



17^e CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

Texte long

Mercredi 19 novembre 2008

ASIEM – 6 rue Albert de Lapparent - 75007 Paris

**Organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
avec la participation du collège, de l'association et des sociétés savantes suivants :**

CMIT (Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales)

APNET (Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique)

SFM (Société Française de Microbiologie)

SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence)

SFN (Société Française de Neurologie)

SFORL (Société Française d'ORL)

SFP (Société Française de Pédiatrie)

SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne)

SRLF (Société de Réanimation de Langue Française)

Correspondance

François Raffi : francois.raffi@chu-nantes.fr

et Xavier Duval : xavier.duval@bch.aphp.fr

SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF)

Président : Jean-Paul Stahl

Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble – BP 217, 38043 Grenoble Cedex

Tél : 04 76 76 52 91 - Fax : 04 76 76 55 69

BUREAU DES CONSENSUS ET DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

Benoît Guery (coordonnateur), France Roblot, Rémy Gauzit, Emmanuelle Varon, Bruno Lina, Jean-Pierre Bru, Lionel Piroth, Christophe Strady, Jean-Luc Schmit

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

COMITE D'ORGANISATION

Président : Xavier DUVAL

Hôpital Bichat - Claude Bernard - Centre d'Investigation Clinique - Service des maladies infectieuses et tropicales
46 rue Henri Huchard - 75018 Paris

Tél. : 01 40 25 71 48 - Fax : 01 40 25 67 76 - Email : xavier.duval@bch.aphp.fr

MEMBRES DU COMITE D'ORGANISATION

Edouard BINGEN	Hôpital Robert Debré, Paris	Microbiologie
Thomas de BROUCKER	Centre Hospitalier Général, Saint-Denis	Neurologie
Jean-Pierre BRU	Centre Hospitalier, Annecy	Maladies infectieuses
Jean-Marie DECAZES	Pully – Suisse	Maladies infectieuses et tropicales
Daniel FLORET	Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon	Urgence et réanimation pédiatrique
Agnès LEFORT	Hôpital Beaujon, Clichy	Médecine interne
Philippe LESTAVEL	Polyclinique de Hénin Beaumont	Urgences
Jean-Jacques PESSEY	Hôpital Larrey, Toulouse	ORL et chirurgie cervico-faciale
France ROBLLOT	CHU La Milétrie, Poitiers	Maladies infectieuses et tropicales
Michel WOLFF	Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses

JURY

Président : François RAFFI

CHRU de Nantes - Hôtel Dieu - Service des maladies infectieuses et tropicales
Place Alexis Ricordeau – 44093 Nantes cedex 1

Tél. : 02 40 08 33 72 - Fax : 02 40 08 33 35 - Email : francois.raffi@chu-nantes.fr

MEMBRES DU JURY

Emmanuelle CAMBAU	Hôpital Henri Mondor, Créteil	Bactériologie - virologie - hygiène
Michel GARRÉ	CHU La Cavale Blanche, Brest	Médecine interne et maladies infectieuses
Joël GAUDELUS	Hôpital Jean Verdier, Bondy	Pédiatrie
Benoît GUERY	Hôpital Calmette - CHRU de Lille	Maladies infectieuses
Marcel GUILLOT	CHR Bisson, Lisieux	Pédiatrie
Vincent LE MOING	Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier	Maladies infectieuses et tropicales
Laurent MARTINEZ-ALMOYNA	Hôpital Pierre Delafontaine, Saint-Denis	Neurologie
Florence MOULIN	Groupe Hospitalier Cochin - St Vincent de Paul, Paris	Urgences pédiatriques
Josette RAYMOND	Groupe Hospitalier Cochin - St Vincent de Paul, Paris	Bactériologie
Pierre TABOULET	Hôpital Saint-Louis, Paris	Urgences médico-chirurgicales
Marc TARDIEU	Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre	Neuropédiatrie
Pierre TATTEVIN	Hôpital Pontchaillou, Rennes	Maladies infectieuses et tropicales
Pierre VEYSSIER	CH de Compiègne	Médecine interne

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

EXPERTS

Daniel BÉQUET	ISSM, Armées	Neurologie
Pascal CHAVANET	Hôpital du Bocage, Dijon	Maladies infectieuses et tropicales
Jean-Marie DECAZES	Hôpital Saint-Louis, Paris	Maladies infectieuses et tropicales
Vincent DES PORTES	Hôpital Femme Mère Enfant, Bron	Neuropédiatrie
Massimo DI MAIO	CHU La Milétrie, Poitiers	Pédiatrie
Daniel FLORET	Hôpital Femme Mère Enfant, Bron	Urgence et réanimation pédiatriques
Emmanuel GRIMPREL	Hôpital Armand-Trousseau, Paris	Urgences pédiatriques
Bruno HOEN	CHU - Hôpital Saint-Jacques, Besançon	Maladies infectieuses et tropicales
Jean-Michel KLOSSEK	CHU de Poitiers - Hôpital Jean Bernard, Poitiers	ORL
Corinne LEVY	ACTIV, Saint Maur des Fossés	Médecine générale
Frédéric LUCHT	CHU St-Etienne - Hôpital Bellevue, Saint-Etienne	Maladies infectieuses et tropicales
Jean-Christophe MERCIER	Hôpital Robert Debré, Paris	Urgences pédiatriques
Christian MICHELET	Hôpital Pontchaillou, Rennes	Maladies infectieuses et réanimation médicale
Jean SARLANGUE	CH Pellegrin - Hôpital des Enfants, Bordeaux	Néonatalogie
Jean-Paul STAHL	CHU de Grenoble	Maladies infectieuses et tropicales
Paul TULKENS	Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelles, Belgique	Pharmacologie cellulaire et moléculaire
Françoise Van BAMBEKE	Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelles, Belgique	Pharmacologie
Diederik Van de BEEK	Academic Medical Center, Amsterdam - The Netherlands	Neurologie
Emmanuelle VARON	Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris	Microbiologie
Hoang VU-THIEN	Hôpital Armand-Trousseau, Paris	Bactériologie - virologie
Michel WOLFF	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses

MEMBRES DU GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

Séverine ANSART	CHU de la Cavale Blanche, Brest	Maladies infectieuses et tropicales
Etienne CARBONNELLE	Hôpital Necker, Paris	Bactériologie
François DUBOS	CHRU de Lille - Hôpital R. Salengro, Lille	Réanimation et urgences pédiatriques
Emmanuel FORESTIER	Hôpital Civil, Strasbourg	Maladies infectieuses et tropicales et VIH
Hervé HAAS	CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Nice	Urgences pédiatriques
Bruno MOURVILLIER	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Réanimation médicale et infectieuse

La SPILF tient à remercier les laboratoires suivants qui apportent leur soutien financier aux activités de recommandations professionnelles (conférence de consensus, recommandations pour la pratique clinique, consensus formalisé) qu'elle conduit : Abbott, Bayer Pharma, Bristol Myers-Squibb, Chiron France, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth Pharmaceuticals France.

SECRETARIAT

Vivactis Plus • 17 rue Jean Daudin 75015 Paris

Tél : 01 43 37 40 15 • Fax : 01 43 37 65 03 • Email : vivactis@vivactisplus.com

QUESTIONS

Question 1

Quelle est la prise en charge diagnostique initiale d'un patient suspect de méningite bactérienne ?

- 1.1. Quelles sont les situations conduisant à évoquer un diagnostic de méningite ?
- 1.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne ?
- 1.3. Quels sont les patients qui devraient avoir un scanner avant la ponction lombaire ?

Question 2

Quelle est l'antibiothérapie initiale d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

- 2.1. Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ? Quels sont les patients qui doivent avoir une antibiothérapie avant la ponction lombaire ?
- 2.2. Quelle antibiothérapie utiliser chez un patient présentant une méningite présumée bactérienne (examen direct positif et examen direct négatif) ?

Question 3

Quelle est la prise en charge initiale thérapeutique d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne (en dehors de l'antibiothérapie) ?

- 3.1. Quelles sont la place et les modalités de la corticothérapie ?
- 3.2. Quelles sont les autres mesures d'urgence à instaurer et le lieu de la prise en charge ?

Question 4

Quelles sont les modalités de la prise en charge ultérieure ?

- 4.1. Quelles sont les modalités et la durée de l'antibiothérapie après la phase initiale ?
- 4.2. Quels sont les intérêts et les indications du contrôle du LCR ?
- 4.3. Quelles sont les indications d'une imagerie ?
- 4.4. Quelle est la prise en charge de la porte d'entrée ?
- 4.5. Quel suivi pour quels patients ?

INTRODUCTION

Les méningites bactériennes aiguës communautaires sont définies par l'existence d'un syndrome infectieux avec, à l'examen du liquide céphalorachidien, mise en évidence d'une bactérie ou d'anomalies fortement évocatrices de cette étiologie. Que la méningite bactérienne aiguë soit prouvée, ou simplement suspectée, la démarche clinique de prise en charge diagnostique et thérapeutique est une urgence absolue.

L'objectif de cette conférence de consensus est d'actualiser les recommandations de 1996. Sont exclus du champ de cette conférence les méningites du nouveau-né (enfant de moins de 1 mois), les méningites tuberculeuses et le *purpura fulminans*, ainsi que les aspects préventifs qu'il s'agisse de la prévention vaccinale ou de l'antibioprophylaxie de l'entourage d'un cas de méningite.

Concernant le *purpura fulminans*, le jury rappelle la conduite immédiate préconisée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France en date du 22 septembre 2006 et reprise dans le Circulaire N° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 : « En dehors du milieu hospitalier, tout malade présentant des signes infectieux avec à l'examen clinique, pratiqué chez un sujet totalement dénudé, la présence d'un *purpura* ne s'effaçant pas à la vitropression et comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres, doit immédiatement recevoir une première dose d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques, administrée si possible par voie intraveineuse, sinon par voie intramusculaire, et quel que soit son état hémodynamique. Le malade doit être transféré d'urgence à l'hôpital en privilégiant les établissements dotés d'un service de réanimation adapté à l'âge du malade. L'intervention d'une équipe médicalisée expérimentée (SMUR) est justifiée sous réserve que son délai d'intervention soit inférieur à 20 minutes. Dans les autres cas, le transport sera effectué par le moyen le plus rapide, le médecin ayant au préalable alerté les urgences de l'hôpital de l'arrivée d'un cas suspect de *purpura fulminans*, afin que son accueil puisse être préparé ».

L'incidence des méningites bactériennes aiguës communautaires était en 2006, d'après l'Institut National de Veille Sanitaire de 2,23/100 000 habitants tous âges et toutes bactéries confondus. Chez l'enfant, les incidences étaient, en 2002, beaucoup plus élevées que chez l'adulte : 44/100 000 chez les enfants de moins de 1 an, et 6,9/100 000 chez les enfants de 1 à 4 ans. L'épidémiologie bactérienne est fonction

de l'âge. Chez le nourrisson de 1 à 3 mois, quatre bactéries sont impliquées : le streptocoque du groupe B, le méningocoque, le pneumocoque et plus rarement *Escherichia coli*. Chez l'enfant entre 3 et 12 mois, le pneumocoque représente la moitié des cas, suivi de près par le méningocoque. Chez l'enfant au-delà de 1 an et jusqu'à l'âge de 24 ans, le méningocoque et le pneumocoque représentent environ 95 % des cas, la prépondérance du méningocoque augmentant avec l'âge. Chez l'adulte, au-delà de 24 ans, les bactéries impliquées sont par ordre de fréquence, le pneumocoque (50 % des cas chez l'adulte jeune, 70 % des cas au-delà de 40 ans), le méningocoque et plus rarement *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* et le streptocoque du groupe B (5 à 10 % des cas environ pour chacune de ces trois bactéries).

La mortalité à la phase aiguë (globalement 20 % chez l'adulte, 10 % chez l'enfant) et les séquelles (30 % environ) des méningites bactériennes aiguës communautaires en France restent élevées, particulièrement pour les méningites à pneumocoque et les infections invasives à méningocoque avec bactériémie. La létalité et les séquelles sont plus élevées chez l'adulte.

Le jury considère que l'amélioration du pronostic des méningites bactériennes aiguës communautaires ne peut se faire que par une reconnaissance précoce et une prise en charge optimale de l'urgence, avec la mise en route du traitement antibiotique, précédée le cas échéant d'une corticothérapie, dans le délai le plus court possible. Ceci nécessite, en amont des structures hospitalières, une détection plus rapide des suspicions de méningite, avec transfert immédiat du patient aux urgences pour discuter une ponction lombaire et une antibiothérapie en urgence, accompagnée des autres mesures thérapeutiques justifiées par l'état de gravité du patient. L'urgence absolue de mise en route de l'antibiothérapie dès lors que le diagnostic de méningite bactérienne est posé (ou fortement suspecté) ne doit pas souffrir d'un quelconque retard lié à la restitution de l'état hémodynamique du patient ou à une situation clinique contre-indiquant la ponction lombaire en urgence.

Grâce aux données scientifiques nouvelles, la place et les indications de la corticothérapie, instaurée avant ou au plus tard avec la première dose d'antibiotiques, peuvent aujourd'hui être précisées.

Des nouveaux outils diagnostiques méritent d'être utilisés dans les situations où les examens microbiologiques classiques immédiats sont non contributifs. Plusieurs

règles de décision utilisant des paramètres soit uniquement biologiques, soit clinico-biologiques ont été validées pour distinguer les méningites bactériennes des autres méningites aiguës, afin de diminuer les nombreuses hospitalisations et antibiothérapies inutiles des patients sans méningite bactérienne.

En dehors des rares cas de listériose neuro-méningée, quasi exclusivement rencontrés chez l'adulte au-delà de 50 ans, l'antibiothérapie des méningites bactériennes aiguës communautaires repose sur le céfotaxime ou la ceftriaxone. L'utilisation des doses optimales est une condition indispensable à l'obtention du succès microbiologique.

Aucune donnée ne remet en cause aujourd'hui ce choix thérapeutique.

L'intérêt, le bénéfice et les indications d'une association d'antibiotiques dans le contexte d'un pneumocoque présumé ou suspecté restent l'objet de controverses.

Au décours de la méningite, le suivi des patients, tant les adultes que les enfants, doit être généralisé, mieux organisé, et donner lieu à un recueil d'information permettant d'apprécier les séquelles à moyen et long terme.

Depuis la conférence de consensus de 1996, le contexte épidémiologique s'est modifié avec d'une part la mise en place, en 2001, du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques et d'autre part, en 2002, l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent chez l'enfant. Les dernières données disponibles du Centre National de Référence des Pneumocoques confirment une diminution de la fréquence des souches de pneumocoque responsables de méningite et présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline.

Outre ces données sur l'évolution de l'épidémiologie de la résistance, l'augmentation de l'incidence des sérotypes de pneumocoque non inclus dans le vaccin heptavalent soulève la question de l'évolution ultérieure des sérotypes de pneumocoque responsables d'infection invasive, notamment méningée et de leur résistance aux antibiotiques, particulièrement aux céphalosporines de 3^e génération.

Ceci doit conduire à l'établissement d'une veille sanitaire, organisée autour des structures de surveillance épidémiologique des méningites bactériennes de l'enfant et de l'adulte (Centre National de Référence des Pneumocoques, Observatoire Régionaux des Pneumocoques, Réseau EPIBAC, GPIP/ACTIV) et des professionnels de santé.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

Il est également nécessaire de mettre en place un registre prospectif des cas de méningite à pneumocoque, en prenant en compte les facteurs favorisant, les aspects thérapeutiques et l'évolution clinique et microbiologique.

Toute modification de l'épidémiologie ou toute information clinique nouvelle, repérée par l'une ou l'autre des outils de surveillance, devront conduire à réviser certaines des recommandations de cette conférence de consensus.

Question 1 - Quelle est la prise en charge diagnostique initiale d'un patient suspect de méningite bactérienne ?

1.1. Quelles sont les situations conduisant à évoquer un diagnostic de méningite ?

Reconnaître précocement les situations qui conduisent à évoquer le diagnostic de méningite est essentiel pour diminuer le délai entre les premiers symptômes et le traitement d'une méningite bactérienne, condition indispensable pour améliorer le pronostic. La stratégie diagnostique doit privilégier en pré-hospitalier, la sémiologie la plus sensible et à l'hôpital, la sémiologie la plus spécifique.

Enfant :

La présentation clinique dépend beaucoup de l'âge de l'enfant. En général, plus l'enfant est jeune, plus les symptômes et signes cliniques sont pauvres et atypiques [1].

L'interrogatoire des parents recherche les signes précoces. Les signes digestifs sont fréquents et souvent trompeurs (vomissements, diarrhée). Un tiers des nourrissons a des troubles du comportement : changement de comportement récent, enfant craintif ou inconsolable, baisse de la vigilance, mauvaise prise du biberon. Des convulsions, focales ou généralisées, sont présentes chez 20 à 30 %, avec parfois un état de mal [2]. Chez un jeune nourrisson, la fièvre peut manquer [3].

A côté du *purpura fulminans*, il existe une sémiologie progressive des infections à méningocoque documentée par une étude britannique qui fournit la première description chronologique précise de l'évolution clinique des infections à méningocoques chez l'enfant avant admission à l'hôpital [4]. La fièvre était le premier symptôme à apparaître chez les enfants âgés de moins de 5 ans. A tous les âges, les premiers signes cliniques véritablement spécifiques étaient des signes de sepsis : coloration anormale, extrémités froides, douleurs musculaires des jambes. Ces signes d'alerte précoces nécessitent une attention parentale et médicale toute particulière pour demander en urgence une évaluation hospitalière afin que ces signes soient correctement interprétés. Les premiers signes cliniques évocateurs d'infection à méningocoque étaient souvent un rash cutané aspécifique, avant que n'apparaissent en quelques heures les pétéchies puis un large rash hémorragique

extensif vers la 12^e heure d'évolution. Le temps médian de survenue des signes classiques de méningite (raideur de la nuque, photophobie et bombement de la fontanelle) était de 12-15 h. Les signes tardifs (troubles de la conscience, convulsions) étaient observés à une médiane de 15 h chez les nourrissons âgés de moins de 1 an et d'environ 24 h chez les plus grands enfants.

Le jury recommande que des messages de sensibilisation aux signes précoces du sepsis chez l'enfant soient largement diffusés auprès des médecins et des familles.

Lors de l'examen médical, il faut reconnaître les signes les plus spécifiques d'une infection bactérienne grave. Une étude prospective récente [2], chez 3 066 enfants de moins de 3 mois fébriles et vus en cabinet de pédiatrie de ville aux USA, a identifié les éléments cliniques les plus spécifiques de sepsis grave en dégagant trois facteurs : la présentation générale de l'enfant (modification du teint, altération de l'état général), les modifications du comportement (troubles de la réactivité et de l'interactivité, perte du sourire) et la fièvre > 39,5 °C. Le jugement clinique du praticien est, dans cette étude, l'élément le plus déterminant. Devant l'un ou l'autre de ces signes chez un nourrisson de moins de 3 mois, le jury recommande l'évaluation et la surveillance en milieu hospitalier (Grade C). Chez les nourrissons de moins de 3 mois, une PL sera réalisée devant l'un des signes suivants :

- troubles du comportement (cri plaintif, enfant geignard, inconsolabilité, hyporéactivité, irritabilité, enfant douloureux, hyperesthésie cutanée) ;
- tachycardie à tension artérielle normale, temps de recoloration cutanée > 3 secondes, cyanose ;
- anomalies neurologiques (fontanelle bombée, hypotonie de la nuque, hypotonie globale) ; la recherche d'une raideur de nuque par les manœuvres de Kernig ou Brudzinski est le plus souvent prise en défaut ;
- convulsion ;
- purpura.

Chez le nourrisson de 3 mois à 2 ans, les symptômes cliniques classiques (vomissements, bombement de la fontanelle, raideur de la nuque, photophobie, troubles de la conscience) sont plus fréquents, moins dissociés, mais peuvent manquer. Une convulsion en contexte fébrile impose la ponction lombaire chez l'enfant de moins de 9 mois, et doit la faire discuter entre 9 et 12 mois. Plus l'enfant

est grand, plus les signes se rapprochent de ceux de l'adulte : fièvre, frissons, vomissements, photophobie, céphalées intenses. Certains signes sont associés à des étiologies plus spécifiques : le purpura, une atteinte articulaire sont en faveur du méningocoque ; une otorrhée ou une otite, un antécédent de traumatisme crânien évoquent une brèche méningée et une infection à pneumocoque. Le tableau clinique peut débuter occasionnellement par des convulsions récidivantes dans un contexte fébrile, des troubles de la conscience, un coma, un état de mal convulsif.

En résumé :

1. Chez le nourrisson de moins de 3 mois, la démarche diagnostique repose d'abord sur la recherche des signes cliniques témoignant d'une infection bactérienne grave : signes septiques, troubles du comportement, en contexte fébrile puis sur la discrimination des signes qui imposent la pratique d'une PL : troubles du comportement, troubles hémodynamiques, anomalies neurologiques, purpura.
2. Chez le nourrisson de 3 mois à 2 ans, les indications de la PL doivent rester larges. La PL est impérative devant des signes classiques (vomissements, bombement de la fontanelle, raideur ou hypotonie de la nuque, photophobie, troubles de la conscience). Une convulsion en contexte fébrile impose la PL chez l'enfant de moins de 9 mois, et doit la faire discuter entre 9 et 12 mois.

Adulte :

Dans une méta-analyse des publications sur les signes cliniques de méningites de 1966 à 1997, portant sur 733 patients (90 % de méningites bactériennes), la sensibilité de la triade « fièvre, raideur nucale et conscience altérée (ou céphalées) » était de 46 %. Toutefois, 95 % des patients avaient au moins 2 des symptômes de la triade, et 100 % des patients en avaient au moins un, permettant ainsi d'éliminer le diagnostic de méningite en l'absence de tous ces signes [5].

Une étude a montré la mauvaise sensibilité des signes de Kernig et Brudzinski et de la raideur de nuque [6]. Une étude japonaise a proposé un nouveau signe clinique, l'accentuation à la secousse (jolt accentuation) qui consiste à rechercher une aggravation des céphalées lors de rotations horizontales de la tête rapides (2 à 3 par seconde) [7]. La sensibilité de ce signe était de 97 %, la spécificité de 60 %, la valeur

prédictive positive de 81 % et la valeur prédictive négative de 92 %. Aucune autre étude n'est disponible pour évaluer ce signe.

La plus récente étude prospective chez l'adulte [8] concerne 696 épisodes de méningites bactériennes communautaires de l'adulte (51 % à pneumocoque et 37 % à méningocoque). La triade « fièvre, raideur de nuque et altération de la conscience » avait une sensibilité de 44 % ; cependant, 95 % des patients avaient au moins 2 des signes parmi les céphalées (87 %), la fièvre (77 %), la raideur de nuque (83 %) et une altération de la conscience (score de Glasgow < 14 chez 69 % dont coma chez 14 %). Des signes neurologiques focaux existaient dans 33 % des cas et des convulsions dans 5 % des cas. La triade classique était plus fréquente lors de méningites à pneumocoque qu'à méningocoque (58 % vs 27 %, $p < 0,001$). Des signes cutanés, essentiellement un purpura, étaient présents dans 26 % des épisodes (méningocoque dans 95 % des cas, sinon pneumocoque).

En résumé, chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans :

- une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, une raideur de nuque et soit des céphalées, soit des troubles de la conscience ;
- une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, et un purpura, ce d'autant que sont associées des céphalées ;
- une méningite doit être évoquée chez un patient présentant de la fièvre et des signes neurologiques de localisation ou des convulsions ;
- le diagnostic de méningite doit toujours être gardé à l'esprit chez un patient présentant des céphalées et de la fièvre sans trouble de la conscience ni raideur de la nuque ni troubles neurologiques. En l'absence d'un autre diagnostic possible, une PL doit être discutée en particulier s'il existe un syndrome inflammatoire évocateur d'une infection bactérienne (CRP et/ou procalcitonine élevées).

1.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne ?

Jusqu'à présent le diagnostic positif et étiologique d'une méningite bactérienne repose sur l'examen microbiologique. La mise en évidence de la bactérie en culture reste la méthode de référence.

Le liquide céphalorachidien doit être recueilli dans 3 tubes stériles pour analyse biochimique, microbiologique et cytologique. La quantité totale de LCR à prélever est de 2 à 5 ml chez l'adulte (40 à 100 gouttes) et idéalement 2 ml (40 gouttes environ) chez l'enfant. La probabilité de détecter et d'isoler une bactérie dépend du volume utilisé pour l'analyse mais aussi du respect des conditions de transport (sans exposition au froid) et de la rapidité d'acheminement.

La communication des informations cliniques au bactériologiste est indispensable.

Le jury préconise que les résultats cytologiques, biochimiques et de la coloration de Gram soient communiqués à l'équipe en charge du patient dans l'heure qui suit la ponction lombaire. Le jury insiste sur la nécessité que les hôpitaux s'organisent pour répondre à cette exigence.

Examen cyto-bactériologique du LCR

Le LCR normal est limpide (eau de roche). Son aspect trouble est directement lié à l'hyperleucocytose. Le seuil de turbidité est de 200 globules blancs par mm³. La mise en culture du LCR est systématique et ce, dans les meilleurs délais.

- Examen cytologique

Le premier temps de l'examen est le comptage des leucocytes et des hématies présents dans le LCR. Un LCR normal est dépourvu d'éléments figurés (< 5/mm³). La formule n'est réalisable qu'à partir de 10 éléments/mm³. En cas de PL traumatique, l'analyse cytologique n'est pas contributive au diagnostic de méningite. La formule leucocytaire et la coloration de Gram sont réalisées à partir du seuil de 10 éléments/mm³. En prévision de la réalisation éventuelle d'une recherche microbiologique par amplification génique (PCR), 500 µl (10 gouttes) doivent être stockés par le laboratoire à - 20 °C avant toute manipulation.

Classiquement, un aspect trouble du LCR correspond à une réaction cellulaire d'au moins 500 éléments par mm³ à prédominance de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés. En cas de méningite bactérienne, même après l'administration

d'antibiotiques, le taux des leucocytes est supérieur à 1 000 éléments par mm³ chez 87 % des patients, et supérieur à 100 éléments par mm³ chez 99 % des patients. Il est par ailleurs habituel de compter moins de 100 éléments par mm³ dans les méningites d'étiologie virale.

Il existe une corrélation entre le nombre de polynucléaires neutrophiles et l'inoculum bactérien : 67 % des LCR avec une cellularité importante ont un inoculum bactérien supérieur à 10³ UFC/ml (p < 0,01) [9].

Les différentes situations cliniques compliquent cette approche, en particulier si la PL ou le traitement antibiotique sont précoces :

- la formule cytologique d'une méningite bactérienne peut être panachée, voire lymphocytaire si le traitement par antibiotique est précoce ;

- la formule cytologique d'une méningite à méningocoque peut être lymphocytaire si la PL est très précoce (y compris avant toute antibiothérapie) ;

- environ 10 % des méningites bactériennes ont au LCR initial une prédominance lymphocytaire [10]. Le LCR peut être cytologiquement normal si la PL est réalisée très précocement ;

- par ailleurs, environ 10 % des méningites bactériennes à méningocoque peuvent se présenter avec un LCR « normal » [11] ;

- les méningites virales ont habituellement une formule à prédominance lymphocytaires néanmoins les méningites à entérovirus sont à prédominance de polynucléaires.

- Examen microbiologique après coloration de Gram

Cet examen est rapide et simple et sa sensibilité est améliorée en concentrant le LCR par cyto centrifugation. Sa sensibilité varie entre 60 et 97 % pour une spécificité de 100 % en l'absence de traitement antibiotique [12]. Elle est dépendante non seulement de la bactérie en cause et du délai d'acheminement mais aussi de l'expérience du professionnel en charge du prélèvement.

En cas de traitement antibiotique précoce, la sensibilité diminue rapidement à 40 et 60 % voire moins. Il est admis qu'un inoculum d'au moins 10⁵ bactéries/ml est nécessaire pour être visible par la coloration de Gram. Pour un inoculum inférieur à 10³ bactéries/ml, la sensibilité de la coloration de Gram est de 25 % ; pour un inoculum compris entre 10³ et 10⁴, elle est de 60 % et de 97 % pour un inoculum supérieur à 10⁵ bactéries/ml [9].

Le jury recommande :

- en cas de positivité de l'examen direct par la coloration de Gram, d'effectuer un antibiogramme directement à partir du prélèvement si le volume restant de LCR est suffisant ;
- en cas de suspicion de *S. pneumoniae*, de réaliser des E-tests (détermination des CMI) au moins pour le céfotaxime et la ceftriaxone.

- Détection des antigènes solubles

Il faut distinguer la technique classique d'agglutination au latex et celle plus récente d'immunochromatographie.

- Agglutination latex

Ce test repose sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps spécifiques. Les variations importantes des performances du test entre les différentes études (sensibilité entre 50 et 93 % qui peut être augmentée par l'utilisation d'ultrasons) s'expliquent en partie par l'utilisation de kits différents dans des contextes cliniques variables (études regroupant des cas sporadiques, études sur des épidémies avec des germes ciblés) [13].

L'intérêt de la recherche d'antigènes solubles n'a pas été évalué en analyse multivariée par rapport aux autres tests rapides. Ce test n'apporte la plupart du temps pas de contribution à la prise en charge : la recherche d'antigènes solubles était le seul test positif dans seulement 0,3 à 15 % des cas [14,15]. Dans une étude récente incluant 176 patients avec une méningite présumée bactérienne prétraitée par antibiotiques, ce test était toujours négatif [15]. Les résultats sont très décevants pour les méningocoques du groupe B qui représentent 60 % des isolats méningococciques en France.

De plus, il existe des réactions croisées avec d'autres bactéries témoignant d'une spécificité insuffisante.

Le jury ne recommande pas l'utilisation du test d'agglutination au latex (C).

- Test immunochromatographique (BINAX Now *Streptococcus pneumoniae*[®] test)

Ce test rapide (quelques minutes) et simple détecte les molécules de polysaccharide-C contenues dans la paroi de toutes les souches de *S. pneumoniae* quels que soient les sérotypes.

Lors de deux études regroupant 1 031 patients (plus de la moitié étaient des enfants) dont 144 avaient une méningite à pneumocoque, la spécificité de la méthode immunochromatographique était de 100 %, avec une sensibilité de 95-100 %, donc meilleure que l'agglutination au latex [16].

Le jury recommande la pratique du test immunochromatographique sur le LCR lorsque le contexte clinique est fortement évocateur d'une méningite bactérienne, en particulier lorsque l'examen direct est négatif.

La culture

Positive, la culture affirme le diagnostic, permet d'identifier la bactérie responsable et de mesurer la sensibilité aux antibiotiques.

Cet examen peut être pris en défaut en raison :

- de la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire ;
- du délai et des conditions d'acheminement du prélèvement au laboratoire incompatibles avec la survie de bactéries particulièrement fragiles ;
- d'un inoculum bactérien très faible.

Les milieuxensemencés sont sélectionnés pour permettre la croissance des bactéries les plus fréquemment isolées dans les méningites communautaires quelles que soient leurs exigences.

Des cultures quantitatives peuvent être effectuées. Une concentration bactérienne élevée (> 10⁹ UFC/ml) pourrait expliquer un retard à la stérilisation.

- Étude de la sensibilité aux antibiotiques

L'obtention d'une bactérie isolée en culture pure permet également d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) en France [17].

Pour *S. pneumoniae*, le CA-SFM recommande l'utilisation en routine du disque d'oxacilline chargé à 5 µg, ce qui permet de détecter une diminution de la sensibilité aux β-lactamines [17]. La détermination précise des CMI est justifiée pour la pénicilline G, l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone. Il est recommandé d'utiliser des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations d'antibiotiques (E-test®). Les CMI effectuées le premier jour à partir du LCR en cas d'examen direct positif devront être contrôlées avec un inoculum standardisé à partir de la culture.

L'utilisation des E-test® peut être étendue aux autres espèces bactériennes isolées du LCR (principalement le méningocoque), en fonction des pratiques du laboratoire.

Le jury recommande de mesurer les CMI à la fois pour le céfotaxime et la ceftriaxone, en cas de pneumocoque, car les CMI sont parfois différentes.

Détection bactérienne par amplification génique directe

On distingue les tests ciblés sur un agent bactérien ou viral précis et ceux qui visent à détecter la présence d'ADN bactérien de n'importe quelle bactérie (PCR universelle) dans un prélèvement biologique.

L'amplification génique utilise la technologie PCR ou une autre en fonction des tests développés et disponibles. Deux approches d'amplification ont été développées et validées pour les principaux micro-organismes responsables de méningites (PCR multiplex et PCR temps réel).

En cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif, le jury propose la réalisation :

- d'une PCR méningocoque et d'une PCR pneumocoque (sauf si le test BINAX a été réalisé) ;
- ou d'une PCR universelle.

Dans les cas de méningite avec faible suspicion de méningite bactérienne, la réalisation d'une PCR à la recherche d'un entérovirus (test Genexpert®) est recommandée. Compte tenu de sa sensibilité (86-100 %) et de sa spécificité (92-100 %) élevées, de la forte prévalence des entérovirus dans les méningites aiguës infectieuses, et de la rapidité de l'obtention du résultat (2 heures), la positivité de la PCR entérovirus permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter un traitement antibiotique si celui-ci avait été initié [18].

La PCR pour le méningocoque, sur du sang prélevé sur EDTA et/ou une biopsie cutanée, permet le diagnostic en cas de forte suspicion de méningococcémie. Il est toutefois inutile de demander la PCR sur le sang plus de 18 h après l'institution du traitement.

Autres examens bactériologiques

- Hémocultures

Une hémoculture au moins sera systématiquement prélevée. Chez l'adulte, une deuxième hémoculture pourra être prélevée juste avant le début de l'antibiothérapie. Les hémocultures sont positives dans 50 à 75 % des cas même si la culture du LCR

est négative. Il existe une relation entre la charge bactérienne dans le LCR et l'inoculum dans le sang.

- Biopsies cutanées

En présence de lésions cutanées de purpura, le jury recommande de pratiquer une biopsie, ce d'autant qu'un traitement antibiotique a déjà été initié ou que l'examen direct de LCR est négatif ou non pratiqué. Il est possible d'isoler en culture un agent pathogène (le plus souvent *N. meningitidis*) à partir de ce type de prélèvement dans 60 à 80 % des cas. *N. meningitidis* reste présent dans les lésions cutanées jusqu'à 24 heures d'antibiothérapie.

Examens biochimiques

- Dans le LCR

- Glycorachie

La glycorachie doit s'interpréter en fonction de la glycémie qui doit être prélevée au même moment. Sa valeur est normalement de 2/3 de celle de la glycémie. Dans une méningite bactérienne, elle est en général < 40 % de la glycémie (sensibilité 80 %, spécificité 98 % [19]).

- Protéïnorachie

La protéïnorachie élevée est significativement associée aux méningites bactériennes. Le seuil retenu varie de 0,4 g/l à 1,2 g/l selon les études.

- Dosage du lactate dans le LCR

La conférence de consensus de 1996 n'avait pas recommandé d'utiliser la mesure du taux de lactate dans le LCR en raison d'une performance diagnostique jugée insuffisante, les études rapportaient des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) respectivement de 81 à 100 % et de 97 à 98 % pour un taux de lactate supérieur ou égal à 4 mmol/l.

On dispose depuis de deux nouvelles études. Dans la série prospective de Viallon [20], pour la valeur seuil de 3,2 mmol/l, la VPN du lactate était de 100 % : aucun cas de méningite bactérienne n'avait une valeur de lactate dans le LCR < 3,2 mmol/l. La spécificité est de 89 %. L'avantage de ce test est qu'il est rapide et peu coûteux.

Le jury recommande la mesure du lactate dans le LCR dans la PL initiale d'un patient suspect de méningite bactérienne.

- Dans le sang

- Procalcitonine (PCT)

La PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant 13 articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83 à 100 % pour le diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70 à 100 %, globalement meilleures que celles de la CRP [21]. La PCT au seuil de 0,5 ng/ml semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99 % (IC 95 % = 97-100) et une spécificité de 83 % (IC 95 % = 76-90).

Le jury recommande de réaliser un dosage de procalcitonine sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne.

Combinaison de paramètres : les règles de décision

Huit règles de décision clinique aidant à différencier méningites bactériennes et virales ont été proposées [15,22-28]. Parmi celles qui ont été validées par des travaux indépendants, le jury recommande d'utiliser l'une ou l'autre des trois suivantes :

- celle de Hoen [27] combine le nombre de leucocytes sanguins, la glycémie, la protéinorachie et le nombre de PNN dans le LCR, chez l'adulte et l'enfant ;
- le *Bacterial Meningitis Score* (BMS) basé sur la présence de convulsions, le nombre de PNN sanguins ($\geq 10\ 000/\text{mm}^3$), la protéinorachie ($\geq 0,8\ \text{g/l}$), le nombre de PNN du LCR ($\geq 1\ 000/\text{mm}^3$) et l'examen direct positif par la coloration de Gram sur le LCR [15], chez l'enfant ;
- le *Meningitest*[®], un affinement de ce BMS, basé sur la présence de purpura, d'un aspect toxique de l'enfant (irritabilité, léthargie, temps de recoloration allongé), des convulsions, d'un examen direct positif à la coloration de Gram du LCR, d'une protéinorachie $\geq 0,5\ \text{g/l}$, ou d'une PCT $\geq 0,5\ \text{ng/ml}$ [28], chez l'enfant.

1.3. Quels sont les patients qui devraient avoir un scanner avant la ponction lombaire ?

Le jury considère que la réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomodensitométrie (TDM), avant la ponction lombaire (PL) en cas de suspicion de méningite est une pratique trop fréquente en France.

La problématique autour de cette stratégie peut se résumer de la façon suivante :

1. La PL est indispensable au diagnostic de méningite, à l'identification de la bactérie et à l'étude de sa sensibilité.
2. Le pronostic d'une méningite bactérienne dépend de la rapidité de la mise en route du traitement antibiotique.
3. La culture du LCR se négative très rapidement lors de la mise en route de l'antibiothérapie, tout particulièrement quand il s'agit d'une méningite à méningocoque. La séquence antibiothérapie probabiliste puis TDM puis PL peut aboutir à la négativation de la culture du LCR du fait du délai supplémentaire dû à la réalisation du scanner.
4. Le risque théorique d'une ponction lombaire est l'engagement cérébral.
5. Les mécanismes susceptibles de provoquer un engagement sont les déséquilibres de pression liés à un obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR) et les lésions cérébrales responsables d'un effet de masse. L'hypertension intracrânienne, fréquente dans les méningites graves, n'est pas en elle-même une contre-indication à la PL.

Dans une étude prospective réalisée dans des services d'urgence aux USA, parmi 301 patients adultes âgés de plus de 16 ans ayant une suspicion clinique de méningite, 235 (78 %) ont eu un scanner cérébral [29]. La population semble proche de la population rencontrée dans les services d'urgence français. En effet, les diagnostics finaux étaient une méningite dans 28 % des cas (bactérienne dans 2 % des cas), une céphalée (23 %), une autre maladie du système nerveux central (23 %), une infection bactérienne d'autre localisation (16 %), un syndrome viral (7 %). Le délai entre l'admission et la réalisation de la PL était significativement plus long (5,3 h) chez les patients ayant eu une TDM que chez ceux n'en ayant pas eu. La TDM était anormale chez 56 patients (24 %), dont 11 seulement (5 % du total) présentaient des lésions responsables d'un effet de masse. Les facteurs significativement associés aux anomalies TDM étaient les suivants : un âge

supérieur à 60 ans, une immunodépression (majoritairement une infection par le VIH), un antécédent d'atteinte du système nerveux central, la notion de crise convulsive dans la semaine précédant l'admission, et la présence d'au moins une des anomalies suivantes à l'examen neurologique : des troubles de la conscience, une incapacité à répondre à 2 questions ou à suivre 2 commandes consécutives, une paralysie faciale ou d'un nerf oculomoteur, un déficit moteur au niveau d'un membre, un champ visuel anormal et une aphasie. Les facteurs associés spécifiquement aux anomalies responsables d'un effet de masse n'ont pas été étudiés et il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée pour tenter de fixer la responsabilité de chacun de ces facteurs. Seulement 96 patients (41 %) ne présentaient aucun de ces facteurs. Appliquer la règle de réaliser systématiquement une TDM avant PL chez les patients présentant un de ces facteurs comme l'ont proposé les recommandations de l'IDSA [19] ne résout donc que très imparfaitement la problématique et n'empêche pas de faire réaliser de nombreuses TDM inutiles en cas de suspicion de méningite bactérienne.

Certains des facteurs proposés par l'IDSA sont discutables. Ainsi, le terrain immunodéprimé en soi ne peut être un facteur de risque d'engagement lors d'une soustraction de LCR. De même des antécédents de dérivation, d'hydrocéphalie, de tumeur, de traumatisme crânien ne peuvent être considérés en soi comme des contre-indications à la PL. Ils doivent, par contre, faire préciser ces antécédents qui sont autant de facteurs de risque de méningite bactérienne grave.

Certains facteurs doivent en revanche faire redouter la possibilité d'un engagement.

1) Les signes neurologiques focaux sus- ou sous-tentoriels et *a fortiori* les signes directs d'engagement — mydriase unilatérale, trouble du rythme ventilatoire, hoquet, instabilité tensionnelle — qui sont des contre-indications absolues à la PL quel que soit le résultat de la TDM. Les risques d'engagement cérébral après une PL, même réalisée en présence d'une lésion intra-crânienne exerçant un effet de masse, apparaissent néanmoins minimales. Dans une série de 94 abcès cérébraux [30], 55 patients (59 %) ont eu une PL alors qu'il existait, outre l'abcès, un effet de masse à la TDM chez 65 % d'entre eux. Un seul de ces patients décéda d'un engagement dans les 6 heures après la PL (ce qui correspond aux chiffres rapportés dans d'autres séries d'abcès cérébraux), et sans que les auteurs aient pu établir de relation de cause à effet entre la PL et ce décès.

- 2) Les crises convulsives récentes peuvent être les manifestations d'un processus expansif rendant la PL dangereuse. Dans une série néerlandaise d'adultes avec méningite bactérienne, 5 % des 666 patients avaient présenté une ou plusieurs crises convulsives en préhospitalier. Parmi ceux-ci, 70 % ont eu une imagerie cérébrale avant la PL, avec chez 32 % présence de lésions focales [31]. Un état post-critique peut masquer, par l'hypotonie et la confusion qui le caractérisent, des anomalies de l'examen neurologique évocatrices de lésion neurologique focale. Un état de mal épileptique rend aussi l'examen neurologique peu informatif et est en lui-même une cause d'hypertension intracrânienne contre-indiquant relativement la PL. Chez l'enfant de moins de 5 ans, les convulsions généralisées sont fréquentes en cas de fièvre quelle qu'en soit l'origine. Elles ne constituent donc pas une contre-indication à la PL, sauf lorsqu'elles sont hémicorporelles et doivent alors être considérées comme un signe de localisation.
- 3) Les troubles de vigilance évalués au moyen du score de Glasgow. Une altération minimale ou modérée de ce score peut être due à la méningite elle-même ou au sepsis et ne pas constituer une contre-indication à la PL si l'examen neurologique ne montre pas de signe de localisation ni d'engagement. Une confusion mentale peut interférer avec la cotation du score de Glasgow dont on peut attribuer la perte d'un point aux réponses verbales, oculaires et motrices. Une altération plus importante du niveau de la vigilance peut être le témoin d'un risque d'engagement dû à un processus expansif ou à une anomalie hydrodynamique. Dans une série de 75 patients adultes atteints de méningite à pneumocoque ayant tous eu une TDM, les facteurs associés aux anomalies TDM (œdème cérébral, hydrocéphalie, infarctus) étaient la présence de signes neurologiques focaux, des convulsions dans les 24 heures précédentes, une altération de la vigilance attestée par un score de Glasgow ≤ 12 . Le niveau d'altération de conscience nécessitant la réalisation d'une TDM avant PL est controversé : une altération de l'état de conscience suffit pour l'IDSA, un score de Glasgow ≤ 11 pour Joffe [32] et ≤ 8 pour un groupe d'experts neurologues européens [33] est nécessaire. Ces recommandations ne sont pas étayées par des données épidémiologiques solides. Compte tenu de la rareté des troubles de la conscience chez les patients suspects de méningite (85 % des patients de la série de Hasbun avaient une conscience normale) et du fait que la plupart des patients ayant eu

un engagement après PL avaient des troubles de la conscience significatifs [32], fixer ce seuil à 11, niveau que l'on ne peut pas atteindre avec une simple confusion mentale semble raisonnable.

Les seules indications à la réalisation d'une imagerie cérébrale avant PL chez un patient suspect de méningite bactérienne sont :

- les signes de localisation neurologiques tels qu'ils peuvent apparaître lors d'un examen complet utilisant par exemple les items 2 à 11 du score NIHSS (Tableau 1) ;
- les troubles de vigilance mesurés par un score de Glasgow ≤ 11 ;
- les crises épileptiques récentes ou en cours, focales ou généralisées après l'âge de 5 ans, seulement si hémicorporelles avant cet âge.

L'engagement survient la plupart du temps chez des patients ayant une TDM normale [32,34]. Les signes et symptômes cliniques d'engagement — mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique — constituent une contre-indication à la PL tant qu'ils sont présents, qu'une TDM ait été réalisée ou non. Si la TDM montre un effet de masse ou des signes d'engagement (déviations des structures médianes, comblement des citernes, oblitération du 4^e ventricule), la PL est également contre-indiquée.

Compte tenu des difficultés pratiques à sa réalisation en urgence, du retard d'apparition de l'œdème papillaire en cas d'œdème cérébral débutant, l'examen du fond d'œil avant réalisation de la PL n'est pas indispensable. (Grade C).

Tableau 1. Items du NIHSS utilisés pour la recherche de signes de localisation

Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)
Oculomotricité
Champ visuel
Paralysie faciale
Motricité membre supérieur
Motricité membre inférieur
Ataxie
Sensibilité
Langage
Dysarthrie
Extinction, négligence

Question 2

Quelle est l'antibiothérapie initiale d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

2.1a. Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

Il est admis que la mise en route de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes est une urgence absolue, le pronostic immédiat et à moyen terme dépendant de sa précocité [35]. Cependant le délai optimal de mise en route est difficile à déterminer. En effet, les rares études cliniques sont rétrospectives et pour des raisons éthiques évidentes, il n'est pas possible de conduire d'essais prospectifs randomisés sur ce sujet.

Les arguments indirects étayant la nécessité d'une antibiothérapie précoce sont tirés d'études cliniques déjà anciennes montrant une relation entre le pronostic et l'inoculum bactérien ou un retard à la stérilisation du LCR [36]. Ces notions sont corroborées par l'étude de la cinétique des bactéries dans le LCR aux cours des méningites expérimentales. Si ces modèles expérimentaux ne permettent pas une extrapolation à l'homme heure par heure, du fait d'une cinétique bactérienne probablement différente, il existe sans doute un certain parallélisme concernant le déroulement de l'infection.

Il a été montré que la maladie passe par une phase critique environ 12 h après inoculation de *S. pneumoniae* dans le LCR d'un lapin [37], marquée par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et l'irruption de polynucléaires. A ce stade, la concentration bactérienne dans le LCR est d'environ 10^6 UFC/ml. On peut penser que ce délai correspond en clinique humaine au moment où la méningite devient évidente cliniquement et biologiquement. Cela signifie aussi que chez des malades dont la charge bactérienne est encore en phase de croissance, et donc présentant probablement des symptômes encore peu marqués ou atypiques, une heure d'évolution supplémentaire permet la génération de plusieurs centaines de milliers de bactéries au site de l'infection.

Dans un autre modèle expérimental sur le lapin [38], la rapidité de la survenue de la perte d'audition, la plus fréquente des séquelles de méningite bactérienne, a été mesurée. La perte d'audition commençait 17 h après l'inoculation et progressait au

rythme de 3dB/h jusqu'à la surdité totale. Il ne s'agit donc pas d'un phénomène brutal mais progressif.

Ces observations avec toutes les limites imputables aux modèles expérimentaux montrent qu'au moment où la maladie est identifiable, elle évolue depuis de nombreuses heures. La concentration bactérienne continue à s'accroître et les lésions à évoluer plaidant en faveur d'une urgence thérapeutique quel que soit le stade évolutif de la maladie.

En clinique, la relation entre le délai de mise en route de l'antibiothérapie et le pronostic des patients a été étudiée d'une manière indirecte. Aronin et coll. ont recherché les facteurs pronostiques chez 269 adultes atteints de méningite bactérienne dont la moitié était due à *S. pneumoniae*. Le délai médian entre l'admission aux urgences et le début des antibiotiques était de 4 h, sans différence significative entre les patients dont l'évolution était favorable ou défavorable (décès ou séquelles). Cependant, lorsque l'analyse a porté sur le sous-groupe des malades les moins graves (ne présentant aucun des 3 signes de gravité retenus : hypotension, troubles de la conscience et convulsions) et surtout sur ceux dont l'état s'aggravait secondairement, il existait respectivement une tendance ($p = 0,08$) et une relation statistiquement significative entre le pronostic et le délai d'administration des antibiotiques au service des urgences [39].

Trois autres études ont montré une relation statistiquement significative entre le délai d'administration des antibiotiques et le pronostic des méningites bactériennes de l'adulte. Proulx et coll. ont étudié les facteurs de pronostic chez 123 patients. Le délai médian entre l'arrivée aux urgences et le début de l'antibiothérapie était de 3,8 h (interquartile de 1,4 à 6,1 h). En analyse multivariée, un délai > 6 h entre l'admission et la première dose d'antibiotique était significativement associé à un taux de décès plus élevé avec un *odds ratio* ajusté de 8,4 (IC 95 % 1,6-40,9, $p < 0,01$). Auburtin et coll. ont étudié les facteurs de pronostic chez 156 patients adultes atteints de méningite à *S. pneumoniae* hospitalisés en réanimation. Le délai médian entre les premiers signes cliniques et le début de l'antibiothérapie était de 15 h avec des écarts d'interquartile allant de 7 à 36 h tandis que le délai médian entre l'admission à l'hôpital et le délai de l'antibiothérapie était de 3 h (interquartile de 1 à 6 h). En analyse multivariée, un délai > 3 h entre l'admission et la première dose d'antibiotique était significativement associé au risque de décès à 3 mois avec un

odds ratio ajusté de 14,12 (IC 95 % 3,93-50,9, $p < 10^{-4}$), et à un risque accru de séquelles neurologiques en cas de survie [40]. Une autre étude a évalué le rôle du retard à l'antibiothérapie chez 176 patients âgés de plus de 16 ans hospitalisés pour méningite bactérienne dont 40 % étaient dues à *S. pneumoniae*. Si le délai entre l'admission et le début de l'antibiothérapie était court (médiane 1 h, moyenne $1,2 \pm 0,9$ h) et ne ressortait pas comme facteur de risque de mauvais pronostic, en revanche, en analyse multivariée, un intervalle entre les premiers signes et le début du traitement > 24 h était associé à un risque plus élevé d'évolution défavorable avec un *odds ratio* de 2,8 (IC 95 % 1,13-7, $p = 0,026$) [41].

Recommandation

L'antibiothérapie doit être débutée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée en structure hospitalière, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite (Grade B).

2.1b. Quels sont les patients qui doivent avoir une antibiothérapie avant la ponction lombaire ?

La ponction lombaire est l'élément clé du diagnostic. Toute situation conduisant à retarder la PL impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en raison du lien étroit entre le pronostic et la rapidité de mise en route du traitement. Dans tous les cas, les investigations complémentaires ne doivent pas retarder la mise en place du traitement antibiotique [42,19]. Cette situation expose à la négativation de la culture du LCR et ne doit donc être envisagée que dans les cas où la notion de délai minimum raisonnable ne peut être respecté ou de contre-indication à la PL. Il convient d'insister sur la nécessité de réaliser des hémocultures avant l'administration de l'antibiothérapie.

L'antibiothérapie doit être instaurée avant la PL dans 3 situations :

- *purpura fulminans* ;
- prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes [43] ;
- contre-indication à la réalisation de la PL pour l'une des raisons suivantes :
 - anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant efficace, suspicion clinique d'un trouble majeur de l'hémostase (saignement actif),
 - risque élevé d'engagement cérébral (cf Question 1.3),

- instabilité hémodynamique.

La PL sera réalisée dès que possible après correction des anomalies.

2.2. Quelle antibiothérapie utiliser chez un patient présentant une méningite présumée bactérienne (examen direct positif et examen direct négatif) ?

Les méningites bactériennes communautaires sont associées à une forte morbi-mortalité [44-47]. Une forte diminution de mortalité par méningite bactérienne est obtenue si le traitement antibiotique est adapté à la bactérie en cause en termes de sensibilité *in vitro* [48-57], et les séquelles sont d'autant moins fréquentes que la stérilisation du LCR est rapide [58,59]. Le choix de l'antibiothérapie de première intention dépend des données épidémiologiques (prévalence des espèces bactériennes et profils de sensibilité) et des performances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques. L'argumentaire ci-après a pour but (i) d'actualiser les propositions faites en 1996 [60] concernant l'antibiothérapie des premières heures de prise en charge des méningites, et (ii) de proposer des « alternatives » en cas d'allergies multiples et/ou de résistance bactérienne rare ou exceptionnelle.

Données épidémiologiques françaises

En 2006, le nombre de méningites bactériennes aiguës communautaires survenues en France a été estimé à 1 375 soit une incidence de 2,23/100 000. Cette incidence varie en fonction de l'âge, deux pics sont observés, l'un chez l'enfant de moins de 1 an et l'autre chez les adultes de plus de 65 ans. L'incidence est stable depuis le début des années 2000.

Les principales bactéries impliquées dans les méningites aiguës communautaires (en dehors du nouveau-né) sont, par ordre de fréquence, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) (662 cas en 2006), *Neisseria meningitidis* (méningocoque) (424 cas en 2006), puis *Listeria monocytogenes* (60 cas en 2006) et *Haemophilus influenzae*. Une surveillance active est réalisée par le réseau Epibac (réseau de laboratoires correspondant à 79 % des admissions en médecine des établissements hospitaliers [54]), l'observatoire GPIP/ACTIV (réseau de 259 pédiatres, soit 61 % de représentativité), les Observatoires régionaux du pneumocoque et les Centres nationaux de référence (www.invs.sante.fr).

Le pneumocoque et le méningocoque sont à l'origine de plus de 80 % des cas. La prévalence du pneumocoque et du méningocoque est différente en fonction de l'âge : le pneumocoque prédomine chez l'enfant de 3 mois à 2 ans (48 et 41 % des méningites observées entre 2001 et 2006) et chez l'adulte de plus de 24 ans, alors que le méningocoque prédomine de 2 à 24 ans en particulier chez le jeune adulte (15-24 ans) (Tableau 2).

Tableau 2 - Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge, 2006, Epibac, France métropolitaine

	< 2 mois	2-11 mois	1-2 ans	3-14 ans	15-24 ans	25-39 ans	40-64 ans	> 64 ans	Total
Nombre de cas corrigé	134	164	69	172	131	123	323	240	1356
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<i>H. influenzae</i>	0	7	5	4	0	11	3	5	5
<i>N. meningitidis</i>	6	49	50	58	89	23	11	9	31
<i>L. monocytogenes</i>	0	0	2	1	0	4	8	11	4
<i>S. pneumoniae</i>	11	44	43	38	8	55	73	69	49
<i>S. agalactiae</i>	84	0	0	0	3	7	5	5	10
	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Globalement l'incidence des méningites à pneumocoque est la même qu'en 1996 (1,07/100 000). Depuis 2002, la France dispose d'un vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent, recommandé depuis juin 2006 à partir de l'âge de 2 mois chez tout enfant de moins de 2 ans. Un impact sur l'incidence des méningites à pneumocoques a été observé à ce jour chez les moins de 2 ans (6,9 vs. 1,6/100 000), mais n'est pas encore sensible chez les adultes [61]. Chez l'enfant, 57 % des souches étudiées appartiennent aux 7 sérotypes contenus dans le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (PCV7), et 21 % en sont proches. Depuis 2005, deux sérotypes non vaccinaux, le 19A et le 7F sont majoritaires chez l'enfant. A eux deux, ces 2 sérotypes représentent un tiers des méningites à pneumocoque de l'enfant en 2006. Leur fréquence a significativement augmenté depuis 2001 : 19A (+ 35 % chez l'enfant) et le 7F (+ 75 % chez l'enfant). Bien que non inclus dans le vaccin PCV7, cette augmentation est vraisemblablement indépendante de la mise en place de la vaccination. Chez l'adulte, le sérotype majoritaire est le 19F. Il n'a pas été observé d'augmentation du 19A mais une augmentation significative du 7F.

L'incidence des infections à méningocoque a augmenté depuis 1996, s'est stabilisée depuis 2004 avec un taux de 0,55/100 000 en 2006. La distribution des souches selon les sérogroupes, dont la connaissance au niveau individuel est utile pour

décider d'une vaccination dans l'enquête autour d'un cas [62] est la suivante (données CNR, GPIP/ACTIV 2007) : le type B est prédominant (62 % des cas) devant le C (22 %), puis le groupe Y (5 %), les autres groupes dont A, W135 étant beaucoup plus rares (13 %).

Avec la généralisation du vaccin conjugué anti *H. influenzae* de type b pour les enfants de moins de 2 ans depuis 1992, les méningites à *H. influenzae* sont devenues rares avec le plus souvent l'isolement de souches non typables chez l'adulte, et dans 50 % chez l'enfant.

Chez l'enfant de moins de 3 mois (exceptionnellement jusqu'à 12 mois), sont encore observées des infections à *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B) et à *Escherichia coli*, comme pour les nouveau-nés.

Données de sensibilité des bactéries aux antibiotiques

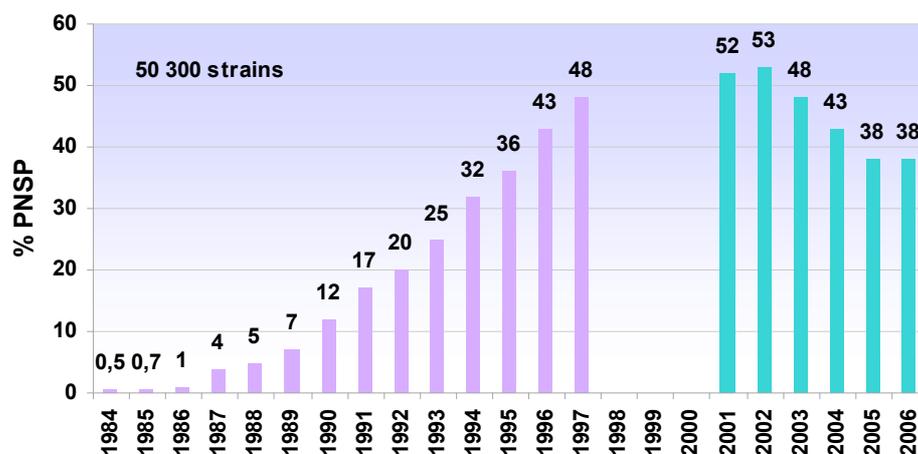
La diminution de la sensibilité aux antibiotiques, et aux bêta-lactamines en particulier, concerne surtout *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae*.

En 2006, les souches de *N. meningitidis* sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline dans environ 30 % des cas, mais sont toutes sensibles au céfotaxime et à la ceftriaxone, avec des CMI $\leq 0,12$ mg/l. La résistance à la rifampicine ou à la ciprofloxacine, antibiotiques recommandés dans la prophylaxie [63], est rare mais doit être détectée.

Depuis 1996, le pourcentage de souches de pneumocoque isolées de méningites et de sensibilité diminuée aux pénicillines (souches de sensibilité intermédiaire [I] et souches résistantes [R] confondues) rapporté par le CNRP (exhaustivité estimée à 50 %) a d'abord fortement augmenté, comme anticipé lors de la dernière conférence de consensus, avec un pic à 53 % des souches isolées en 2002. Le pourcentage (et aussi le nombre de souches) a ensuite diminué depuis 2002 en parallèle à la diminution de la prescription d'antibiotiques et à la mise en place de la vaccination chez l'enfant (Figure 1). Du fait de cette diminution, le pourcentage en 2006 est du même ordre que celui de 1996, soit 34 %. Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée (I+R) à l'amoxicilline était de 17 %, dont 1 % étaient résistantes (soit 4 souches en 2006). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime était de 4 % soit 12 souches mais aucune souche n'était résistante. En effet, il faut souligner que depuis 2004, aucune souche isolée de méningite n'a une CMI du

céfotaxime > 2 mg/l. En 2006, la CMI la plus élevée de la ceftriaxone était de 1 mg/l. Ces pourcentages sont calculés selon les concentrations critiques définies par les références européennes [64] et françaises [65] : souche sensible si CMI céfotaxime ou ceftriaxone \leq 0,5 mg/l, sensibilité diminuée si CMI > 0,5 mg/l et \leq 2 mg/l et résistance si CMI > 2 mg/l [64,65].

Figure 1. Evolution du pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline de *Streptococcus pneumoniae* en France (1984-2006)



En 2006, les pourcentages de souches de sensibilité diminuée sont très proches pour les souches isolées des cas de méningites de l'adulte et de ceux de l'enfant : 37 % et 28 % pour la pénicilline, 18 % et 18 % pour l'amoxicilline et 4 % et 2 % pour le céfotaxime. Le nombre de souches de sensibilité intermédiaire (CMI > 0,5 mg/l ; \leq 2 mg/l) au céfotaxime était ainsi de 2 chez l'enfant (sur un total de 104 souches de pneumocoque) et de 8 chez l'adulte (sur un total de 217 souches de pneumocoque) ; pour la ceftriaxone, le nombre de souches de sensibilité intermédiaire était de 2 chez l'adulte. Chez l'adulte, aucune souche de pneumocoque n'avait une CMI > 2 mg/l pour le céfotaxime ou > 1 mg/l pour la ceftriaxone. Chez l'enfant, 1 seule souche avait une CMI à 1 mg/l.

La sensibilité aux bêta-lactamines varie en fonction des sérotypes. Parmi les souches isolées des méningites de l'enfant, les taux sont très différents pour les deux sérotypes majoritaires. Pour les souches de sérotype 19A, 80 % et 70 % ont une sensibilité diminuée (I+R) à la pénicilline et à l'amoxicilline, respectivement, et 14

% ont une sensibilité diminuée au céfotaxime (2 souches avec une CMI de 1 mg/l). Pour le sérotype 7F, les 14 souches sont parfaitement sensibles aux bêta-lactamines avec des CMI du céfotaxime < 0,016 mg. Parmi les souches isolées des méningites de l'adulte, la sensibilité des souches de sérotype 19A est semblable à celles des souches isolées chez l'enfant (17 % de sensibilité diminuée au céfotaxime avec 4 souches de CMI de 1 mg/l, 30 % de sensibilité diminuée à l'amoxicilline, et 70 % pour la pénicilline) et aussi semblable à celle du sérotype prédominant 19F (10 % de sensibilité diminuée au céfotaxime avec 2 souches de CMI de 1 mg/l, 30 % à l'amoxicilline et 70 % pour la pénicilline).

La résistance à la rifampicine est très rare. Toutes les souches de pneumocoque sont sensibles aux glycopeptides. La résistance à la fosfomycine est exceptionnelle (1 souche en 2006).

La tolérance du pneumocoque à la pénicilline ou vancomycine n'a pas été observée en France.

Concernant la sensibilité des autres bactéries, il faut rappeler que *Listeria monocytogenes* est naturellement résistant aux céphalosporines. La sensibilité des souches de *E. coli* isolées des méningites n'a pas de spécificité. Si la résistance aux aminopénicillines est élevée (50 à 60 % des souches), la résistance aux céphalosporines de troisième génération et la résistance à la gentamicine sont inférieures à 5 % en 2006 [66].

1. Objectifs de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes

- **Mortalité**

Une forte diminution de mortalité est obtenue si le traitement antibiotique est adapté à la sensibilité *in vitro* [67-71]. Ceci a été observé pour presque toutes les méningites bactériennes, quel que soit le micro-organisme en cause, et conduit à une exigence dans le choix du traitement antibiotique de première intention.

- **Morbidité**

Le deuxième objectif du traitement des méningites bactériennes est d'éviter les séquelles. Celles-ci sont d'autant moins fréquentes que la stérilisation du LCR est rapide [72,59]. Le pourcentage de LCR stérilisés 12 ou 24 heures après le début du traitement dépend de la bactérie [73] : les méningites à pneumocoque sont les plus

longues à être stérilisées [74]. Cette stérilisation « précoce » intervient approximativement à la même vitesse quel que soit l'antibiotique administré, pourvu que la bactérie y soit sensible [73].

- Objectifs opérationnels

Les observations ci-dessus permettent de clarifier les objectifs « anti-bactériens » des traitements. Compte tenu des concentrations bactériennes initialement observées lors de la première ponction lombaire (de l'ordre de 5 log /ml ?? pour le pneumocoque et l'*Haemophilus*, 4 log pour les méningocoques) [75] d'une part et de l'objectif d'une stérilisation précoce du LCR, l'objectif thérapeutique opérationnel est donc d'atteindre une vitesse de bactéricidie *in vivo* de l'ordre de 0,5 log CFU/ml/h. Cette donnée ne peut être évaluée que par l'analyse des résultats issus des modèles expérimentaux.

- Eléments pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Plusieurs revues ont été consacrées à l'étude de ces paramètres [76-79].

Les indices pharmacodynamiques se rapportent plus souvent à la concentration minimale bactéricide (CMB) qu'à la concentration minimale inhibitrice (CMI), et les indices liés à l'efficacité diffèrent selon la classe d'antibiotique. Il existe une forte corrélation entre les trois indices majeurs dans le LCR que sont le rapport concentration/CMB (Clcr/CMB), le rapport de l'aire sous la courbe de concentration dans le LCR (AUClcr) sur la CMB et le temps de concentration dans le LCR supérieur à la CMB (Tlcr>CMB). À partir des travaux expérimentaux, on peut considérer que le rapport Clcr/CMB ≥ 5 est associé à une stérilisation précoce [76] pour les antibiotiques les plus utilisés, telles les céphalosporines [80], et la vancomycine [81].

L'analyse des résultats expérimentaux permet aussi de proposer des modalités d'administration des antibiotiques. Par exemple, concernant les céphalosporines de troisième génération dans le traitement des méningites expérimentales à pneumocoque « résistant » aux céphalosporines de troisième génération, il a été clairement montré que le Tlcr>CMB devait être au moins égal à 95 ou 100 % du temps pour obtenir une stérilisation [80] ; ceci peut aussi s'exprimer par la nécessité d'une concentration minimale (dans le LCR) toujours supérieure à la CMB. En conséquence, les contraintes de prescription des bêtalactamines imposent d'obtenir

des concentrations dans le LCR immédiatement performantes pour maximaliser cet indice.

2. Modalités d'administration

La pénétration des antibiotiques dans l'espace sous-arachnoïdien est la condition première nécessaire pour éradiquer les bactéries du liquide céphalorachidien. Cette pénétration est dépendante des propriétés physicochimiques des antibiotiques [76,82,83] ou de leur sensibilité aux efflux cellulaires [84]. Les antibiotiques lipophiles (quinolones, rifampicine et à un moindre degré linézolide), ceux qui ont un faible poids moléculaire (quinolone, rifampicine, fosfomycine) et ceux dont la fixation protéique est faible diffusent plus rapidement et plus intensément ; d'autres facteurs ont une influence notamment l'inflammation méningée [76].

Pour obtenir une diffusion maximale et rapide, il peut ainsi être intéressant d'administrer certaines molécules antibiotiques par perfusion continue après une dose de charge [82]. La perfusion continue a le double avantage d'optimiser les chances de succès des traitements antibiotiques pour les infections systémiques [85] et d'augmenter la pénétration méningée et cérébro-méningée des antibiotiques. Ce principe s'applique particulièrement pour les bêta-lactamines à demi-vie relativement courte et les glycopeptides comme la vancomycine. Cependant, l'intérêt de la perfusion continue au cours des méningites bactériennes n'est pas démontré en clinique.

3. Principales molécules utilisées

Les recommandations issues de l'analyse des données bactériologiques épidémiologiques et de la pharmacocinétique nous font essentiellement discuter les céphalosporines de 3^e génération injectables et la vancomycine.

- Les céphalosporines

En pratique, le céfotaxime et la ceftriaxone sont les antibiotiques les plus utilisés compte tenu de leurs propriétés antimicrobiennes et de leur diffusion dans le LCR [86]. Vis-à-vis du pneumocoque, la ceftriaxone possède un profil d'activité *in vitro* légèrement meilleur que le céfotaxime [87]. Cet avantage est compensé par la possibilité de pouvoir administrer des doses très fortes sans effet secondaire pour le

céfotaxime. La ceftriaxone présente un taux de fixation aux protéines élevé pouvant de façon théorique limiter sa diffusion dans le LCR [88].

- La vancomycine

La vancomycine est utilisée uniquement en association soit en perfusion continue avec dose de charge, soit en injections rapprochées afin d'optimiser les concentrations dans le LCR. Il existe une proportionnalité entre les concentrations sériques et méningées [89,90] ; en perfusion continue et même avec adjonction de corticoïdes, des concentrations méningées de vancomycine suffisantes sont obtenues quand la vancocinémie est d'au moins 25-30 mg/l [90].

Le phénomène de tolérance du pneumocoque vis-à-vis de la vancomycine semble rare mais plus fréquent en cas de résistance aux bêtalactamines et est associé à une moins bonne réponse thérapeutique et à des rechutes [91-96] ; ceci est reproduit dans le modèle expérimental [93]. En France, à ce jour, il n'a pas été isolé de souches de pneumocoque tolérante à la vancomycine.

En cas de prescription de vancomycine, l'utilité de son association à la céphalosporine doit être réévaluée dès la connaissance de la CMI du pneumocoque, et la vancomycine arrêtée si la souche de pneumocoque est sensible aux céphalosporines (CMI \leq 0,5 mg/l).

- Prospective thérapeutique

De nombreuses études tant expérimentales que cliniques ont montré les limites de l'utilisation de la vancomycine dans la prise en charge des méningites communautaires à pneumocoque :

- inefficacité de la vancomycine seule pour obtenir la guérison d'une méningite à pneumocoque conduisant à la recommandation de ne pas utiliser la vancomycine seule [97] ;
- absence de potentialisation de la bactéricidie de la C3G dans les modèles expérimentaux de méningite à pneumocoque [98,99] ;
- bénéfique de la vancomycine, dans les modèles expérimentaux, en adjonction d'une C3G, que si le pneumocoque est résistant à la C3G (CMI $>$ 2 mg/l), une telle situation étant exceptionnelle en France ($<$ 1 % en 2007) ;

- diminution de la pénétration de la vancomycine dans le liquide céphalorachidien en cas de co-administration avec la dexaméthasone [81], ce qui aujourd'hui est fortement recommandé. Ceci a été associé dans les modèles expérimentaux à un retard de stérilisation du LCR [100] ;
- le risque néphrotoxique de la vancomycine est majoré lorsqu'elle est administrée à doses élevées [101]. Il n'est donc pas souhaitable de proposer l'adjonction de vancomycine si ceci n'apporte pas de bénéfice et est associé à un risque toxique.

D'autres molécules pourraient être évaluées : parmi celles-ci, la rifampicine bénéficie d'un fort rationnel expérimental, l'association C3G + rifampicine étant supérieure à C3G + vancomycine, mais aucune donnée clinique n'est disponible. Dans une étude réalisée chez la souris, les auteurs concluaient que la rifampicine diminuait les concentrations des acides lipotéichoïques et téichoïques et réduisait la mortalité précoce [102]. Dans le second travail réalisé chez le lapin, l'administration de rifampicine préalablement à la ceftriaxone, comparativement à la ceftriaxone seule, diminuait les concentrations d'acide lipotéichoïque dans le LCR et réduisait les dommages neurologiques [103]. Ces données justifient la réalisation de travaux prospectifs cliniques.

Argumentaire pour une monothérapie avec une céphalosporine de 3^e génération (céfotaxime, ceftriaxone) à forte dose dans la méningite à pneumocoque.

Epidémiologie

En 2006, aucune souche de pneumocoque résistante au céfotaxime ou à la ceftriaxone n'a été isolée au cours de méningite de l'adulte ou de l'enfant ; le nombre de souches de sensibilité intermédiaire (CMI > 0,5 mg/l ; ≤ 2 mg/l) au céfotaxime était ainsi de 2 chez l'enfant (sur un total de 104 souches de pneumocoque) et de 8 chez l'adulte (sur un total de 217 souches de pneumocoque) ; pour la ceftriaxone, le nombre de souches de sensibilité intermédiaire était de 2 chez l'adulte. Chez l'adulte, aucune souche de pneumocoque n'avait une CMI > 2 mg/l pour le céfotaxime ou > 1 mg/l pour la ceftriaxone. Chez l'enfant, 1 seule souche avait une CMI à 1 mg/l.

Etudes cliniques et analyse des échecs

Dans une étude prospective multicentrique observationnelle sur 156 patients adultes hospitalisés en réanimation pour une méningite à pneumocoque, l'adjonction de vancomycine ne permettait pas de réduire la mortalité en cas d'infection par un PSDP [40]. Le caractère adéquat de l'antibiothérapie pour les patients infectés par un pneumocoque avec une CMI $\geq 0,5$ mg/l était défini par une dose de céfotaxime ≥ 200 mg/kg/j, ou de ceftriaxone ≥ 100 mg/kg/j associé à la vancomycine à une dose de 40-60 mg/kg/j après une dose de charge. Dans ce travail, la mortalité était liée à la gravité à l'admission en réanimation, à la sensibilité diminuée à la pénicilline du pneumocoque, et au délai d'administration de l'antibiothérapie supérieur à 3 h par rapport à l'admission ; la co-administration de vancomycine en cas de PSDP n'améliorait pas le pronostic immédiat ou ultérieur. Une analyse de la littérature publiée en 1998 [97] a recensé les cas publiés de méningite à pneumocoque avec un échec clinique et/ou microbiologique des céphalosporines. Sur les 16 cas présentés (13 enfants, dont 10 âgés de 4 mois à 19 mois, et 3 adultes), 13 souches présentaient une CMI du céfotaxime et de la ceftriaxone ≥ 2 mg/l (extrêmes : 2-16), 3 souches avaient une CMI entre 0,5 et 1 mg/l. Pour le premier de ces 3 cas, la dose de ceftriaxone utilisée était vraisemblablement trop basse (4 g/j pour un adulte de 33 ans de poids inconnu). Le second cas présente un problème technique, la CMI du céfotaxime est mesurée à 0,5 mg/l, celle de la ceftriaxone à 0,05 mg/l. Enfin, le 3^e cas est un échec malgré une CMI du céfotaxime à 1 mg/j et une dose de céfotaxime de 240 mg/kg/j. Dans cette étude, en dehors du dernier patient rapporté, l'échec des céphalosporines est lié soit à des CMI très élevées (> 2) actuellement non rencontrées, soit à une insuffisance de la dose utilisée. Viladrich et al [104] ont rapporté les observations de 10 adultes avec méningite à pneumocoque de sensibilité diminuée aux céphalosporines traités par de fortes doses de céfotaxime (300 mg/kg/j, maximum 24 g/j). Les CMI étaient respectivement de 0,5 (n = 3), 1 (n = 5) et 2 (n = 2) mg/l et les CMB entre 1 et 4 mg/l. Les auteurs concluent à une tolérance correcte du traitement et à une bonne efficacité avec guérison sans rechute dans 9 cas sur 10. Un décès a été observé mais survenu huit jours après la fin du traitement alors que la méningite était guérie.

Données de pharmacocinétique/pharmacodynamique

Compte tenu des critères PK/PD développés ci-dessus, il apparaît que la plupart des échecs cliniques de traitement par les céphalosporines de 3^e génération des méningites à pneumocoque chez l'enfant aient été observés avec des doses faibles de 200 mg/kg/jour de céfotaxime et des souches présentant des CMI élevées $\geq 0,5$ mg/l [51,105-107]. L'augmentation de la dose des bêta-lactamines a été préconisée pour essayer d'augmenter la concentration méningée d'antibiotique et donc d'élever le numérateur du quotient inhibiteur [97].

Dès 1997, Friedland posait la question d'une monothérapie par céphalosporines à fortes doses dans les méningites à pneumocoque de l'enfant. Les concentrations de céfotaxime étaient mesurées chez 20 enfants traités par céfotaxime 300 mg/kg/j et dexaméthasone. Le taux médian dans le LCR était de 4,7 μ g/ml Attention, les unités suivantes sont en mg/l ne faut il pas uniformiser ? Si une activité bactéricide du LCR était retrouvée pour 94 % des souches sensibles, elle n'était que de 72 % pour les souches intermédiaires et de 44 % pour les résistantes. D'autres études ont trouvé une dispersion très importante des taux de C3G dans le LCR. Ainsi, Goldwater [108] a étudié ce taux chez 14 enfants traités par ceftriaxone 100 mg/kg/j ou céfotaxime 200 mg/kg/j chez qui était pratiquée une deuxième ponction lombaire. Le taux le plus bas était à 0,58 mg/l et le plus élevé à 35 mg/l avec une médiane aux alentours de 3 mg/l. Aucun échec n'était observé, les souches ayant des CMI basses de l'ordre de 0,01 mg/l. Dans une étude réalisée chez 19 patients recevant 300 mg/kg/j de céfotaxime associés à la vancomycine et sans injection de dexaméthasone, cette même dispersion a été observée. Le taux médian de céfotaxime dans le LCR était de 4,4 mg/l (1,9-10,7 mg/l).

En comparaison avec les études portant sur des doses plus faibles de céfotaxime (200 mg/kg/j), l'augmentation de la dose de céfotaxime à 300 mg/kg/j chez l'enfant ne semble pas s'accompagner d'une augmentation significative de la concentration dans le LCR [109]. Dans cette étude, la concentration dans le LCR est inférieure ou à peine égale au quotient inhibiteur pour des souches avec une CMI au céfotaxime $\geq 0,5$ mg/l. Par contre pour les souches de CMI = 1 mg/l, les valeurs requises du quotient inhibiteur ne sont pas atteintes. Il n'existe pas dans la littérature d'études cliniques permettant de juger de l'impact éventuel de ces concentrations insuffisantes sur l'évolution clinique.

Prospective

Il n'est pas possible de prédire à ce jour l'évolution de la résistance du pneumocoque à court et moyen terme. La situation actuelle résulte probablement de l'effet conjugué de l'impact de la vaccination et de la politique de diminution de la consommation des antibiotiques. La commercialisation prochaine des nouveaux vaccins conjugués à 10 et 13 valences devrait avoir également un impact sur la prévalence des souches résistantes. Dans tous les cas, l'émergence des souches de remplacement comme actuellement le sérotype 19A doit conduire à une surveillance rapprochée de la résistance, par l'organisation d'une veille active basée sur les réseaux existants et par la création, à l'instar de l'observatoire pédiatrique, d'un observatoire des méningites de l'adulte.

Dans l'optique de cette surveillance, il paraît nécessaire de procéder à un effort de « clarification » de la définition des échecs. Tout échec doit être documenté sur le plan bactériologique. Afin de disposer de données en clinique sur l'efficacité des traitements, un dosage des antibiotiques dans le LCR doit être réalisé chaque fois que possible.

Au vu des données disponibles à ce jour, notamment épidémiologiques, la majorité des membres du jury considère que lorsque la C3G est administrée à dose optimale pour le traitement des méningites à pneumocoque, l'adjonction de vancomycine telle qu'elle était proposée dans les recommandations de 1996 n'est plus justifiée.

Néanmoins, il n'y a pas de donnée dans la littérature contre-indiquant l'adjonction de vancomycine à une C3G dans les méningites présumées à pneumocoque de l'enfant.

Recommandations pour l'antibiothérapie de 1^{re} intention des méningites aiguës communautaires à l'exclusion du nouveau-né (Tableau 3).

1. En cas d'examen direct positif

- Suspicion de pneumocoque

Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de

perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse. Bien que les arguments pharmacocinétiques soient en faveur du céfotaxime (fixation protéique élevée de la ceftriaxone), et que les arguments microbiologiques soient en faveur de la ceftriaxone (CMI généralement inférieure d'une dilution pour la ceftriaxone), il n'existe aucune étude clinique permettant de recommander préférentiellement l'une ou l'autre de ces molécules. Chez l'adulte, aucune dose maximale n'a été retenue (certaines études rapportent des doses de 24 g/j chez l'adulte [104], chez l'enfant (< 15 ans) le céfotaxime peut être utilisé jusqu'à une dose maximale journalière de 12 g, et la ceftriaxone de 4 g.

- Suspicion de méningocoque

Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

- Suspicion de listériose

Une bithérapie associant amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée par voie intraveineuse répartie en 4 à 6 injections associée à de la gentamicine à la dose de 3-5 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes.

- Suspicion de *Haemophilus influenzae*

Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

- Suspicion d'*Escherichia coli*

Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de

perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

Chez le nourrisson de moins de 3 mois, un aminoside est ajouté pour une durée de 48 h. L'aminoside recommandé est la gentamicine à la dose de 3-5 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes.

2. En cas d'examen direct négatif

- Arguments en faveur d'une listériose : terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalitique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux).

Deux situations sont distinguées :

- Absence d'argument en faveur d'une listériose :

Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

Chez le nourrisson de moins de 3 mois, un aminoside est ajouté pour une durée de 48 h. L'aminoside recommandé est la gentamicine à la dose de 3-5 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes (en raison de la prévalence élevée de *Escherichia coli* dans cette tranche d'âge).

- Arguments en faveur d'une listériose :

Une trithérapie par céphalosporine, amoxicilline, et aminoside est recommandée.

Le céfotaxime est utilisé à la dose de 300 mg/kg/j. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

L'amoxicilline est utilisée à la dose de 200 mg/kg/j par voie intraveineuse répartie en 4 à 6 injections.

La gentamicine est utilisée à la dose de 3 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes.

Allergie aux bêta-lactamines

Une allergie grave aux bêta-lactamines est définie par un antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique. En dehors de ces deux situations exceptionnelles, l'utilisation de céfotaxime ou de ceftriaxone est recommandée. Le jury ne dispose pas de données lui permettant d'établir de recommandations dans cette situation exceptionnelle. Il peut être proposé en cas de

- Suspicion de pneumocoque : une association de vancomycine, fosfomycine, plus ou moins rifampicine.
- Suspicion de méningocoque : lévofloxacine ou rifampicine.
- Suspicion de listériose : monothérapie par triméthoprim-sulfaméthoxazole.
- Suspicion de *H. influenzae* ou d'*E. coli* : lévofloxacine.

Tableau 3. Traitement de 1^{re} intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCR

Examen direct positif	Antibiotique	Dose*
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de listériose (Bacille Gram +)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière
Suspicion de <i>H. influenzae</i> (Bacille Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion d' <i>E. coli</i> (Bacille Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
<i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	+ gentamicine	3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière
Examen direct négatif		
Sans arguments en faveur d'une listériose	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
<i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	+ gentamicine	3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline + gentamicine	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h** 100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions 200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue 3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière

* dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/jour, ceftriaxone = 4 g/jour.

** la perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mises en route de façon concomitante.

*** terrain, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombencéphalique (atteinte des paires crâniennes et/ou syndrome cérébelleux).

Question 3

Quelle est la prise en charge initiale thérapeutique d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne (en dehors de l'antibiothérapie) ?

3.1. Quelles sont la place et les modalités de la corticothérapie ?

La dexaméthasone est le seul adjuvant au traitement des méningites bactériennes correctement évalué dans des études cliniques. Son intérêt repose sur la réduction de l'inflammation des espaces sous-arachnoïdiens et de l'œdème vasogénique induits par la méningite et dont les effets sont potentiellement délétères. Cette action anti-inflammatoire s'exprime si la dexaméthasone est administrée avant l'antibiotique.

Une méta-analyse d'études randomisées a conclu au bénéfice de la dexaméthasone chez l'enfant sur la diminution de fréquence de la surdité profonde, lorsque la bactérie en cause était *Haemophilus influenzae* ou le pneumocoque et que la première injection était réalisée avant ou avec les antibiotiques.

Une étude européenne randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo chez 301 patients adultes atteints de méningite bactérienne a montré qu'un traitement précoce par dexaméthasone (avant ou avec la première dose d'antibiotique) était associé à une réduction du risque de mortalité de 15 à 7 % (RR 0,42 IC 95 % 0,24-0,96) et du risque de séquelles neurologiques estimées à la 8^e semaine, à l'aide du Glasgow Outcome Scale de 25 à 15 % (RR 0,59 IC 95 % 0,37-0,94). Le bénéfice de la dexaméthasone (10 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours) était plus élevé chez les patients atteints de méningite à pneumocoque et non contrebalancé par une incidence accrue de séquelles neurologiques ou cognitives sévères ou de complications induites par les stéroïdes [8].

Dans ces études, le bénéfice de la dexaméthasone était clairement maximal chez les patients non immunodéprimés et ceux dont le diagnostic microbiologique était établi. A l'inverse, ce bénéfice n'a pas été retrouvé chez les patients immunodéprimés ou les patients dont le diagnostic de méningite bactérienne n'était pas étayé par les investigations réalisées au-delà de l'urgence. A noter que les corticostéroïdes peuvent réduire expérimentalement la perméabilité de la barrière hémato-

encéphalique et diminuer les concentrations méningées de la vancomycine. Ceci n'aurait pas d'impact sur la rapidité de la stérilisation du LCR aux doses utilisées au cours d'une méningite bactérienne [90].

Recommandations

L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de :

- diagnostic microbiologique initial de méningite à pneumocoque (Grade A) ou à méningocoque (Grade B) chez l'adulte ou de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant et le nourrisson de 3 à 12 mois (Grade A) ;
- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique chez l'adulte ou le nourrisson de 3 à 12 mois. Il s'agit des cas où :
 - o l'indication d'une imagerie cérébrale retarde la réalisation de la PL,
 - o le liquide céphalorachidien est trouble et *a fortiori* purulent lors de la ponction lombaire,
 - o l'examen direct est négatif mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCR et du sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne (C).

La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale [8]. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone doit être arrêtée.

3.2. Quelles sont les autres mesures d'urgence à instaurer et le lieu de la prise en charge ?

Lieu de prise en charge

C'est habituellement au niveau des services d'urgence que sont accueillis les malades suspects de méningite bactérienne. Le diagnostic doit y être établi et le

traitement institué. Les malades sont ensuite admis dans une structure médicale dont les moyens sont variables. Or l'évolution à court terme n'est pas totalement prévisible, même si l'état du malade est initialement rassurant. Aussi, le choix du lieu de l'orientation secondaire est crucial.

Les critères objectifs qui permettent de définir un standard qualitatif minimum manquent car aucune étude n'a comparé le pronostic en fonction du lieu d'hospitalisation. Néanmoins, des critères d'admission en réanimation ont été proposés tant pour les enfants [110,111] que pour les adultes [112-114]. Ces critères sont :

- un purpura extensif ;
- un score de Glasgow ≤ 8 ;
- des signes neurologiques focaux ;
- des signes de souffrance du tronc cérébral révélateur habituellement d'une hypertension intracrânienne : bradycardie, tachycardie, irrégularité du rythme respiratoire ;
- un état de mal convulsif ;
- une instabilité hémodynamique.

Même en l'absence de ces critères, le jury propose pour tous les patients, quel que soit leur état clinique initial, une concertation avec une équipe de réanimation. Si la décision est prise de ne pas hospitaliser le patient en réanimation, l'admission devra se faire dans une unité dotée des moyens humains qui permettent une surveillance de la conscience et de l'hémodynamique rapprochée (toutes les heures) pendant au moins les 24 premières heures.

Traitement des convulsions

Six à 13 % des adultes et 20 à 30 % des enfants convulsent à la phase initiale d'une méningite bactérienne, le plus souvent dans les heures qui suivent l'admission. Contrairement à celles qui surviennent après plusieurs jours de traitement, les convulsions précoces chez l'enfant ne sont pas prédictives d'une évolution défavorable lorsqu'elles sont brèves et généralisées [115]. Les crises prolongées peuvent entraîner des lésions de nécrose ischémique et une destruction des neurones corticaux, en particulier dans le lobe temporal.

Le traitement d'une crise convulsive — et dès lors la prévention des récurrences — est justifié et fait appel aux antiépileptiques conventionnels (diphényl-hydantoïne ou phénobarbital). Le bénéfice des anticonvulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et ce traitement ne peut être recommandé dans l'état actuel des connaissances ; le jury recommande la réalisation d'une étude randomisée notamment chez le nourrisson.

Traitement de l'hypertension intracrânienne (HIC)

Une HIC symptomatique est fréquente en cas de méningite et associée à un risque plus élevé d'évolution défavorable et de décès [116,117].

Le maintien de la pression de perfusion cérébrale est un point crucial de la prise en charge des méningites bactériennes à la phase aiguë et notamment des formes graves. Cette pression de perfusion cérébrale dépend de la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne moyenne.

La correction d'une pression artérielle basse repose initialement sur le remplissage vasculaire. En cas d'échec, des drogues vassopressives ou inotropes sont recommandées.

La réduction d'une hypertension intracrânienne peut être obtenue à l'aide d'agents osmotiques comme le mannitol, le glycérol ou le sérum salé hypertonique. Seul le glycérol a fait l'objet d'études récentes [118,119]. Peltola et al. ont inclus 654 enfants randomisés en quatre groupes pour recevoir soit de la dexaméthasone IV (0,15 mg/kg/6 h pendant 48 heures), soit du glycérol par voie orale ou sonde gastrique (1,5 mg/kg/8 h), soit les deux produits, soit un double placebo. Le score de Glasgow à l'admission était de 12 en moyenne. La bactérie la plus fréquente dans cette étude réalisée en Amérique du Sud était *H. influenzae*. Cette étude n'a pas montré de différence entre les groupes concernant la mortalité ou le risque global de surdité. En revanche, il existait une réduction significative du risque de séquelles neurologiques sévères dans le groupe glycérol vs placebo (OR = 0,31 ; IC 95 % = 0,13-0,76 ; p = 0,01) et à un moindre degré dans le groupe glycérol + dexaméthasone (OR = 0,39 ; IC 95 % = 0,17-0,95 ; p = 0,033). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude réalisée en Inde qui incluait 58 enfants. D'autres études sont nécessaires pour statuer sur l'intérêt d'un tel traitement. Le jury ne recommande pas l'usage du glycérol.

Il n'y a aucune donnée disponible en clinique humaine sur l'intérêt du mannitol au cours de la méningite bactérienne. Néanmoins, le mannitol en bolus unique pourrait être proposé en situation d'HTIC immédiatement menaçante (grade C).

D'autres moyens sont classiquement préconisés pour lutter contre l'HIC sévère : surélévation de la tête à 20-30°, sédation, ventilation mécanique [120]. Chez les patients les plus sévères, le monitoring de la pression intracrânienne peut être discuté, mais son intérêt reste à valider.

Lutte contre les désordres hydro-électrolytiques, la fièvre et l'hyperglycémie

Une restriction hydrique a été longtemps proposée à la phase aiguë des méningites en raison d'une hyponatrémie attribuée à une anti-diurèse inappropriée. En fait, une méta-analyse récente [121] des trois études de restrictions hydriques *versus* hydratation normale a démontré l'absence de bénéfice de la restriction hydrique et au contraire un risque accru de séquelles neurologiques à 3 mois (RR 0,42; IC 95 % 0,20-0,89). Le jury recommande des apports hydrosodés conventionnels et une surveillance quotidienne de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une authentique anti-diurèse inappropriée.

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée au bénéfice du traitement antipyrétique. La fièvre est un élément important de la surveillance, mais elle peut être mal tolérée et accroître le risque de convulsions chez l'enfant. Le jury recommande d'abaisser la température dans les méningites avec hypertension intracrânienne sévère et lorsque la fièvre est mal tolérée sans chercher à tout prix à normaliser la température.

L'élévation de la glycémie (> 1,5 g/l ou 8,3 mmol/l) est fréquente chez l'adulte au cours de la méningite bactérienne aiguë. Elle s'observe dans plus d'un cas sur deux [8]. Or, l'hyperglycémie exerce au cours du sepsis sévère des effets délétères sur l'immunité et accroît le risque de thrombose. Pour ces raisons, certaines sociétés savantes recommandent l'emploi d'une insulinothérapie intraveineuse afin d'abaisser la glycémie au-dessous de 1,5 g/l après stabilisation de l'hémodynamique d'un sepsis sévère de l'adulte [122]. Il paraît raisonnable au jury d'appliquer cette recommandation au cours de la prise en charge d'une méningite bactérienne avec sepsis sévère.

Question 4

Quelles sont les modalités de la prise en charge ultérieure ?

4.1. Quelles sont les modalités et la durée de l'antibiothérapie après la phase initiale ?

La thérapeutique initiale doit être réévaluée quotidiennement en fonction de l'évolution clinique et dès l'identification du pathogène en cause, à la lumière des CMI d'amoxicilline, de ceftriaxone et de céfotaxime. Le laboratoire de microbiologie informe immédiatement l'équipe médicale en charge du patient en cas de positivité des cultures du LCR et lorsque les valeurs de CMI ont été déterminées.

4.1.1 En cas de méningite documentée à pneumocoque (Tableau 4)

- Si l'évolution clinique est favorable et la CMI de l'amoxicilline $< 0,1$ mg/l, la C3G est, de préférence, remplacée par de l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue (grade B). Alternativement, la C3G peut être poursuivie en adaptant la dose à la CMI de la C3G.
- Si l'évolution clinique est favorable et la CMI de l'amoxicilline $\geq 0,1$ mg/l, la C3G est poursuivie à la dose initiale.
- Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48-72 h de traitement (non-amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), le jury recommande la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intra-cérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical. En l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée. Un tube supplémentaire de LCR est prélevé afin de pouvoir mesurer la concentration de la C3G utilisée. Le traitement antibiotique est optimisé après avis spécialisé multidisciplinaire (infectiologue, microbiologiste) (grade C) :
 - vérification que les doses de C3G administrées ont été optimales (respect de la dose et des modalités d'administration) ;
 - discussion de l'ajout d'un second antibiotique : rifampicine (10 mg/kg toutes les 12 h chez l'adulte, ou 20 mg/kg toutes les 12 h chez l'enfant) ou vancomycine (15 mg/kg sur 1 h en dose de charge puis 60 mg/kg/jour en administration continue). La fosfomycine à la dose de 200 mg/kg/jour est

une alternative (grade C). Le choix du traitement de deuxième ligne doit tenir compte de la sensibilité de la souche isolée (moins de 1 % de résistance à la rifampicine et pas de résistance ni de tolérance à la vancomycine parmi les souches de pneumocoque isolées en France jusqu'en 2006).

- Le jury recommande une analyse précise des échecs microbiologiques documentés par la non-stérilisation du LCR au-delà de 48 h de traitement antibiotique d'une méningite à pneumocoque. Cette analyse comportera notamment la vérification du respect des recommandations (délai de mise en route du traitement, adéquation des doses et des modalités d'administration de la C3G prescrite), la recherche d'un foyer infectieux non drainé (empyème, ventriculite, otite moyenne collectée) et le dosage de la C3G dans le LCR, avec confrontation à la CMI du pneumocoque isolé.
- Les recommandations concernant la durée du traitement antibiotique des méningites à pneumocoque sont basées essentiellement sur des habitudes thérapeutiques et des avis d'experts, en l'absence d'étude randomisée. Le traitement sera interrompu au bout de 10 à 14 jours : plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible aux bêta-lactamines (CMI de la C3G utilisée $\leq 0,5$ mg/l); plutôt 14 jours en l'absence de ces deux éléments (grade B).

4.1.2 En cas de méningite documentée à méningocoque (Tableau 4)

- Si l'évolution clinique est favorable, les doses de C3G ne doivent pas dépasser 200 mg/kg/jour pour le céfotaxime et 75 mg/kg/jour pour la ceftriaxone. Si la CMI de l'amoxicilline est $< 0,1$ mg/l, la C3G peut être remplacée par de l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue, mais la durée brève de traitement des méningites à méningocoque autorise à ne pas procéder à la désescalade thérapeutique dans ce cas particulier (grade C).
- Le traitement sera interrompu au bout de 4 à 7 jours (plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable avec apyrexie obtenue à 48 heures).
- Aucun traitement supplémentaire de décontamination pharyngée n'est indiqué lorsque les patients ont reçu au moins 24 h de C3G (soit la totalité des patients si les recommandations initiales ont été suivies) (grade B).

4.1.3 En cas de méningite documentée à *Listeria monocytogenes* (Tableau 4)

L'antibiothérapie repose sur l'association d'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue, pour une durée totale de 21 jours, associée pendant les 7 premiers jours à de la gentamicine à la dose de 3 à 5 mg/kg/jour en une seule perfusion (grade C).

4.1.4. Autres bactéries (Tableau 4).

Tableau 4 : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation microbiologique

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique*	Durée totale
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
CMI amoxicilline < 0,1 mg/l	De préférence, amoxicilline, 200 mg/kg/jour IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue, ou maintien C3G, en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg/jour, de ceftriaxone à 75 mg/kg/jour si la CMI de la C3G est < 0,5 mg/l	10 à 14 jours**
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue : 300 mg/kg/jour (ou 200 mg/kg/jour si CMI < 0,5 mg/l) ou ceftriaxone IV, en 1 ou 2 perfusions : 100 mg/kg/jour (ou 75 mg/kg/jour si CMI < 0,5 mg/l)	10 à 14 jours**
<i>Neisseria meningitidis</i>		
CMI amoxicilline < 0,1 mg/l	Amoxicilline ou maintien C3G	4 à 7 jours***
CMI amoxicilline ≥ 0,1 mg/l	Céfotaxime, 200 mg/kg/jour IV, en 4 à 6 perfusions ou en administration continue ou ceftriaxone, 75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline en association à la gentamicine, 3 à 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV sur 30 minutes pendant les 7 premiers jours	21 jours
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Amoxicilline	14 à 21 jours
<i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone, en association à la gentamicine les 2 premiers jours chez le nourrisson de moins de 3 mois	21 jours
<i>Haemophilus influenzae</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone	7 jours

* si dose non indiquée, se référer au tableau 1 ; dose journalière maximale chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/jour, ceftriaxone = 4 g/jour.

** plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible à la céphalosporine de 3^e génération utilisée (CMI ≤ 0,5 mg/l) (Grade C).

*** plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) (Grade C).

4.1.5. Conduite à tenir lorsque aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue (stérilité des cultures du LCR et des hémocultures à 48-72 heures ; négativité des tests directs)

Plusieurs situations sont à envisager :

- Si l'évolution clinique a été favorable au cours des 48 premières heures d'antibiothérapie et que le LCR initial avait été prélevé alors que le patient avait reçu une antibiothérapie préalable, il peut s'agir d'une méningite bactérienne décapitée. Si le diagnostic de méningite bactérienne reste envisagé (absence d'autres diagnostics possibles ; présentation initiale évocatrice), l'antibiothérapie initiale est maintenue à l'identique, pour une durée de 14 jours.
- Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48-72 heures de traitement (non-amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), le jury recommande la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale. En l'absence de contre-indication, une ponction lombaire de contrôle est recommandée. Si l'analyse du second LCR reste évocatrice de méningite bactérienne, il faut notamment s'assurer qu'il n'existe pas d'argument en faveur d'une listériose ou d'une tuberculose compte tenu de l'absence d'activité des C3G sur ces bactéries et des difficultés de mise en évidence de ces bactéries.
- Compte tenu des progrès réalisés au cours des dernières années dans le domaine du diagnostic, l'absence de documentation microbiologique doit faire reconsidérer le diagnostic de méningite bactérienne et envisager les principaux diagnostics différentiels : méningite virale (entérovirus, herpesvirus, VIH), méningite médicamenteuse (AINS, antibiotiques), méningite inflammatoire (lupus, sarcoïdose, maladie de Behcet), thrombophlébite cérébrale, foyer infectieux paraméningé (épidurite, spondylodiscite, abcès cérébraux, empyème). Les méningites à spirochètes (maladie de Lyme, syphilis, leptospirose) seront recherchées par sérologie (\pm PCR) en cas de contage suspecté. Un avis spécialisé est souhaitable (infectiologue, neurologue, interniste) (grade C).

4.2. Quels sont les intérêts et les indications du contrôle du LCR ?

Le principal objectif d'un contrôle du LCR est de s'assurer de sa stérilisation.

Celle-ci est assez rapide avec le méningocoque, en moins de 2 heures selon une étude chez des patients traités par une C3G [74]. Pour les autres germes, la culture

du LCR est habituellement stérile après 24 heures d'un traitement antibiotique adapté [113]. Les paramètres cytologiques et biochimiques du LCR sont eux aussi significativement modifiés après 48 heures de traitement [123], mais il n'existe pas de données permettant d'en déduire des modifications thérapeutiques.

Le jury considère que d'après les données disponibles, il n'y a pas d'intérêt à réaliser systématiquement une PL de contrôle chez un patient évoluant favorablement sous traitement, à l'exclusion des méningites à pneumocoque avec une CMI de la céphalosporine utilisée supérieure à 0,5 mg/l. Dans ce cas particulier, le jury recommande un contrôle du LCR à 48 heures de traitement.

Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48-72 h de traitement (non-amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), le jury recommande la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intra-cérébrales. En l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée (C). Un tube supplémentaire de LCR est prélevé afin de mesurer la concentration de la C3G utilisée.

En cas d'aggravation clinique, une ponction lombaire après imagerie cérébrale doit être l'occasion de discuter d'éventuelles investigations supplémentaires sur le LCR, en concertation avec le laboratoire de microbiologie.

Un contrôle de LCR peut être effectué à 48-72 h de traitement pour les méningites à bactéries inhabituelles (autres que pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus* et *Listeria*).

4.3. Quelles sont les indications d'une imagerie ?

L'imagerie cérébrale en cours de traitement contribue au diagnostic des complications péri- ou intra-parenchymateuses et à celle d'éventuelles anomalies ostéo-durales pouvant augmenter le risque de récives. Cette imagerie peut également contribuer à modifier le diagnostic initial si celui-ci n'a pu être établi avec certitude.

Les principales complications des méningites bactériennes visibles sur une imagerie cérébrale sont liées directement à l'infection bactérienne (abcès intra-parenchymateux, empyème sous-dural, infection bactérienne osseuse ou de l'oreille interne) ou en sont une conséquence (accident vasculaire cérébral lié à une

vascularite, suffusion/ischémie liées à une thrombose veineuse, dilatation ventriculaire et des espaces sous-arachnoïdiens). Peu d'articles examinent de façon systématique et prospective les fréquences et délai de survenue de ces complications, leurs signes cliniques et leur évolution. Dans une série prospective de 86 adultes atteints de méningite à pneumocoque, une atteinte artérielle a été observée (étude par tomodensitométrie) dans 22 % des cas et une thrombose veineuse dans 10 % alors qu'un œdème cérébral a été constaté dans 29 % des cas, une hémorragie dans 9 % et une hydrocéphalie dans 16 % des cas [124]. Dans cette même série, 80 % des complications sont constatées durant les 7 premiers jours et la moitié durant les 3 premiers jours [125]. Dans une autre étude observationnelle de 696 épisodes de méningite bactérienne d'adulte, un empyème ou une cérébrite a été observé par tomodensitométrie chez 3,5 % des cas [8].

L'imagerie cérébrale ne doit pas être systématique chez les patients atteints d'une méningite à pneumocoque ou méningocoque. Sa réalisation est rarement urgente mais certaines décisions thérapeutiques peuvent en découler : très rares interventions neurochirurgicales (3 % dans la série prospective 87 cas) ou modifications thérapeutiques (prolongation du traitement antibiotique, voire instauration d'un traitement anticoagulant).

Les principaux signes cliniques rendant nécessaire la réalisation d'une imagerie cérébrale sont :

- la survenue de signes neurologiques nouveaux : crises convulsives, paralysie (hémiparésie, tétraparésie, paralysie des nerfs crâniens en dehors d'un VI isolé), accentuation des céphalées, modification de la vision ;
- la persistance inexplicée au-delà de 48-72 h après le début du traitement : d'une fièvre supérieure à 38,5 °C, de trouble de la conscience, de céphalées importantes ;
- chez l'enfant de moins de 2 ans, une augmentation rapide du périmètre crânien.

Dans l'étude prospective hollandaise ayant suivi 696 adultes avec méningite bactérienne, au cours de l'évolution, des crises convulsives sont observées dans 15 % des cas (24 % en cas d'infection à pneumocoque) et des déficits focaux dans 50 % des cas (65 % en cas d'infection à pneumocoque).

L'imagerie cérébrale doit être systématique en cas de :

- méningite à bactérie autre que pneumocoque ou méningocoque ;

- méningite à pneumocoque chez l'enfant en particulier après 2 ans, en l'absence de toute infection bactérienne ORL ou si le sérotype incriminé était inclus dans le vaccin reçu par l'enfant.

L'IRM cérébrale avec injection de produit de contraste et si nécessaire une angiographie par résonance magnétique est l'examen le plus performant, encore qu'aucun travail prospectif récent n'ait étudié sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic de chacune des complications citées.

Si l'IRM n'est pas possible de façon simple et sans risque pour le patient, un scanner avec injection de produit de contraste permet le diagnostic de la majorité des complications sans que sa sensibilité et sa spécificité n'aient été analysées formellement.

L'imagerie cérébrale durant le suivi immédiat d'une méningite bactérienne permet de rechercher une lésion acquise ou congénitale ostéo-durale ou une infection chronique de l'oreille interne et de la mastoïde, dans le but d'éviter une récurrence. Ces situations doivent être recherchées cliniquement devant toute méningite à pneumocoque (chez l'enfant et l'adulte) ou *Haemophilus* (chez l'adulte).

Les facteurs associés à la présence d'une brèche ostéo-durale qui nécessitent une imagerie sont : traumatisme crânien important en particulier dans les mois précédents, récurrence de méningite bactérienne, antécédent d'intervention neurochirurgicale, intervention sur l'hypophyse ou certaines interventions ORL, rhinorrhée ou otorrhée de LCR. La recherche d'une brèche doit être systématique dès la phase de convalescence immédiate dans de tels cas.

De plus, une imagerie cérébrale ou médullaire à la recherche d'un sinus dermique est nécessaire chez l'enfant atteint d'une méningite bactérienne à staphylocoque ou entérobactérie ou polymicrobienne.

La stratégie diagnostique combine une évaluation clinique dont ORL à l'utilisation de l'IRM ou du scanner en fenêtre osseuse et coupes millimétriques axiales et frontales, en particulier de la lame criblée et du toit de l'ethmoïde selon les cas.

4.4. Quelle est la prise en charge de la porte d'entrée ?

Les portes d'entrée ORL sont les plus fréquentes.

Elles doivent être recherchées systématiquement lors des méningites bactériennes communautaires. Elles sont observées dans 25 % des cas chez l'adulte comme chez

l'enfant [126,127]. Elles comprennent les foyers otologiques et rhino-sinusiens. Leur prise en charge est fonction de l'étiologie et nécessite parfois un drainage d'une collection purulente associée si besoin à la fermeture d'une brèche.

Devant une méningite bactérienne, l'examen clinique systématique recherche une hypoacousie, une otalgie, une otorrhée et impose une otoscopie qui peut confirmer une collection purulente, voire une perforation. On vérifie également les fosses nasales, à la recherche d'un écoulement rhino-sinusien.

Causes otologiques : Les foyers possibles sont l'otite moyenne aiguë, la mastoïdite (actuellement plus rare), l'otite moyenne sur cholestéatome, l'ostéomyélite de la base du crâne [128]. On peut trouver un écoulement de LCR à partir de l'oreille moyenne ou interne, post-traumatique ou post-chirurgicale, avec collection rétro-tympanique ou écoulement par le CAE en cas de perforation [129].

La prise en charge des causes otologiques nécessite un avis ORL :

- dans l'otite moyenne aiguë, la paracentèse est recommandée dans les meilleurs délais car elle favorise le drainage de la collection purulente et permet l'analyse bactériologique (B) [130] ;
- dans les mastoïdites aiguës, l'attitude actuelle associée aux antibiotiques le drainage de l'oreille moyenne par la paracentèse ; la chirurgie peut être indiquée si l'évolution n'est pas favorable après 48 heures ;
- pour l'écoulement de LCR, il peut se tarir spontanément. S'il persiste, il faut intervenir pour fermer la brèche repérée par endoscopie, TDM ou IRM.

Causes rhinosinusiennes : Elles sont dominées par les sinusites bactériennes.

Plus rarement, il s'agit d'une rhinorrhée post-traumatique ou post-chirurgicale.

Les sinusites associées le plus souvent aux méningites bactériennes sont frontales ou ethmoïdales. Elles peuvent être connues ou découvertes lors de la méningite bactérienne. La TDM permet de confirmer la collection et précise l'état des structures osseuses notamment lors d'une localisation sphénoïdale.

L'IRM a son intérêt lorsque l'on soupçonne une thrombose du sinus caverneux. Pour les ethmoïdites, les signes oculaires prédominent (paralysie oculomotrice, mydriase parfois). La TDM a un intérêt majeur [131].

La rhinorrhée cérébro-spinale, usuellement unilatérale, peut être spontanée ou déclenchée par mouvement de la tête ou compression abdominale. L'analyse du liquide confirme la présence de glucose. L'endoscopie nasale identifie la fuite et aide

à la localisation. Une brèche sera recherchée par IRM et/ou scanner en fenêtrage osseux et coupes millimétriques axiales et frontales en particulier de la lame criblée et du toit de l'ethmoïde selon les cas (avis neuro-radiologique indispensable).

Prise en charge des causes rhino-sinusiennes :

- Le drainage des foyers sinusiers est à réaliser lorsque la collection persiste ou lorsque l'état général reste inquiétant malgré le traitement antibiotique. Le drainage par voie endonasale est à privilégier. Mais la voie d'abord est à discuter en fonction de la localisation sinusienne.
- Lorsqu'il n'y a pas de tarissement spontané de la rhinorrhée, la fermeture de la brèche est nécessaire par voie endonasale ou externe selon la localisation ou la taille de la brèche [132,133].

En cas de brèche, la vaccination anti-pneumococcique est recommandée. Chez l'enfant de moins de 5 ans, on utilise le vaccin conjugué recommandé. Il n'y a pas d'argument ni pour une antibiothérapie prophylactique ni pour le maintien d'une antibiothérapie curative avant la fermeture de la brèche. Le jury recommande que la fermeture de la brèche intervienne le plus rapidement possible. Le délai optimal pour l'intervention n'est pas consensuel.

4.5. Quel suivi pour quels patients ?

Les méningites bactériennes de l'enfant et de l'adulte restent associées à un taux élevé de mortalité et de séquelles neurologiques, malgré la qualité des soins à la phase aiguë. Le taux de mortalité lors d'une méningite à pneumocoque est de 11 à 37 % des patients (plus élevé chez l'adulte) et les séquelles neurologiques s'observent chez 30 à 50 % des patients qui survivent. Le taux de séquelles est également plus élevé chez les adultes que chez les enfants.

Les séquelles neurologiques, auditives et neuro-psychologiques sont fréquentes : 29 à 70 % selon les séries.

Chez l'adulte, dans l'étude de van de Beek, [8] est utilisée l'échelle Glasgow Outcome Scale (GOS) au décours de la méningite. Score 1 : décès, 2 : état végétatif sans interaction, 3 : incapacité de vie indépendante mais répond aux consignes, 4 : incapacité modérée, vie indépendante sans reprise d'activité de travail, 5 : incapacité légère ou absente. Vingt et un pour-cent des patients étaient décédés, 13 % avaient des séquelles sévères ou modérées avec une hypoacousie chez 22 % des

survivants légère (31 %), modérée (21 %), sévère (17 %), profonde (31 %), unilatérale dans un tiers des cas. Il existe également des séquelles cognitives à long terme chez l'adulte. Un sous-groupe d'adultes ayant eu une méningite à pneumocoque et sortis avec un score GOS à 5 ont été réévalués à distance [134]. Une atteinte cognitive a été notée chez 27 % d'entre eux, avec une atteinte de la qualité de vie.

Chez l'enfant, une méta-analyse sur 1 109 sujets montre une survie chez 82,5 % des patients avec des séquelles majeures dans 15 % des cas – surdité 10,5 % dont 5 % profonde, retard mental (4,2 %), atteinte motrice (3,5 %), épilepsie (4,2 %) [135]. La mortalité et les séquelles sont plus élevées en cas de méningite à pneumocoque [135].

Certaines complications propres aux jeunes enfants peuvent s'améliorer avec le temps. Sur 37 % des enfants qui avaient des anomalies au décours de la méningite, beaucoup s'amélioraient avec, à un an, 10 % de surdité et 4 % de troubles neurologiques [136].

Les surdités chez l'enfant surviennent à un stade précoce de la méningite et peuvent être transitoires ou définitives. Une altération de l'oreille interne avec ossification cochléaire peut survenir dans les semaines suivant la méningite. Le taux de surdité est de 10 à 13 % selon les séries — moins élevé que chez l'adulte — et dépend clairement de la bactérie en cause (pneumocoque 33 %, méningocoque 5 %) [137].

Certaines études suggèrent que certains facteurs à l'admission favorisent les séquelles : le terrain (sujet âgé ou enfant de moins de 1 an), la bactérie en cause (pneumocoque, résistance aux antibiotiques), les signes cliniques de gravité notamment les troubles de la vigilance, des complications neurologiques (signes focaux, œdème cérébral, paralysie du nerf crânien – à part du VIII), des signes hémodynamiques ou systémiques (choc septique), des signes biologiques comme la faible réaction cellulaire, une forte charge bactérienne dans le LCR, les hémocultures positives [124,138].

Les crises épileptiques à l'admission ne sont pas des éléments de mauvais pronostic, à l'inverse de l'épilepsie tardive, de crises prolongées ou de crises focales persistantes à la sortie.

Compte tenu du caractère insuffisant et partiel de ces données, le jury recommande un suivi de tous les patients au décours de la méningite (grade C).

Avant la sortie de l'hôpital, chez les enfants et les adultes, il faut réaliser un examen clinique neurologique.

Le jury recommande de réaliser un test auditif adapté à l'âge, au plus tard 15 jours après la fin du traitement de toute méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus*. En cas d'hypoacousie profonde, il faut adresser le patient en consultation ORL, dans la crainte en particulier d'une ossification cochléaire débutante.

Il est nécessaire de rechercher une pathologie ou une anomalie ayant pu favoriser la survenue de la méningite bactérienne comme : asplénie, drépanocytose, bêta thalassémie, splénectomie [139,140].

L'existence de maladies chroniques ou de maladies immunitaires prédisposant est notée dans 10 à 45 % des séries de l'adulte ou de l'enfant [141,142].

Chez l'adulte, le jury recommande la recherche de pathologies prédisposant telles que diabète, éthyliste chronique, cancer, cirrhose, hémopathie, infection à VIH, et en cas de méningite à pneumocoque une électrophorèse des protéines plasmatiques.

Chez l'enfant et l'adulte jeune, le jury recommande de recourir à un avis spécialisé pour discuter les explorations immunologiques en cas d'antécédent d'infections bactériennes sévères chez l'enfant ou dans sa fratrie, de méningites récidivantes, de méningite à sérotype vaccinal chez un enfant vacciné (pneumocoque heptavalent, *Haemophilus* ou méningocoque) ou d'infections à germes inhabituels dont les infections à méningocoque de sérogroupes rares (Y, W135, X et Z).

Un mois après la sortie de l'hôpital

Il est recommandé un examen neurologique et la recherche d'une hypoacousie.

Si un traitement anti-épileptique a été débuté durant la phase aiguë et qu'aucune nouvelle crise n'est survenue, un EEG est pratiqué et le traitement antiépileptique peut être arrêté après avis neurologique ou neuro-pédiatrique.

Il faut chez le petit enfant surveiller le périmètre crânien.

Jusqu'à un an après la méningite

Chez l'enfant, il est nécessaire de maintenir tous les 3 mois une surveillance de l'audition (voix chuchotée) par l'entourage familial et par le médecin généraliste ou le pédiatre. Les enseignants doivent également être informés par les parents de la

possibilité d'un trouble de l'audition. Cette surveillance implique également, par le généraliste ou le pédiatre, une vérification de l'adaptation scolaire.

Chez l'adulte, il faut évaluer les facultés adaptatives, utiliser des échelles de qualité de vie et une échelle de la dépression pour faire la part entre hypoacousie, séquelles cognitives et dépression.

Références bibliographiques

- 1 Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003 ;361(9375):2139-48.
- 2 Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291:1203-12. (see Comments 1261-2.)
- 3 Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases* 3rd ed., Vol.1 Philadelphia: WB Saunders 1992;401-28.
- 4 Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.
- 5 Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *Jama* 1999;282:175-81.
- 6 Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:46-52.
- 7 Uchihara T. and Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991;31:167-71.
- 8 van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-59.
- 9 La Scolea LJ, Jr. Dryja D., Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984;19(2):187-90.
- 10 Arevalo CE, et al, Cerebrospinal fluid cell counts and chemistries in bacterial meningitis. *South Med J* 1989;82(9):1122-7.
- 11 Coll MT, et al., Meningococcal meningitis with 'normal' cerebrospinal fluid. *J Infect* 1994;29(3):289-94.
- 12 Karandanis D, Shulman JA, Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976;69(4):449-57.
- 13 Gray LD, Fedorko DP, Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5(2):130-45.
- 14 Camargos PAM, Almeida MS, Cardoso I, Filho GL, Filho DM, Martins, et al. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1245-50.
- 15 Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:786-8.
- 16 Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:237-40.
- 17 Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 2006: C.J.
- 18 Peigne-Lafeuille H, Archimbaud C, Mirand A, et al. Du diagnostic moléculaire initial prospectif des méningites à entérovirus ...à la lutte contre l'antibiorésistance. *Med Mal Inf* 2006;36:124-31.
- 19 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM. Whitley RJ. Practice Guidelines for management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
- 20 Viallon A, Pouzet V, Zeni F, Tardy B, Guyomarc'h S, Lambert C, et al. Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin. *Presse Med* 2000 Mar 25;29(11):584-8.
- 21 Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72-6.
- 22 Oostenbrink R, Moons KGM, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs: Predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1189-94.
- 23 Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:511-7.
- 24 Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect* 2007;54:328-36.
- 25 Jaeger F, Leroy J, Duchêne F, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, et al. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:418-21.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- 26 Bonsu BK, Ortega HW, Marcon MJ, Harper MB. A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable. *Acad Emerg Med*. 2008;15:437-44.
- 27 Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gérard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:267-74.
- 28 Dubos F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Distinction entre les méningites bactériennes et virales chez l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. *Arch Pediatr* 2007;14:434-8.
- 29 Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello J. Computed Tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *New Engl J Med* 2001;345:24:1727-33.
- 30 Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Bédos JP, Wolff M, Régnier B. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med* 2003;115:143-6.
- 31 Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JHTM, Reitsma JB, van de Beek D. Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology* 2008;70:2109-15.
- 32 Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis : a review. *J Intens Care Med* 2007;22:194-207.
- 33 Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15(7):649-59.
- 34 Kastenbauer S, Winkler F, Pfister HW. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med* 2002;346(16):1248-51; author reply 1248-51.
- 35 Les méningites purulentes communautaires – 9^e conférence de consensus de la SPILF - 7 février 1996 - texte long. *Méd Mal Infect* 1996;26:1-22.
- 36 Feldman WE. Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1977;296:433-5.
- 37 Ernst JD, Decazes JM, Sande MA. Experimental pneumococcal meningitis : role of leucocytes in pathogenesis. *Infect Immun* 1983;41:275-9.
- 38 Bhatt SM, Lauretano A, Cabellos C, Halpin C, Levine RA, Xu WZ, Nadol JB Jr, Tuomanen E. Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry. *J Infect Dis* 1993;167:675-83.
- 39 Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse outcome and effect of antibiotic timing *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
- 40 Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study *Crit Care Med* 2006;34:2758-65.
- 41 Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35:225-31.
- 42 Begg N, Cartwright KA, Cohen J, et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39:1-15.
- 43 Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M. et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15(7):649-59.
- 44 Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan, ed. *Textbook of pediatric infectious diseases* 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2004; p443-474.
- 45 Levy C, de La Rocque F, Cohen R. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France . XVII^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse de la SPILF. *Med Mal Infectieuses* 2008.
- 46 Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(9):694-8.
- 47 McIntyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R, Wang H. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005;90(4):391-6.
- 48 Yogev R, Guzman-Cottrill J. Bacterial meningitis in children : critical review of current concepts. *Drugs* 2005;65(8):1097-112.
- 49 Cohen R, Bourrillon A. Antibiothérapie des méningites de l'enfant. In: Bingen E, éd. *Méningites bactériennes communautaires*. Paris: Elsevier; 2001; p105-115.
- 50 Woods CR, Smith AL, Wasilaskas BL, Campos J, Givner LB. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis* 1994;170(2):453-6.
- 51 Doit C, Bingen E. Incidence thérapeutique des modifications de sensibilité des germes responsables de méningites bactériennes communautaires en Pédiatrie (hors période néonatale) *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153(5):329-37.
- 52 Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(6):621-9.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- 53 Bingen E, Levy C, Varon E, de La Rocque F, Boucherat M, d'Athis P, et al; The Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 Nov 30; Epub ahead of print.
- 54 Floret D. Méningite à pneumocoque et résistance bactérienne. *Arch Pediatr* 2002;9(11):1166-72.
- 55 Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : recommandations 2008 <http://www.sfm.asso.fr>
- 56 American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book 27th edition. Report of the Committee on Infectious Diseases 2006 ; p526-537.
- 57 Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2006 : *Epidémiologie* 2005. <http://www.invs.sante.fr>
- 58 Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;322:141-7.
- 59 del Rio MA, Chrane D, Shelton S, McCracken GH, Jr. and Nelson JD. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet* 1983;1:1241-4.
- 60 Les méningites purulentes communautaires - 9^e conférence de consensus de la SPILF - 7 février 1996 - texte long. *Méd Mal Infect* 1996;26:944-51.
- 61 Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau Epibac et du réseau des Observatoires régionaux du pneumocoque. Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en France. Première analyse des données 2006. Institut de Veille Sanitaire, 18 janvier 2008 ; pp1-5.
- 62 Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en France en 2006. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. N° 51/ 2007, 437-41. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- 63 Prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Circulaire n°DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* N° 51/2001, 229-35. <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/51/index.html>
- 64 <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html>
- 65 Recommandations 2007 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie ; <http://www.sfm.asso.fr>
- 66 www.onerba.org
- 67 Arditi M, Mason EO, Jr., Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102:1087-97.
- 68 Kellner JD, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:903-10.
- 69 Lu CH, Chang WN and Chang HW. Streptococcal meningitis in adults: therapeutic outcomes and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:137-42.
- 70 Lu CH, Chang WN, Chuang YC and Chang HW. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J Hosp Infect* 1998;40:27-34.
- 71 Mwangi I, Berkley J, Lowe B, Peshu N, Marsh K and Newton CR. Acute bacterial meningitis in children admitted to a rural Kenyan hospital: increasing antibiotic resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1042-8.
- 72 Chaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;322:141-7.
- 73 Peltola H, Anttila M and Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet* 1989;1:1281-7.
- 74 Kanegaye JT, Soliemanzadeh P and Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108:1169-74.
- 75 Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Le Thomas I, Aujard Y, Bourrillon A and Bingen E. Bacterial concentration in the cerebrospinal fluid in childhood meningitis. *Presse Med* 1999;28:1227-30.
- 76 Lutsar I, McCracken GH, Jr. and Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998;27:1117-27, quiz 1128-9.
- 77 Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:581-602, ix.
- 78 Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:595-618.
- 79 Nau R, Sorgel F and Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:223-46.
- 80 Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR, et al. Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2414-7.
- 81 Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:876-81.

Texte long – Page 62/65

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- 82 Shen DD, Artru AA and Adkison KK. Principles and applicability of CSF sampling for the assessment of CNS drug delivery and pharmacodynamics. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1825-57.
- 83 Nau R, Sorgel F and Prange HW. Lipophilicity at pH 7.4 and molecular size govern the entry of the free serum fraction of drugs into the cerebrospinal fluid in humans with uninflamed meninges. *J Neurol Sci* 1994;122:61-5.
- 84 Dacey RG, Sande MA. Effect of probenecid on cerebrospinal fluid concentrations of penicillin and cephalosporin derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:437-41.
- 85 Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA and Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-8.
- 86 Nau R, Prange HW, Muth P, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1518-24.
- 87 Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC and Sahm DF. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to ceftriaxone and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3155-60.
- 88 Scheld WM, Rocha H, Sande MA, Bryan JP. Rationale for clinical trials evaluating ceftriaxone in the therapy of bacterial meningitis. *Am J Med* 1984;77(4C):42-49.
- 89 Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B and Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1356-8.
- 90 Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007;44:250-5.
- 91 Gillis LM, White HD, Whitehurst A and Sullivan DC. Vancomycin-tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Mississippi during 1999-2001. *Am J Med Sci* 2005;330:65-8.
- 92 Henriques Normark B, Novak R, Ortvist A, Kallenius G, Tuomanen E and Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001;32:552-8.
- 93 Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S and Tuomanen E. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999;399:590-3.
- 94 Rodriguez CA, Atkinson R, Bitar W, et al. Tolerance to vancomycin in pneumococci: detection with a molecular marker and assessment of clinical impact. *J Infect Dis* 2004;190:1481-7.
- 95 McCullers JA, English BK and Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescing meningitis. *J Infect Dis* 2000;181:369-73.
- 96 Sung H, Shin HB, Kim MN, et al. Vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbiol* 2006;44:3524-8.
- 97 Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628-44.
- 98 Suntur B.N., Yurtseven T., Sipahi O.R., Buke C., Buke M. Rifampicin + ceftriaxone versus vancomycin + ceftriaxone in the treatment of penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis in an experimental rabbit model. *Internat J Antimicrob Ag* 2005;26:258-60.
- 99 Lee H., Song JH, Kim SW, Oh WS, Jung SI, Kiem S, Peck KR, Lee NY. Evaluation of a triple-drug combination for treatment of experimental multidrug-resistant pneumococcal meningitis. *Int J Antimicrob Ag* 2004;23:307-10.
- 100 Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2158-60.
- 101 Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(1):168-71.
- 102 Nau R, Wellmer A, Soto A, Koch K, Schneider O, Schmidt H, et al. Rifampicin reduces early mortality in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Infect Dis* 1999;179:1557-60.
- 103 Gerber J, Pohl K, Sander V, Bunkowski S, Nau R – Rifampin followed by ceftriaxone for experimental meningitis decreases lipoteichoic acid concentrations in cerebrospinal fluid and reduces neuronal damage in comparison to ceftriaxone alone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1313-7.
- 104 Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Pallarés R, Sabaté I, Rufi G et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467-72.
- 105 Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A et al. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *S. pneumoniae*. *Clin infect Dis* 1994;18:766-9.
- 106 Bradley JS, Connor JD ceftriaxone failure in meningitis caused by *S. pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics ; *Pediatr Infect dis J* 1991;10 :871-3.
- 107 Geslin P, Fremaux A, Ssissia G et al : étude de 64 méningites de l'enfant à *S.p* résistants à la pénicilline. Réseau national de surveillance des infections pneumococciques (1987-1994) *Med Mal Infect* 1994.
- 108 Goldwater P.N. Cefotaxime and ceftriaxone cerebrospinal fluid levels during treatment of bacterial meningitis in children. *Internat J Antimicrobial Ag* 2005;26:408-11.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- 109 Doit C, Barre J, Cohen R, Bonacorsi S, Bourrillon A, Bingen EH. Bactericidal activity against intermediately cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(9):2050-2.
- 110 Berkowitz ID, Berkowitz FE, Newton C, Willoughby R, Ackerman AD. Meningitis, infectious encephalopathies, and other central nervous system infections. *Textbook of pediatric intensive care*. MC Rogers Ed. 3^e Edition. Williams & Wilkins. Baltimore 1996 ;1039-90.
- 111 Floret D, Girodias JB, Lebel MH. Méningite purulente grave. *Urgences Soins Intensifs Pédiatriques*. 2^e Edition. Lacroix J, Gauthier M, Hubert Ph, Leclerc F, Gaudreault P Ed. Editions du CHU Sainte Justine. Masson. Montréal/Paris 2007 ; p 634-52.
- 112 Fishman RA. Biochemical mechanisms underlying the encephalopathy of purulent meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1150-1.
- 113 Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
- 114 Fitch M, Van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:191-200.
- 115 Klein JO, Feiggin RD, McCracken GH. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1986;78 Suppl:959-82.
- 116 Minns RA, Engleman HM, Stirling H. Cerebrospinal fluid pressure in pyogenic meningitis *Arch Dis Child* 1989;64:814-20.
- 117 Rebaud P, Berthier JC, Hartemann E, Floret D. Intracranial pressure in childhood central nervous system infections. *Intensive Care Med* 1988;14:522-5.
- 118 Peltola H, Roine I, Fernandez J, Zavala I, Gonzalez Ayala S, Gonzalez Mata A et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;45:1277-86.
- 119 Sankar J, Singhi P, Bansal P, Ray P, Singhi S. Role of dexamethasone and oral glycerol in reducing hearing and neurological sequelae in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatr* 2007;44:649-56.
- 120 Floret D. Prise en charge immédiate d'une méningite purulente. *Arch Pediatr* 2003;10Suppl:116S-8S.
- 121 Kaplan SL, Feigin RD. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1978;92:758-61.
- 122 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858-73.
- 123 Taskin E, et al, Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators Inflamm* 2004 ;13(4):269-73.
- 124 Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-25.
- 125 Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM,. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults : results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993;50:575-81.
- 126 Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev* 2004;26(3):168-75.
- 127 Bingen E, Levy C, Varon E, de La Rocque F, Boucherat M, d'Athis P, et al. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(3):191-9.
- 128 Bouccara D, Simon-Blancal V, Rodallec M, Cyna-Gorse F, Mosnier I, Fantin B, et al. Osteomyelitis of the skull base due to otologic or sinus infections. 5 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2007;124(1):25-32.
- 129 Brown NE, Grundfast KM, Jabre A, Megerian CA, O'Malley BW, Jr., Rosenberg SI. Diagnosis and management of spontaneous cerebrospinal fluid-middle ear effusion and otorrhea. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):800-5.
- 130 François M. Complications des otites moyennes aiguës et chroniques *EMC Otorhinolaryngologie* 2005;2:92-106.
- 131 Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127(4):195-201.
- 132 Schlosser RJ, Bolger WE. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope* 2004;114(2):255-65.
- 133 Schlosser RJ, Bolger WE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39(3):523-38, ix.
- 134 van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002;186(7):1047-52.
- 135 Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5):389-94.
- 136 Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;323(24):1651-7.
- 137 Kaplan SL, Catlin FI, Weaver T, Feigin RD. Onset of hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1984;73(5):575-8.

17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)

- 138 Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006;5:123-9.
- 139 Begue P, Castello-Herbreteau B. Infections graves chez l'enfant drépanocytaire : aspect clinique et prévention. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 4:732s-41s.
- 140 Robinson MG, Watson RJ. Pneumococcal meningitis in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1966;274(18):1006-8.
- 141 Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
- 142 Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346(8991-8992):1675-80.