aussi d'avoir aiguisé mon intérêt pour la méningococcémie chronique qui est une forme d'infection passionnante et d'avoir initié ce travail.

Je remercie le Professeur Tattevin d'être mon directeur de thèse, de sa constante bonne humeur et de ses nombreux enseignements lors de mes stages dans l'unité Claude Bernard. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir soutenu lors de sa rédaction.

Je remercie aussi tous les médecins qui ont participé à ma formation de loin ou de prêt. En particulier, les professeurs Choutet et Besnier ainsi que les docteurs Bastides, Gras et Grammatico du CHU de Tours qui m'ont initié aux maladies infectieuses ; Docteurs Dos Santos, Jardel et Godmer du CHBA de Vannes pour leur soutien lors de mon premier stage d'interne ; Docteurs Arvieux, Revest, Patrat-Delon et Fillatre pour leur enseignement et leur sympathie, Docteur Le Gallou pour sa patience et son aide; Docteurs Coiffier et Pollet pour leur amitié et leur formation à la rhumatologie; Docteurs Gacouin, Lavoué, Camus et Tadié pour leur initiation à la médecine réanimatoire ; la « Team Caroline » pour son accueil au laboratoire de bactériologie

Je n'oublie par le personnel paramédical avec les infirmières, aides-soignantes et secrétaires de Claude Bernard, de réanimation médicale, de Médecine interne, de rhumatologie, de la Tauvrais du CHU et du CHBA.

Je remercie les différents médecins cliniciens, biologistes et DIM qui m'ont aidé lors du recueil des données nécessaires à cette thèse notamment pour les démarches administratives.

Merci aux collègues et amis du laboratoire IRSET de m'avoir initié à la recherche biomédicale : Virginie surtout, pour son éternelle patience malgré mes difficultés et pour la belle personne qu'elle est mais aussi Michel, Aveline, Elise, Charlotte, Sorya, Arnaud, Farooq, Valentine, Sarah, Jacques, Nicolas, Michel, Sophie, Laurence ...

Mille mercis à tous mes amis blésois, tourangeaux et rennais qui m'ont accompagné pendant toutes ces années malgré mon manque chronique de disponibilité : LA GT TEAM (Lizou, Aurel, Bob, Pierchou et Alex), les colloques (Monu, Agneskaïa, Pouspous, Claire et Alex, Bonbon, Matthew McCaunnaughey, Pons, et Soiz), Anto, Seb, Chloé, François, John, Gaby, Timotchouk, Lucie, les deux Alex, Josy, Jack, La Gatouss, Héléne, Clem, Alexandrine, Romain, Loulou, Greg, Nomnom, Gros Jojo, Tanguy. Je remercie mes co-internes mais néanmoins amis : Agnès, Kayane, Paulo, Annabelle, la Poullot et le Bouju, Alain, Férémy, Cécile et Auriane mais aussi Audrey, Marine, le prince saoudien, Guigui, Alex, Sam le pirate, Léo, La petite Malrain, Mouloud, Camillou, la Saill, Marie, Schtroumpf grognon et Adèle.

Je ne remercierai jamais assez ma famille. Notamment ma mère pour son immuable disponibilité et son soutien indéfectible malgré tout le stress que je lui ai procuré. Mon père pour son aide inconditionnelle et pour ce beau travail qu'il m'a fait aimer. Merci Thomas de m'avoir supporté pendant toutes ces années, avoir un frère comme toi ça n'a pas de prix. Merci Mamie pour ton intérêt pour mon travail et pour ton soutien culinaire non négligeable. Je pense aussi à ma Marraine Catherine mais aussi à Bibi, mes tantes et oncles Dominique, Claude, Brigitte, Rosy, Marie-Jo, les deux Philippe, Xavier, Marc et Bernard ainsi qu'à mes cousines et cousins Juju, Mimi, Vincent, Batou, Adrien, Benoit, Thibault, Julien, Mariam, Fanny, Zoé. Je pense fort à Mamoune et mes deux grands-pères, j'aurais tellement aimé vous voir aujourd'hui, j'espère que vous êtes fiers de moi.

Je remercie aussi les familles Salvaudon et Boyer de m'avoir accueilli à Pontlevoy et dans le Médoc et d'avoir supporté mes longues sessions de travail. Caroline, je ne sais pas trop comment te remercier d'avoir supporté mes humeurs et de continuer à le faire. Ton aide comme ta présence sont précieuses et j'espère les garder longtemps.

Sommaire :

- Résumé : page 15

- Introduction : page 16 à 20
 - Tableau 1 - page 16 : Incidence globale, pourcentage de purpura fulminans et létalité des infections invasives à méningocoques par classe d'âge en France en 2015
 - Figure 1 – page 17 : Incidence des infections invasives à méningocoque observée et corrigée pour la sous notification en France de 1985 à 2015
 - Figure 2 – page 18 : Distribution mondiale des principaux sérogroupes de *Neisseria meningitidis* en 2007
 - Figure 3 – page 19 : Schéma de la colonisation du nasopharynx par *Neisseria meningitidis* et de la pénétration de ce micro-organisme dans le sang et les méninges

- Matériel et Méthode : page 21

- Résultats : page 22 à 27
 - Figure 4 – page 22 : Carte des centres participants et répartition des cas inclus
 - Figure 5 – page 23: Description des formes cliniques d'infections invasives à méningocoque identifiées dans les dossiers consultés
 - Figure 6 - page 24 : Description des signes cliniques des méningococcémies chroniques identifiées dans les dossiers consultés
 - Figure 7 – page 26 : Répartition des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* responsables des cas de méningococcémie chronique

- Discussion : page 28 à 32
 - Tableau 2 - page 29 : Comparaison de la présentation clinique des cas de notre travail aux cas décrits dans la littérature
 - Figure 8 – page 31 : Comparaison des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* responsables de méningococcémies chroniques dans notre travail en comparaison à la littérature

- Conclusion : page 32

- Bibliographie : page 33 à 39

Résumé :

Introduction : *Neisseria meningitidis* est une bactérie de type cocci gram négatif commensale du rhinopharynx humain responsable de méningites et purpura fulminans. Les formes classiques mises à part, elle est connue pour donner des tableaux systémiques très variés dont la méningococcémie chronique est une forme rare. La physiopathologie de cette infection est mal connue et probablement multifactorielle. Certains auteurs ont évoqué des facteurs liés à l'hôte et d'autres liés au pathogène sans que ces hypothèses n'aient pu être confirmées. L'objectif de ce travail est de rapporter une série de cas de méningococcémies chroniques afin d'en préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques et leur évolution.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective. La description des cas repose sur un recueil standardisé de données cliniques et biologiques. Les critères d'inclusion définissant les cas étaient :

- 1/ Symptômes en lien avec une bactériémie documentée à *Neisseria meningitidis* (une ou plusieurs hémocultures positives)
- 2/ Durée des symptômes supérieure ou égale à 7 jours
- 3/ Absence de méningite et purpura fulminans clinique et/ou biologique

Résultats : De 1994 à 2016, 550 dossiers de bactériémies à méningocoque ont été consultés dans 36 centres hospitaliers du grand ouest. Parmi ces dossiers, 26 cas de méningococcémies chroniques ont été inclus dont 9 femmes et 17 hommes. L'âge médian était de 24,5 ans et 19% (5 patients) étaient immunodéprimés. La présentation clinique chez ces patients comporte : 100% (n=26) des patients avaient de la fièvre, 58% (n=15) des frissons, 69% (n=18) des manifestations cutanées, 54% (n=14) des manifestations articulaires, 15% (n=4) des manifestations neurologiques, 12% (n=3) des manifestations ophtalmologiques et 8% (n=2) des manifestations pulmonaires. La durée médiane des symptômes était de 28 jours et la durée médiane d'hospitalisation de 9 jours. L'antibiothérapie comportait le plus souvent une céphalosporine de troisième génération avec une durée médiane de 7 jours. Un seul décès est à déplorer et la majorité des patients guérissent sans séquelle. La présentation biologique était sans particularité. En moyenne, 3 paires d'hémocultures étaient positives. Les sérogroupes B et C étaient les plus fréquents. L'antibiogramme de ces souches était sans particularité.

Discussion : Par ce travail, nous avons précisé les caractéristiques cliniques et biologiques des méningococcémies chroniques dans le grand ouest. Ce recueil de 26 cas constitue la plus grande série rétrospective décrite dans la littérature. Nos données confirment la faible spécificité des signes cliniques de cette forme mais incitent à multiplier les hémocultures à l'occasion des épisodes fébriles pour faciliter le diagnostic. Ce travail rappelle aussi l'évolution naturelle de cette forme vers une poussée aiguë létale dont la fréquence a diminué avec la progression des moyens diagnostiques et thérapeutiques au cours des dernières décennies.

Introduction :

Les infections bactériennes sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante dans le monde. Parmi elles, les infections invasives à *Neisseria meningitidis* causent chaque année de nombreux décès en France [1] et dans le monde [2]. Cette mortalité est principalement liée à 2 formes aiguës : la méningite et le purpura fulminans. Au cours des vingt dernières années en France, la létalité de cette infection était d'environ 10%. En 2015 selon l'INVS, parmi les 469 cas notifiés, on retrouve 108 cas de purpura fulminans (23%), 53 décès (11%) et 25 cas avec des séquelles précoces (5%). La létalité était plus importante en présence (21%) qu'en l'absence (8%) de purpura fulminans et chez les personnes de plus de 60 ans [1] (Tableau 1). Même si ces formes gravissimes sont les plus fréquentes, le méningocoque peut être à l'origine de formes très variées d'infections [3] [4].

	Nombre de cas	<i>Purpura fulminans</i> %	Létalité %
<1 an	67	25%	7%
1-4ans	66	36%	5%
5-14 ans	53	36%	6%
15-24 ans	105	27%	13%
25-59 ans	99	15%	13%
60 ans et +	78	6%	19%
Total	468	23%	11%

Tableau 1 : Incidence globale, pourcentage de purpura fulminans et létalité des infections invasives à méningocoques par classe d'âge en France en 2015 (données de l'Institut National de Veille Sanitaire d'après [1])

Au cours des 20 dernières années en France, l'incidence des infections invasives à méningocoque se situait entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants. Elles affectent surtout des sujets jeunes et la majorité des cas surviennent de manière sporadique. En 2015, le taux d'incidence des infections invasives à méningocoque en France, corrigé pour la sous-notification, était égal à 0,79 pour 100 000 habitants. Ceci correspond à une progression de 11% par rapport au taux de 2014 [1] (Figure 1).

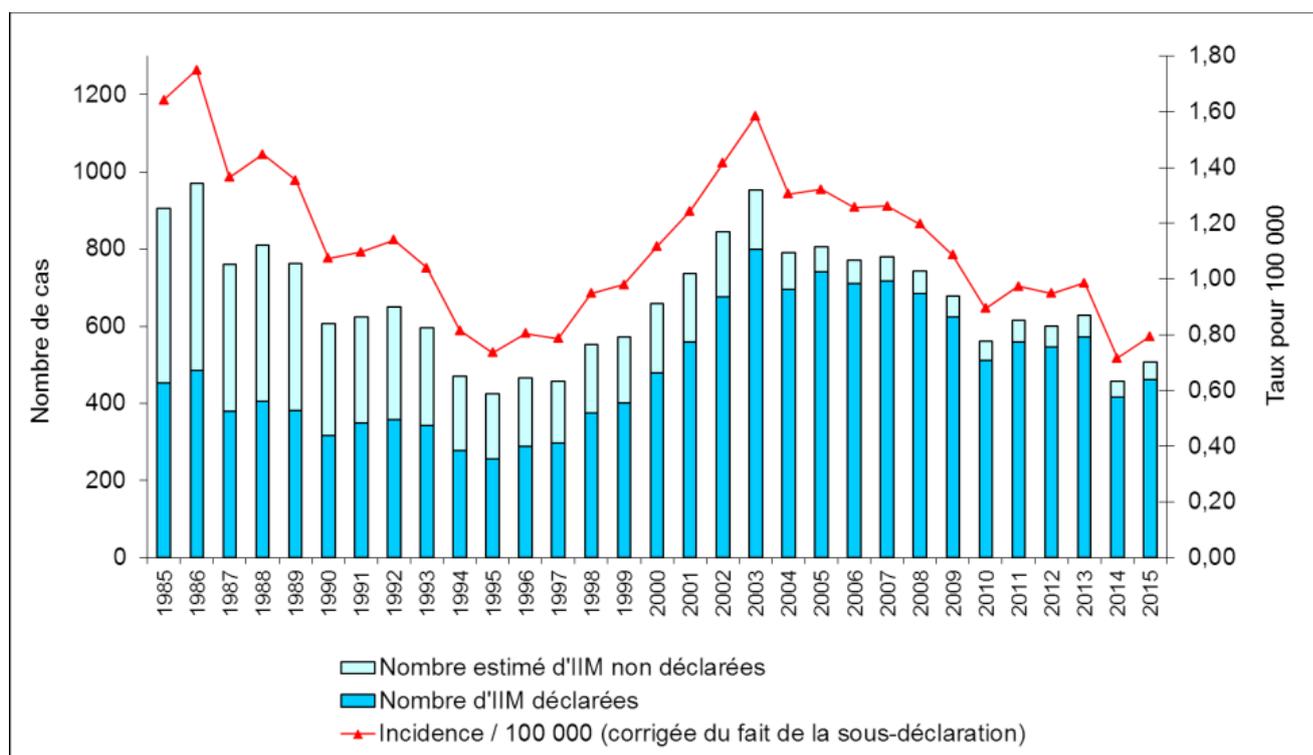


Figure 1 : Incidence des infections invasives à méningocoque observée et corrigée pour la sous notification en France de 1985 à 2015 (données de l'Institut National de Veille Sanitaire d'après [1])

Le méningocoque est une bactérie fragile dans le milieu extérieur, exclusivement retrouvée chez l'homme et commensale du rhinopharynx. Sa capsule polysidique détermine son sérotype. Les sérotypes A, B, C, Y et W135 sont les plus répandus (figure 2) [4].

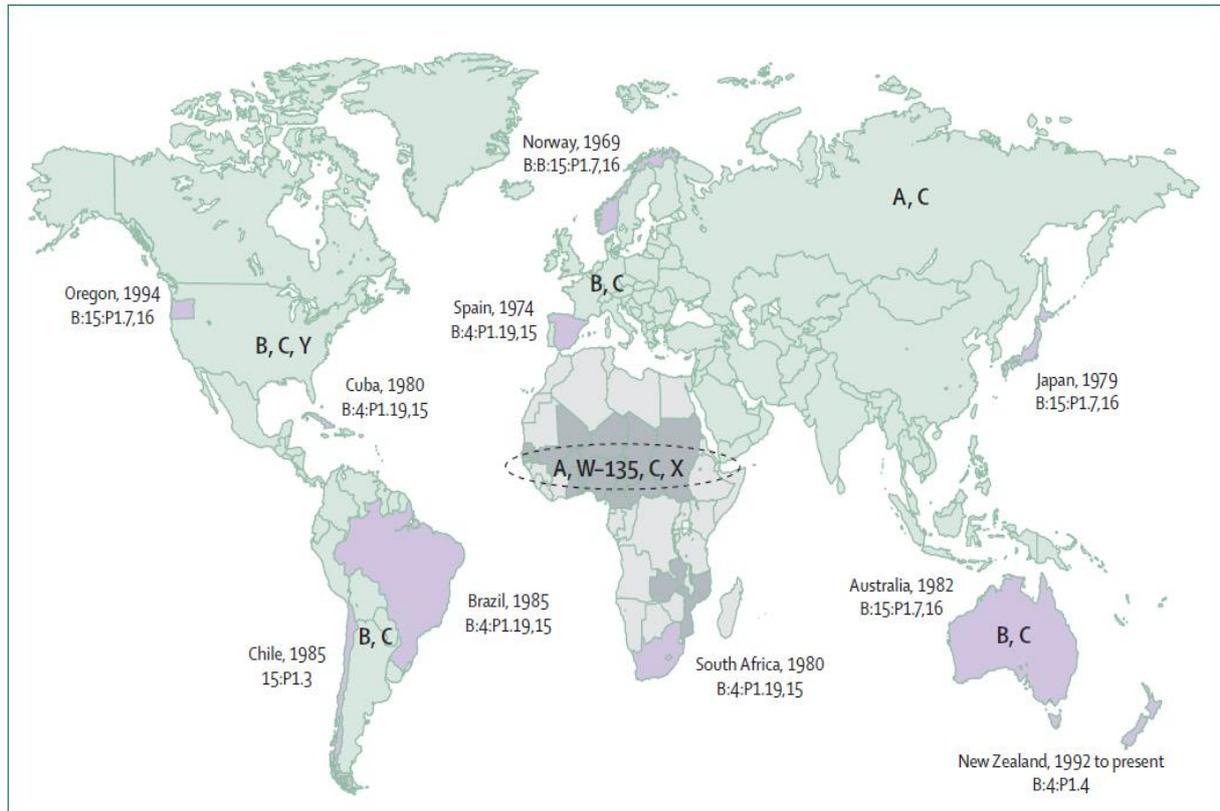


Figure 2 : Distribution mondiale des principaux sérotypes de *Neisseria meningitidis* en 2007 (d'après [4])

Sa transmission est aéroportée par les sécrétions rhino-pharyngées. Dans la population générale, 5 à 15% des individus sont porteurs sains (variable selon les études et selon les populations étudiés). La colonisation du rhinopharynx est rarement suivie d'infection invasive. Ces sujets sont asymptomatiques et favorisent la transmission de ce micro-organisme dans la population. Chez un patient, la survenue d'une infection invasive et sa forme clinique sont liées au terrain (comorbidités et facteurs génétiques) et aussi à la virulence de la souche (figure 3) [3].

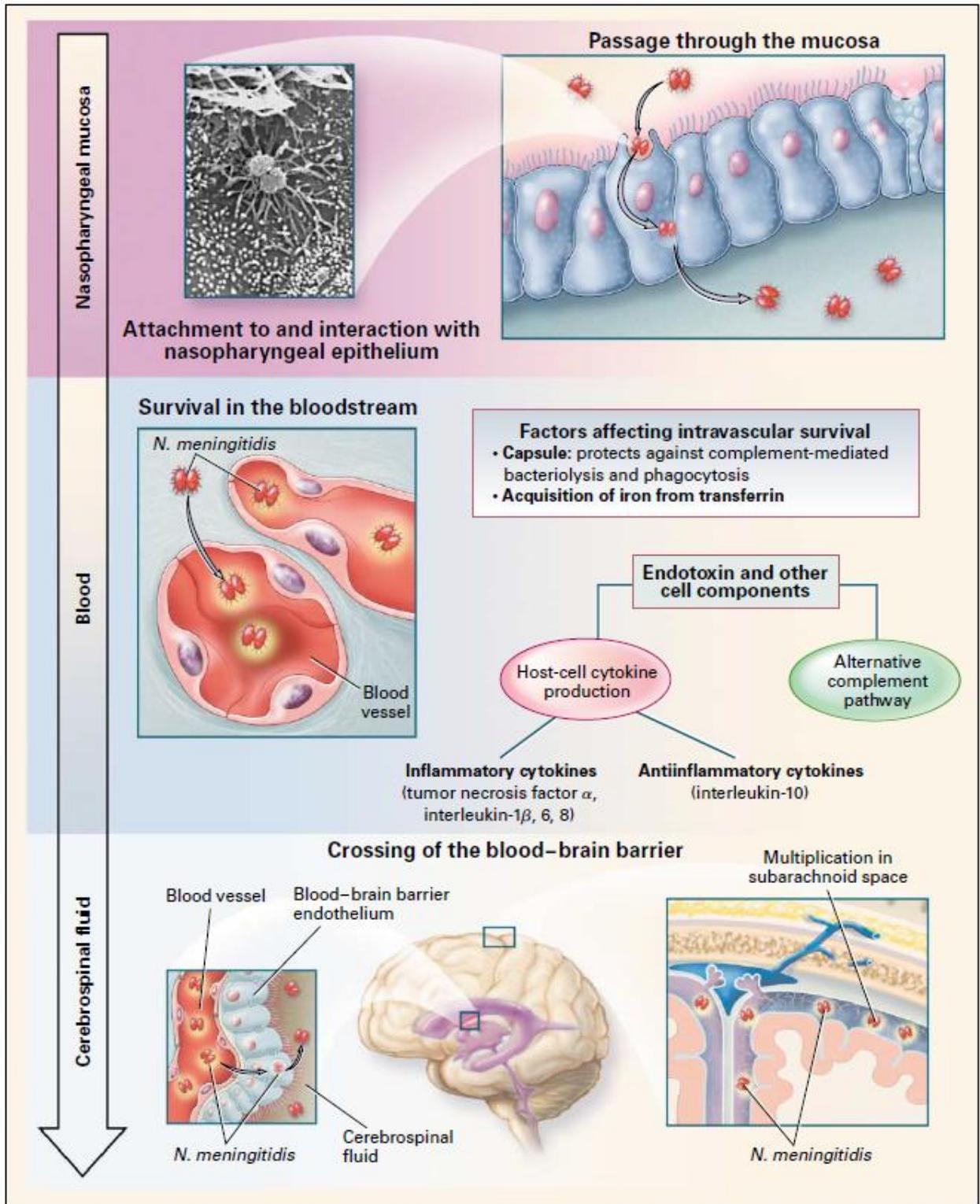


Figure 3 : Schéma de la colonisation du nasopharynx par *Neisseria meningitidis* et de la pénétration de ce micro-organisme dans le sang et les méninges (d'après [3]).

La méningococcémie chronique est une forme rare d'infection à méningocoque. Les critères diagnostiques de cette forme décrits et utilisés dans la littérature sont :

- 1/ Symptômes en lien avec une bactériémie documentés à *Neisseria meningitidis* (une ou plusieurs hémocultures positives)
- 2/ Durée des symptômes supérieure ou égale à 7 jours
- 3/ Absence de méningite et purpura fulminans clinique et/ou biologique

En 1963, Benoit [5] fait une revue des 148 cas publiés dans la littérature depuis 1902 et la première description de Salomon [6] du « syndrome de méningococcémie chronique ». Depuis le début du XXe siècle, plus de 350 cas ont été publiés à travers le monde principalement sous la forme de cas rapportés. En l'absence de traitement, l'évolution naturelle de cette infection conduit à la répétition d'épisodes de bactériémie puis à une forme aiguë sévère et au décès dans un délai variable selon les patients [4] [7] [8]. Cette évolution a été radicalement modifiée par les antibiotiques.

La physiopathologie de cette infection est mal connue et probablement multifactorielle. Certains auteurs ont évoqué des facteurs liés à l'hôte (réaction cytokinique à l'infection [9], déficit en immunoglobuline [9] [10] ou anomalies du complément [11] [12]). Ces hypothèses n'ont pu être confirmées et la majorité des cas décrits dans la littérature sont immunocompétents. D'autres auteurs ont évoqué des facteurs liés au pathogène (séro groupe [5] [12], type et quantité d'endotoxine libérée [9] [13], capacité à adhérer et traverser l'endothélium vasculaire [14]). Le passage de la forme chronique à la forme aiguë a été décrit comme pouvant être favorisé par les immunosuppresseurs [15].

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le traitement de cette forme de méningococcémie mais celui-ci est souvent dicté par la forme clinique et peu éloigné des recommandations de prise en charge des formes aiguës [16]. De plus, cette forme est probablement sous diagnostiquée pour trois raisons :

- L'absence de différence entre la prise en charge des formes aiguës et chroniques
- La méconnaissance de cette forme par les cliniciens
- La moindre gravité de cette forme à l'origine d'une moindre visibilité

L'objectif de ce travail est de rapporter une série de cas de méningococcémies chroniques afin d'en préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques et leur évolution.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective. Elle a eu lieu dans les centres hospitaliers du grand ouest, universitaires ou non, de 1994 à 2016.

Dans un premier temps, les médecins des différents centres hospitaliers du grand ouest étaient sollicités par mail via la liste de diffusion du GERICCO (Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique – Centre Ouest) puis les infectiologues et bactériologistes concernés étaient directement contactés. Les dossiers patients étaient consultés sur place après l'obtention des autorisations nécessaires auprès du DIM (Direction de l'information Médicale) de chaque établissement.

Dans un second temps, un médecin bactériologiste était sollicité afin d'obtenir une liste anonymisée des patients ayant présenté une bactériémie à méningocoque depuis 1994. Cette liste correspondait à la liste des cas potentiels. Elle était volontairement élargie à toutes les bactériémies à méningocoque pour ne pas se limiter aux cas diagnostiqués. Ainsi nous pouvions inclure les méningococcémies ayant été traitées sans que leur caractère chronique n'ait été identifié. Puis, une fois les dossiers des cas potentiels mis à disposition par l'établissement, nous nous déplaçons afin de consulter les dossiers.

Les critères d'inclusions correspondaient aux critères diagnostiques de cette forme :

- 1/ Symptômes en lien avec une bactériémie documentée à *Neisseria meningitidis* (une ou plusieurs hémocultures positives)
- 2/ Durée des symptômes supérieure ou égale à 7 jours
- 3/ Absence de méningite et purpura fulminans clinique et/ou biologique

Les données cliniques recueillies étaient : l'âge en années, le sexe, les comorbidités, les antécédents, les constantes à l'admission hospitalière, les signes cliniques, les traitements reçus, l'existence de cas secondaires et l'évolution (séquelles et mortalité).

Les données biologiques recueillies étaient : Le taux d'hémoglobine (en g/dL), de plaquettes (en Giga/L), de globules blancs (en Giga/L), de polynucléaires neutrophiles (en Giga/L), de lymphocytes (en Giga/L), d'aspartate amino-transférase (ASAT en UI/L), d'alanine amino-transférase (ALAT en UI/L), de gamma-glutamyl transférase (GGT en UI/L), de phosphatases alcalines (PAL en UI/L), de protéine C réactive (CRP en mg/L), de créatinine (en $\mu\text{mol/L}$), les résultats de dosage du complément et le résultat de la sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Les données microbiologiques recueillies étaient : le nombre d'hémocultures positives et le délai de leur négativation, le sérotype de *Neisseria meningitidis*, l'antibiogramme avec les concentrations minimales inhibitrices, les autres prélèvements microbiologiques réalisés ainsi que leurs nombres et résultats.

550 dossiers de bactériémies à méningocoque ont été consultés. 26 dossiers (4,7% des dossiers consultés) provenant de 14 centres avaient les critères nécessaires pour retenir le diagnostic de méningococcémie chroniques (Figure 5).

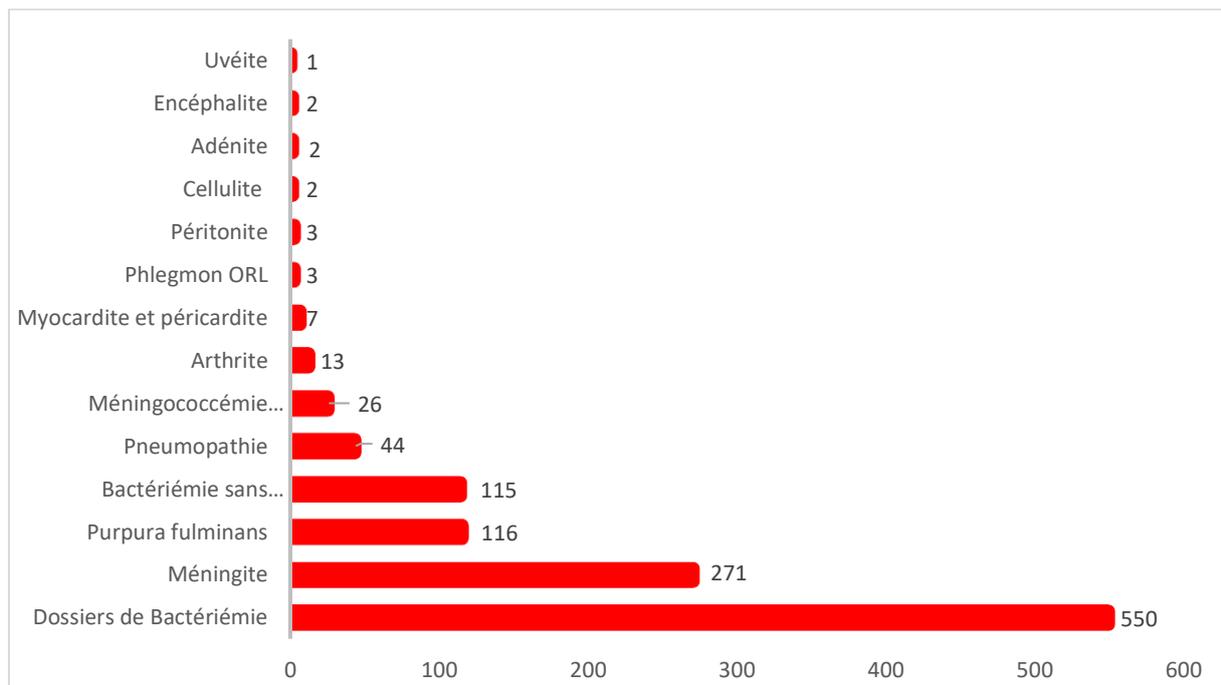


Figure 5 : Description des formes cliniques d'infections invasives à méningocoque identifiées dans les dossiers consultés (un même patient pouvait avoir plusieurs sites infectés)

L'âge médian est de 24,5 ans (InterQuartile à 25% ou IQ25 19 ans, InterQuartile à 75% ou IQ75 47 ans, moyenne 29,5 ans) et le ratio femme/homme égal à 0,53 (9 femmes pour 17 hommes). 19% de ces patients (5 patients) étaient immunodéprimés mais aucun type d'immunodépression ni type d'antécédent ne semblait surreprésenté.

Concernant les caractéristiques cliniques de ces patients (Figure 6) :

- Les patients présentaient leurs symptômes depuis une durée médiane de 28 jours (IQ25 11 jours, IQ75 49 jours, moyenne 32 jours)
- 100% avaient de la fièvre avec une température médiane au domicile à 39°C (IQ25 38,9°C, IQ75 40°C, moyenne 39,2°C) et à l'admission hospitalière à 39,3°C (IQ25 38,4°C, IQ75 39,8°C, moyenne 39,1°C)
- 58% (15 patients sur 26) présentaient des frissons
- 70% (18 patients sur 26) présentaient une éruption cutanée principalement sous forme de purpura mais aussi sous forme d'éruption maculopapuleuse étendue
- 54% (14 patients sur 26) présentaient des manifestations ostéoarticulaires avec pour la quasi-totalité des patients des myalgies et pour la moitié des cas une ou plusieurs arthrites
- 15% (4 patients sur 26) présentaient des manifestations neurologiques périphériques (neuropathies périphériques aiguës non démyélinisantes)
- 12% (3 patients sur 26) présentaient des manifestations ophtalmologiques sous la forme d'une uvéite et / ou d'une conjonctivite
- 8% (2 patients sur 26) avaient une pneumopathie clinique et radiologique avérée

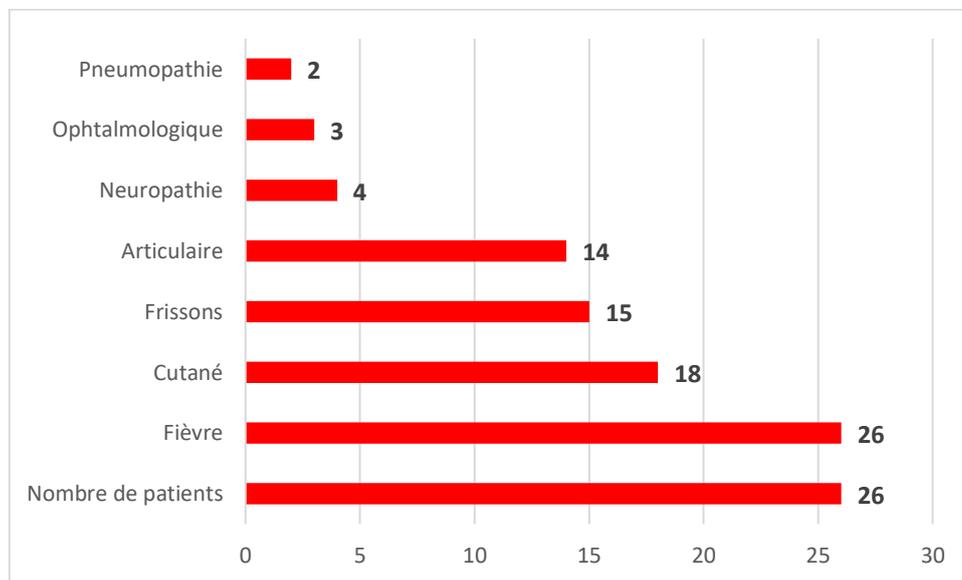


Figure 6 : Description des signes cliniques des méningococcémies chroniques identifiées dans les dossiers consultés (un même patient pouvait avoir plusieurs sites infectés)

- Concernant les constantes cliniques :
 - o Aucun patient n'était hypotendu
 - o Les deux patients ayant une pneumopathie à méningocoque étaient hypoxique
 - o La totalité des patients étaient tachycardes au moment des épisodes fébriles

Concernant les traitements reçus par les patients :

- Aucun patient n'avait reçu d'antibiotique avant sa prise en charge hospitalière
- Ils recevaient pour la première fois des antibiotiques suite à leur admission hospitalière après une durée médiane de 1,5 jours (IQ25 0 jours, IQ75 4 jours, moyenne 2,5 jours)
- L'apyrexie était obtenue dans les 24 h suivant l'instauration d'une antibiothérapie efficace
- La durée médiane d'antibiothérapie reçue par les patients était de 7 jours (IQ25 7 jours, IQ75 10 jours, moyenne 10 jours)
- 73% des patients ont reçu de la ceftriaxone, 19% du céfotaxime et 31 % de l'amoxicilline.
- Ces traitements étaient conduits à dose méningé dans 42% des cas
- 19% des patients (5 patients) avaient reçu un autre antibiotique avant l'identification de *Neisseria meningitidis*
- 19% ont été traités par une bithérapie (5 patients) : 3 patients par de la rifampicine, un patient par ciprofloxacine et un patient par amikacine
- Le temps moyen et médian avant l'obtention de l'apyrexie était d'un jour
- La durée médiane d'hospitalisation était de 8,5 jours (IQ25 6 jours, IQ75 11 jours, moyenne 9,5 jours)
- Un patient est décédé des suites de son infection (pneumopathie initiale compliquée d'un SDRA et d'un choc septique sans méningite)
- Aucun cas secondaire n'est à déplorer
- Un patient a présenté des séquelles (neurologiques liées à la neuropathie).

Concernant les données biologiques :

- Pour la numération formule sanguine :
 - o 73% des patients (19 patients) avaient une hyperleucocytose (valeur normale entre 4 et 10 G/L, médiane 14 G/L, IQ25 9 G/L, IQ75 17 G/L, moyenne 15 G/L)
 - o 69% des patients (18 patients) avaient une polynucléose neutrophile (valeur normale entre 1.5 et 7.5G/L, médiane 11 G/L, IQ25 7 G/L ; IQ75 14 G/L, moyenne 12 G/L)
 - o 30% des patients (8 patients) avaient une lymphopénie (valeur normale entre 1 et 4 G/L, médiane 1,5 G/L, IQ25 0,7 G/L, IQ75 2 G/L, moyenne 1,5 G/L)
 - o 19% des patients (5 patients) avaient une thrombocytose et 4% une thrombopénie (1 patient, valeur normale entre 150 et 450 G/L, médiane 292 G/L, IQ25 208 G/L, IQ75 343 G/L, moyenne 295 G/L)
 - o 8% des patients (2 patients) présentaient une anémie (valeur normale supérieure à 10,5 g/dL, médiane 12,8 g/dL, IQ25 12 g/dL, IQ75 13,8 g/dL, moyenne 12,7 g/dL)

- Pour le reste du bilan biochimique :
 - o Tous les patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique (syndrome inflammatoire défini par une CRP supérieure à 5 mg/L, médiane 89 mg/L, IQ25 61 mg/L, IQ75 150 mg/L, moyenne 115 mg/L)
 - o Les gammaglobulines étaient dosées pour 16 patients et aucune hypogammaglobulinémie pathologique n'a été détecté (valeur normale entre 8 et 14g/L, médiane 12,4 g/L, IQ25 8,7 g/L, IQ75 13,3 g/L, moyenne 11,3 g/L)
 - o Le complément a été évalué chez 15 patients sans aucune anomalie détectée.
 - o Aucun patient ne présentait de perturbation du bilan hépatique ou rénal (Hors insuffisance rénale chronique connue)

Concernant les données microbiologiques :

- 17 patients avaient bénéficié d'une sérologie VIH. Elle était positive pour un patient (séropositive connue) et négative pour les 16 autres patients.
- Le nombre médian de paires d'hémocultures prélevées avant traitement était de 3 par patient (IQ25 2 paires, IQ75 4 paires, moyenne 3paires)
- Le nombre médian de paires d'hémocultures positives avant traitement était de 2 par patient (IQ25 1 paire, IQ75 2 paires, moyenne 2 paires)
- Le délai de négatation médian n'était calculable que pour 11 patients et était de 1 jour (IQ25 1 jour, IQ75 2 jours, Moyenne 2 jours)
- La répartition des méningocoques responsables des cas était (Figure 7) : 0% séro groupe A, Y ou W135 ; 69% séro groupe B (18 patients sur 26) ; 19% séro groupe C (5 patients sur 26) et 11,5% ont un séro groupe indéterminé (3 patients sur 26)

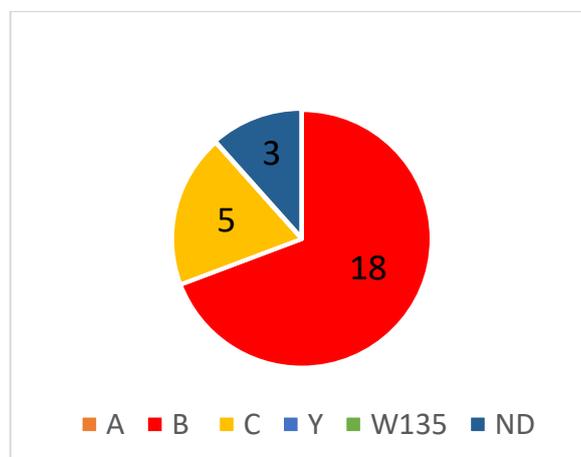


Figure 7 : Répartition des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* responsables des cas de méningococcémie chronique

- L'antibiogramme était disponible pour 92% des souches en cause (24 souches sur 26)
- 69 % des souches étaient sensibles à tous les antibiotiques testés (18 souches sur 26)
- Les concentrations minimales inhibitrices étaient disponibles pour 62 % des souches (16 souches sur 26) et interprétées ici avec les valeurs critiques de CMI proposées par l'EUCAST et 2013 (« European Committee on Antimicrobial Sensibility Testing » d'après [17]) :
 - Concernant les 16 souches pour lesquelles la sensibilité à l'amoxicilline a été testée, 81% (13 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.12 mg/L, CMI50 = 0,064 mg/L et CMI90 = 0,500 mg/L)
 - Concernant les 16 souches pour lesquelles la sensibilité à la pénicilline G a été testée, 81% (13 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.06mg/L, CMI50 = 0,047 mg/L et CMI90 = 0,120 mg/L)
 - Concernant les 14 souches pour lesquelles la sensibilité au céfotaxime a été testée, 100% (14 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.12 mg/L, CMI50 = 0,008 mg/L et CMI90 = 0,016 mg/L)
 - Concernant les 11 souches pour lesquelles la sensibilité à la ceftriaxone a été testée, 100% (11 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.12 mg/L, CMI50 = 0,002 mg/L et CMI90 = 0,016 mg/L)
 - Concernant les 9 souches pour lesquelles la sensibilité à la ciprofloxacine a été testée, 89% (8 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.03 mg/L, CMI50 = 0,003 mg/L et CMI90 = 0,110 mg/L)
 - Concernant les 8 souches pour lesquelles la sensibilité à la rifampicine a été testée, 100% (8 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 0.25 mg/L, CMI50 = 0,023 mg/L et CMI90 = 0,0416 mg/L)
 - Concernant les 6 souches pour lesquelles la sensibilité au chloramphénicol a été testée, 100 (6 souches) étaient sensibles
(sensible si CMI \leq 2 mg/L , CMI50 = 0,023 mg/L et CMI90 = 0,042 mg/L)

Discussion :

Par ce travail, nous avons précisé les caractéristiques cliniques et biologiques des méningococcémies chroniques dans le grand ouest. Dans cette dernière partie, nous cherchons à comparer notre travail à la littérature. Pour cela, une revue systématique des cas publiés dans pubmed a été réalisée. Tous les cas de méningococcémies chroniques référencés dans pubmed (directement disponibles ou disponibles via la bibliothèque universitaire) ont été colligés, soit 252 cas issus de 48 publications. Notre recueil de 26 cas constitue la plus grande série rétrospective décrite dans la littérature. Elle se différencie de la revue rétrospective de Benoit [5] par la méthode d'inclusion des cas. En effet, tous nos cas sont des cas non publiés voire des cas pour lesquels le caractère chronique de l'infection n'avait pas été identifié. Alors que Benoit [5] rapportait un nouveau cas puis faisait une revue descriptive de tous les cas publiés entre 1902 et 1963.

Ce travail laisse à penser que la méningococcémie chronique est principalement une forme du sujet adulte (un seul enfant pour les 26 cas rapportés). Cette tendance se confirme par l'étude des cas rapportés de la littérature (Tableau 2) où la majorité sont des adultes alors que les enfants en bas âge représentent en France une part non négligeable des infections invasives à méningocoque [1] [10]. Ce point peut avoir plusieurs explications. La principale semble être la plus grande attention portée aux syndromes septiques chez les enfants ainsi que la plus grande propension des médecins à débiter précocement des antibiotiques.

Une autre publication scandinave de Nielsen [11] rapportait 15 cas avec comme objectif de décrire cette entité clinique et d'identifier des facteurs d'immunodépression prédisposant. Cinq patients sont immunodéprimés dans notre travail. Il s'agit d'un patient VIH au stade SIDA, un patient présentant un myélome en cours de traitement, une patiente greffée du rein et deux patients ayant reçu de manière prolongée de fortes doses de corticoïdes. Pour ces cas, il est difficile d'exclure un rôle de cette altération de leur immunité comme facteur favorisant cette forme d'infection. Malgré cela, plusieurs points ne vont pas dans le sens d'un rôle majeur de l'immunodépression. Premièrement le caractère minoritaire des patients immunodéprimés dans notre recueil et dans la littérature nous fait privilégier d'autres mécanismes liés à l'hôte ou au pathogène (d'autant plus qu'il existe probablement un biais de non publication des cas immunocompétents). Deuxièmement, il existe une hétérogénéité dans les mécanismes d'immunodépression des cas de notre recueil et de la littérature. Troisièmement, on pourrait penser instinctivement qu'un patient immunodéprimé a plus de chance de présenter une forme grave d'infection.

		Notre travail	Littérature
Nombres de cas		26	252
Age (années)	Moyenne	29,5	26
	Médiane	24,5	21
	Interquartile 25%	19	15
	Interquartile 75%	46	34
Sexe	Femme	9 (35%)	73 (29%)
	Homme	17 (65%)	179 (71%)
	Ratio	0,53	0,41
Immunodépression	Immunodéprimés	5 (19%)	18 (7%)
	Immunocompétents	21 (81%)	234 (93%)
Symptômes	Fièvre	26 (100%)	251 (100%)
	Frissons	15 (58%)	25 (10%)
	Cutanés	15 (58%)	223 (88%)
	Articulaire	14 (54%)	173 (69%)
	Neurologiques	4 (15%)	2 (1%)
	Ophtalmologiques	3 (12%)	6 (2%)
	Pneumologiques	2 (8%)	1 (0,5%)
	Cardiologiques	0 (0%)	3 (1%)
Durée des symptômes (jours)	Moyenne	32	33,6
	Médiane	28	25
	Interquartile 25%	11	19
	Interquartile 75%	49	39
Evolution	Méningite	0 (0%)	34 (13%)
	Séquelles	1 (4%)	2 (1%)
	Décès	1 (4%)	17 (7%)

Tableau 2 : Comparaison de la présentation clinique des cas de notre travail aux cas décrits dans la littérature (Références : [5] à [15] puis [18] à [56])

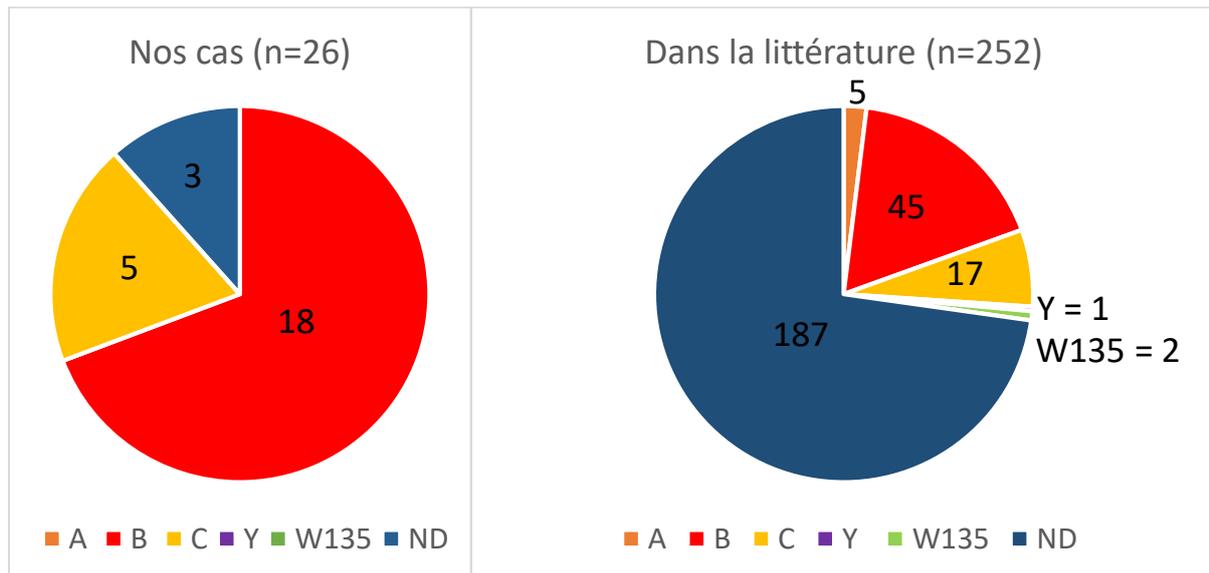
Concernant la présentation clinique des patients, elle ne comporte aucune spécificité devant faire évoquer ce diagnostic en priorité. En effet, la plupart des signes cliniques rencontrés sont des symptômes non spécifiques en infectiologie. Par contre l'association de ces symptômes (cutanés, articulaires, ophtalmologiques...) et de la fièvre, leur persistance ou leur évolution cyclique doivent conduire à répéter les hémocultures et ainsi permettre de diagnostiquer cette forme rare (figure 8). En comparant la fréquence des manifestations cliniques observées chez nos cas à la littérature, on remarque plusieurs différences notamment concernant la fréquence des frissons, manifestations articulaires, cutanées et neurologiques. Cette différence pourrait provenir de notre méthode rétrospective de recueil (à partir des données bactériologiques et non directement à partir du cas) et d'un probable biais de publications de ces cas. Il semble tout de même important de retenir le caractère polymorphe de cette forme clinique.

Concernant l'évolution des patients, un décès est à déplorer parmi les cas que nous rapportons. Il s'agit d'une femme immunodéprimée décédée des suites d'un choc septique plusieurs semaines après le début des manifestations infectieuses. Il faut donc garder à l'esprit qu'en l'absence de diagnostic et de traitement adapté, l'évolution naturelle de cette forme clinique se fait vers une poussée aiguë mortelle [4] [5] [7] [8]. En comparant l'évolution de nos patients à celle des cas publiés dans la littérature, on constate tout de même une moindre létalité qui pourrait être expliquée par l'ancienneté des publications de la littérature et le développement au cours des dernières décennies de moyens diagnostiques et thérapeutiques très efficaces.

Concernant l'antibiothérapie, aucun échec n'a été constaté. Les souches de méningocoque en cause étaient le plus souvent très sensibles aux antibiotiques. Une antibiothérapie prolongée ou une bi-antibiothérapie ne semblaient pouvoir être justifiées que par une localisation inhabituelle (ostéoarticulaire, oculaire ...). En dehors de ces cas, une antibiothérapie courte (7 jours) à dose non méningée semblait suffire, en privilégiant initialement une céphalosporine. Puis un relai par amoxicilline pour la fin du traitement pouvait être envisagé lorsque l'antibiogramme le permettait.

Pour les données biologiques, aucune spécificité n'a été retrouvée. Seul la mise en évidence d'une bactériémie à méningocoque est indispensable au diagnostic. La question de l'élargissement du diagnostic aux formes avec PCR sur la peau, dans le sang et/ou dans les organes semble devoir se poser à l'avenir. En effet ces épisodes de bactériémies sont fugaces rendant parfois difficile la documentation d'une bactériémie et les techniques de PCR sont de plus en plus sensibles. La bactériologie standard n'est pourtant pas encore révolue dans cette forme d'infection car les données de l'antibiogramme et le calcul des CMI restent des éléments importants de la prise en charge.

Seuls les sérogroupes B et C sont représentés pouvant soulever la question d'un effet du sérotype sur la forme de l'infection. Cependant, dans notre travail les effectifs sont faibles et la fréquence des différents sérogroupes est cohérente avec l'épidémiologie française. De plus la comparaison de nos données avec la littérature confirme que les sérogroupes B et C sont dominants mais aussi que des méningococcémies à d'autres sérogroupes existent. Il semble donc que le sérotype en cause dans cette forme d'infection dépend avant tout de la forme circulante dans la population au moment de l'infection.



Sérogroupe	Nos cas	Dans la littérature
A	0	5
B	18	45
C	5	17
Y	0	1
W135	0	2
ND	3	187
Totaux	26	252

Figure 8 : Comparaison des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* responsables de méningococcémies chroniques dans notre travail en comparaison à la littérature

(Références : [5] à [15] puis [18] à [56])

Notre travail comporte plusieurs limites. Il existe plusieurs biais de sélection. Premièrement, certains établissements contactés dans le grand ouest n'ont pas pu participer à ce travail. Deuxièmement, la période d'inclusion s'étendait de 1994 à 2016 mais elle n'a été en moyenne que de 12,8 années dans les établissements visités (médiane 12 ans, minimum 1 an, maximum 22 ans). Ce dernier point s'explique par la capacité variable des établissements à identifier rétrospectivement les cas de bactériémie à méningocoque puis à ressortir des dossiers ayant parfois plus de quinze ans. Il existe aussi un biais de recueil. En effet, le caractère rétrospectif de notre travail altère potentiellement la qualité du recueil des données cliniques et biologiques. Ces deux points pourraient limiter la validité de nos résultats.

Conclusion :

La méningococcémie chronique est une forme d'infection à *Neisseria meningitidis* qui se distingue des formes « classiques » par sa rareté, sa faible gravité, sa présentation et par le caractère cyclique de son évolution.

Par ce travail, nous apportons une description clinico-biologique détaillée de 26 cas traités dans les hôpitaux du grand ouest. Aucune particularité clinique ou biologique n'est soulevée par ce travail mais il confirme l'évolution favorable de cette forme après antibiothérapie adaptée et son évolution potentiellement mortelle en son absence.

Le diagnostic de cette forme repose sur la documentation de la bactériémie raison pour laquelle toute manifestation clinique fébrile, chronique ou d'évolution cyclique, justifie la réalisation d'hémocultures pour ne pas méconnaître cette forme rare d'infection à méningocoque.

Imprimé n° 4



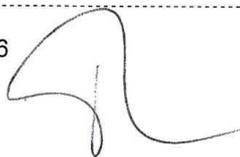
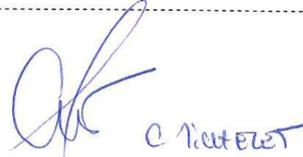
Scolarité médecine 3^{ème} cycle
2 avenue Professeur Léon Bernard
35043 RENNES Cedex

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : LEFEVRE Benjamin

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

Titre :
Méningococcémies chroniques
-
Etude observationnelle rétrospective multicentrique de 1994 à 2016

Rennes, le 16/11/2016  Le Directeur de thèse	Rennes, le 16/11/2016  Le Président de jury
--	--

Professeur Pierre TATTEVIN
Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU PONTCHAILLOU - 35033 RENNES
Tél. : 02 99 28 95 64 - Fax : 02 99 28 94 64
E-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr
N° RPPS : 10002669595

Vu et permis d'imprimer

Professeur Christian MICHELET
Service des Maladies Infectieuses
CHU Pontchaillou - 35033 RENNES
Tél. 02 99 28 37 98 - Fax 02 99 28 94 64
E-mail : christian.michelet@chu-rennes.fr
N° RPPS 1000 399 1485

Rennes, le	25 NOV. 2016
	Le Président de l'Université de Rennes 1
	 D. ALIS

Maj : 23-janv.-14

Bibliographie :

- [1] INVS, Institut National de Veille Sanitaire. "Infections Invasives à Méningocoques," 2016.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Infections-invasives-a-meningocoques>.
- [2] WHO, World Health Organization. "Meningococcal Meningitis," 2016.
http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/meningitis/en/.
- [3] Rosenstein, Nancy E., Bradley A. Perkins, David S. Stephens, Tanja Popovic, and James M. Hughes. "Meningococcal Disease." *New England Journal of Medicine* 344, no. 18 (May 3, 2001) : 1378–88. doi:10.1056/NEJM200105033441807.
- [4] Stephens, David S, Brian Greenwood, and Petter Brandtzaeg. "Epidemic Meningitis, Meningococcaemia, and Neisseria Meningitidis." *The Lancet* 369, no. 9580 (June 2007) : 2196–2210. doi:10.1016/S0140-6736(07)61016-2.
- [5] Benoit, F. L. "CHRONIC MENINGOCOCCEMIA. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE." *The American Journal of Medicine* 35 (July 1963) : 103–12.
- [6] Salomon, H. "Ueber meningokokkenseptikaemie." *Berl. Klin. Wocheschr.* 39 (1902) : 1045.
- [7] Kernéis, Solen, Emmanuel Mahé, Beate Heym, Valérie Sivadon-Tardy, Françoise Bourgeois, and Thomas Hanslik. "Chronic Meningococemia in a 16-Year-Old Boy : A Case Report." *Cases Journal* 2, no. 1 (2009) : 7103. doi:10.4076/1757-1626-2-7103.
- [8] Boysson, H. de, S. Deshayes, A. Salmon-Rousseau, A. Dubois, and L. Geffray. "Méningococcémie chronique." *Médecine et Maladies Infectieuses* 45, no. 1–2 (January 2015) : 54–55. doi:10.1016/j.medmal.2014.11.002.
- [9] Prins, J. M., F. N. Lauw, B. H. Derkx, P. Speelman, E. J. Kuijper, J. Dankert, and S. J. van Deventer. "Endotoxin Release and Cytokine Production in Acute and Chronic Meningococcaemia." *Clinical and Experimental Immunology* 114, no. 2 (November 1998) : 215–19.

- [10] Farron, F., J. J. Cheseaux, and B. Pelet. "[Chronic meningococemia and IgA deficiency in an adolescent]." *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie* 3, no. 2 (February 1996) : 149–51.
- [11] Nielsen, H. E., C. Koch, B. Mansa, P. Magnussen, and O. J. Bergmann. "Complement and Immunoglobulin Studies in 15 Cases of Chronic Meningococemia: Properdin Deficiency and Hypoimmunoglobulinemia." *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 22, no. 1 (1990) : 31–36.
- [12] Fasano, M. B., K. Sullivan, L. Ibsen, and J. A. Winkelstein. "Chronic Meningococemia in a Child with a Deficiency of the Sixth Component of Complement." *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 4, no. 4 (November 1993) : 214–16.
- [13] Brouwer, Matthijs C., Lodewijk Spanjaard, Jan M. Prins, Peter van der Ley, Diederik van de Beek, and Arie van der Ende. "Association of Chronic Meningococemia with Infection by Meningococci with Underacylated Lipopolysaccharide." *Journal of Infection* 62, no. 6 (June 2011) : 479–83. doi: 10.1016/j.jinf.2011.03.010.
- [14] Dupin, N., H. Lecuyer, A. Carlotti, C. Poyart, M. Coureuil, J. Chanal, A. Schmitt, et al. "Chronic Meningococemia Cutaneous Lesions Involve Meningococcal Perivascular Invasion Through the Remodeling of Endothelial Barriers." *Clinical Infectious Diseases* 54, no. 8 (April 15, 2012) : 1162–65. doi:10.1093/cid/cis120.
- [15] Wenzel, Michael, Lena Jakob, Andreas Wieser, Jürgen Schaub, Konstantinos Dimitriadis, Sören Schubert, and Hans-Walter Pfister. "Corticosteroid-Induced Meningococcal Meningitis in a Patient With Chronic Meningococemia." *JAMA Dermatology* 150, no. 7 (July 1, 2014) : 752. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9350.
- [16] Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). "Practice Guidelines for Acute Bacterial Meningitis (except Newborn and Nosocomial Meningitis)." *Medecine Et Maladies Infectieuses* 39, no. 6 (June 2009) : 356–67.

- [17] EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. "Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters," 2013.
http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
- [18] Dock, W. "Intermittent Fever of Seven Months Duration Due to Meningococemia (with an Analysis of Sixty Eight Reported Cases of Meningococemia)." *JAMA* 83 (1924) : 31–33.
- [19] Ognibene, A. J., and W. R. Dito. "CHRONIC MENINGOCOCCEMIA. FURTHER COMMENTS ON THE PATHOGENESIS OF ASSOCIATED SKIN LESIONS." *Archives of Internal Medicine* 114 (July 1964) : 29–32.
- [20] Bloom, D. S. "CHRONIC MENINGOCOCCEMIA ; EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT." *California Medicine* 103 (August 1965) : 87–90.
- [21] Frank, S. T., and R. M. Gomez. "Chronic Meningococemia." *Military Medicine* 133, no. 11 (November 1968) : 918–20.
- [22] Fass, R. J., and S. Saslaw. "Chronic Meningococemia. Possible Pathogenic Role of IgM Deficiency." *Archives of Internal Medicine* 130, no. 6 (December 1972) : 943–46.
- [23] Leibel, R. L., J. J. Fangman, and M. C. Ostrovsky. "Chronic Meningococemia in Childhood. Case Report and Review of the Literature." *American Journal of Diseases of Children (1960)* 127, no. 1 (January 1974) : 94–98.
- [24] Dennis, J., L. D. Edwards, T. N. Fisher, and L. Makeever. "Endocarditis on a Björk-Shiley Mitral Prosthesis due to Neisseria Meningitidis." *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 11, no. 3 (1977) : 205–9
- [25] Clough, J. D., M. L. Clough, A. Weinstein, L. H. Calabrese, L. R. Mansfield, P. Gulick, T. Gavan, and W. E. Braun. "Familial Late Complement Component (C6, C7) Deficiency with Chronic Meningococemia." *Archives of Internal Medicine* 140, no. 7 (July 1980) : 929–33.

- [26] Haburchak, D. R. "Sporadic Military Meningococcal Disease : A Diversity of Presentations." *Southern Medical Journal* 74, no. 2 (February 1981) : 153–56.
- [27] Adams, E. M., S. Hustead, P. Rubin, R. Wagner, A. Gewurz, and F. M. Graziano. "Absence of the Seventh Component of Complement in a Patient with Chronic Meningococemia Presenting as Vasculitis." *Annals of Internal Medicine* 99, no. 1 (July 1983) : 35–38.
- [28] Leung, A., K. Donaldson, and K. R. Wagner. "Case of Chronic Meningococemia in British Columbia." *Canadian Medical Association Journal* 132, no. 7 (April 1, 1985) : 821.
- [29] Spanjaard, L., P. Bol, and H. C. Zanen. "[Chronic meningococcal septicemia, a forgotten disease]." *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 129, no. 8 (February 23, 1985) : 352–55.
- [30] Chennebault, J.M., Ph. Bourrier, P. Harry, F. Parvery, and J. Achard. "Meningococcémie chronique." *Médecine et Maladies Infectieuses* 16, no. 6 (June 1986) : 441–42.
- [31] Tusso, P. J., and M. J. Ahern. "Chronic Meningococemia." *Connecticut Medicine* 51, no. 11 (November 1987) : 698–702.
- [32] Morier, P. "Chronic Meningococemia." *Dermatologica* 181, no. 3 (1990) : 240–41.
- [33] Jennens, I. D., M. O'Reilley, and A. P. Yung. "Chronic Meningococcal Disease." *The Medical Journal of Australia* 153, no. 9 (November 5, 1990) : 556–59.
- [34] Gregory, B., V. Tron, and V. C. Ho. "Cyclic Fever and Rash in a 66-Year-Old Woman. Chronic Meningococemia." *Archives of Dermatology* 128, no. 12 (December 1992) : 1645, 1648.
- [35] Pena, J., M. J. Méndez-Bustelo, and E. del-Río. "Chronic Meningococemia in an Immunocompetent Girl." *International Journal of Dermatology* 33, no. 7 (July 1994) : 501–2.

- [36] Suriñach, J. M., J. Alegre, V. García Patos, A. Planes, and T. Fernández de Sevilla. "[Chronic meningococemia caused by Neisseria meningitidis of serogroup C]." *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clinica* 13, no. 7 (September 1995) : 439–40.
- [37] Coul, M. E. op de, and G. Kardos. "[An unusual cause of fever: chronic meningococemia]." *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 140, no. 14 (April 6, 1996) : 785–87.
- [38] Ploysangam, Tanusin, and Anita P. Sheth. "Chronic Meningococemia in Childhood: Case Report and Review of the Literature." *Pediatric Dermatology* 13, no. 6 (November 1996) : 483–87.
doi:10.1111/j.1525-1470.1996.tb00729.x.
- [39] Sopeña, B., F. Touza, M. Freire, and C. Martínez-Vázquez. "[Chronic meningococemia: a rare cause of migratory arthritis]." *Anales De Medicina Interna (Madrid, Spain : 1984)* 13, no. 4 (April 1996) : 206–7.
- [40] Kruijtzter, C. M., A. G. Buiting, and S. J. Graafsma. "Chronic Meningococcaemia: A Case Report." *The Netherlands Journal of Medicine* 50, no. 3 (March 1997) : 102–4.
- [41] Grouteau, E., S. Chaminade, C. Karsenty, Y. Chaix, M. F. Prère, and J. P. Carrière. "[Chronic meningococemia: 3 cases in the immunocompetent child]." *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie* 5, no. 11 (November 1998) : 1232–35.
- [42] Person, D. A., and M. D. Moore. "Chronic Meningococemia Mimicking Acute Rheumatic Fever." *Hawaii Medical Journal* 57, no. 8 (August 1998) : 583–84.
- [43] Grob, H., R. Frei, A. Tyndall, and P. H. Itin. "[Chronic meningococemia--a rare, but characteristic disease picture]." *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 128, no. 50 (December 12, 1998): 1988–93.
- [44] Germann, D., K. Baumann, and R. Rüd. "[Wxanthema and acute polyarthritis in a young patient]." *Praxis* 89, no. 47 (November 23, 2000) : 1959–62.

- [45] Totan, M. "An Uncommon Presentation: Chronic Meningococcaemia Associated with Cholestatic Hepatitis in a Turkish Child." *Journal of Tropical Pediatrics* 50, no. 6 (December 1, 2004) : 372–74. doi:10.1093/tropej/50.6.372.
- [46] Carré, D., A. Domp martin, K. Sannier, L. Verneuil, P. Bravard, and D. Leroy. "[Chronic meningococemia]." *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 132, no. 4 (April 2005) : 355–58.
- [47] Harwood, C. A., J. C. Stevens, D. Orton, R. C. Bull, D. Paige, M. P. A. Lessing, P. S. Mortimer, R. A. Marsden, and R. Cerio. "Chronic Meningococcaemia: A Forgotten Meningococcal Disease." *The British Journal of Dermatology* 153, no. 3 (September 2005) : 669–71. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06771.x.
- [48] Speranza, Giovanna, and Sepehr Javaheri. "Flu-like Illness—and a Rash." *The Lancet* 372, no. 9639 (August 2008) : 688. doi:10.1016/S0140-6736(08)61281-7.
- [49] Martínez, Jorge V., Sergio C. Verbanaz, Rosana Jordán, Natalia Enríquez, and Ernesto D. Efrón. "[Chronic meningococemia]." *Medicina* 68, no. 4 (2008) : 298–300.
- [50] Parmentier, Laurent, Christian Garzoni, Christophe Antille, Laurent Kaiser, Béatrice Ninet, and Luca Borradori. "Value of a Novel Neisseria Meningitidis–Specific Polymerase Chain Reaction Assay in Skin Biopsy Specimens as a Diagnostic Tool in Chronic Meningococemia." *Archives of Dermatology* 144, no. 6 (June 1, 2008). doi:10.1001/archderm.144.6.770.
- [52] Theulin, Arnaud, Murielle Rondeau-Lutz, Cornelia Kuhnert, Julien Boileau, and Jean-Christophe Weber. "Chronic Meningococcaemia and Immunoglobulin A Deficiency." *Journal of Medical Microbiology* 59, no. Pt 11 (November 2010) : 1375–78. doi:10.1099/jmm.0.021980-0.

- [53] Roux, M., S. Sire, V. Lalande, A. Le Coustumier, K.-P. Tiev, C. Tolédano, L. Josselin-Mahr, M. Gain, J. Cabane, and A. Kettaneh. “[Recurrent fever and skin eruption revealing chronic meningococemia].” *La Revue De Medecine Interne* 31, no. 6 (June 2010) : 445–48. doi:10.1016/j.revmed.2009.11.010.
- [54] Bonville, Cynthia A., Manika Suryadevara, Olamide Ajagbe, and Joseph B. Domachowske. “Chronic Meningococemia Presenting as a Recurrent Painful Rash without Fever in a Teenage Girl.” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 34, no. 6 (June 2015) : 670–72. doi:10.1097/INF.0000000000000700.
- [55] Thimmesch, M., E. Bodart, P. Gavage, J.-P. Misson, and J. Frère. “[Two case reports of meningococemia. Review of the literature on chronic meningococemia].” *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie* 23, no. 6 (June 2016) : 595–98. doi:10.1016/j.arcped.2016.03.011.
- [56] Miguel-Gomez, Laura, Lorea Bagazgoitia, Angela Hermosa-Gelbard, Natalia Sanchez-Neila, Aida Lopez-de Pedro, and Kary Quiñones-Coneo. “Chronic Meningococemia in an Immunocompetent Child.” *Journal of Paediatrics and Child Health* 52, no. 8 (August 2016) : 853–54. doi:10.1111/jpc.13164.

