

# Les méningites bactériennes. Principes thérapeutiques et prophylactiques

JP Stahl

Maladies Infectieuses,

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.



# Les bases du raisonnement thérapeutique

- *Le portage*
- épidémiologie
- physiopathologie de la barrière
  
- le traitement
- la prévention

# Les bactéries ORL

- Portage naturel :
  - Pneumocoque
  - Haemophilus type b
- Rôle important de la capsule dans la pathogénicité

# Portage pharyngé *N. meningitidis* (1)

- **Taux :**
  - **Population générale**
    - **10 %** entre 0 et 14 ans
    - **30 %** entre 15 et 20 ans
  - **En milieu scolaire : 23 %**
  - **En milieu militaire : 80 %**

*Peu de données françaises*

# **Portage pharyngé *N. meningitidis***

## **(2)**

- **Durée :**
  - **B et C : de 5 à 15 semaines voire 9 à 16 mois**
  - **A : moins de 15 jours**
- **Après 8 jours de portage, plus de risque d'infection invasive**

# Méningocoque : passage à la pathogénicité

- . Raisons mal connues
- . Hétérogénéité des souches
- . Caractérisation génotypique
  - Notion de complexes clonaux virulents en nombre limité (ST-11 en particulier), différents des clones de portage
- . Le polysaccharide capsulaire est un des facteurs essentiels de la virulence.
- . Il existe aussi une susceptibilité individuelle et des facteurs favorisants (infections virales respiratoires ?).
- . Impossible d'identifier en routine les personnes à risque.

# En conséquence

**Le traitement systématique du portage dans la population générale est totalement inutile :**

- Isoler une bactérie n'est qu'un instantané du moment
- La technique de prélèvement n'est pas fiable en routine
- La population potentiellement concernée est trop vaste
- Les souches de portage sont pas ou peu pathogènes

# Les bases du raisonnement thérapeutique

- Le portage
- *épidémiologie*
- physiopathologie de la barrière
  
- le traitement
- la prévention

*Taux d'incidence (TI)<sup>a</sup> des méningites bactériennes pour 100 000 habitants ≥ 15 ans selon l'âge et le micro-organisme, EPIBAC, InVS, France métropolitaine 2013-2014.*

Groupe d'âge	15-24 ans		25-39 ans		40-64 ans		≥ 65 ans		Tous ≥ 15 ans	
	TI/10 <sup>5</sup>	%	TI/10 <sup>5</sup>	%	TI/10 <sup>5</sup>		TI/10 <sup>5</sup>	%	TI/10 <sup>5</sup>	%
<b>S. pneumoniae</b>	0,22	14	0,47	43	1,18	69	1,52	59	0,96	55
<b>N. meningitidis</b>	1,23	79	0,40	36	0,26	15	0,22	9	0,42	24
<b>L. monocytogenes</b>	0,03	2	0,06	5	0,12	7	0,41	16	0,16	9
<b>H. influenzae</b>	0,03	2	0,08	7	0,06	3	0,22	9	0,10	6
<b>S. agalactiae</b>	0,02	1	0,06	5	0,05	3	0,07	3	0,05	3
<b>S. pyogenes</b>	0,01	1	0,03	3	0,04	2	0,11	4	0,05	3
<b>Total</b>	1,55	100	1,09	100	1,71	100	2,55	100	1,74	100

# Meningites bactériennes communautaires

## Epidémiologie-Adultes

- Incidence générale annuelle: 1,74/ 100 000 habitants, soit environ 900 cas/an en France
- En diminution (- 19% par rapport à 2008-2009) mais répartition non modifiée
  - Pneumocoque: 55% (incidence 0,96)
  - Méningocoque: 24% (incidence 0,42)
  - Listeria monocytogenes 9% (incidence 0,16)
  - Haemophilus influenzae 6% (incidence 0,10)
  - S. agalactiae 3% (incidence 0,05)
  - S. pyogenes 3% (incidence 0,05)
- Mortalité: 20% (30% pneumocoque, 10% méningocoque)
- Séquelles: 30%

# Les bases du raisonnement thérapeutique

- Le portage
- épidémiologie
- ***physiopathologie de l'infection méningée et de la barrière hémato méningée.***
  
- le traitement
- la prévention

# Méningites bactériennes: physiopathologie

- Méningocoque = bactériémie
- Pneumocoque = contiguïté le plus souvent
- Hemophilus = bactériémie
- Listéria = bactériémie

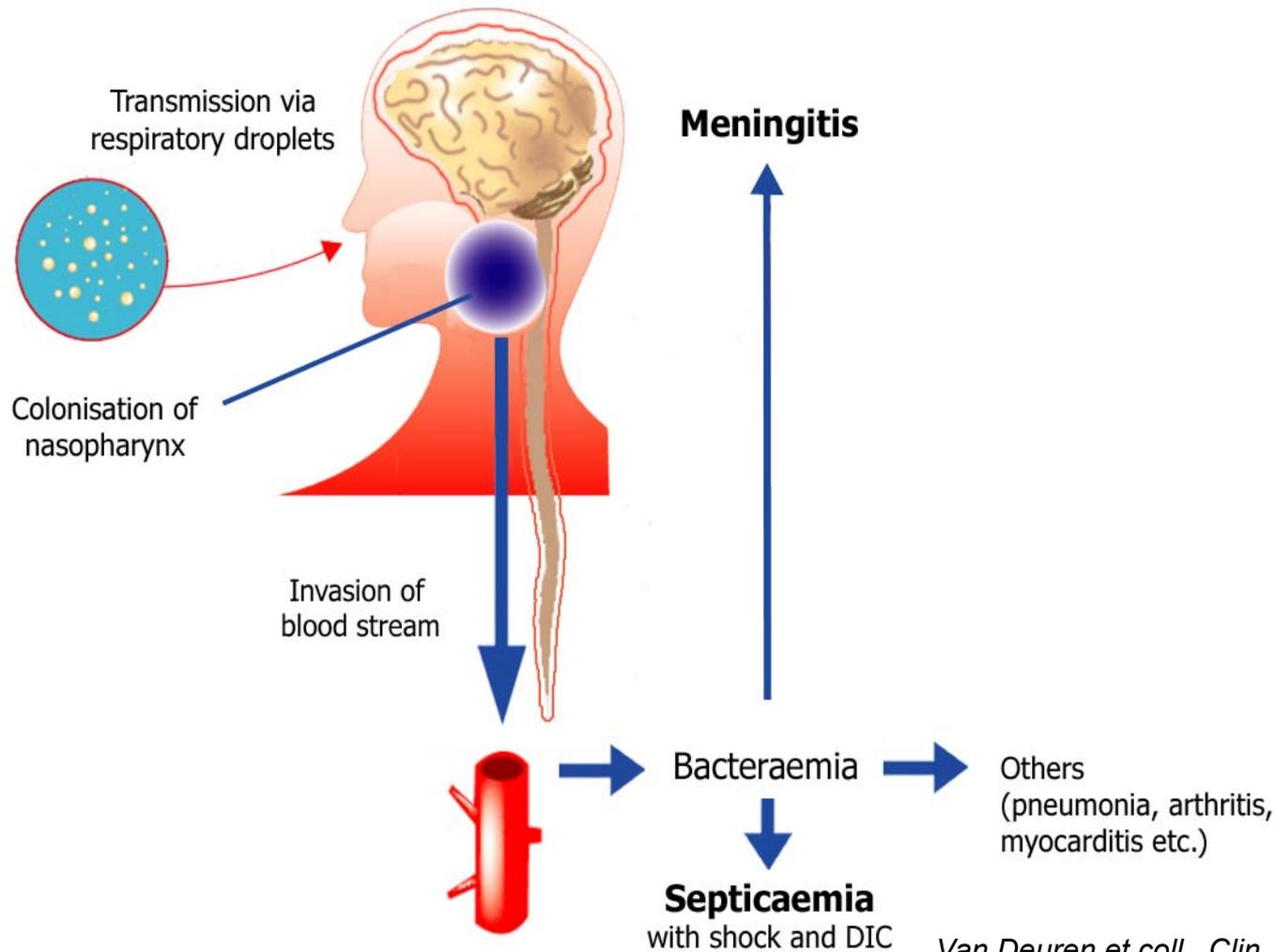
# Génétique et méningocoque

M.C. Brouwer, Lancet I.D. 2010, 10: 262-74

7245 patients, 27 études, mortalité globale 10%

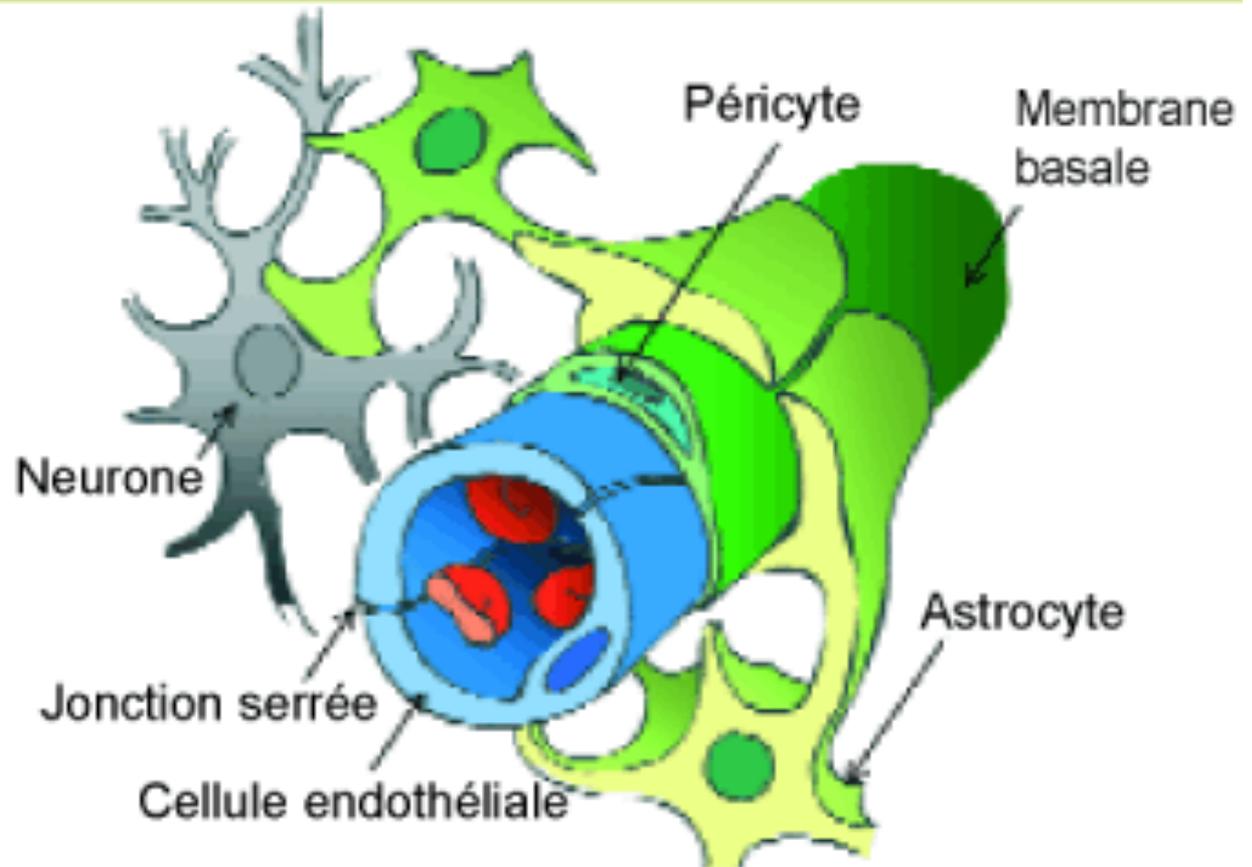
Mortalité associée au polymorphisme de gènes impliqués dans la fibrinolyse (SERPINE 1), et la chaîne des cytokines (IL1B, IL1RN, IL6)

# Pathogenèse de la maladie à méningocoques



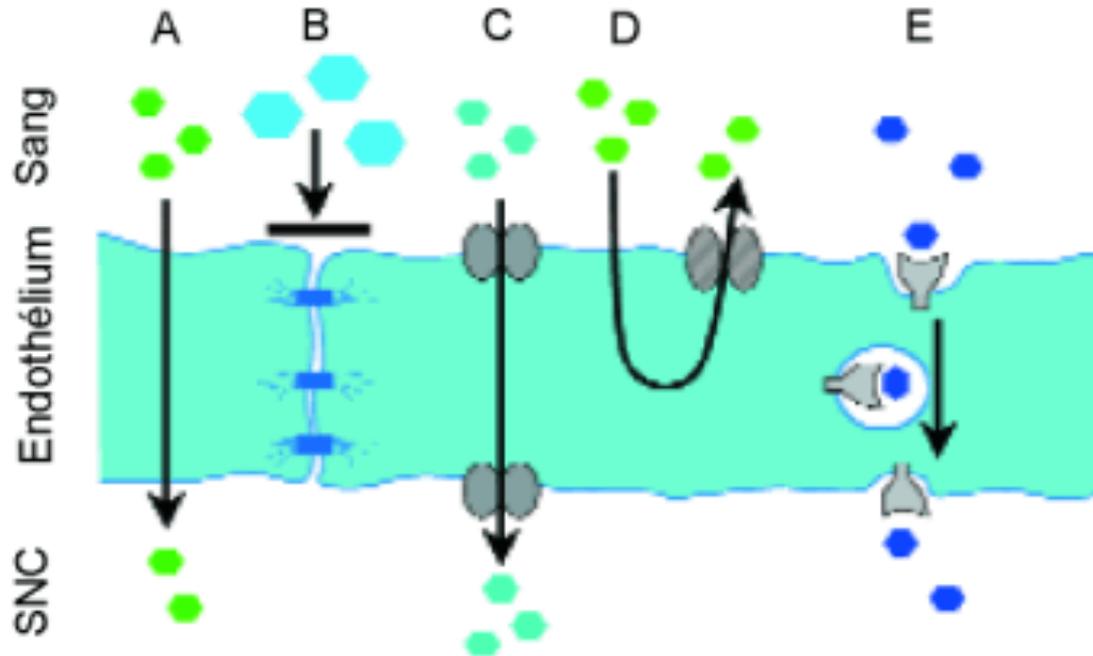
# Anatomie de la barrière.

(extrait de la Revue Médicale Suisse, T. Buclin J. Biollaz )



**Figure 1.** Représentation schématique des composants histologiques de la barrière hémato-encéphalique

# Physiologie de l'épithélium

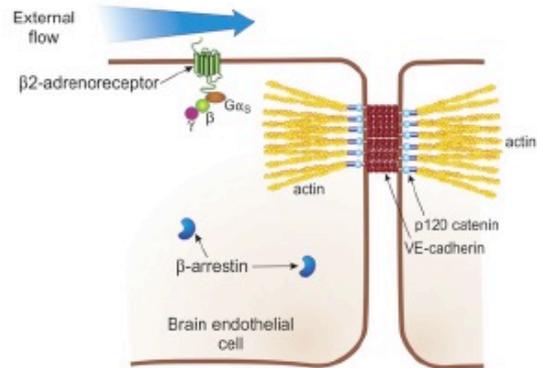


**Figure 2.** Différents types d'échanges intervenant à travers les cellules endothéliales du système nerveux central

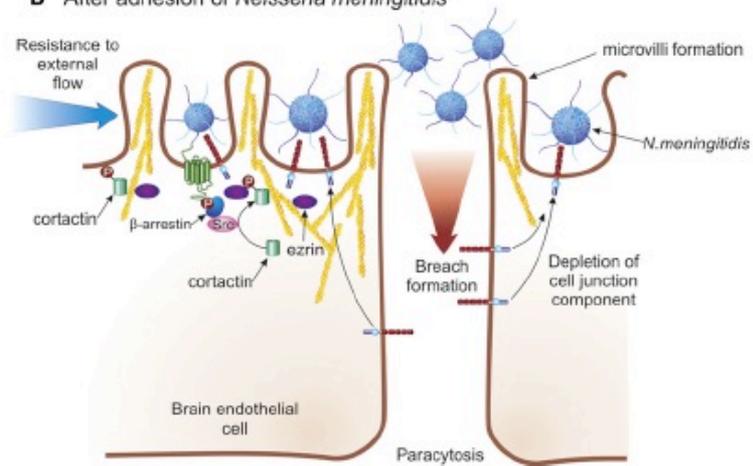
A : perméation de petites molécules lipophiles ; B : arrêt des molécules hydrophiles ou de grande taille ; C : captage par transport facilité ; D : expulsion par transport actif ; E : endocytose médiée par des récepteurs.

J. Turret et B. Brett Finlay  
Developmental cell, 2011, 20

**A** In the absence of infection



**B** After adhesion of *Neisseria meningitidis*



# Méningites bactériennes: physiopathologie

- Infection et inflammation = rupture de la barrière
- rupture « non normalisée », fonction de l'intensité du phénomène
- permet la diffusion des antibiotiques et des éléments du sang
- le rôle des cytokines (TNF, Il 6) est fondamental

# Méningites bactériennes: rôle des cytokines

- Altèrent la barrière
- permettent le recrutement des éléments du sang
- provoquent un œdème cérébral
- sécrétées par les cellules neurologiques et les globules blancs
- rôle bénéfique ou délétère?

# La concentration d'antibiotiques dans le LCR dépend

- du degré d'ouverture de la barrière, donc de l'inflammation (diffusion passive)
- de la réabsorption active des antibiotiques, du LCR vers le sérum, au niveau des plexus choroïdes (rétention éventuelle)
- de la posologie, de la taille et de la lipophilie des molécules

# En conclusion

- Importance de l'inflammation (et donc de son éventuel contrôle)
- Caractère aléatoire de la diffusion des antibiotiques
- Difficultés de diffusion

Donc conséquences pratiques : posologies élevées systématiques

# Les bases du raisonnement thérapeutique

- Le portage
- épidémiologie
- physiopathologie de la barrière
  
- ***le traitement***
- la prévention

# Méningites bactériennes: principes thérapeutiques

- Urgence
- Bactéricidie dans le LCR impérative
- Posologie élevées
- Corticothérapie: validée pour H.I. chez l'enfant depuis plusieurs années, validée récemment pour le pneumocoque chez l'adulte

# Diffusion des antibiotiques dans le LCR

- Diffusion bonne ou très bonne :  
fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine,  
phénicolés, cotrimoxazole
- Diffusion moyenne mais efficace:  
bétalactamines
- Diffusion médiocre: aminosides,  
glycopeptides
- Diffusion nulle: macrolides

**TABLEAU V**  
**Diffusion des nouvelles bétalactamines, en dehors des Céphalosporines vraies, dans le LCR au cours des méningites expérimentales**

Molécules	Posologie (mg/kg)	Pic méningé (mg/l)	% pic sérique	Animal	Souche	Références
Thiénamycine	25 en bolus puis 25/h	8.3	20.3	Lapin	E. coli	Papamatsucon (31)
	25	2	2.5	Lapin	E. coli	
Moxalactam	25 en bolus puis 25/h	18.5	19	Lapin	E. coli et Str. B.	Schaad (38)
	33 en IM	9	11	Lapin	Str. B.	Khurana (17)
	50	2.7	67	Lapin	H. influenzae	Perfect (22)
Azthréonam	50 x 5 injections	5.2	6	Lapin	H. influenzae	San Joaquim (37)

**TABLEAU VI**  
**Diffusion de la Fosfomycine et de la Spectinomycine dans le LCR au cours des méningites expérimentales**

Molécules	Posologie (mg/kg)	Pic méningé (mg/l)	% pic sérique	Animal	Souche	Références
Fosfomycine	50	8	13	Chien	S. aureus	Stahl (42)
Spectinomycine	60	33	16	Lapin	Str. Pno.	Delgado (8)

**TABLEAU IV**  
**Diffusion des nouvelles Céphalosporines dans le LCR au cours des méningites expérimentales**

Molécules	Posologie (mg/kg)	Pic méningé (mg/l)	% pic sérique	Animal	Souche	Références
Céfotiam	50	7.8		Lapin	S. aureus	Gaillat (11)
Cefménoxime	50	2.2		Lapin	S. aureus	Gaillat (11)
Ceftriaxone	25 en bolus	6.7	2.7	Lapin	Str. Pno.	Mc Craken (27)
	puis 25/h	26.7	9	Lapin	H. influenzae	Mc Craken (27)
	50	15.2		Chien	S. aureus	Marchou (22)
	25 bolus puis 25/h	10.8	8.2	Lapin	E. coli	Schaad (38)
Céfotaxime	100	2.4	2.1	Lapin	H. influenzae	Perfect (32)
	25 en bolus puis 25/h	7.1	8	Lapin	E. coli et Str. B.	Schaad (38)
Ceftazidime	25	3.2	8	Lapin	Str. Pno	Sakata (36)
	25	5.3	15	Lapin	H. influenzae	
	50	8.3	12.3	Lapin	H. influenzae	
	25	4.4	15	Lapin	E. coli	

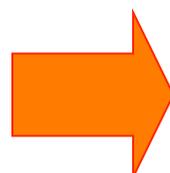
**TABLEAU I**  
**Les diffusions méningées des bêta-lactamines anciennes, phénicolés, Cotrimoxazole et Vancomycine**

Molécules	Posologie (mg/kg)	Pic méningé (mg/l)	% pic sérique	Animal	Souche	Références
Méthicilline	125/h	10.4	5.2	Lapin	S. aureus	Strausbaugh (45) et Morikawa (28)
Oxacilline	125/h	0.6	2.3	Lapin	S. aureus	
Nafcilline	125/h	1.6	1.4	Lapin	S. aureus	
Céphalotine	125/h	0.8	1.9	Lapin	S. aureus	
Céphradine	125/h	8.2	6.8	Lapin	S. aureus	
Céphaloridine	100	9.7	—	Lapin	S. aureus	
Ampicilline	12	2	14	Lapin	H. influenzae	Lithander (19, 20)
Ampicilline	70 en bolus	5.6	11	Lapin	E. coli et Str. B.	Schaad (38)
Ampicilline	40/h	2.6	9	Lapin	E. coli	Mylotte (29)
Chloramphénicol	50/h	3		Lapin	Str. Pno	Beam (2)
Triméthoprime	6/h	0.8	18	Lapin	E. coli	Mylotte (29)
Triméthoprime	10	0.8	65.5	Lapin	H. influenzae	Perfect (32)
Sulfaméthoxazole	50	11.7	20.8	Lapin	H. influenzae	Perfect (32)
Sulfaméthoxazole	30/h	15.7	27	Lapin	E. coli	Mylotte (29)
Vancomycine	20/h	10		Lapin	H. influenzae	Beam (3)
	8.3/h	4.8	4.3	Lapin	Str. Pno.	Krontz (18)
	15/h	7	9.8	Lapin	S. aureus	Strausbaugh (45)

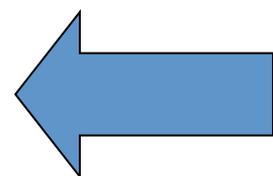
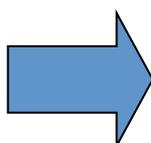
# Corticoïdes et méningites bactériennes (De Gans, NEJM 2002)

- Dexaméthasone 10 mg/6h (n = 157), pendant 4 jours vs placebo (n = 144)
- début avec antibiothérapie
- Décès ou séquelles: 26% si traitement 52% si placebo (p = 0.006)

CHARACTERISTIC	DEXAMETHASONE GROUP (N= 157)	PLACEBO GROUP (N= 144)
Age — yr	44 ±18	46 ±20
Male sex — no. (%)	89 (57)	80 (56)
Basis for eligibility — no. (%)		
Bacteria in CSF on Gram's staining	116 (74)	99 (69)
No bacteria in CSF on Gram's staining but CSF white-cell count >1000 per mm <sup>3</sup>	38 (24)	42 (29)
Cloudy CSF only	3 (2)	3 (2)
Duration of symptoms before admission — hr		
Median	24	24
Range	1-336	1-167
Seizures — no. (%)	15 (10)	7 (5)
Findings on admission		
CSF pressure — cm of water†	37 ±13	34 ±14
Score on Glasgow Coma Scale‡		
Median	12	12
Range	3-14	3-14
Score <8, indicating coma — no. (%)	25 (16)	23 (16)
Papilledema — no. (%)§	6 (7)	9 (10)
Cranial-nerve palsy — no. (%)	14 (9)	18 (12)
Hemiparesis — no. (%)	10 (6)	12 (8)
CSF culture — no. (%)¶		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	58 (37)	50 (35)
<i>Neisseria meningitidis</i>	50 (32)	47 (33)
Other bacteria	12 (8)	17 (12)
Negative bacterial culture	35 (23)	30 (21)
Indices of CSF inflammation		
White-cell count — per mm <sup>3</sup>		
Mean ±SD	8185 ±12,541	7438 ±10,688
Median	3667	3498
Range	7-123,000	3-76,000
Protein — g/liter	4.3 ±3.0	4.7 ±3.2
Glucose — mg/dl	27 ±31	27 ±29
Positive blood culture — no. (%)**	72 (53)	60 (47)



OUTCOME AND CULTURE RESULTS	DEXAMETHASONE GROUP	PLACEBO GROUP	RELATIVE RISK (95% CI)†	P VALUE
	no./total no. (%)			
Unfavorable outcome				
All patients	23/157 (15)	36/144 (25)	0.59 (0.37–0.94)	0.03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15/58 (26)	26/50 (52)	0.50 (0.30–0.83)	0.006
<i>Neisseria meningitidis</i>	4/50 (8)	5/47 (11)	0.75 (0.21–2.63)	0.74
Other bacteria	2/12 (17)	1/17 (6)	2.83 (0.29–27.8)	0.55
Negative bacterial culture‡	2/37 (5)	4/30 (13)	0.41 (0.08–2.06)	0.40
Death				
All patients	11/157 (7)	21/144 (15)	0.48 (0.24–0.96)	0.04
<i>S. pneumoniae</i>	8/58 (14)	17/50 (34)	0.41 (0.19–0.86)	0.02
<i>N. meningitidis</i>	2/50 (4)	1/47 (2)	1.88 (0.76–20.1)	1.00
Other bacteria	1/12 (8)	1/17 (6)	1.42 (0.10–20.5)	1.00
Negative bacterial culture	0/37	2/30 (7)	—	0.20
Focal neurologic abnormalities				
All patients	18/143 (13)	24/119 (20)	0.62 (0.36–1.09)	0.13
<i>S. pneumoniae</i>	11/49 (22)	11/33 (33)	0.67 (0.33–1.37)	0.32
<i>N. meningitidis</i>	3/46 (7)	5/44 (11)	0.57 (0.15–2.26)	0.48
Other bacteria	3/11 (27)	3/16 (19)	1.45 (0.36–5.92)	0.66
Negative bacterial culture	1/37 (3)	5/26 (19)	0.14 (0.02–1.13)	0.07
Hearing loss				
All patients	13/143 (9)	14/119 (12)	0.77 (0.38–1.58)	0.54
<i>S. pneumoniae</i>	7/49 (14)	7/33 (21)	0.67 (0.25–1.69)	0.55
<i>N. meningitidis</i>	3/46 (7)	5/44 (11)	0.57 (0.15–2.26)	0.48
Other bacteria	2/11 (18)	1/16 (6)	2.91 (0.30–28.3)	0.55
Negative bacterial culture	1/37 (3)	1/26 (4)	0.70 (0.05–10.7)	1.00



COMA SCORE AND CULTURE RESULTS	DEXAMETHASONE	PLACEBO	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no./total no. (%)			
Score of 12 to 14				
All patients	8/80 (10)	8/80 (10)	1.00 (0.40–2.53)	1.00
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/15 (7)	2/11 (18)	0.37 (0.04–3.55)	0.56
<i>Neisseria meningitidis</i>	3/27 (11)	4/34 (12)	0.94 (0.23–3.87)	1.00
Score of 8 to 11				
All patients	7/52 (13)	14/41 (34)	0.39 (0.18–0.89)	0.03
<i>S. pneumoniae</i>	6/27 (22)	12/23 (52)	0.43 (0.19–0.95)	0.04
<i>N. meningitidis</i>	1/17 (6)	0/9 (0)	—	1.00
Score of 3 to 7				
All patients	8/25 (32)	14/23 (61)	0.53 (0.27–1.02)	0.08
<i>S. pneumoniae</i>	8/16 (50)	12/16 (75)	0.67 (0.38–1.17)	0.27
<i>N. meningitidis</i>	0/6	1/4 (25)	—	0.40

# Recommandations SPILF 2018

Méningites communautaires de l'adulte

A paraître dans Med. Mal. Infect. 2019

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

## Reco SPILF 2018

- Seules indications :

1/ Présence de signes cliniques focaux (déficit neurologique focal (sauf les atteintes de nerfs craniens en dehors du III), crises épileptiques focales récentes, symptômes neurologiques centraux présents depuis plus de 4 jours

2/ Présence de symptômes et signes d'engagement cérébral : troubles de la vigilance et un ou plus des éléments suivants

- > anomalies pupillaires (mydriase fixée uni ou bilatérale)

- > dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire)

- > crises toniques postérieures, aréactivité aux stimulations, réactions de décortication ou de décérébration

# La PL est contre indiquée

en cas

- d'infection cutanée étendue au site de ponction
- d'instabilité hémodynamique ou respiratoire non contrôlée, > de troubles de l'hémostase connus (hémophilie, autre coagulopathie, nombre de plaquettes inférieur à 50000/mm<sup>3</sup>)
- de prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit
- de saignements spontanés évoquant une CIVD

La prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre indique pas la PL

# PL contre indiquée si aussi

- signes cliniques évoquant un processus expansif intra cérébral.
  - Signes de localisation
  - Signes d'engagement cérébral
  - Crises convulsives persistantes

# Purpura



# Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites en **2016**

Antibiotique	Valeurs critiques (mg/L) *		Souches (n)	%S	%I	%R	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
	S	R						
Pénicilline G (hors méningites)	≤ 0,06	> 2	402	73,9	26,1	0,0	0,016	0,5
Pénicilline G (méningites)	≤ 0,06	> 0,06	402	73,9	-	26,1		
Amoxicilline (hors méningites)	≤ 0,5	> 2	402	93,8	5,7	0,5	0,016	0,5
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5	> 0,5	402	93,8	-	6,2		
Céfotaxime	≤ 0,5	> 2	402	98,0	2,0	0,0	0,016	0,25
Vancomycine	≤ 2	> 2	402	100	0,0	0,0	0,25	0,5
Rifampicine	≤ 0,06	> 0,5	402	100	0,0	0,0	-	-

# Sensibilité aux antibiotiques des souches de *N. meningitidis* isolées de méningites.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Valeurs extrêmes	Pourcentage de souches de sensibilité diminuée
	S	R					I et R
Pénicilline G	≤ 0,06 mg/L	> 0,25 mg/L	322	0,064	0,250	0,012-0,5	30%
Amoxicilline	≤ 0,125 mg/L	> 1 mg/L	322	0,125	0,380	0,012-1	30%
C3G	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L	322	0,004	0,008	0,002-0,094	0%
Ciprofloxacine	≤ 0,03 mg/L	> 0,06 mg/L	322	0,004	0,006	0,002-0,047	0%
Rifampicine	≤ 0,25 mg/L	> 0,25 mg/L	322	0,023	0,094	0,002-0,5	0%

# Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites en **2016**

Antibiotique	Valeurs critiques (mg/L) *		Souches (n)	%S	%I	%R	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
	S	R						
Pénicilline G (hors méningites)	≤ 0,06	> 2	402	73,9	26,1	0,0	0,016	0,5
Pénicilline G (méningites)	≤ 0,06	> 0,06	402	73,9	-	26,1		
Amoxicilline (hors méningites)	≤ 0,5	> 2	402	93,8	5,7	0,5	0,016	0,5
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5	> 0,5	402	93,8	-	6,2		
Céfotaxime	≤ 0,5	> 2	402	98,0	2,0	0,0	0,016	0,25
Vancomycine	≤ 2	> 2	402	100	0,0	0,0	0,25	0,5
Rifampicine	≤ 0,06	> 0,5	402	100	0,0	0,0	-	-

# URGENCE

- Mise en route antibiothérapie = Urgence absolue
  - une heure = plusieurs centaines de milliers de bactéries en plus
  - relation entre délai a l'antibiothérapie et pronostic immédiat et à moyen terme
  - si délai > 3 heures entre arrivée aux urgences et début administration antibiotiques : pronostic défavorable
  
- Recommandation :
  - L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée a l'hôpital, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présume de la méningite.

# Antibiotique

Conférence de consensus SPILF

A paraître dans Med Mal Infect 2019

- Les céphalosporines de 3eme génération en monothérapie à très fortes doses restent le traitement de référence
- Le traitement des suspicions ou des méningites documentées à *Listeria monocytogenes* est l'association amoxicilline + gentamicine.

# Références utiles

- Guide pratique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque. <http://www.infectiologie.com>
- Diaporama SPILF recommandation pour les méningites bactériennes: <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>
- **Consensus de la SPILF sur les méningites bactériennes, texte court**  
**Med. Mal Infect. 2019 sous presse**

Merci de votre attention

