

MÉNINGITES COMMUNAUTAIRES : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES BACTÉRIÉMIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES (Conférence de consensus de novembre 2008)

François Raffi

Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôtel-Dieu, 44093 Nantes cedex 1

INTRODUCTION : CONDUITE À TENIR DANS L'URGENCE

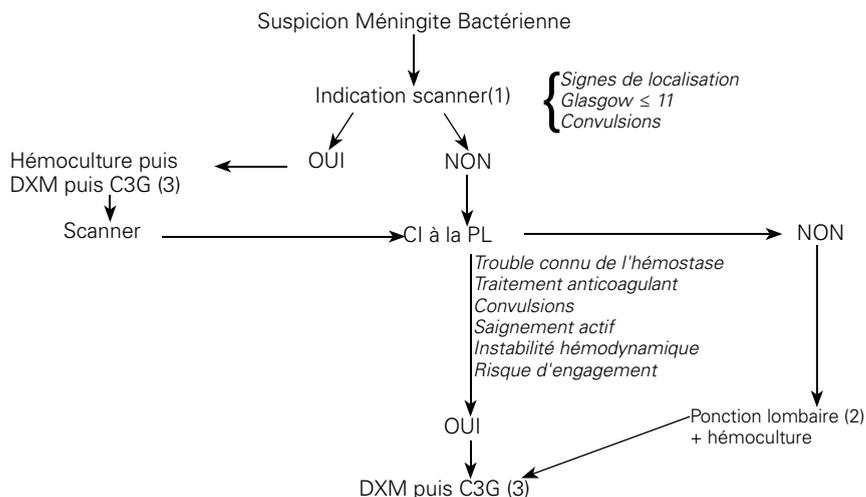
Les méningites bactériennes aiguës communautaires sont associées à un taux de mortalité et de séquelles élevés, qui ont peu diminué au cours des dernières années. La mortalité à la phase aiguë est d'environ 20 % chez l'adulte, 10 % chez l'enfant, tandis que les séquelles (30 % environ des patients) sont plus fréquentes chez l'adulte [1, 2, 3].

Au vu de la littérature, l'élément clé dans l'amélioration du pronostic vital (et des séquelles) est la précocité de mise en route du traitement antibiotique après l'arrivée du patient à l'hôpital.

Deux situations justifient l'administration immédiate de ceftriaxone au domicile : *purpura fulminans*, suspicion de méningite bactérienne avec impossibilité d'une arrivée à l'hôpital dans les 90 minutes qui suivent. En dehors de ces 2 situations, tout patient suspect de méningite bactérienne, même si le degré de suspicion est faible, doit être immédiatement adressé aux urgences pour discuter une ponction lombaire et une antibiothérapie, toutes deux en urgence.

Si la ponction lombaire reste l'élément clé indispensable au diagnostic de méningite bactérienne, certaines situations constituent une contre-indication à la réalisation de la ponction lombaire et justifient de ce fait une antibiothérapie immédiate, après réalisation d'une hémoculture (Figure 1) :

- Etat de choc ou situation hémodynamique ne permettant pas la réalisation de la ponction lombaire.
- Signes cliniques pouvant faire craindre un effet de masse ou des signes d'engagement : signes neurologiques de localisation, troubles de vigilance avec score de Glasgow ≤ 11 , crise épileptique récente ou en cours, focale ou généralisée après l'âge de 5 ans, seulement si hémicorporelle avant cet âge.
- Saignement actif faisant suspecter un trouble majeur de l'hémostase, anomalie connue de l'hémostase ou traitement anticoagulant efficace.



(1) le scanner doit être réalisé dans les délais les plus brefs

(2) la ponction lombaire doit être réalisée dans les délais les plus brefs

(3) l'initiation de l'antibiothérapie est une urgence absolue : le délai avant (3) ne doit pas excéder 3 heures, idéalement 1 heure.

Si indication de scanner (1) et/ou de contre-indication à la PL, dexaméthasone (DXM) et céfotaxime ou ceftriaxone (C3G) doivent être débutés immédiatement. La dexaméthasone n'est pas recommandée en cas de méningocoque à l'examen direct chez l'enfant ou si l'examen direct est négatif ou n'est pas disponible chez l'enfant entre 1 et 15 ans.

Figure 1 : Conduite à tenir aux Urgences de l'Hôpital devant une suspicion de méningite bactérienne aiguë communautaire.

Dans ces trois circonstances, l'antibiothérapie ayant été débutée le plus précocement possible après l'arrivée à l'hôpital, la ponction lombaire sera réalisée dès que possible, c'est-à-dire après correction d'une instabilité hémodynamique, ou après le résultat du scanner montrant que la ponction lombaire est possible. Dans la mesure où la culture du LCR se négative très rapidement après le début de l'antibiothérapie, la réalisation d'une PL différée, dans ces circonstances, nécessite le recours en plus de l'évaluation microbiologique standard (examen direct et culture) à des techniques complémentaires immunologiques (Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*@ test) et de biologie moléculaire (PCR).

1. URGENCE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DEVANT UNE MÉNINGITE PRÉSUMÉE BACTÉRIENNE

La rapidité d'initiation de l'antibiothérapie devant une méningite présumée bactérienne est l'élément le plus important pour améliorer le pronostic immédiat et à moyen terme. Ceci est bien démontré dans les modèles expérimentaux où une heure d'évolution est associée à la génération de plusieurs centaines de milliers de bactéries supplémentaires au site de l'infection (croissance exponentielle). Plusieurs études récentes, chez l'adulte, ont mis en évidence que le délai à l'antibiothérapie était le facteur le plus important pour le pronostic des méningites bactériennes. Ainsi, dans une étude danoise récente [4], le risque relatif de mortalité ou de séquelles est de 1,09 pour chaque heure supplémentaire de délai de mise en route de l'antibiothérapie. Dans une étude française [5], concernant des adultes avec méningite à méningocoque nécessitant une hospitalisation en réanimation, un délai de plus de 3 heures entre l'admission à l'hôpital et la mise

en route de l'antibiothérapie est associé à un risque relatif de mortalité de 14,12 et un risque relatif de séquelles à 3 mois de 2,84.

Au total, ceci conduit à recommander une mise en route de l'antibiothérapie au maximum dans les 3 heures qui suivent l'arrivée à l'hôpital, idéalement dans l'heure et ce quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite.

Il est clair que cette urgence absolue est à moduler en fonction du terrain, des signes de gravité (systémiques et neurologiques) et du degré de suspicion clinique de méningite bactérienne, notamment des résultats de l'examen macroscopique du LCR si la ponction lombaire a été réalisée (liquide purulent). Ainsi, dans certains cas (gravité, signes neurologiques, liquide purulent...) il semble préférable d'instaurer l'antibiothérapie immédiatement, avant même les résultats cyto-biochimiques et de l'examen direct bactériologique du LCR. Dans d'autres situations (LCR clair, méningite à plus faible suspicion d'étiologie bactérienne, absence de signe de gravité...) il paraît acceptable d'attendre une heure pour récupérer les résultats des examens cytologiques, biochimiques, et de l'examen direct bactériologique du LCR afin de guider au mieux la décision et le choix de l'antibiothérapie. Dans ces dernières situations, et lorsque l'examen direct du LCR n'est pas contributif, d'autres éléments complémentaires : immuno-chromatographie ou PCR sur le LCR [6-9], lactates dans le LCR [10], procalcitonine sérique [11, 12], sont utiles pour l'orientation étiologique de la méningite ou la différenciation entre méningite virale et bactérienne.

Lorsque le diagnostic reste hésitant entre méningite bactérienne et virale, il est recommandé d'utiliser une des règles de décision clinique aidant à différencier méningites bactériennes et virales ont été proposées. La règle de Hoen [13], simple à utiliser, combine le nombre de leucocytes sanguins, la glycémie, la protéinorachie et le nombre de PNN dans le LCR, chez l'adulte et l'enfant ; elle est accessible sur le site www.chu-besancon.fr/meningite/ [14].

2. CORTICOTHÉRAPIE DANS LES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

Si la mise en œuvre rapide de l'antibiothérapie est l'élément clé du pronostic des méningites, il apparaît que l'administration de corticoïdes est également indispensable pour améliorer le pronostic de certaines méningites bactériennes, à condition que cette corticothérapie soit débutée avant ou de façon concomitante à la 1^{ère} injection d'antibiotiques [15].

Plusieurs études randomisées ont été réalisées au cours des 15 dernières années, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Des méta-analyses concernant l'ensemble des études réalisées permettent aujourd'hui de clarifier les indications de la corticothérapie au cours des méningites bactériennes [16, 17]. Seule la dexaméthasone est recommandée car c'est le seul corticoïde qui a été évalué comme adjuvant au traitement des méningites bactériennes. La dexaméthasone n'est pas recommandée chez les patients immunodéprimés, chez ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale, et dans les méningites à méningocoque de l'enfant. En pratique, il est recommandé d'administrer un schéma de dexaméthasone par voie intraveineuse, pendant 4 jours, à la dose de 10 mg toutes les 6 heures chez l'adulte et de 0,15 mg.kg⁻¹ toutes les 6 heures chez l'enfant, la 1^{ère} dose étant administrée avant ou de façon concomitante à la 1^{ère} injection d'antibiotiques, dans les cas suivants :

- Examen direct positif à pneumocoque ou à méningocoque chez l'adulte, à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant et le nourrisson de 3 à 12 mois,
- Absence de diagnostic microbiologique mais décision de traitement antibiotique en raison d'une forte suspicion de méningite bactérienne chez l'adulte ou le nourrisson de 3 à 12 mois. Ceci correspond aux situations suivantes :
 - La ponction lombaire n'est pas réalisée avant le début de l'antibiothérapie, notamment parce qu'il y a indication à réaliser un scanner cérébral.
 - L'antibiothérapie doit être débutée immédiatement après la ponction lombaire réalisée car celle-ci montre un liquide trouble ou purulent et/ou le degré d'urgence ne permet pas d'attendre les résultats de l'examen direct du LCR.
 - Malgré un examen direct négatif du LCR, il existe d'autres arguments sur le plan de l'analyse du LCR ou du sang qui conduisent à retenir le diagnostic de méningite bactérienne et à débiter l'antibiothérapie.

Dans le cas où la dexaméthasone a été initiée et que le diagnostic de méningite bactérienne n'est pas retenu ou que chez l'enfant on identifie un méningocoque, la dexaméthasone doit être arrêtée. Dans tous les autres cas, elle sera poursuivie 4 jours.

3. ANTIBIOTHÉRAPIE INITIALE DES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

3.1. PNEUMOCOQUE : CÉFOTAXIME OU CEFTRIAXONE À FORTE DOSE

La problématique de l'antibiothérapie des méningites aiguës bactériennes communautaires concerne essentiellement le pneumocoque. Les données épidémiologiques de la surveillance de sensibilité aux bêta-lactamines des pneumocoques isolés dans les cas de méningites en France montrent une tendance à la diminution de la résistance depuis 2002 [18]. Ainsi, sur la période 2004-2007, aucune souche de pneumocoque isolée de méningite en France ne présentait de résistance à ceftriaxone ou céfotaxime. En 2006, le pourcentage de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg.l⁻¹ et ≤ 2 mg.l⁻¹) était respectivement de 4,6 % et 1 % pour céfotaxime et ceftriaxone chez l'adulte (n = 217 souches) et de 1,9 % pour le céfotaxime chez l'enfant (n = 104 souches, données non disponibles pour la ceftriaxone). En 2006, aucune souche de pneumocoque isolée de LCR ne présentait de résistance à céfotaxime ou ceftriaxone ; la CMI maximale était pour le céfotaxime de 2 mg.l⁻¹ (n = 2 souches) chez l'adulte et de 1 mg.l⁻¹ (n = 2 souches) chez l'enfant. La CMI maximale chez l'adulte pour la ceftriaxone était de 1 mg.l⁻¹ (n = 1 souche) [19].

De très nombreux éléments plaident aujourd'hui pour l'arrêt de l'utilisation de la vancomycine dans la prise en charge des méningites communautaires à pneumocoque :

- Absence de souche de pneumocoque responsable de méningite résistante à la céfotaxime et au ceftriaxone, ceci étant confirmé dans la période 2002-2007,
- Inefficacité de la vancomycine seule pour stériliser une méningite à pneumocoque [20].
- Absence de potentialisation de la bactéricidie de la céphalosporine de troisième génération par la vancomycine dans les modèles expérimentaux de méningite à pneumocoque [21, 22]. Dans ces mêmes modèles expérimentaux, le bénéfice de la vancomycine, en adjonction d'une céphalosporine de troisième génération, n'est mis en évidence que si le pneumocoque est

résistant à la céphalosporine de troisième génération (CMI > 2 mg.l⁻¹), cette situation n'étant plus rencontrée actuellement. Dans une telle situation de pneumocoque résistant à la céphalosporine de 3^{ème} génération, les dernières études suggèrent que la rifampicine pourrait apporter un bénéfice supérieur à celui de la vancomycine [21].

- Diminution de la diffusion de la vancomycine dans le LCR en cas de co-administration avec la dexaméthasone, dont l'association à l'antibiothérapie anti-pneumococcique est aujourd'hui fortement recommandée [23].
- Risque néphrotoxique associé à l'utilisation à doses élevées de la vancomycine [24].
- L'adjonction de vancomycine, moins de 2 heures après la 1^{ère} dose de céphalosporine de 3^{ème} génération, est associée à un risque relatif 13,5 fois plus élevé de surdité chez les enfants avec méningite à pneumocoque [25].

D'autre part, dans l'analyse de la littérature concernant les échecs thérapeutiques dans les méningites à pneumocoque, il n'est pas mis en évidence d'échecs cliniques ou microbiologiques pour des pneumocoques dont la CMI à la céphalosporine utilisée est < 2 mg.l⁻¹, lorsque la dose de céphalosporine est optimale.

Dans l'étude de Auburtin et al [5], portant sur 56 adultes hospitalisés en réanimation pour méningite à pneumocoque, la co-administration de vancomycine à une dose optimale de céfotaxime ou de ceftriaxone en cas de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, ne modifie pas le pronostic immédiat (mortalité) ou ultérieur (séquelles à 3 mois).

L'utilisation de doses maximales de ceftriaxone ou de céfotaxime (en tenant compte de la limitation de doses recommandées chez l'enfant et de l'adaptation au poids en cas d'obésité chez l'adulte [26], Figure 2) assure une diffusion dans le LCR à des taux suffisants pour des pneumocoques ayant une CMI ≤ 1 mg.l⁻¹.

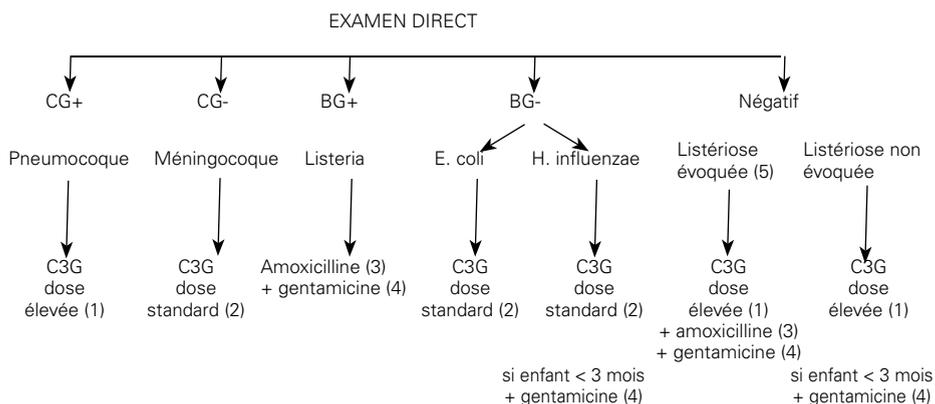
La ceftriaxone présente l'avantage, par rapport au céfotaxime, d'avoir une CMI souvent plus basse (d'une dilution), ainsi que d'une administration plus simple (1 ou 2 perfusions quotidiennes) ? L'inconvénient de la ceftriaxone est un taux de fixation aux protéines très élevé pouvant théoriquement limiter sa diffusion dans le LCR, bien qu'à très fortes doses, la saturation de fixation aux protéines puisse permettre une facilitation de la diffusion.

Le céfotaxime à très fortes doses pourrait être mieux toléré que la ceftriaxone. Les modèles pharmacodynamiques suggèrent que l'administration d'une dose de charge de ceftriaxone, concomitamment à l'instauration d'une perfusion continue, pourrait améliorer l'efficacité de cet antibiotique pour le traitement des méningites à pneumocoque, bien que l'on ne dispose d'aucune validation clinique de cette modalité d'administration.

Au vu de l'ensemble des données de la littérature et notamment de l'évolution de l'épidémiologie de la résistance du pneumocoque isolé de LCR dans les méningites en France depuis 1996, la majorité des membres du jury de la 17^{ème} Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse, qui s'est tenue en novembre 2008, considère que lorsque la céphalosporine de 3^{ème} génération est administrée à doses optimales pour le traitement des méningites à pneumocoque, l'adjonction de vancomycine telle qu'elle était antérieurement proposée, n'est plus justifiée.

3.2. ANTIBIOTHÉRAPIE SELON LES RÉSULTATS DE L'EXAMEN DIRECT DU LCR

L'antibiothérapie initiale des méningites bactériennes est guidée par l'examen direct du LCR après coloration de Gram, dans les situations compatibles avec le délai (maximal) d'1 heure à l'obtention des résultats de cet examen direct. Dans les autres situations, l'antibiothérapie probabiliste initiale comporte une céphalosporine de 3^{ème} génération, soit céfotaxime, soit ceftriaxone, à doses élevées. La dose de céphalosporine est alors adaptée aux résultats de l'examen direct, en tenant compte d'une éventuelle mise en évidence de bacille Gram positif (remplacement de céphalosporine par amoxicilline + gentamicine) ou d'une suspicion clinique de listériose (adjonction d'amoxicilline + gentamicine) (Figure 2).



Modalités d'administration des antibiotiques : administration exclusivement par voie intraveineuse :

- Céfotaxime : soit 1 perfusion toutes les 6 heures, soit perfusion continue instaurée d'emblée associée à une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 heure. La dose journalière maximale chez l'enfant est de 12 g. Chez l'adulte avec surcharge pondérale, adapter la dose à poids idéal + 30 % du surpoids.
- Ceftriaxone : en 1 ou 2 perfusions. La dose journalière maximale chez l'enfant est de 4 g. Chez l'adulte avec surcharge pondérale, adapter la dose à poids idéal + 30 % du surpoids.
- Amoxicilline : soit 1 perfusion toutes les 6 heures, soit perfusion continue.
- Gentamicine : 1 perfusion unique quotidienne sur 30 minutes.

(1) Céfotaxime 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; Ceftriaxone 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; (2) Céfotaxime 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; Ceftriaxone 75 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; (3) 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; (4) 3 à 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; (5) Terrain, apparition progressive des symptômes, atteinte du rhombencéphale : paralysie des nerfs crâniens et/ou syndrome cérébelleux.

Figure 2 : Antibiothérapie initiale des méningites bactériennes aiguës communautaires, selon les résultats de l'examen direct du LCR.

4. CONDUITE À TENIR AU-DELÀ DE L'URGENCE ET DE L'INITIATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

La réévaluation clinique d'un patient traité pour méningite bactérienne doit être pluriquotidienne, le patient étant pris en charge les 1^{ères} heures dans une unité de soins adaptés à la surveillance continue. Dans les cas favorables, une amélioration est obtenue dès les 48 premières heures : amélioration des signes de sepsis et des troubles de la vigilance. Dans ces cas d'évolution rapidement favorable, il n'est pas recommandé de réaliser de ponction lombaire de contrôle, sauf chez les patients présentant une méningite à pneumocoque de sensibilité intermédiaire ou résistante à la céphalosporine utilisée (CMI > 0,5 mg.l⁻¹).

Une ponction lombaire de contrôle est recommandée à 48-72 heures de traitement pour les méningites à bactérie inhabituelle (autre que pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus* et *Listeria*) ou si l'évolution clinique n'est pas favorable quelle que soit la bactérie en cause.

Au-delà de l'urgence, l'antibiothérapie est poursuivie en fonction de l'identification microbiologique (et pour le pneumocoque, en fonction de la CMI aux bêta-lactamines). La nature et la durée de cette antibiothérapie adaptée à la documentation microbiologique sont précisées dans la Figure 3.

Documentation	CMI amoxicilline	Proposition thérapeutique	Durée
Absence de documentation	-	Poursuivre antibiotique(s) initial(aux) ± Envisager diagnostic alternatif	14 j
Pneumocoque	< 0,1 mg/l ≥ 0,1 mg/l	Amoxicilline ⁽¹⁾ (de préférence) ou C3G dose standard ⁽²⁾ si CMI C3G < 0,5 mg/l C3G dose élevée ⁽³⁾ si CMI C3G ≥ 0,5 mg/l sinon dose standard ⁽²⁾	10 à 14 j ⁽⁵⁾
Méningocoque	< 0,1 mg/l ≥ 0,1 mg/l	Amoxicilline ⁽¹⁾ ou maintien C3G dose standard ⁽²⁾ C3G dose standard ⁽²⁾	4 à 7 j ⁽⁶⁾
Listeria	-	Amoxicilline ⁽¹⁾ + gentamicine ⁽⁴⁾	21 j 7 j
<i>Haemophilus</i>	-	C3G dose standard ⁽²⁾	7 j
<i>Escherichia coli</i>	-	C3G dose standard ⁽²⁾ + gentamicine ⁽⁴⁾ si nourrisson de moins de 3 mois	21 j 2 j
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	Amoxicilline ⁽¹⁾	14 à 21 j

(1) 200 mg/kg/j, en 4 à 6 perfusions ou en perfusion continue ; (2) Céfotaxime 200 mg/kg/j, en 1 perfusion toutes les 6 heures ou en perfusion continue ; Ceftriaxone 75 mg/kg/j, en 1 ou 2 perfusions. ; (3) Céfotaxime 300 mg/kg/j ; Ceftriaxone 100 mg/kg/j ; (4) 3 à 5 mg/kg/j, en 1 perfusion ; (5) 10 jours si évolution favorable à H48 et CMI C3G < 0,5 mg/l ; (6) 4 jours si évolution favorable à H48.

Figure 3 : Antibiothérapie des méningites aiguës communautaires selon documentation microbiologique.

Dans les cas où il n'y a pas de documentation microbiologique mais que le diagnostic de méningite bactérienne reste celui retenu (présentation évocatrice avec notamment anomalie du LCR en faveur de ce diagnostic et absence de diagnostic alternatif) l'antibiothérapie initiale (Figure 2) est maintenue pour 14 jours.

Pour les méningites à pneumocoque d'évolution clinique non favorable après 48-72 heures de traitement, il convient de réaliser une imagerie cérébrale, ainsi qu'une 2^{ème} ponction lombaire. Au vu des résultats de cette seconde ponction lombaire et de la CMI du pneumocoque, il faut discuter un renforcement du traitement antibiotique avec maintien de la céphalosporine de 3^{ème} génération à doses maximales : association soit de la rifampicine (10 mg.kg⁻¹ toutes les 12 heures chez l'adulte ou 20 mg.kg⁻¹ toutes les 12 heures chez l'enfant), soit de la vancomycine (15 mg.kg⁻¹ sur 1 heure en dose de charge puis 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en administration continue). Les méningites à pneumocoque pour lesquelles il existe un échec microbiologique documenté par la non-stérilisation du LCR au-delà de 48 heures de traitement antibiotique doivent faire l'objet d'une analyse précise des causes d'échecs : vérification du délai de mise en route du traitement antibiotique par rapport à l'arrivée à l'hôpital et si possible par rapport aux premiers symptômes de la méningite, adéquation des doses et des modalités d'administration de la céphalosporine de 3^{ème} génération injectable, recherche d'un foyer infectieux non drainé par l'examen ORL et l'imagerie cérébrale, dosage de la céphalosporine de 3^{ème} génération dans le LCR sur la ponction lombaire de contrôle avec confrontation à la CMI.

L'établissement d'un registre des échecs de méningite à pneumocoque et de la documentation clinico-microbiologique, pharmacologique et d'imagerie de ces échecs est indispensable pour pouvoir appréhender ces situations extrêmement rares, pour lesquelles la littérature est à ce jour très limitée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou CS. Meningitis registry of hospitalized children : epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101
- [2] 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 Eng J Med* 2004;351:1849-59
- [3] van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002;186:1047-52
- [4] Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infection* 2008;57:449-54
- [5] Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, 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
- [6] 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;45:237-240
- [7] Saha SK., Darmstadt GL, Yamanaka N, Billal DS, Nasreen T, Islam M et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. Implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1093-98
- [8] Cherian T, Latitha MK, Manoharan A, Thomas K, Yolken RH, Steinhoff MC. PCR-enzyme immunoassay for detection of Streptococcus pneumoniae DNA in cerebrospinal fluid samples from patients with culture-negative meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:3605-08

- [9] Welinder-Olsson C, Dotevall L, Hogevis H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, et al. Comparison of broad range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 2007;13:879-886
- [10] Kleine TO, Zwerenz P, Zofel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003;61:287-97
- [11] 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
- [12] Viallon A., et al., High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28: 1313-6
- [13] Baty V, Viel JF, Schuhmacher H, Jaeger F, Canton P, Hoen B. Prospective validation of a diagnosis model as an aid to therapeutic decision-making in acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:422-6
- [14] www.chu-besancon.fr/meningite/. accès vérifié le 18 Mai 2009.
- [15] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl Med* 2006;354:44-53
- [16] van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *The Cochrane Library*, issue 1, 2007. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- [17] van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *Drugs* 2006;66:415-27
- [18] Le réseau Epibac. Surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (B) et *Streptococcus pyogenes* (A) en France métropolitaine Avec les laboratoires hospitaliers du réseau. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>
- [19] Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2007. *Epidémiologie* 2006. <http://www.invs.sante.fr/surveillance>, rubrique Centres nationaux de référence.
- [20] Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628-44
- [21] 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. *International J Antimicrob Agents* 2005;26:258-60
- [22] 22.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. *International J Antimicrob Agents* 2004;23:307-10
- [23] 23.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
- [24] 24. 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;62:168-71
- [25] 25. Buckingham SC, McCullers JA, Zilbermann JL, Knapp KM, Orman KL, English BK. Early vancomycin therapy and adverse outcomes in children with pneumococcal meningitis. *Pediatrics* 2006;117:1688-94
- [26] 26. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-8