

## Méningites à pneumocoque : actualités, perspectives

M. Auburtin, J.F. Timsit\*

*Clinique de réanimation des maladies infectieuses, hôpital Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri- Huchard, 75018 Paris, France*

(Reçu le 19 janvier 2001 ; accepté le 23 janvier 2001)

### Résumé

Les méningites à pneumocoques sont les plus fréquentes des méningites graves de l'adulte. Le pronostic est conditionné par la précocité du traitement antibiotique que le scanner cérébral ne doit jamais retarder. Actuellement, 40 % des souches de pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline. De fait, le traitement antibiotique conseillé est l'association d'une céphalosporine de troisième génération à de la vancomycine. Les complications neurologiques sont la conséquence d'un œdème cérébral de mécanisme cytotoxique et vasogénique. Les corticoïdes n'ont pas, pour l'instant, prouvé leur efficacité dans les méningites à pneumocoques. D'autres traitements visant à prévenir (lutter contre) cet œdème comme les anti-oxydants ou les anti-TNF pourraient en améliorer le pronostic.

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**artérite / comas / corticoïdes / méningites / œdème cérébral / pneumocoques**

### Summary – Pneumococcal meningitis: current opinion and future.

*Streptococcus pneumoniae* is the most frequent cause of severe meningitis in adults. Effective antibiotic treatment must be given early, before lumbar puncture, even if a CT scan is needed. In France, 40% of pneumococci have a decreased susceptibility to penicillin. As a consequence, the recommended probabilistic treatment is the association of a third-generation cephalosporin and vancomycin. Neurological complications are the consequence of cytotoxic and vasogenic cerebral edema. Until now corticosteroids have failed to improve the prognosis of patients with pneumococcal meningitis. Other treatments, such as anti-TNF antibodies or antioxidants, seem to be able to decrease the risk of cerebral damages in some experimental models. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**arteritis / coma / steroids / meningitis / edema, cerebral / pneumococcus**

Des manifestations neurologiques centrales associées à un syndrome infectieux sont une cause fréquente d'arrivée des patients en soins intensifs. L'admission est motivée par un syndrome méningé associé à des dysfonctions d'autres organes ou par un coma sans signe de

localisation évocateur d'hypertension intracrânienne, ou par un syndrome encéphalitique aigu.

Devant ces tableaux, il est nécessaire de faire le diagnostic et de traiter très rapidement les urgences absolues que constituent les méningites. En effet, la précocité

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : jf.timsit@outcomerea.org (J.F. Timsit).

du traitement, antibiotique et symptomatique, conditionne directement la mortalité et les séquelles neurologiques et/ou auditives fréquentes chez les survivants.

La méningite à pneumocoque constitue la principale cause de méningites purulentes de l'adulte. Les modalités thérapeutiques initiales ont changé du fait de l'augmentation de fréquence des méningites à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### Incidence

En situation communautaire, les germes les plus souvent responsables de méningites purulentes graves sont le pneumocoque, le méningocoque, *Listeria monocytogenes* et plus rarement *Hemophilus influenzae*. Depuis l'introduction du vaccin antihémophile, et avec la baisse (mal expliquée) de l'incidence des méningites à méningocoque [1], le pneumocoque est devenu le principal agent bactérien responsable de méningites. Il est responsable de 49 % de la totalité des cas de méningites bactériennes.

Lorsqu'on analyse l'incidence par classe d'âges, il est le principal germe responsable chez les enfants de deux mois à un an, et dans toutes les tranches d'âge après 25 ans. Avant deux mois, les germes en cause sont *L. monocytogenes*, *Escherichia coli* et *Streptococcus agalactiae*. De 1 à 24 ans, *Neisseria meningitidis* demeure le germe le plus souvent identifié.

Les méningites purulentes à pneumocoque sont grevées d'une plus lourde mortalité (19 %) que les méningites à *N. meningitidis* (13 %) ou à *H. influenzae* (3 %) [2-4].

En France, au cours de la dernière décennie, l'incidence de la méningite à pneumocoque est restée stable d'un à deux cas par an pour  $10^5$  habitants [1, 5]. Elle est comparable à celle observée dans d'autres pays industrialisés comme la Suède [6], les Pays-Bas [7] ou les États-Unis [3]. Elle est nettement inférieure à l'incidence observée dans les pays en voie de développement [8].

### Facteurs de risque

Deux catégories de facteurs de risque de méningite à *S. pneumoniae* sont individualisables :

– ceux traduisant le risque de brèche ostéodurémérienne (antécédents de traumatisme crânien, antécé-

dents de chirurgie intéressant la base du crâne, existence d'une rhinorrhée) ;

– ceux qui augmentent la sensibilité du sujet aux infections par le pneumocoque : éthyliste, diabète, splénectomie, drépanocytose, hémopathie, cancer, traitements immunosuppresseurs, infection par le VIH, hypogammaglobulinémie primaire ou secondaire (lupus, myélome, syndrome néphrotique), hypocomplémentémie, mutations du gène de la *Mannose Binding Protein*.

Les patients infectés par le VIH ont une incidence d'infections pneumococques et de méningites à pneumocoque 100 à 150 fois supérieure à celle de la population générale [9]. Cette sensibilité est expliquée par de multiples facteurs épidémiologiques et immunologiques [10]. Cependant, le pronostic des méningites à pneumocoque ne semble pas aggravé par la co-infection du patient par le VIH [10, 11].

Il est noté par de nombreuses équipes que la prévalence de la méningite à pneumocoque suit un rythme saisonnier corrélé aux variations de température et de pollution [12], avec une prévalence maximale pendant les mois d'hiver [5]. Il semble que les infections virales saisonnières — notamment la grippe — puissent servir de lien entre la météorologie et la microbiologie. Ainsi, après une infection par ces virus, l'adhésion du pneumocoque est plus efficace sur les cellules épithéliales [13]. De même, il existe fréquemment des stigmates d'infection virale récente chez les patients présentant une infection à pneumocoque [12, 14].

### Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

L'évolution des résistances du pneumocoque (tableau I) à la pénicilline est devenue préoccupante depuis les années 1990. En 1995, 36,4 % des 140 souches isolées du liquide céphalorachidien chez l'adulte et adressées au Centre national de référence des pneumocoques sont intermédiaires ou résistantes à la pénicilline G [15]. Parmi les 85 souches de sensibilité anormale

**Tableau I.** Définition des souches de pneumocoque de sensibilité anormale.

Souche	Antibiotique ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	Pénicilline G	Amoxicilline	Céfotaxime
Sensible	< 0,12	< 0,5	< 0,5
Intermédiaire	0,12–1	1	1
Résistante	> 1	> 1	> 1

à la pénicilline transmises, 37 (43,6 %) ont une CMI  $\geq 2$  mg/L. De plus, parmi ces 85 souches, 36 (42,4 %) ont une CMI au céfotaxime  $\geq 1,0$  mg/L [15]. Depuis 1995, le niveau de résistance semble se stabiliser. Les données des 21 observatoires régionaux pour l'année 1999 montrent que le niveau de résistance se stabilise [16, 17]. Pour les 199 pneumocoques isolés du liquide céphalorachidien de patients adultes, la fréquence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PDSP) est de 36,5 % (dont 9,5 % de souches résistantes). La fréquence des souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime est de 18 et 12,5 % respectivement (aucune souche résistante) (figure 1). Ces chiffres globaux ne reflètent pas les grandes disparités régionales qu'il faudra garder en mémoire lors du choix du traitement antibiotique initial (par exemple : 39 % de souche Pénis R, dans la région poitevine, 0 % dans le Languedoc parmi 2 696 souches isolées d'hémocultures).

Parmi les  $\beta$ -lactamines, l'imipenem garde une CMI<sub>90</sub> très basse (0,125 mg/L). La vancomycine reste constamment active (CMI<sub>90</sub> : 0,125 mg/L).

Parmi les facteurs de risque d'infection invasive à PSDP chez l'adulte, les deux principaux sont l'utilisation d'une  $\beta$ -lactamine dans les trois à six derniers mois et l'immunodépression, en particulier l'infection à VIH (tableau II) [18-21].

Il faut cependant noter que ces facteurs de risque ne sont actuellement pas validés pour le seul sous-groupe des méningites. La pertinence de leur utilisation pour choisir l'antibiothérapie initiale d'un patient n'est pas démontrée.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### Histoire naturelle de l'infection

Les principales étapes sont résumées par la figure 2. L'infection des méninges [22] se fait par voie hémato-gène au niveau des plexus choroïdes. Les bactéries qui pénètrent dans le liquide céphalorachidien induisent une production locale de cytokines proinflammatoires (TNF, IL-1, IL-6) qui précède l'apparition d'un exsudat inflammatoire. L'afflux des polynucléaires, leur adhésion à la cellule endothéliale, leur activation et leur diapédèse résultent de cette production de cytokines.

Par ailleurs, la cascade cytokinique diminue l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui a pour conséquence un œdème vasogénique, aggravé par un œdème interstitiel dû à la diminution de résorption du

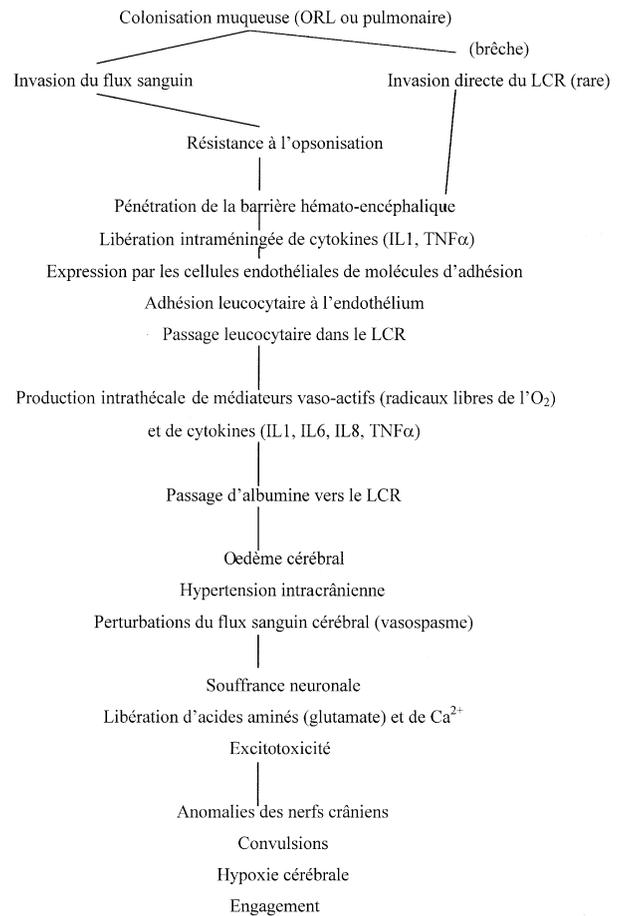


Figure 1. Histoire naturelle de la méningite à pneumocoque.

liquide céphalorachidien au niveau des villosités arachnoïdiennes. De plus, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations des vaisseaux méningés. Cette vascularite s'accompagne de vasospasmes et de thromboses qui provoquent de profondes altérations du débit sanguin cérébral allant jusqu'à l'anoxie cérébrale.

### Facteurs modifiant l'histoire naturelle de la maladie

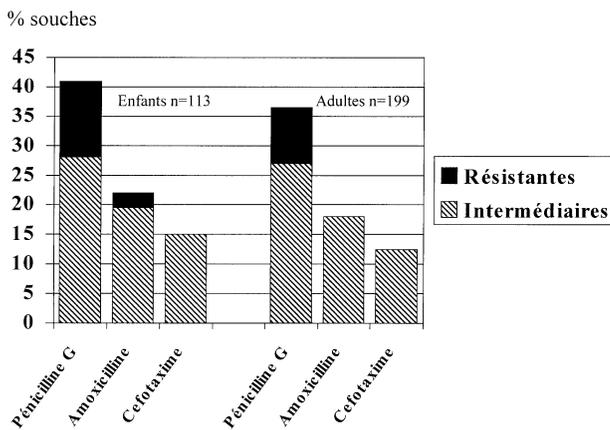
De rares travaux publiés portent sur des différences éventuelles de virulence entre les souches de pneumocoque. Certains modèles expérimentaux suggèrent que la composition de la paroi jouerait un rôle important. Taüber et al. [23] utilisent trois souches de pneumocoque de sensibilité normale aux pénicillines dans un

**Tableau II.** Facteurs de risque d'infection à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

<i>Pallares et al. [16]</i>	<i>Nava et al. [17]</i>	<i>Clavo-Sanchez et al. [18]</i>	<i>Bedos et al. [19]</i>
Infection nosocomiale	Maladie immuno-suppressive sous-jacente	Alcoolisme	Infection nosocomiale
Hospitalisation au cours des trois mois précédents	Âge de 0 à 4 ans		Âge < 15 ans
Utilisation de β-lactamine au cours des trois mois précédents	Utilisation de β-lactamines au cours des trois mois précédents	Utilisation de β-lactamines au cours des trois mois précédents	Utilisation de β-lactamines au cours des six mois précédents
Pneumonie au cours de l'année précédente		Site ORL de l'infection	Site ORL ou respiratoire haut de l'infection
Gravité initiale			

modèle expérimental de méningite de lapin. Ces souches se différencient par des compositions et des métabolismes de paroi distincts. Elles induisent des réponses différentes au niveau des anomalies du liquide céphalorachidien (lactate, protéinorachie, glycorachie) et des paramètres physiologiques mesurés (débit sanguin cortical et sous-cortical, œdème, pression intracrânienne).

Peu de données sont disponibles concernant la virulence des souches de PSDP. Une virulence et/ou une invasivité moins grande des souches de PSDP est évoquée. Les études s'intéressant au pronostic de l'ensemble des infections à pneumocoque [21, 24] ont conclu que ces souches sont associées au même pronostic que celles de sensibilité normale. Deux études récentes [25, 26] semblent confirmer ces données au cours des méningites.



**Figure 2.** Sensibilité des pneumocoques isolés de LCR en 1999 chez l'enfant et l'adulte (d'après [16, 17]).

### Diffusion et pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral

Il existe une corrélation largement admise entre la capacité que présente un antibiotique à se concentrer dans le liquide céphalorachidien à des taux élevés et son aptitude potentielle à guérir les malades atteints de méningite bactérienne [22, 27].

Le rôle faible de la phagocytose bactérienne dans les infections méningées [28] explique l'absence d'efficacité des molécules à effet uniquement bactériostatique. On admet à partir des données expérimentales qu'il est nécessaire, pour s'assurer de la bonne vitesse de bactéricidie du liquide céphalorachidien, d'atteindre un quotient inhibiteur supérieur (rapport des concentrations d'antibiotique du liquide céphalorachidien sur la CMI du germe en cause) à 10, en particulier si l'on utilise des β-lactamines.

Il est donc nécessaire d'obtenir une concentration élevée d'antibiotique dans le liquide céphalorachidien bien supérieure à la CMI et probablement dix à 30 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe. L'efficacité antibactérienne dans le liquide céphalorachidien in vivo est devenue une préoccupation majeure du fait du nombre croissant de méningite à PSDP. En effet, il devient dans ce cas difficile d'obtenir des concentrations efficaces (tableau III).

L'aptitude d'un antibiotique à se concentrer dans le liquide céphalorachidien dépend de sa diffusion méningée (nettement augmentée lors des méningites) et des capacités d'extraction active par les plexus choroïdes. Dans les méningites expérimentales du lapin, le pourcentage d'amoxicilline pénétrant dans le liquide céphalorachidien est d'environ 12 %. La situation est globalement identique pour les autres pénicillines et les

**Tableau III.** Concentrations obtenues dans le LCR pour les principaux antibiotiques.

	Valeur critique (mg/mL)	Concentration LCR (mg/L)	QI 90 (Péni S) ≤ 0,06	QI90 (Péni RI)n 0,125 à 1	QI90 Péni R >1
Amoxicilline	S : = 0,5 R : > 2	2	62	2	1
Imipenem	S : = 0,5 R : > 2	2	250	16	8
Ceftriaxone	S : = 0,5 R : > 2	4	125	4	2
Céfotaxime	S : = 0,5 R : > 2	4	125	4	2
Vancomycine	S : = 4 R : > 16	2	8	8	8
Rifampicine	S : = 4 R : > 16	1,5	12	12	12
Fosfomycine	S : = 32 R : > 32	30	1	0,5	0,5

QI : quotient inhibiteur. Le QI90 correspond au ratio CMI90/concentration obtenue dans le LCR pour des souches sensibles intermédiaires ou résistante à la pénicilline.

carbapenems, sauf pour les pénicillines M pour lesquelles la diffusion dans le liquide céphalorachidien est moins bonne. Pour les céphalosporines, les concentrations obtenues dans le liquide céphalorachidien sont plus variables.

D'autres paramètres doivent être pris en compte dans le choix de l'antibiotique pour obtenir la meilleure bactéricidie, comme par exemple l'existence d'une synergie sur le pneumocoque entre les céphalosporines de troisième génération et la vancomycine (le plus souvent), la rifampicine et la fosfomycine.

## DONNÉES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

### Tableau initial

La phase d'invasion est en général courte (24 à 48 heures). Cependant, en cas de foyer ORL associé, les patients peuvent être fébriles plusieurs jours avant l'apparition du syndrome méningé.

À la phase d'état, le tableau classique de syndrome méningé fébrile est le plus fréquent. Il est parfois incomplet et/ou associé à divers autres signes et point d'appel (tableau IV).

Les foyers associés aux méningites à pneumocoque sont ORL (15 % des cas : sinusite, otite, mastoïdite), pleuro-pulmonaire (5–10 %) et plus rarement endocardiques.

La nécessité d'admission en unité de soins intensif des patients est variable. Plusieurs séries publiées n'en font pas état [8, 29]. Pour les autres, les chiffres varient de 18 [7] à 82 % [5].

De même, la nécessité de ventiler artificiellement ces patients varie selon les études de 9 [30] à 39 % [31].

Biologiquement, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est le plus fréquemment présente. On peut observer, à des degrés divers, tous les stigmates possiblement liés à l'état septique : thrombopénie, insuffisance rénale, coagulopathie de consommation.

**Tableau IV.** Principales caractéristiques cliniques dans la littérature.

Signe	Tugwell et al. [8]	Bruyn et al. [7]	Kragstbjerg et al. [31]	Kirkpatrick et al. [30]
Nombre de patients		39	31	77
Âge moyen (ans)	Enfants + adultes	57	64	Enfants + adultes
Fièvre (%)	95	100	100	62
Raideur de nuque (%)	91	71	85	77
Troubles de conscience (%)	83	74	65	96
Signes neurologiques focaux (%)	50	42	Non précisé	69
Fréquence cardiaque moyenne (/min)	114	103	100	125
Foyer infectieux associé (%)	48	60	52	54

Les hémocultures sont positives dans 70 à 80 % des cas lorsqu'elles sont prélevées avant le début du traitement. Elles se négativent très rapidement.

Les anomalies du liquide céphalorachidien sont le plus souvent typiques :

- hypercytose importante, à polynucléaires neutrophiles souvent altérés ;
- hyperprotéinorachie (plusieurs g/L) ;
- hypoglycorachie profonde ;
- examen direct positif dans plus de 80 % des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable ;
- culture positive dans près de 80 % des cas.

La recherche d'antigènes solubles n'apporte souvent pas de renseignement supplémentaire par rapport à ceux fournis par l'association des hémocultures, de l'examen direct et de la culture du liquide céphalorachidien. Un cas particulier notable est celui des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable à la ponction lombaire par des molécules très efficaces (exemple : ceftriaxone intramusculaire). Dans ce dernier cas, la présence d'antigènes solubles peut être le seul élément permettant de préciser la bactérie en cause.

Il faut cependant connaître l'existence de méningites au cours desquelles le liquide céphalorachidien est peu ou pas modifié à l'examen direct alors que sa culture s'avère positive [32, 33]. Ces formes sont de mauvais pronostic soit parce qu'elles traduisent une réponse immunitaire inadaptée, soit que le traitement antibiotique à dose efficace a été retardé par un examen direct faussement rassurant.

### **En pratique : quelle est la place respective de la ponction lombaire et de la tomodensitométrie cérébrale en cas de signes de gravité neurologique ?**

L'antibiothérapie des méningites purulentes est une urgence absolue que rien ne doit retarder. Il est toujours préférable de connaître le micro-organisme responsable de l'affection neuroméningée aiguë. Cependant, en particulier dans les situations de méningite communautaire, l'absence de diagnostic étiologique ne semble pas trop préjudiciable aux patients.

Ces tableaux cliniques vont conduire à prélever des hémocultures, et à discuter la pratique de deux examens complémentaires, le scanner cérébral et la ponction lombaire.

En présence d'un tableau clinique évocateur de méningite purulente associé à des signes de localisation ou d'hypertension intracrânienne, la principale question est : faut-il réaliser le scanner avant la ponction

lombaire ? En effet, le risque d'engagement après une ponction lombaire est mal évalué mais ne peut être négligé [2]. Cependant, la morbidité et la mortalité imputables à la réalisation d'une ponction lombaire chez un malade couché sont faibles [34] et de toute façon très inférieures au risque de la méningite elle-même. La ponction lombaire doit donc être réalisée avec une aiguille de faible diamètre et en position couchée.

Le scanner doit néanmoins être réalisé avant la ponction lombaire s'il existe des signes de localisation neurologique. Hémocultures et antibiothérapie doivent alors être mises en œuvre immédiatement.

La recherche d'un œdème papillaire au fond d'œil, bien que classique, manque de sensibilité et de spécificité pour faire le diagnostic d'hypertension intracrânienne aiguë. Cet examen, de faible intérêt dans ce contexte, ne doit plus faire partie d'un algorithme décisionnel.

### **Facteurs de gravité**

Dans une étude rétrospective portant sur 118 cas de méningites purulentes dont 80 % avait des troubles de conscience, 32 patients sont décédés (27 %) et 12 ont gardé un déficit neurologique séquellaire. Les facteurs prédictifs d'évolution défavorable étaient l'hypotension artérielle, et les troubles de conscience et/ou les convulsions à l'admission [4].

Dans une étude portant sur 75 méningites à pneumocoques, les facteurs de risque de décès étaient l'absence de réponses aux ordres simples, l'état de mal convulsif, le coma profond, l'hémiplégie, la nécessité de ventilation mécanique [35].

Les facteurs les plus communément reconnus comme de mauvais pronostic l'âge > 60 ans [7, 30, 31, 36, 37], l'importance de la défaillance neurologique, et l'existence d'un état de choc associé. De façon moins fréquente, d'autres facteurs ont été évoqués : l'existence d'une immunodépression sous-jacente, la thrombopénie, la leuconéutropénie, l'importance de l'hypoglycorachie, celle de l'hyperprotéinorachie.

### **COMPLICATIONS**

On peut distinguer les complications neurologiques et les complications systémiques.

## Complications neurologiques

Elles sont les plus fréquentes. Leur fréquence varie selon les études et plus particulièrement selon la population (adultes ou enfants) étudiée.

Les convulsions, notées chez 16 [7] à 26 % [31] des patients, sont plus fréquentes que dans les autres méningites bactériennes [2]. Elles peuvent être de tous types et survenir dès le début ou de façon retardée par rapport à la symptomatologie de méningite. Leur fréquence et le risque de récurrence augmentent en cas de lésion organique cérébrale [38].

L'hydrocéphalie peut être observée pendant les deux premières semaines d'évolution. Elle peut être communicante ou non.

L'engagement cérébral est la conséquence soit de l'œdème, soit de l'hydrocéphalie non diagnostiquée, soit de l'association des deux mécanismes. Il survient en général au cours des premiers jours [39].

Les complications cérébro-vasculaires peuvent être liées à l'hypertension intracrânienne, au vasospasme, à l'existence d'une vascularite infectieuse, à des embolies d'origine cardiaque (en cas d'endocardite associée) ou à l'existence de thromboses veineuses [39]. Le risque de cette dernière complication fait discuter le traitement anticoagulant au sujet duquel il n'existe actuellement pas de consensus.

## Complications systémiques

Leurs incidences sont mal connues. Les chiffres publiés dans la littérature sont peu nombreux et assez hétérogènes (populations différentes de malades, définitions différentes). On peut en retenir :

- qu'une détresse respiratoire est notée chez 13 % [7] à 39 % [31] des patients ;
- que l'existence d'un choc est noté chez une proportion de malades qui va de 5,2 % [30] à 15 % [40].

## PRONOSTIC

La mortalité de la méningite à pneumocoques est de 5 à 10 % chez l'enfant et 20 à 50 % chez l'adulte. Cette hétérogénéité est liée aux populations étudiées mais également aux moyens de réanimation disponibles dans les centres étudiés.

Parmi les survivants, 30 à 40 % présentent des séquelles allant de céphalées chroniques à des tableaux de coma chronique. Les études portant sur l'ensemble des méningites bactériennes montrent que les méningites à

pneumocoque sont celles qui sont le plus souvent suivies de séquelles [4]. Par ordre décroissant d'incidence, ces séquelles sont surdité, déficits sensitivo-moteurs, troubles des fonctions supérieures, paralysies des nerfs crâniens. Il est à noter qu'un nombre non négligeable de patients présentent en phase aiguë des déficits neurologiques qui seront régressifs.

## TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

### L'examen direct de la ponction lombaire retrouve des cocci à Gram positif en diplocoques

Si le diagnostic de méningite à pneumocoque est porté, il faut rapidement évaluer le risque que ce pneumocoque soit de sensibilité diminuée à la pénicilline. Le traitement doit être rapidement bactéricide, les concentrations d'antibiotiques obtenues dans le liquide céphalorachidien doivent être supérieures à dix fois la CMI. Le traitement initial classique par pénicilline G ou amoxicilline n'est plus adapté aujourd'hui. L'augmentation du risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline rend préférable l'utilisation initiale d'une céphalosporine de troisième génération.

Les recommandations de la neuvième conférence de consensus de février 1996 en thérapie anti-infectieuse [41] sont les suivantes : s'il existe des signes de gravité, l'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime 200 à 300 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> en quatre perfusions ou de ceftriaxone 70 à 100 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> en une ou deux injections) avec la vancomycine 40 à 60 mg·kg<sup>-1</sup>·j<sup>-1</sup> en quatre perfusions d'au moins une heure est préconisée. En l'absence de signe de gravité, le traitement repose de préférence sur une céphalosporine de troisième génération en monothérapie. Ce consensus précise bien qu'aucune étude clinique concernant spécifiquement le problème des PSDP ne permet de soutenir ces recommandations basées sur des données épidémiologiques expérimentales et des études cliniques ouvertes.

Certaines objections concernant ces recommandations peuvent cependant être discutées à partir des données actuelles. L'adjonction systématique de vancomycine en première intention est justifiée par les CMI constamment basses de ce produit sur le pneumocoque et sur la synergie d'activité *in vitro* entre les céphalosporines de troisième génération et la vancomycine. Cependant, l'expérience clinique de cette association est encore anecdotique, et rien ne permet d'être sûr de la synergie *in vivo* de l'association céphalosporine de troi-

sième génération–vancomycine. De plus, l'utilisation extensive en première intention d'un glycopeptide pourrait avoir des conséquences écologiques et favoriser l'émergence de résistances à la vancomycine en particulier chez les entérocoques.

Enfin, la dexaméthasone peut influencer l'activité de la vancomycine et de l'association ceftriaxone–vancomycine. Il a été démontré dans le modèle de méningite de lapin [42] et chez l'homme [43], que l'administration concomitante de dexaméthasone pouvait réduire l'effet synergique de l'association ceftriaxone–vancomycine en diminuant la diffusion méningée de la vancomycine.

### Alternatives possibles

#### *Les carbapénèmes*

Efficaces sur toutes les souches de pneumocoque, ces molécules pénètrent suffisamment dans le liquide céphalorachidien pour envisager leur utilisation au cours des méningites. Cependant, l'imipenem n'est pas indiquée dans ce cas du fait du risque de crises convulsives qu'il entraîne et le méropénem n'est pas disponible en France [44].

#### *Les phénicolés*

Pénétrant bien la barrière hémato-encéphalique, ils représentent un traitement couramment utilisé dans les pays en voie de développement. Leur toxicité hématologique potentielle et la disponibilité d'alternatives thérapeutiques les ont fait disparaître en France. De plus, les souches résistantes aux  $\beta$ -lactamines y sont souvent également résistantes [45].

#### *La rifampicine et la fosfomycine*

Elles gardent une activité antibactérienne même sur les souches de PDSP. La synergie de ces deux molécules avec les céphalosporines de troisième génération est inconstante. Elles peuvent être utilisées comme alternative à la vancomycine, en particulier si un traitement par corticostéroïdes est débuté.

### Évolution sous traitement

Après 48 heures de traitement, il est licite de réévaluer le traitement au vu des données de l'antibiogramme et de la CMI du pneumocoque en cause. Si la CMI à la pénicilline est inférieure à 0,125 mg/mL, on peut proposer un traitement par amoxicilline. Si la CMI du pneumocoque est inférieure à 1 mg/mL, un traitement par céphalosporine de troisième génération doit être

poursuivi mais la vancomycine peut être interrompue. En cas de méningite à PDSP, la ponction lombaire de contrôle ne sera envisagée que lorsque l'évolution est défavorable. La durée habituelle du traitement est de dix à 14 jours [22].

### TRAITEMENTS ADJUVANTS

Aucune de ces thérapeutiques n'a été rigoureusement évaluées au cours de la méningite à pneumocoque. Elles sont utilisées par analogie avec ce qui est connu au cours d'autres affections (plus ou moins proches en terme de physiopathologie).

#### Corticoïdes

Le traitement par anti-inflammatoires stéroïdiens a été proposé pour s'opposer à la réaction inflammatoire responsable de l'œdème cérébral et des phénomènes de vascularites compliquant les méningites purulentes. Chez l'enfant, dans les méningites à *H. influenzae* de type b, la dexaméthasone diminue les séquelles auditives (OR : 0,31). Dans les méningites à pneumocoques, seule l'administration très précoce (avant ou dans le même temps que l'antibiothérapie) semble avoir le même effet (OR : 0,09). L'efficacité du traitement corticoïdes est identique, que sa durée soit de deux jours ou plus [46]. Les effets sur la mortalité des méningites de l'enfant sont plus nuancés : seules deux études montrent une diminution significative de la mortalité. Dans ces études, le traitement antibiotique était tardif, probablement suboptimal. Les résultats des études réalisées dans les pays développés ne montrent pas d'effet de la corticothérapie sur la mortalité. Les données concernant l'utilisation de la corticothérapie chez l'adulte sont peu nombreuses. Dans l'étude de Girgis et al. [47], 147 patients âgés de plus de 12 ans ont été randomisés. Pour les méningites à méningocoques, la mortalité était de 6,1 % dans le groupe dexaméthasone et de 10 % dans le groupe contrôle. Chez les patients atteints de méningites à pneumocoques, la mortalité était de 10,5 % dans le groupe dexaméthasone et de 60 % dans le groupe contrôle. Une étude française visant à évaluer l'intérêt de la corticothérapie au cours des méningites graves de l'adulte montre que 15/29 (52 %) des patients sont guéris sans séquelle dans le groupe placebo, alors que 23/31 (74 %) le sont dans le groupe dexaméthasone ( $p = 0,0711$ ) [48].

Bien que les données physiopathologiques et les études pratiquées chez l'enfant soient en faveur d'une corticothérapie, il faut cependant noter que :

- la corticothérapie peut entraîner des effets secondaires graves, en particulier des hémorragies digestives et des surinfections bactériennes. Il semble cependant, dans les études effectuées chez l'enfant, que les complications hémorragiques ne soient pas majorées à condition de ne pas dépasser deux jours de corticothérapie ;
- la diffusion méningée de certains antibiotiques, et en particulier de la vancomycine, et de la ceftriaxone est diminuée. Il pourrait donc exister un effet potentiellement dangereux de l'utilisation de la corticothérapie dans les méningites à PSDP. Cependant :

- il n'existe pas d'études où les concentrations méningées des patients sous corticoïdes aient été systématiquement mesurées ;
- dans les essais comparatifs (comportant en majeure partie des bactéries dont la CMI à l'antibiotique utilisé était très basse), le délai de stérilisation du liquide céphalorachidien n'est pas plus long dans le groupe traité par corticoïdes.

Enfin, la cascade inflammatoire induite par les bactéries à Gram négatif est différente de celle induite par les germes à Gram positif [49]. Ainsi, ce qui est démontré pour les méningites à *H. influenzae* pourrait ne pas être vrai au cours des méningites à pneumocoque.

En conclusion, il n'existe pas de preuve de l'efficacité des corticoïdes dans les méningites purulentes de l'adulte et rien ne permet de recommander leur utilisation [20, 50].

Celle-ci peut néanmoins être discutée en cas de méningites purulentes compliquées de troubles de conscience, de coma et d'œdème cérébral, si le pneumocoque est fortement suspecté et si le risque de retrouver un PSDP est faible. Si elle est réalisée :

- elle doit comporter de la dexaméthasone à la dose de 0,15 mg/kg quatre fois par jour pendant deux jours ;
- elle doit être instituée très précocement avant ou immédiatement après le début de l'antibiothérapie.

### Anticonvulsivants

Le traitement préventif anticonvulsivant n'a pas fait la preuve de son intérêt dans les méningites à pneumocoques. Il est cependant fréquemment entrepris du fait de la fréquence des crises convulsives dans cette maladie. Après une première crise convulsive, il n'existe pas d'étude ayant établi la supériorité d'une molécule par rapport aux autres. Le risque d'épilepsie séquellaire est

maximal, chez l'enfant, en cas de crises répétées en phase aiguë et en cas de lésion organique de l'encéphale [38]. Par analogie, le traitement anticonvulsivant sera poursuivi plus longtemps chez les patients ayant présenté ce type de symptômes.

### Mannitol

Utilisé à titre anti-œdémateux, sa place n'est pas clairement précisée. Une étude expérimentale évoque un effet positif sur l'élimination des radicaux libres de l'oxygène [51]. Son utilisation expose aux déséquilibres ioniques et à des tubulopathies.

### Optimisation de la volémie

Les patients sont souvent mis en restriction hydrique du fait de l'œdème cérébral et de l'existence d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Cependant le maintien des patients en hypovolémie aggrave l'hypoperfusion cérébrale. Il semble dans les études expérimentales et dans une étude humaine de petite taille que la restauration de la volémie par une augmentation des apports hydrosodés accélère la correction du SIADH [53] et améliore la survie [52].

### Hyperventilation

Il est admis qu'il faut éviter l'hypercapnie chez les patients présentant un œdème cérébral.

L'hypocapnie modérée possède un effet anti-œdémateux. Elle est cependant délétère par un effet vasoconstricteur artériel cérébral [54]. De plus, les données récentes suggèrent que l'effet anti-œdémateux de l'hypocapnie ne dure que 24 heures [55].

### Molécules en cours d'évaluation

Deux thérapeutiques adjuvantes sont actuellement en cours d'évaluation :

- la nimodipine pour prévenir le spasme artériel qui semble fréquent et délétère. Le rationnel de son utilisation est une analogie avec l'hémorragie méningée et semble conforté par les données expérimentales [56]. Son effet hypotenseur peut être un obstacle majeur à une utilisation chez des patients à l'hémodynamique fréquemment instable ;
- les antagonistes N-Methyl D-Aspartate pourraient diminuer l'excito-toxicité par inhibition de la production de TNF $\alpha$ . Des études expérimentales sont encou-

rageantes [57]. Une série humaine a été publiée récemment [58] mais doit être confirmée par des études plus importantes.

D'autres études expérimentales, utilisant des anti-oxydants comme la N-acétylcystéine, la deferoxamine, et le trylizad-mesylate ont permis d'améliorer l'importance de la nécrose corticale et la mortalité dans un modèle de méningite à pneumocoque du rat nouveau-né. Cependant ces agents ne diminuent pas les lésions de l'hippocampe [59].

## RÉFÉRENCES

- 1 Réseau EPIBAC. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1996. BEH 1998 ; 14 : 548-50.
- 2 Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Eng J Med 1993 ; 328 : 21-8.
- 3 Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United states in 1995. N Engl J Med 1997 ; 337 : 970-6.
- 4 Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community acquired bacterial meningitis : risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 862-9.
- 5 Struillou L, Ninin E, Berranger C, Chamoux C, Chouillet A, Le Berre JY, et al. Les méningites bactériennes communautaires en Loire-Atlantique : évolution de la sensibilité à la pénicilline des pneumocoques et méningocoques. Presse Med 1999 ; 28 : 389-94.
- 6 Berg S, Trollfors B, Claesson BA, Alestig K, Gothefors L, Hugosson S, et al. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. Scand J Infect Dis 1996 ; 28 : 247-52.
- 7 Bruyn GA, Kremer HP, de Marie S, Padberg GW, Hermans J, van Furth R. Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. Eur J Clin Microbiol Dis 1989 ; 8 : 695-700.
- 8 Tugwell P, Greenwood BM, Warrell DA. Pneumococcal meningitis : a clinical and laboratory study. Q J Med 1976 ; 45 : 583-601.
- 9 Redd SC, Rutherford GW III, Sande MA, Lifson AR, Hadley WK, Facklam RR, et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteriemia in San Francisco residents. J Infect Dis 1990 ; 162 : 1012-7.
- 10 Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 314-24.
- 11 Almirante B, Sabalis M, Ribera E, Pigrau C, Gavalda J, Gasser I, et al. Favorable prognosis of purulent meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 176-80.
- 12 Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 100-6.
- 13 Fainstein V, Musher DM, Cate TR. Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. J Infect Dis 1980 ; 141 : 172-6.
- 14 O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinslisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children : the role of preceding influenza infection. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 784-9.
- 15 Geslin P, Cohen R, Fremaux A, Sissia G, Psicq G, Georges S. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR. Med Mal Inf 1996 ; 26 : 995-1005.
- 16 Vergnaud M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomarat M, Cottin J, et al. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques chez l'adulte en France en 1999 : résultats de 21 observatoires régionaux. XX<sup>e</sup> Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI), 7-8 décembre 2000.
- 17 Laaberki MF, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomarat M, et al. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques chez l'enfant en France en 1999 : résultats de 21 observatoires régionaux. XX<sup>e</sup> Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI), 7-8 décembre 2000.
- 18 Pallares R, Gudiol F, Liñares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987 ; 317 : 18-22.
- 19 Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : a population-based study. Clin Infect Dis 1994 ; 19 : 884-90.
- 20 Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sánchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* : a multicenter study. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 1052-9.
- 21 Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Régnier B, the FRENCH Cooperative Pneumococcus Study Group. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 63-72.
- 22 Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis : pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Eng J Med 1992 ; 327 : 864-72.
- 23 Täuber MG, Burroughs M, Niemöller UM, Kuster H, Borschberg U, Tuomanen EI. Differences of pathophysiology in experimental meningitis caused by three strains of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1991 ; 163 : 806-11.
- 24 Winston LG, Perlman JL, Rose DA, Gerderbing JL. Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* at San Francisco General Hospital. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 580-5.
- 25 Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Chutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics 1998 ; 102 : 1087-97.
- 26 Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, Harrison LH, Patterson JE, Jorgensen JH, et al. Clinical outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 71-7.
- 27 Decazes JM. Apport des modèles expérimentaux au traitement des méningites bactériennes. Med Mal Inf 1996 ; 26 : 1022-31.
- 28 Ernst JD, Decaze JM, Sande MA. Experimental pneumococcal meningitis : role of leucocytes in pathogenesis. Infect Immun 1983 ; 41 : 275-9.

- 29 Baird DR, Whittle HC, Greenwood BM. Mortality from pneumococcal meningitis. *Lancet* 1976 ; 2 : 1344-6.
- 30 Kirkpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994 ; 29 : 171-82.
- 31 Kraggsberg P, Källman J, Olcén P. Pneumococcal meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 1994 ; 26 : 659-66.
- 32 Domingo P, Mancebo J, Blanch L, Coll P, Net A, Nolla J. Bacterial meningitis with "normal" cerebrospinal fluid in adults : a report on five cases. *Scand J Infect Dis* 1990 ; 22 : 115-6.
- 33 Fishbein DB, Palmer DL, Porter CM, Reed WP. Bacterial meningitis in the absence of CSF pleocytosis. *Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 1369-72.
- 34 Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. *Can Med Assoc J* 1993 ; 148 : 961-5.
- 35 Stahl JP, Geslin P, Bron JP, Struillou L, Raffi F, Patey O, et al. Facteurs pronostiques et complications des méningites à pneumocoques : résultats d'une enquête épidémiologique. *Med Mal Inf* 1996 ; 26 : 989-94.
- 36 Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Hawkins B, Cesario TC. Bacterial meningitis in the elderly. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 1603-7.
- 37 Hoen B, Viel JF, Gerard A, Dureux JB, Canton P. Mortality in pneumococcal meningitis : a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Med* 1993 ; 2 : 28-32.
- 38 Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1651-7.
- 39 Pfister HW, Feiden W, Einhäulp KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol* 1993 ; 50 : 575-81.
- 40 Kornelisse RF, Westerbeek ML, Spoor AB, van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children : prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1390-7.
- 41 Texte long du consensus : les méningites purulentes communautaires. *Med Mal Inf* 1996 ; 26 : 952-73.
- 42 Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig ML, Trujillo M, Wubbel L, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 876-81.
- 43 Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza R, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 1988 ; 84 : 839-46.
- 44 Klugman KP, Dagan R, and the meropenem meningitis study group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 1140-6.
- 45 Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992 ; 339 : 405-8.
- 46 Mac Intyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. *J Am Med Assoc* 1997 ; 278 : 925-31.
- 47 Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Inf Dis J* 1989 ; 8 : 848-55.
- 48 Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, Camus C, Michelet C, Le Corre P, et al. Trial of dexamethasone for severe bacterial meningitis in adults. Adult meningitis steroid group. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 475-80.
- 49 Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1280-3.
- 50 Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995 ; 346 : 1675-80.
- 51 Lorenzl S, Koedel U, Pfister HW. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes in cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 1874-80.
- 52 Tureen JH, Täuber MG, Sande MA. Effect of hydration status on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid lactic acidosis in rabbits with experimental meningitis. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 947-53.
- 53 Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, Woodin KA, Kays MA, et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 515-22.
- 54 Ashwal S, Stringer W, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 523-30.
- 55 Carmonara Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ. CO<sub>2</sub> reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care* 2000 ; 28 : 3268-74.
- 56 Hosoglu S, Ceviz A, Kemaloglu MS, Sari I, Inalöz S, Geyik MF, et al. Effects of nimodipine on the cerebrovascular and neuronal changes during pneumococcal meningitis in the rat. *Acta Microb Immunol Hungarica* 1997 ; 44 : 271-9.
- 57 Bass R, Engelhard D, Trembovler V, Shohami E. A novel nonpsychotropic cannabinoid, HU-211, in the treatment of experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 735-8.
- 58 Schmitt B, Wohlrab G, Steinlin M, Fanconi S, Nadal D, Boltshauser E. Treatment with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromorphan in severe bacterial meningitis : preliminary results. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 863-8.
- 59 Auer M, Pfister LA, Leppert D, Tauber MG, Leib SL. Effects of clinically used antioxidants in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 2000 ; 182 (1) : 347-50.