



17^e CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE

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

Texte court

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

Christian Chidiac (coordonnateur), Jean-Pierre Bru, Patrick Choutet, Jean-Marie Decazes, Luc Dubreuil, Catherine Leport, Bruno Lina, Christian Perronne, Denis Pouchain, Béatrice Quinet, Pierre Weinbreck

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 ROBLOT	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	CH R. 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

L'organisation de cette conférence est rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires suivants que la SPILF tient à remercier : Abbott, Baxter, Bayer Pharma, Bristol Myers-Squibb, Chiron France, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Léo Pharma, Lilly France, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, sanofi aventis, Sanofi Pasteur MSD, Schering-Plough, 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 céphalo-rachidien, 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^{ème} 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.

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.

Document de travail de la SPILF

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.

Chez l'enfant, à tous les âges, les premiers signes cliniques d'infection à méningocoque – modification du teint, extrémités froides, douleur des jambes, rash cutané aspécifique, dans un contexte fébrile – nécessitent une attention parentale et médicale pour demander en urgence une évaluation hospitalière. 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.

Chez le nourrisson, l'examen doit rechercher les signes d'une infection bactérienne grave : quel que soit le niveau de la température, une modification de la présentation générale ou du comportement (modification du teint, altération de l'état général, troubles de la réactivité et de l'interactivité, perte du sourire). Une fièvre > 39,5 °C est un signe de gravité en soi.

Chez un nourrisson de moins de 3 mois, devant l'un ou l'autre de ces signes, le jury recommande l'évaluation et la surveillance en milieu hospitalier. Une ponction lombaire doit être réalisée devant l'un des signes suivants :

- ∞ trouble 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 ;
- ∞ anomalie neurologique (fontanelle bombée, hypotonie de la nuque, hypotonie globale) ; la recherche d'une raideur de nuque est le plus souvent prise en défaut ;
- ∞ convulsion ;
- ∞ *purpura*.

Chez le nourrisson de 3 mois à 2 ans, les symptômes cliniques classiques sont plus fréquents, 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. En pratique, les indications de la ponction lombaire doivent être larges à cet âge (3 mois à 2 ans).

Chez l'adulte, la triade « fièvre, raideur de nuque et altération de la conscience » a une sensibilité d'environ 45 % pour le diagnostic de méningite bactérienne communautaire ; 95 % des patients avec méningite bactérienne ont au moins deux des signes parmi les suivants : céphalées, fièvre, raideur de nuque, altération de la conscience. La triade classique est plus fréquente lors des méningites à pneumocoque qu'à méningocoque. Des signes cutanés, essentiellement un *purpura*, évoquent un méningocoque. Les signes de Kernig et Brudzinski et la raideur de nuque ont une mauvaise sensibilité.

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 ponction lombaire 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 ?

Les examens suivants sont recommandés, de manière systématique :

1. analyse biochimique, cytologique et microbiologique du LCR. Ceci nécessite de recueillir 3 tubes de LCR (volume total : 40 à 100 gouttes soit 2 à 5 ml chez l'adulte, 40 gouttes soit 2 ml chez l'enfant). La communication des informations cliniques au bactériologiste est indispensable. Les résultats cytologiques et biochimiques ainsi que la coloration de Gram doivent être communiqués à l'équipe en charge du patient dans l'heure qui suit la ponction lombaire. En cas de positivité de l'examen direct à la coloration de Gram, un antibiogramme doit être fait directement. En cas de suspicion à l'examen direct de *S. pneumoniae*, il est recommandé de réaliser des E-tests au moins pour le céfotaxime et la ceftriaxone. La culture du LCR reste l'examen de référence : elle affirme le diagnostic, identifie l'agent étiologique, étudie la sensibilité aux antibiotiques. En cas de culture positive, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être faite selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Le jury recommande de déterminer la CMI à la fois pour l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone, en cas de pneumocoque.
2. au moins une hémoculture.

Les examens suivants sont optionnels :

1. Test immunochromatographique (Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*® test) sur le LCR, lorsque le contexte clinique est fortement évocateur d'une méningite bactérienne en particulier lorsque l'examen direct du LCR est négatif. L'utilisation des tests d'agglutination au latex n'est pas recommandée.
2. PCR sur le LCR. En cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif : PCR méningocoque, PCR pneumocoque sauf si le test immunochromatographique a été réalisé, ou PCR universelle. Dans les cas de faible suspicion de méningite bactérienne, la réalisation d'une PCR à la recherche d'un entérovirus est recommandée. Sa positivité permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter le traitement antibiotique.
3. PCR méningocoque sur le sang en cas de forte suspicion de méningococcémie.

4. Biopsie cutanée en présence de *purpura*, surtout si un traitement antibiotique a été initié avant la réalisation de la ponction lombaire ou si l'examen direct du LCR est négatif ou non pratiqué : PCR méningocoque, examen direct et culture.
5. Dosage du lactate dans le LCR : une valeur au-dessous de 3,2 mmol/l rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne.
6. Dosage de la procalcitonine sérique : une valeur au-dessous de 0,5 ng/ml rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne.

Le jury recommande d'utiliser l'une ou l'autre des trois règles d'aide à la décision clinique aidant à différencier méningite bactérienne et virale : la règle de Hoen chez l'adulte et l'enfant, le *Bacterial Meningitis Score* ou le Meningitest® chez l'enfant.

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

La réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomodensitométrie (TDM), avant la ponction lombaire 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 ponction lombaire est indispensable au diagnostic de méningite
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 après le début de l'antibiothérapie. La séquence - antibiothérapie probabiliste puis TDM puis ponction lombaire - 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 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 ponction lombaire .

Les seules indications à la réalisation d'une imagerie cérébrale avant ponction lombaire chez un patient suspect de méningite bactérienne sont (Grade C) :

- les signes de localisation neurologiques ;

- 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. Les signes d'engagement (mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique) constituent une contre-indication à la ponction lombaire 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, la ponction lombaire 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 ponction lombaire n'est pas indispensable.

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 ?

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. En extrapolant à partir de modèles animaux, une heure d'évolution signifie la génération de plusieurs centaines de milliers de bactéries supplémentaires au site de l'infection.

En clinique, la relation entre le délai à l'antibiothérapie et le pronostic des patients a été démontrée. Plusieurs études retrouvent une relation statistiquement significative entre un délai d'administration des antibiotiques supérieur à 3h après l'arrivée aux urgences et un pronostic défavorable des méningites bactériennes.

Recommandation

L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, 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 ponction lombaire impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement.

L'antibiothérapie doit être débutée avant la ponction lombaire dans 3 situations :

- *purpura fulminans* ;
- prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes ;
- contre indication à la réalisation de la ponction lombaire 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.

Il est recommandé dans cette situation de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale. La ponction lombaire 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) ?

Au vu des données disponibles à ce jour, notamment épidémiologiques, la majorité des membres du jury considère que lorsque la céphalosporine de 3^{ème} génération 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 céphalosporine de 3^{ème} génération dans les méningites présumées à pneumocoque de l'enfant.

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

Examen direct positif	Antibiotique	Dosage*
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 -) <i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone + <i>gentamicine</i>	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>3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière</i>
Examen direct négatif		
Sans arguments en faveur d'une listériose <i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone + <i>gentamicine</i>	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>3 à 5 mg/kg/jour IV, en 1 perfusion unique journalière</i>
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline + <i>gentamicine</i>	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, ceftriaxone = 4 g

** la perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mise 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 action anti-inflammatoire s'exprime si elle est administrée avant l'antibiotique.

Une méta-analyse d'études randomisées a conclu au bénéfice de la dexaméthasone chez l'enfant sur la 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 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 significative du risque de mortalité et de séquelles neurologiques à la 8^{ème} semaine. Le bénéfice de la dexaméthasone était plus élevé chez les patients atteints de méningite à pneumocoque et n'était pas contrebalancé par une incidence accrue de séquelles neurologiques ou de complications induites par les stéroïdes.

Le bénéfice de la dexaméthasone n'est pas démontré chez les patients immunodéprimés et les patients dont le diagnostic de méningite bactérienne n'est pas établi bactériologiquement.

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 chez l'adulte de méningite à pneumocoque (grade A) ou à méningocoque (Grade B), ou chez l'enfant de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* (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 :

- l'indication d'une imagerie cérébrale retarde la réalisation de la ponction lombaire ;
- le liquide céphalo-rachidien est trouble et a fortiori purulent lors de la ponction lombaire ;
- 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.

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. 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 : Le choix du lieu de l'orientation après diagnostic et traitement aux urgences est crucial. Les critères d'admission en réanimation sont :

- un purpura extensif ;
- un score de Glasgow ≤ 8 ;
- des signes neurologiques focaux ;
- des signes de souffrance du tronc cérébral ;
- un état de mal convulsif ;
- une instabilité hémodynamique.

Même en l'absence de ces critères, le jury propose une concertation avec une équipe de réanimation pour décider de l'orientation de tous les patients. 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

Le traitement d'une crise convulsive - et la prévention des récurrences - est justifié et fait appel aux antiépileptiques conventionnels. Le bénéfice des anticonvulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et ce traitement ne peut être recommandé.

Traitement de l'hypertension intracrânienne (HIC)

Une HIC symptomatique est fréquente et associée à un risque élevé d'évolution défavorable. Le traitement comprend la correction d'une pression artérielle basse (remplissage vasculaire, drogues inotropes) et la réduction de la pression intracrânienne. Les moyens classiquement préconisés dans les formes sévères sont : surélévation de la tête à 20-30°, sédation, ventilation mécanique. Le mannitol en bolus unique peut être proposé en situation immédiatement menaçante.

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

Les recommandations sont :

- des apports hydrosodés conventionnels et une surveillance quotidienne de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une antidiurèse inappropriée ;
- l'abaissement de 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'abaissement de la glycémie au dessous de 1,5 g/l (8,3 mmol/l) après stabilisation de l'hémodynamique d'un sepsis sévère de l'adulte par insulinothérapie intraveineuse.

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 ?

En cas d'évolution favorable, le jury recommande une adaptation de l'antibiothérapie aux résultats microbiologiques (tableau 2). Lorsque aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue et que le diagnostic de méningite bactérienne reste envisagé (absence de diagnostic alternatif ; présentation évocatrice), l'antibiothérapie initiale est maintenue à l'identique pour une durée de 14 jours. L'absence de documentation microbiologique doit faire reconsidérer le diagnostic de méningite bactérienne et envisager les diagnostics différentiels.

Tableau 2 : Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires après documentation microbiologique

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique ¹	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^{ème} 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).

En cas de méningite à pneumocoque d'évolution clinique non favorable après 48-72 heures de traitement, en l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée. Un renforcement du traitement antibiotique sera discuté en concertation multidisciplinaire (infectiologue, microbiologiste). La céphalosporine de 3^{ème} génération est poursuivie à dose maximale, associée éventuellement à la rifampicine (10 mg/kg toutes les 12 h chez l'adulte, ou 20 mg/kg toutes les 12 h chez l'enfant) ou la vancomycine (15 mg/kg sur 1 h en dose de charge puis 60 mg/kg/jour en administration continue). La fosfomycine est une alternative. Le choix du traitement de deuxième ligne doit tenir compte de la sensibilité de la souche isolée.

Le jury recommande une analyse précise des échecs microbiologiques documentés par la non stérilisation du LCR au-delà de 48 h de traitement antibiotique :

- vérification du respect des recommandations (délai de mise en route du traitement, adéquation des doses et des modalités d'administration) ;
- recherche d'un foyer infectieux non drainé ;
- dosage de la céphalosporine de 3^{ème} génération dans le LCR, avec confrontation à la CMI de la bactérie isolée.

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 rapide.

Le jury recommande :

- de ne pas réaliser systématiquement une ponction lombaire de contrôle chez un patient évoluant favorablement ;
- de faire un contrôle du LCR à 48 heures chez tous les patients présentant une méningite à pneumocoque avec une CMI de la céphalosporine utilisée supérieure à 0,5 mg/l ;
- de faire un contrôle du LCR si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48-72 h de traitement quelle que soit la bactérie en cause (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), après imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intra-cérébrales qui pourraient

justifier un geste chirurgical. Un tube supplémentaire de LCR est prélevé afin de pouvoir mesurer la concentration de la céphalosporine de 3^{ème} génération utilisée. 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 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.

Les principaux signes cliniques la rendant nécessaire 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 72h après le début du traitement : d'une fièvre supérieure à 38,5 °C, de troubles de la conscience, de céphalées importantes ;
- chez l'enfant de moins de 2 ans, une augmentation rapide du périmètre crânien.

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.

Une imagerie cérébrale ou médullaire est nécessaire chez l'enfant atteint d'une méningite à staphylocoque, à entérobactérie, ou polymicrobienne (recherche de sinus dermique).

L'IRM cérébrale avec injection de produit de contraste et, si nécessaire, une angiographie par résonance magnétique est plus performante que le scanner cérébral. Si l'IRM n'est pas possible, un scanner avec injection de produit de contraste permet le diagnostic de la majorité des complications.

Une brèche ostéo-durale doit être recherchée à l'interrogatoire (antécédent de traumatisme crânien ?) et cliniquement devant toute méningite à pneumocoque (chez l'enfant et l'adulte) ou à *Haemophilus* (chez l'adulte). Une recherche par

imagerie est nécessaire en cas de traumatisme crânien important en particulier dans les mois précédents, en cas de récurrence de méningite bactérienne, d'antécédent d'intervention neurochirurgicale, d'intervention sur l'hypophyse ou de certaines interventions ORL, en cas de rhinorrhée ou otorrhée de LCR.

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

L'examen clinique initial doit rechercher une hypoacousie, une otalgie, une otorrhée et comporter une otoscopie. On vérifie également les fosses nasales, à la recherche d'un écoulement rhinosinusien.

Un avis ORL est nécessaire pour la prise en charge des causes otologiques et rhinosinusiennes :

- ∞ dans l'otite moyenne aiguë, la paracentèse est recommandée ;
- ∞ dans les mastoïdites aiguës, l'attitude actuelle associe antibiotiques et drainage de l'oreille moyenne par la paracentèse ; la chirurgie peut être indiquée si l'évolution n'est pas favorable après 48 heures d'antibiothérapie ;
- ∞ en cas de foyer collecté sinusien persistant ou de sepsis prolongé, un drainage est réalisé ;
- ∞ l'otorrhée et la rhinorrhée de LCR peuvent se tarir spontanément. Si elles persistent, il faut intervenir pour fermer la brèche repérée par endoscopie, TDM ou IRM.

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 ?

Le jury recommande un suivi de tous les patients au décours d'une méningite bactérienne.

Avant la sortie de l'hôpital ou au plus tard dans les 15 jours après la fin du traitement chez les enfants et les adultes, il faut réaliser un examen clinique neurologique et un test auditif adapté à l'âge. En cas d'hypoacousie profonde, il faut adresser le patient

en consultation ORL, dans la crainte en particulier d'une ossification cochléaire débutante.

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 (vaccin pneumocoque conjugué, *Haemophilus* ou méningocoque) ou d'infections à germes inhabituels dont les infections à méningocoque de sérogroupes rares (Y, W135, X et Z).

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

Un mois après la sortie de l'hôpital, un examen neurologique et la recherche d'une hypoacousie sont recommandés. Si un traitement anti-épileptique a été prescrit 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, il est nécessaire chez l'enfant de maintenir tous les 3 mois une surveillance clinique de l'audition et la vérification de l'adaptation scolaire.

Chez l'adulte, il faut évaluer cliniquement l'audition, les séquelles cognitives et rechercher une dépression.

Le jury recommande chez l'adulte d'améliorer le dépistage et la prise en charge des séquelles tardives notamment des troubles de l'audition.