

Actualisation 2018 des recommandations SPILF de prise en charge des méningites bactériennes communautaires de l'adulte : quoi de neuf ?

2018 French guidelines on community acquired bacterial meningitis: what's up?

X. Duval* (au nom du comité d'organisation
de l'actualisation 2018 de la conférence de consensus 2008)



La dernière conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sur la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires s'est tenue en 2008, dans un contexte de diminution de l'incidence des souches de *Streptococcus pneumoniae* de moindre sensibilité à la pénicilline, alors que le plan antibiotique avait été lancé en 2002, et que le premier vaccin conjugué antipneumococcique à 7 valences (Prevenar[®]) avait été mis à disposition du corps médical en 2003 (1). Parmi les recommandations du jury 2008 figuraient l'abandon du recours à la vancomycine dans le traitement des méningites suspectées ou microbiologiquement documentées à *S. pneumoniae* en contrepartie du recours à de très fortes doses de céphalosporine de troisième génération, ainsi que le large recours à la corticothérapie. Les pédiatres avaient cependant exprimé leur désir, à l'époque, de maintenir l'usage probabiliste initial de la vancomycine du fait du remplacement sérotypique important survenu avec les souches de pneumocoque de sérotype 19A (porteur de résistance aux bêta-lactamines). Le fort impact de la vaccination pneumococcique conjuguée de seconde génération (vaccin 13-valences Prevenar 13[®]), et notamment la forte diminution du sérotype 19A en portage et dans les infections invasives chez le nourrisson et le jeune enfant, avait fait reconsidérer cette position en 2014. Les enquêtes de pratiques réalisées dans le cadre de la cohorte française des méningites bactériennes de l'adulte COMBAT en 2014-2015, ont montré une large adhésion du corps médical à ces recommandations, soulignant ainsi leur applicabilité. Le jury de

2008 recommandait aussi un suivi épidémiologique rapproché de la maladie et de la sensibilité aux antibiotiques des micro-organismes responsables, ainsi qu'une actualisation régulière de ces recommandations. C'est à cette tâche que le comité d'organisation de l'actualisation 2018 de la conférence de consensus 2008 concernant les adultes s'est attelé, aidé de nombreux experts.

Nous nous focaliserons dans cette mise au point sur les éléments essentiels de l'actualisation 2018, en soulignant dans quelles mesures les recommandations s'inscrivent dans la continuité de celles de 2008, ou au contraire s'en distinguent. Cette mise au point ne saurait se substituer aux textes longs et courts de l'actualisation 2018, dont la lecture est encouragée (2). Tout comme les recommandations, elle ne concerne pas le volant préventif, notamment la vaccination, ni la prise en charge du *Purpura fulminans*, qui font l'objet de recommandations spécifiques.

Évolutions épidémiologiques

L'incidence des méningites bactériennes de l'adulte a diminué significativement (-19 %) depuis la conférence de consensus 2008, pour atteindre une incidence actuellement estimée à 1,74 cas pour 100 000 habitants âgés de 15 ans ou plus. Cette baisse est essentiellement due à la diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque et à méningocoque, associée à une stabilité de l'incidence des autres causes de méningites bactériennes.

* Hôpital Bichat – Claude-Bernard, AP-HP, Paris.

Points forts⁺

- » Chez un patient suspect de méningite bactérienne, les troubles de la conscience isolés ne sont plus en eux-mêmes une contre-indication à la ponction lombaire.
- » Le recours à l'imagerie cérébrale avant la ponction lombaire est parfaitement codifié, et doit être rare.
- » L'impossibilité de pratiquer une ponction lombaire dans les plus brefs délais lors de l'arrivée aux urgences d'un patient suspect de méningite bactérienne doit conduire à la réalisation d'une paire d'hémocultures suivie immédiatement de l'administration de la dexaméthasone et de l'antibiothérapie probabiliste.
- » Le céfotaxime ou la ceftriaxone à très fortes doses restent les 2 antibiotiques de première intention dans les méningites bactériennes de l'adulte, associés à l'amoxicilline-gentamicine en cas de suspicion de listériose.

S. pneumoniae est le premier micro-organisme responsable de méningite bactérienne chez l'adulte, toutes tranches d'âge confondues ; c'est aussi le cas pour les différentes tranches d'âge, à l'exception des adultes de moins de 30 ans chez lesquels le méningocoque est la première cause de méningite. Le méningocoque est le deuxième micro-organisme responsable de méningites bactériennes en dehors de cette tranche d'âge (18-30 ans), et des adultes âgés de plus de 65 ans chez lesquels *Listeria monocytogenes* est alors la deuxième cause de méningite bactérienne.

Le profil de sensibilité des *S. pneumoniae* a connu des évolutions depuis les recommandations 2008 avec une diminution progressive de la part des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (actuellement 26 % pour la pénicilline et 6 % pour l'amoxicilline), confirmant la tendance observée au cours des années 2000-2008. Les mêmes tendances ont été observées pour la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone, avec un pourcentage de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime et/ou à la ceftriaxone de 2 % en 2016 mais sans aucune souche résistante (CMI > 2 mg/l) à ces 2 antibiotiques.

Le profil de sensibilité de *Neisseria meningitidis* n'a pas été modifié depuis les recommandations 2008 avec 30 % de souches de sensibilité réduite à la pénicilline G et à l'amoxicilline, et aucune souche de sensibilité diminuée aux céphalosporines de troisième génération, la rifampicine et la ciprofloxacine. Le profil de sensibilité d'*Haemophilus influenzae* connaît pour sa part des modifications plus marquées. Alors que le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/l) restait stable au niveau de 18-20 %, des souches d'*H. influenzae* de plus haut niveau de résistance ont été isolées en France chez des patients présentant des infections pulmonaires, et en 2016 chez un patient présentant une méningite. Cette évolution qui ne concerne qu'un nombre très limité de souches n'est pas de nature à modifier actuellement la stratégie thérapeutique des méningites à *H. influenzae*, mais elle nécessite un suivi rapproché.

Le profil de sensibilité de *Listeria monocytogenes* reste stable avec une sensibilité maintenue à l'amoxicilline sur l'ensemble des souches et une résistance naturelle aux céphalosporines de troisième génération. L'ana-

lyse du pronostic des patients de la cohorte française MONALISA présentant une bactériémie à *Listeria* et/ou une neurolistériose met en évidence une association significative entre la mortalité à 3 mois et la prescription d'aminosides (3). Cela a conduit les experts à maintenir la recommandation de recours aux aminosides pour les méningites suspectées ou documentées à *Listeria*. L'identification des patients considérés comme à risque de méningite à *Listeria* n'est pas consensuelle dans la littérature, notamment sur l'âge au-dessus duquel l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir ce micro-organisme : il est de 50 ans dans les recommandations européennes, 60 ans dans les recommandations anglaises et 70 ans dans celle de la SPILF 2008 (1, 4, 5).

Démarche diagnostique

Le délai d'initiation de l'antibiothérapie efficace est retrouvé dans la plupart des études comme inversement associé aux taux de décès ou de séquelles. La ponction lombaire (PL) doit donc être réalisée le plus rapidement possible quand le diagnostic de méningite est évoqué, et au plus tard dans l'heure qui suit l'admission du patient aux urgences, sauf contre-indication générale ou indication impérative d'une imagerie cérébrale préalable. L'impossibilité de pratiquer une PL dans ce délai impose l'administration d'une antibiothérapie probabiliste et celle de dexaméthasone, qui doivent être précédées par le prélèvement d'au moins une paire d'hémocultures. Les experts ont clairement distingué 2 types de contre-indications :

- les contre-indications de nature neurologique qui imposent la réalisation d'un scanner avant la PL ;
- les contre-indications de nature non neurologique qui nécessitent d'être levées avant de réaliser la PL (tableau I, p. 96).

Il n'y a pas de nécessité à contrôler l'hémostase de façon systématique avant la réalisation de la PL, dont la réalisation ne saurait être retardée par l'attente des résultats des prélèvements biologiques. En revanche, la prescription au long cours d'un anticoagulant à dose efficace, quel qu'il soit (héparine fractionnée ou non, antivitamine K oral ou anticoagulants oraux directs), contre-indique

Mots-clés

Méningite
bactérienne

Recommandations

SPILF

Revue

Highlights

» In patients with a suspicion of bacterial meningitis, altered mental status is no longer in itself a contra indication of lumbar puncture

» Indications of cerebral imaging before lumbar puncture are rare and clearly identified.

» Whenever lumbar puncture is delayed, dexamethasone and antibiotic must be initiated immediately, just after having drawn blood cultures.

» Very high doses of cefotaxime or ceftriaxone are the standard treatment, combined with amoxicillin plus gentamicin when *Listeria monocytogenes* is suspected.

Keywords

Bacterial meningitis

Guidelines

SPILF

Review

Tableau 1. Contre-indications à une ponction lombaire immédiate.

Contre-indications de nature non neurologique	Contre-indications de nature neurologique (= suspicion clinique de processus intracrâniens à l'examen neurologique ou impossibilité pratique)
<p>En cas d'infection cutanée étendue au site de ponction</p> <p>En cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire non contrôlée</p> <p>En cas de troubles de l'hémostase connus</p> <p>En cas de prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit</p> <p>En cas de saignements spontanés évoquant une coagulation intravasculaire disséminée</p> <p>La prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre-indique pas la ponction lombaire</p>	<p>1. Présence de signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intracérébral</p> <p>➤ Signes de localisation</p> <p>Déficit moteur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – paralysie faciale centrale – paralysie oculomotrice – déficit du membre supérieur, et/ou du membre inférieur <p>➤ Crises épileptiques focales et récentes</p> <hr/> <p>2. Présence de signes d'engagement cérébral</p> <p>➤ Troubles de la vigilance</p> <p>et associés à</p> <p>➤ Un ou plusieurs des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anomalies pupillaires (mydriase fixée uni- ou bilatérale) – dysautonomie – crises toniques postérieures – aréactivité aux stimulations – réactions de décortication ou de décérébration <hr/> <p>3. Crises convulsives persistantes empêchant la réalisation pratique de la PL</p>

la réalisation immédiate de la PL, tout comme les saignements spontanés évoquant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Toutefois, la prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre-indique pas la PL. Parmi les contre-indications de nature neurologique, les troubles de la conscience isolés ne sont plus en eux-mêmes une contre-indication à la PL. Il n'existe donc plus de valeur du score de Glasgow au-dessous de laquelle une imagerie cérébrale serait nécessaire avant la réalisation de la PL. Le **tableau 1** précise les contre-indications à la PL immédiate et les indications à la réalisation d'une imagerie cérébrale avant la PL. Il convient dans cette dernière situation là encore de prélever des hémocultures et de commencer conjointement la corticothérapie et l'antibiothérapie probabiliste. Les examens devant être réalisés au cours de la démarche diagnostique n'ont été que peu modifiés dans les recommandations 2018. L'étude conjointe de la sensibilité des pneumocoques au céfotaxime et à la ceftriaxone est toujours recommandée. En cas d'examen direct négatif et de doute sur la nature bactérienne de la méningite, le dosage du lactate dans le liquide cébrospinal (LCS) [valeur > 3,8 mmol/l en faveur d'une méningite bactérienne] ou de la procalcitonine sérique (valeur > 0,25 ng/ml kit diagnostique de BRAHMS/ThermoFisher [Kryptor®]) peuvent aider à établir le diagnostic de méningite bactérienne. De même, dans cette situation difficile, les règles

de décision (règle de Hoen chez l'adulte) peuvent aider le clinicien.

En cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif, il est recommandé de réaliser sans attendre le résultat de la culture, et dans la mesure du possible, la détection par biologie moléculaire du méningocoque, du pneumocoque et de *Listeria* (en cas de facteur de risque du patient pour cette dernière) ou une amplification en chaîne par polymérase (PCR) universelle. La place dans la stratégie diagnostique des différents kits permettant la réalisation simultanée de plusieurs PCR multiplex selon une approche syndromique (agents infectieux responsables de méningites et d'encéphalites bactériennes et virales) reste à préciser.

Prise en charge thérapeutique

Corticothérapie

La dexaméthasone est le seul adjuvant au traitement des méningites bactériennes correctement évalué dans des études cliniques. Comme en 2008, le recours à la corticothérapie est très large et concerne les patients présentant :

- un LCS trouble ou purulent ;
- un examen direct du LCS négatif mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCS et du sang sont en faveur d'une méningite bactérienne ;

- un LCS évocateur de méningite bactérienne à pneumocoque (Binax positif et/ou Cocci Gram positif à l'examen direct du LCS) ;
- une indication d'imagerie cérébrale avant la réalisation de la PL ;
- une contre-indication de nature non neurologique à la PL.

La situation est moins consensuelle dans le cas des LCS évocateurs de méningite à méningocoque (Cocci Gram négatif à l'examen direct), pour laquelle certains experts recommandent la dexaméthasone, alors que d'autres ne le font pas. Les premiers se fondent sur les résultats d'une large étude épidémiologique néerlandaise en population qui retrouve globalement une association entre la prescription de dexaméthasone et le pronostic favorable. Les seconds tirent leur conclusion des méta-analyses des essais randomisés, qui ne mettent pas en évidence d'amélioration significative du pronostic de ces patients.

La dose administrée reste consensuelle, de 10 mg chez l'adulte, répétée toutes les 6 heures, pendant 4 jours. La mise en route de la dexaméthasone doit se faire idéalement avant, ou en même temps, que l'administration de la première dose d'antibiotique, comme recommandé en 2008. Cependant, en 2018, les experts recommandent en cas d'impossibilité (ou d'oubli) d'administration de la corticothérapie immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique, de l'administrer dès que possible et ce jusqu'à 12 heures après le début de l'antibiothérapie.

Choix du traitement antibiotique probabiliste

Les recommandations d'antibiothérapie de première intention dépendent de la positivité de l'examen direct ou des PCR. Tout comme en 2008, il est recommandé de prescrire une antibiothérapie probabiliste, dès constatation par le médecin qui réalise la PL, du caractère trouble du liquide, sans attendre le résultat de l'examen direct et de l'analyse biochimique du LCS. Il en est de même en cas de contre-indication à la PL. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste pour l'initiation de l'antibiothérapie correspondra alors aux recommandations de traitement des méningites à examen direct négatif. Le choix ultérieur des antibiotiques tiendra ensuite compte des résultats de l'examen direct dès la réception des résultats.

En cas d'examen direct positif en faveur d'un pneumocoque, l'antibiothérapie repose, tout comme en 2008, sur l'administration d'une céphalo-

sporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) à très forte dose (300 mg/kg/j et 100 mg/kg/j respectivement), jusqu'à réception de la concentration minimale inhibitrice (CMI) aux 2 céphalosporines et à l'amoxicilline. L'adjonction d'un deuxième antibiotique n'est pas recommandée (vancomycine ou rifampicine) en première intention. En cas d'examen direct positif en faveur d'un méningocoque, d'*H. influenzae* ou d'*E. coli*, la même stratégie est adoptée en prescrivant cependant des doses plus faibles de céfotaxime ou de ceftriaxone (200 mg/kg/j et 75 mg/kg/j respectivement). En cas de forte suspicion de méningite à *E. coli* producteur de bêta-lactamases à spectre étendu (colonisation à BLSE ou prélèvement positif sur un autre site), le méropénème à la dose de 40 mg/kg × 3/j par voie intraveineuse lente devient l'antibiotique de première intention. Si l'examen direct est positif en faveur d'une listériose, une bithérapie est alors recommandée associant l'amoxicilline (200 mg/kg/j) associée et la gentamicine (5-6 mg/kg/j). On choisit la voie intraveineuse pour tous ces antibiotiques.

En cas d'examen direct, de l'antigène Binax® dans le LCS et de PCR négatifs, 2 situations sont distinguées en fonction de l'existence d'arguments de terrain et/ou de présentation en faveur d'une méningite à *Listeria*. En l'absence d'argument pour une listériose, le traitement, comme en 2008, est celui recommandé ci-dessus dans les méningites à pneumocoque. En cas d'arguments pour une listériose, une trithérapie par céphalosporine, amoxicilline et aminoside est recommandée, avec la prescription de fortes doses de céphalosporine recommandées pour le traitement des méningites à pneumocoque. Sur la base des données de MONALISA, l'adjonction d'aminoside est recommandée, que la méningite à *Listeria* soit suspectée sur la base du terrain et/ou de la présentation, ou affirmée sur les résultats de l'examen direct ou de la culture. Ces résultats divergent des recommandations européennes ou anglaises qui ne préconisent pas l'adjonction d'aminosides dans les méningites à *Listeria* (1, 4, 5). Les recommandations 2018 précisent plus clairement les choix antibiotiques et leur dose respective en cas d'allergie grave aux bêta-lactamines ou d'insuffisance rénale (tableau II, p. 98).

Les recommandations du traitement antibiotique ultérieur tiennent compte de l'évolution des 48 premières heures, des résultats de la culture du LCS et de la détermination de la CMI au céfotaxime, à la ceftriaxone et à l'amoxicilline. En cas de confirmation de méningite à pneumocoque, le choix antibiotique s'oriente vers un decrescendo des doses de

Références
bibliographiques

1. Conférence de consensus SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), texte long. 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningites_consensus-longpdf.
2. Conférence de Consensus SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), texte long. *Med Mal Infect* 2018 (in press).
3. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;(5):510-9.
4. McGill F, Heyderman RS, Michael BD et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72(4):405-38.
5. Van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 3:S37-62.

L'auteur déclare que la cohorte COMBAT a reçu des dons de la part du laboratoire Pfizer.

Tableau II. Proposition d'adaptation des doses de céfotaxime et de ceftriaxone à la fonction rénale.

Élimination		Doses pendant les 24 premières heures quelle que soit la valeur du DFG	Doses après les 24 premières heures en fonction du DFG en ml/min*			
			30 < DFG ≤ 60	15 < DFG ≤ 30	DFG ≤ 15	Patients en hémofiltration continue
Céfotaxime	Principalement rénale (60 % sous forme inchangée et 20 % sous forme de métabolite actif)	Posologie méningite Soit 300 mg/kg/j**	25 % de réduction de la posologie méningite Soit 225 mg/kg/j**	50 % de réduction de la posologie méningite Soit 150 mg/kg/j**	75 % de réduction de la posologie méningite Soit 75 mg/kg/j**	Posologie méningite
Ceftriaxone	Élimination hépatobiliaire et rénale	Posologie méningite en 2 injections par 24 h Soit 100 mg/kg/j**	Posologie méningite en 2 injections par 24 h	50 % de réduction de la dose en 1 injection/24 h Soit 50 mg/kg/j**		Posologie méningite

DFG : débit de filtration glomérulaire.

* Mesurer les concentrations plasmatiques (éviter le surdosage) et dans le LCS afin de vérifier pour ce dernier que les concentrations des antibiotiques obtenues sont supérieures à 10 fois la CMI.

** Dose en cas de suspicion de méningite à pneumocoque, dans l'attente des résultats de la détermination de la CMI.

céfotaxime, un recours à la ceftriaxone en cas de souche sensible aux céphalosporines, ou un recours à l'amoxicilline en cas de sensibilité à l'amoxicilline.

Mesures associées

La lutte contre les désordres hydro-électrolytiques, la fièvre et l'hyperglycémie, le traitement de l'hypertension intracrânienne (HTIC) et le traitement des convulsions, ne font pas l'objet de modifications de fond par rapport aux recommandations 2008. Le recours au mannitol, au glycérol ou au sérum salé hypertonique pour réduire l'HTIC n'est pas recommandé, sauf en cas d'urgence (signes d'engagement cérébral). L'hypothermie, quant à elle, est contre-indiquée car associée à une surmortalité.

Lieu de prise en charge

L'hospitalisation en réanimation et ou en unité de soins intensifs a été largement utilisée dans la cohorte COMBAT (80 % des patients), conformément aux recommandations 2008. Cette hospitalisation reste de mise en 2018 chez les patients présentant des formes graves (tableau III). Par ailleurs, dans les autres situations (formes moins

Tableau III. Indications à l'hospitalisation en réanimation.

- Purpura extensif
- Score de Glasgow ≤ 8*
- Signes neurologiques focaux
- Signes de souffrance du tronc cérébral révélateurs habituellement d'une hypertension intracrânienne: bradycardie, tachycardie, irrégularité du rythme respiratoire
- État de mal convulsif
- Instabilité hémodynamique
- Détresse respiratoire (inhalation ou pneumonie)

* Un score de Glasgow ≤ 13 doit faire discuter une surveillance initiale en unité de soins continus.

graves) ne nécessitant pas d'emblée l'hospitalisation dans ces structures de prise en charge, une discussion avec un réanimateur reste souhaitable.

Conclusion

Les recommandations 2018 s'inscrivent dans la droite ligne de celles de 2008. Cette continuité résulte surtout de la diminution continue du nombre de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Néanmoins, la poursuite des travaux de recherche est indispensable pour améliorer le pronostic de cette maladie, qui reste grevée d'une mortalité et d'une morbidité très élevées. ■