

Comment je traite une méningite à pneumocoque

Bruno FANTIN





COMITÉ 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@aphp.fr

MEMBRES DU COMITE D'ORGANISATION

Thomas de BROUCKER Centre Hospitalier Général Saint-Denis

Bruno HOEN CHU de Guadeloupe

Bruno MOURVILLIER Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris

Bruno FANTIN Hôpital Beaujon, Clichy

Emmanuel GRIMPREL Hôpital Trousseau, Paris

Emmanuelle VARON Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Michel WOLFF Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris

Neurologie

Maladies Infectieuses

Réanimation des maladies infectieuses

Médecine Interne

Pédiatrie

Microbiologie

Réanimation des maladies infectieuses



EXPERTS

Beatrix BARRY	HÔPITAL BICHAT CLAUDE BERNARD, PARIS	ORL
Etienne CARBONNELLE	HÔPITAL AVICENNE, PARIS	MICROBIOLOGIE
Pascal CHAVANET	HÔPITAL DU BOCAGE, DIJON	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
Thomas DEBROUCKER	CENTRE HOSPITALIER GÉNÉRAL, SAINT-DENIS	NEUROLOGIE
Xavier DUVAL	HÔPITAL BICHAT CLAUDE BERNARD, PARIS	MALADIES INFECTIEUSES
Bruno FANTIN	HOPITAL BEAUJON, CLICHY	MÉDECINE INTERNE
Albert FAYE	HOPITAL ROBERT DEBRE, PARIS	PÉDIATRIE
Olivier GAILLOT	CHRU LILLE	MICROBIOLOGIE
Emmanuel GRIMPREL	HOPITAL ARMAND-TROUSSEAU, PARIS	URGENCES PÉDIATRIQUES
Bruno HOEN	CHU - GUADELOUPE	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
Etienne JAVOUHEY	HOSPICES CIVILS DE LYON	PÉDIATRIE
Marc LECUIT	INSTITUT PASTEUR, PARIS	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
Agnès LEPOUTRE	SANTÉ PUBLIQUE, SAINT MAURICE, FRANCE	EPIDÉMIOLOGIE
Corinne LEVY	ACTIV SAINT MAUR DES FOSSES	MÉDECINE GÉNÉRALE
Mohamed TAHA	INSTITUT PASTEUR, PARIS	MICROBIOLOGIE
Emmanuelle VARON	HOPITAL EUROPÉEN GEORGE POMPIDOU, PARIS	MICROBIOLOGIE
Michel WOLFF	HÔPITAL BICHAT CLAUDE BERNARD, PARIS	RÉANIMATION DES MALADIES INFECTIEUSES



MEMBRES DU GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

Alexandre CHARMILLOU	CHU de Guadeloupe	Maladies infectieuses
Anne MAURIN	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Pharmacie
Pierre FILLATRE	Hôpital Pontchaillou, Rennes	Maladies infectieuses

MEMBRES DU GROUPE DE RELECTURE

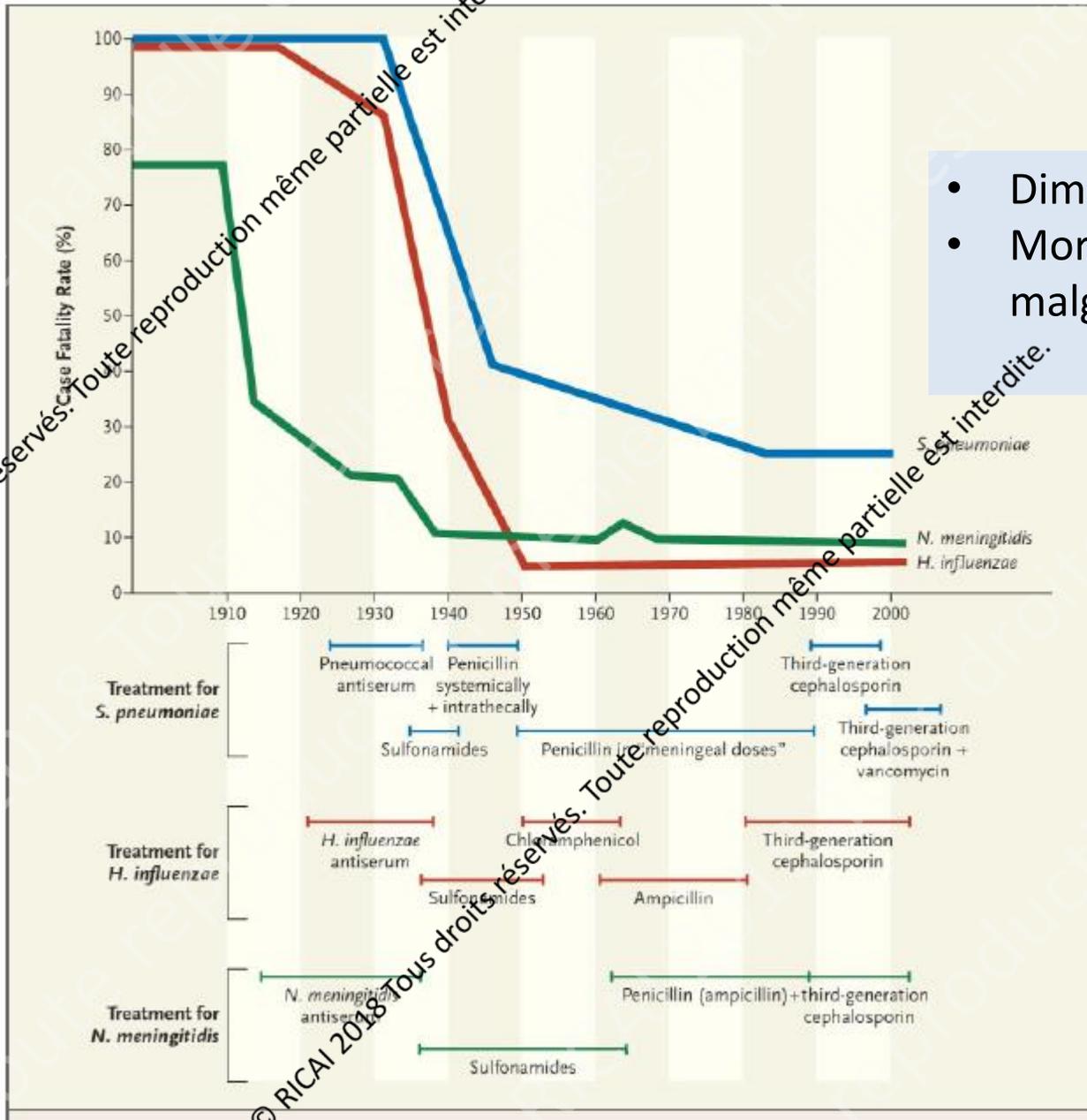
Fabrice BRUNEEL	LE CHESNAY	RÉANIMATION
Emmanuelle CAMBAU	LARIBOISIÈRE PARIS	MICROBIOLOGIE
Yann-Erick CLAESSENS	MONACO	URGENCES
François DUBOS	LILLE	PÉDIATRIE
Joël GAUDELUS	PARIS	PÉDIATRIE
Vincent LE MOING	MONTPELLIER	MALADIES INFECTIEUSES
Laurent MARTINEZ	MARSEILLE	NEUROLOGIE
ALMOYNA	NECKER, PARIS	PÉDIATRIE
Florence MOULIN	NANTES	MALADIES INFECTIEUSES
François RAFFI	COCHIN PARIS	MICROBIOLOGIE
Josette RAYMOND	STRASBOURG	MICROBIOLOGIE
Philippe RIEGEL	RENNES	MALADIES INFECTIEUSES
Pierre TATTEVIN		

Pourquoi revoir les recommandations



- Dernières recommandations en 2008
- Recommandations ESCMID 2016
- Impact de la vaccination PCV13
- Evolution des résistances
- Impact de la corticothérapie: interprétation contrastée

Taux de mortalités associés aux méningites communautaires au cours du dernier siècle



- Diminution d'incidence
- Mortalité persistante # 20 % malgré de nouvelles molécules

Swartz, NEJM 2004
Bijl, Lancet ID 2016

S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP, CMI $\geq 0,064$ mg/L) en France : tous âges et prélèvements confondus

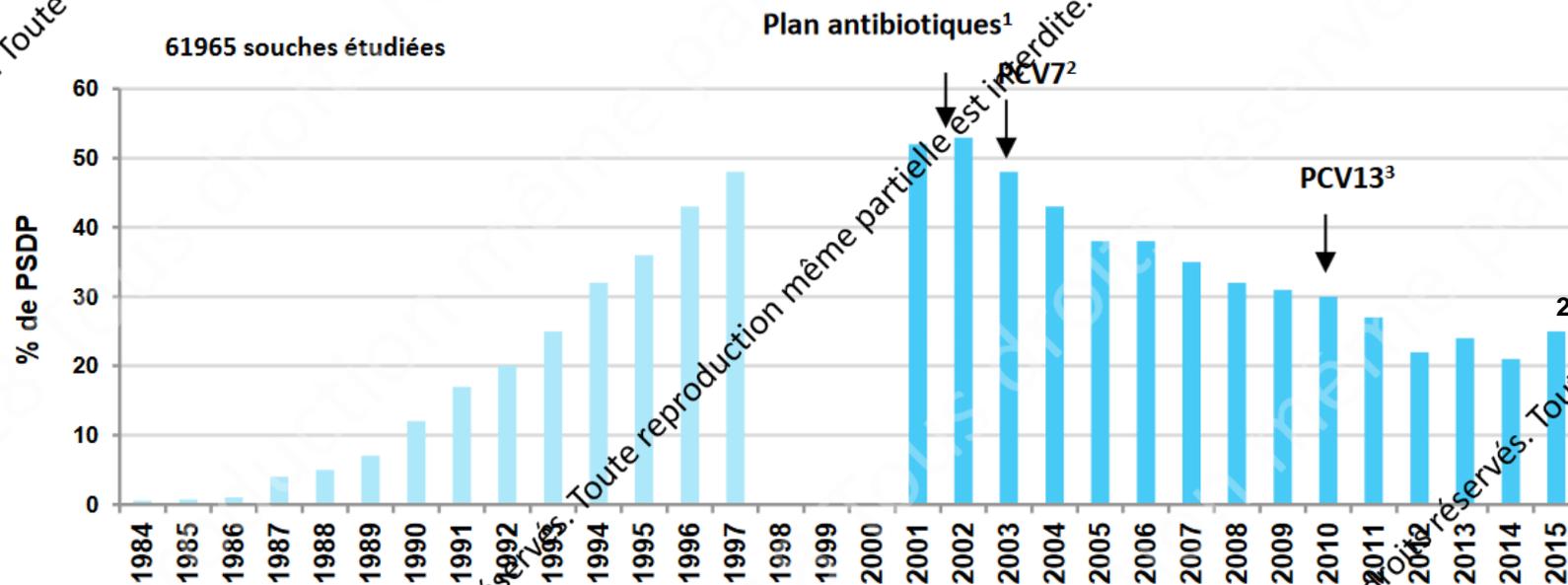
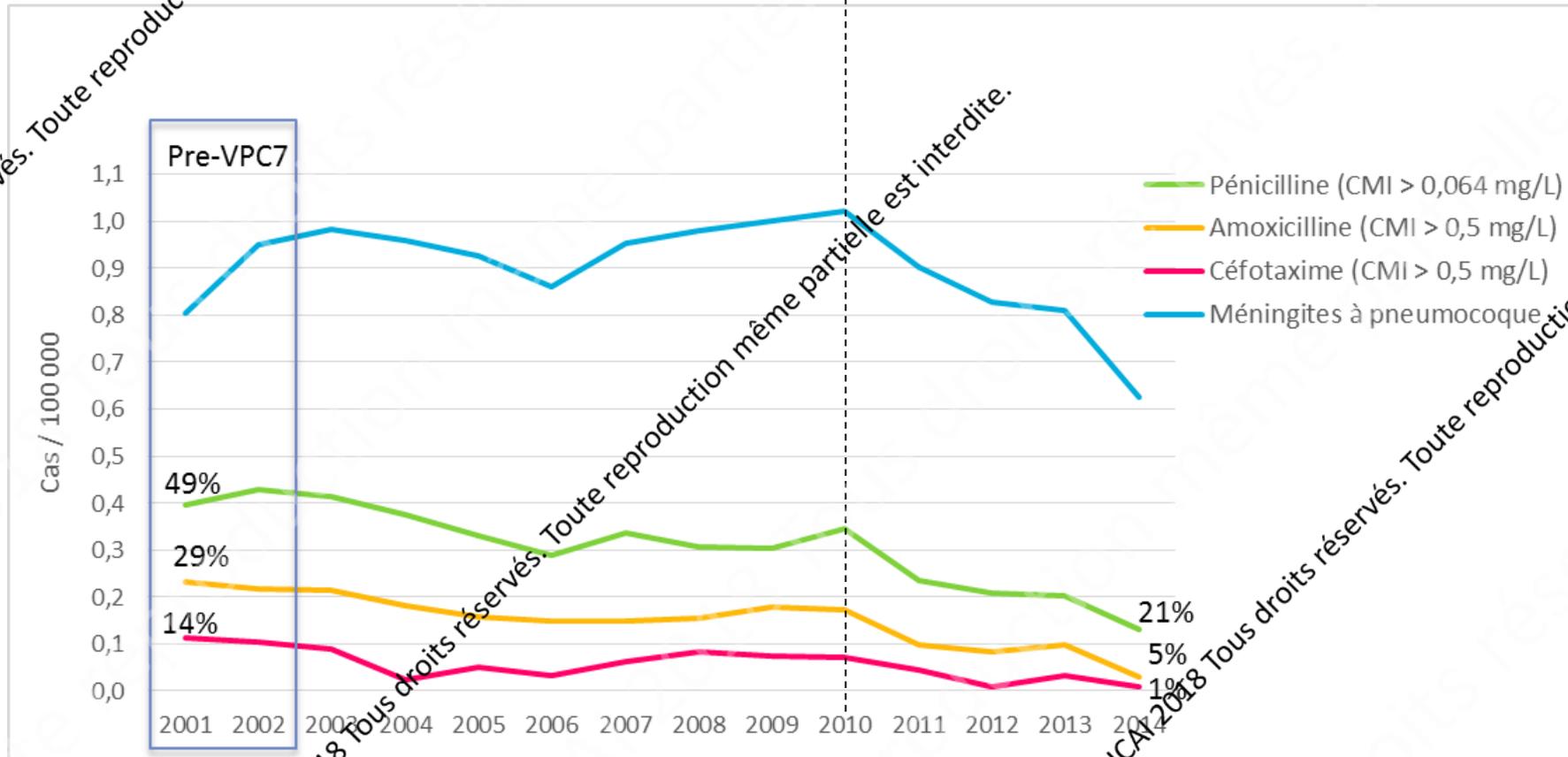


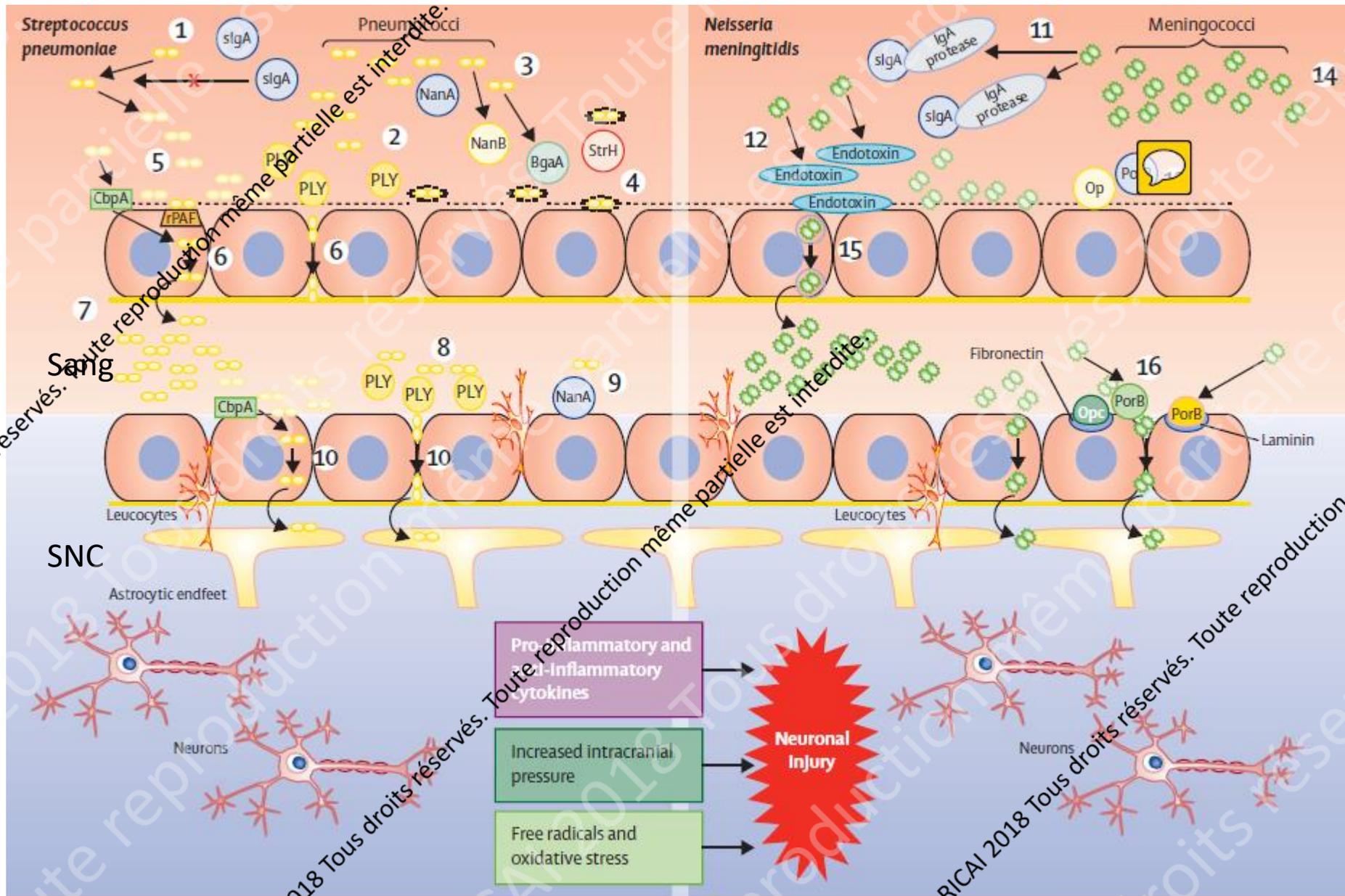
Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2015 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹ Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ² Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³ Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Evolution du taux d'incidence des méningites à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime), France 2001-2014.

PCV13



CNR pneumocoque



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Association entre délai de traitement et mortalité

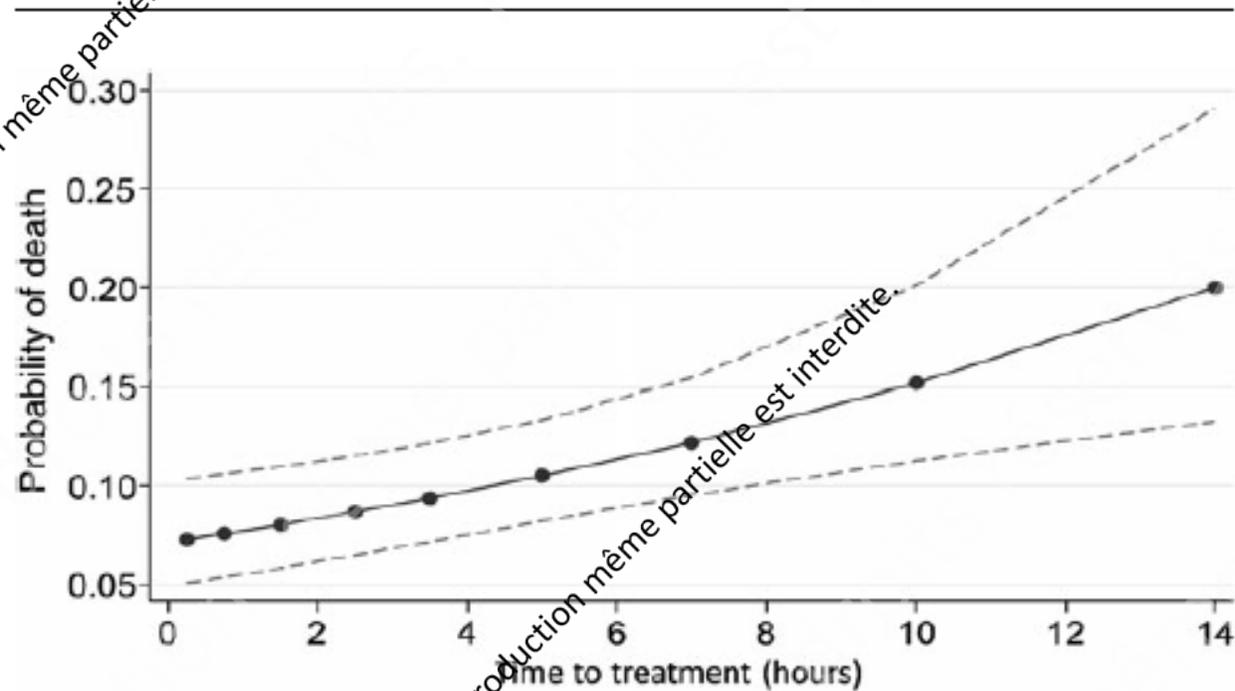


Figure 3. Probability of death related to time from admission to start of antibiotic treatment with 95% confidence intervals.

12.8% de mortalité par heure supplémentaire avant la mise en route du traitement antibiotique

Glimaker, CID 2016

3 enjeux majeurs pour le traitement d'une méningite à pneumocoque

1. Rapidité de mise en route du traitement
2. Activité antibactérienne
3. Activité anti-inflammatoire

Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

- Mise en route antibiothérapie = Urgence absolue
- Recommandations :
 - 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.

AB-PL-imagerie: quelle séquence ?

Situation clinique	Séquence		
Habituelle	PL	AB	Imagerie +/-
<ul style="list-style-type: none">Purpura fulminansDélai pré-hospitalier	★ AB	PL	Imagerie +/-
CI PL	★ AB	Imagerie	PL

★ : Hémoculture avant AB

Indications à l'hospitalisation en réanimation

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
- Etat de mal convulsif
- Instabilité hémodynamique
- Détresse respiratoire (inhalation ou pneumonie)

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

Sensibilité aux antibiotiques de *S pneumoniae*: méningites en 2016

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

* Selon CASFM-EUCAST 2016

PKPD C3G dans méningite à pneumocoque

- Objectif: 100% T>CMB ou T> 4-8 CMI
- CTX 200 mg/kg: succès vs souches sensibles (CMI = 0,5 mg/L)
- CTX 300 mg/kg:
 - médiane LCS # 5 mg/L
 - dispersion [0,5-35 mg/L]
- Association:
 - Bénéfice vanco uniquement si souche C3G R
 - Bénéfice rifampicine: diminution de la lyse bactérienne; réduction de la mortalité dans les modèles animaux

CTX: 200 ou 300 mg/kg ?

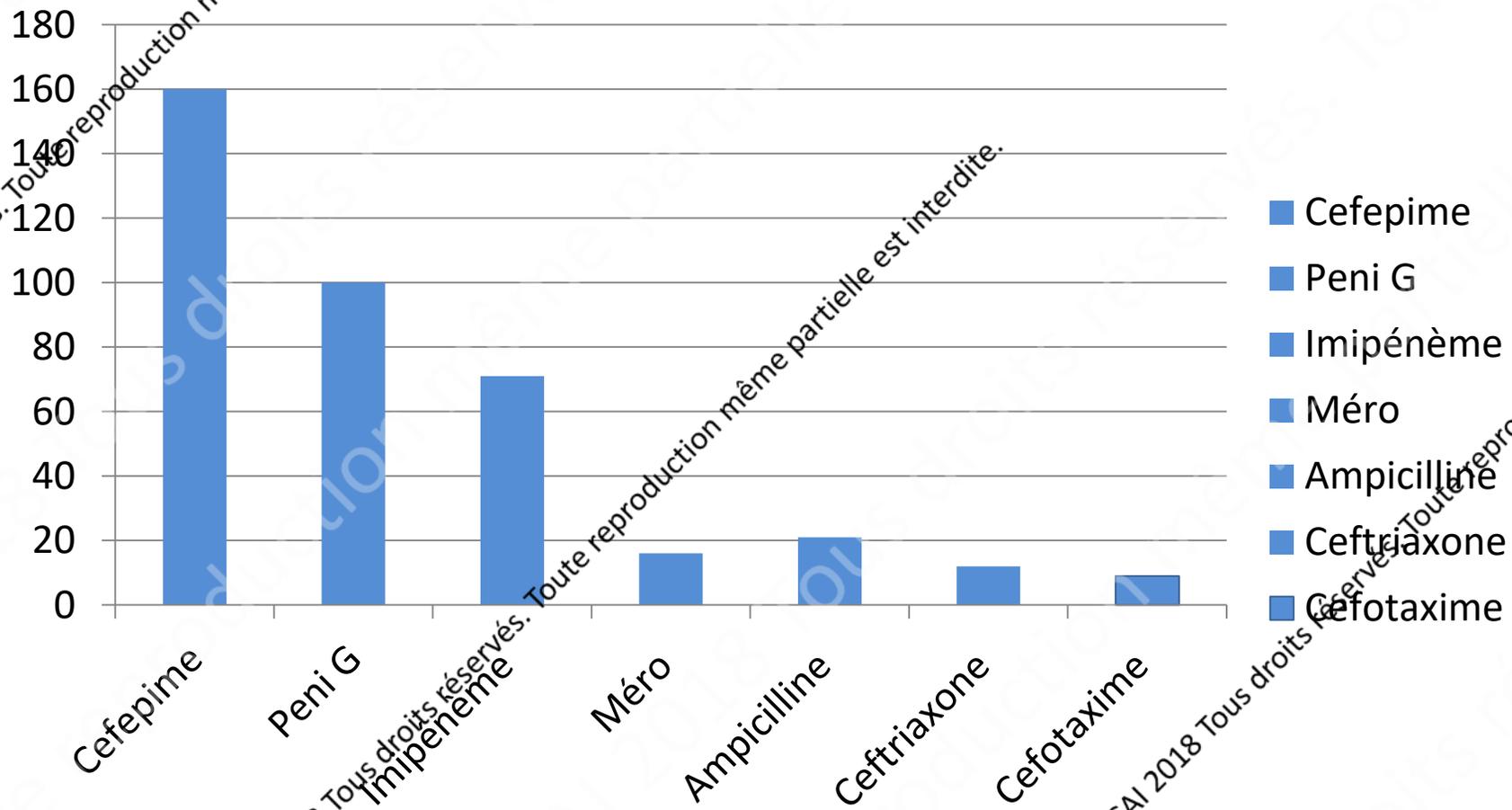
Pour 200 mg/kg

- **#10 souches intermédiaires aux C3G par an**
- **Risque de toxicité avec 300 si ajout amoxicilline 200 mg/kg**
- **Absence de linéarité PK LCS entre 200 et 300 mg/kg**
- **Adhérence et application 300 mg/kg incomplètes**

Pour 300 mg/kg

- **Activité sur 100% des souches cliniques de LCS**
- **DXM indispensable et diminue activité C3G sur souches non sensibles**
- **Cions LCS avec 200 mg/kg: $T > CMI < 100\%$ pour souches non sensibles**

Indice relatif de neurotoxicité



De Sarro, AAC 1995; Sugimoto, Neuropharmacology 2003

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

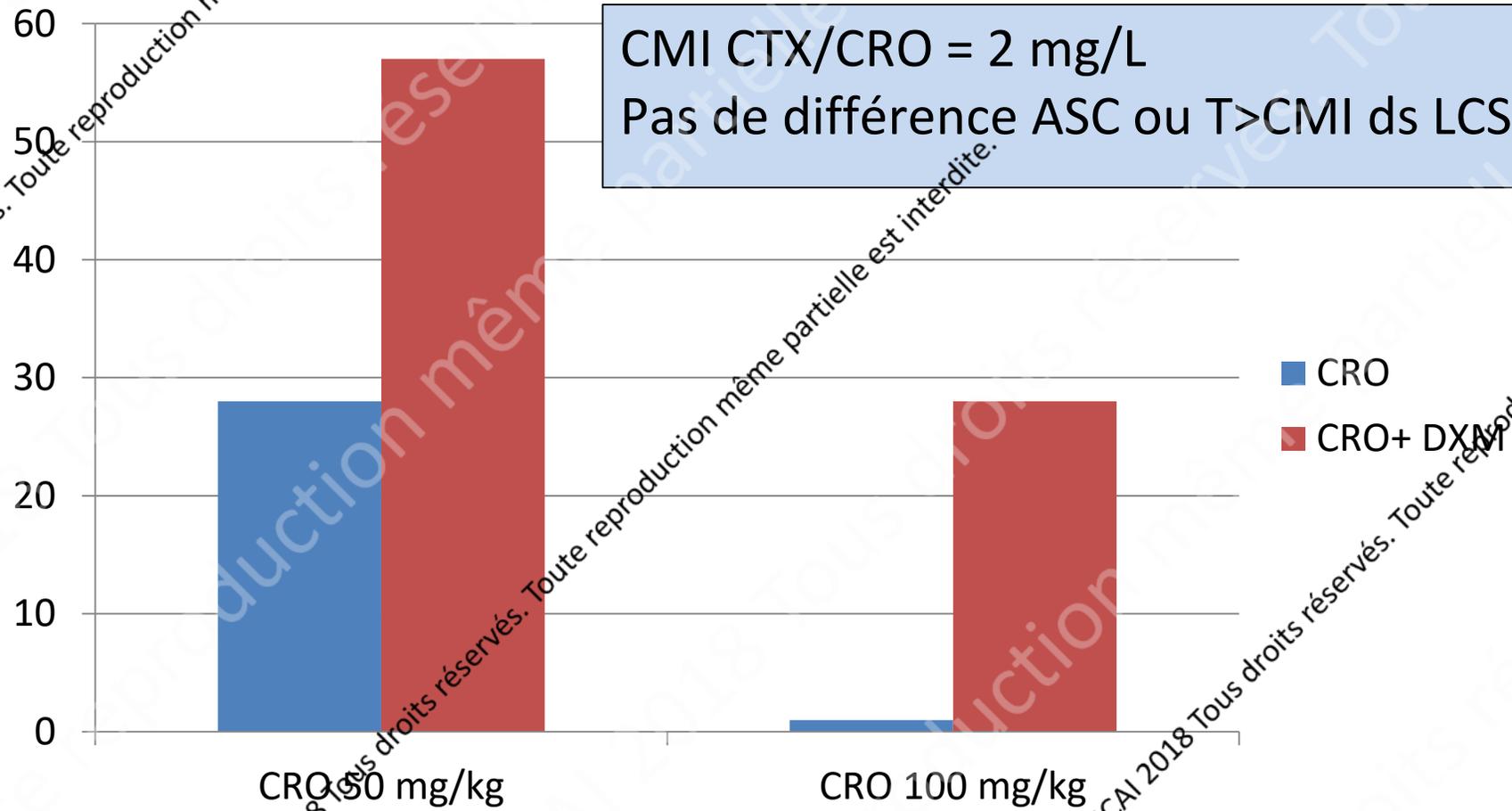
Examen Direct	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
G + (pneumocoque)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	300mg/kg 100 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
ED - (pas d'arguments pour listériose)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	300mg/kg 100 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
ED - (avec arguments pour listériose)	Céfotaxime ou Ceftriaxone + amoxicilline + gentamicine	300mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 4 perfusions ou continue 1 perfusion

* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j; ** si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h; *** 5-8 mg/kg chez l'enfant

Stéroïdes dans la méningite à pneumocoque: risques et limites

- Effets spécifiques DXM vs methylprednisolone
 - diminution des lactates
 - diminution de pression LCS
- Diminution pénétration LCS: vanco > C3G
- Diminution activité C3G vs CMI= 1-2 mg/L
- Effet rebond (fièvre)

Impact de la DXM sur l'activité de la CRO (% échecs)



Cabellos, JAC 2000

Analyses en sous-groupes de l'efficacité des corticoïdes dans les méningites bactériennes (Méta-analyse Cochrane 2015)

		Mortalité	Séquelles neurologiques précoces	Perte auditive	Effets secondaires
Tout microorganisme chez tout patient	4121	Absence de réduction significative RR : 0,90 (IC 95% : 0,80–1,01)	Réduction significative RR : 0,83 IC95% : 0,69-1,00	Réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,63-0,87)	Pas d'augmentation significative sauf rechute fébrile RR : 1,27 IC95% (1,09-1,47)
Age (Adulte)	1517	Absence de réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,53-1,05)	Absence de réduction significative RR : 0,72 (IC95% : 0,51-1,01)	Réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,56-0,98)	
S. pneumoniae	1132	Réduction RR : 0,84 (IC95% : 0,72-0,98)			

Place de la corticothérapie

- Dexaméthasone immédiatement avant ou de façon concomitante à la 1^{ère} injection d'antibiotique si :
 - examen direct positif évoquant une méningite à pneumocoque
 - examen direct négatif mais aspect trouble du LCR

Adulte : 10 mg q 6h

Enfant: 0,15 mg/kg q 6 h

pendant 4 jours.

- Administration possible jusqu'à 12 heures après la première dose d'antibiotique
- Arrêter le traitement si listériose

Traitement de 1^{ère} intention en cas d'allergie aux β -lactamines

Examen direct / PCR positifs	Antibiotique
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Vancomycine + Rifampicine <ul style="list-style-type: none">• Vancomycine : dose de charge de 30 mg/kg puis 40 mg/kg/j pour un plateau sérique de 25-30 mg/L• Rifampicine : 300 mg, 2 fois par jour ou Méropénème : adulte : 2 gr x 3
Examen direct / PCR négatifs	
Sans arguments en faveur d'une listériose	Vancomycine + Rifampicine
Avec arguments en faveur d'une listériose	Vancomycine + Rifampicine + Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Traitement antibiotique des méningites à pneumocoque après documentation microbiologique

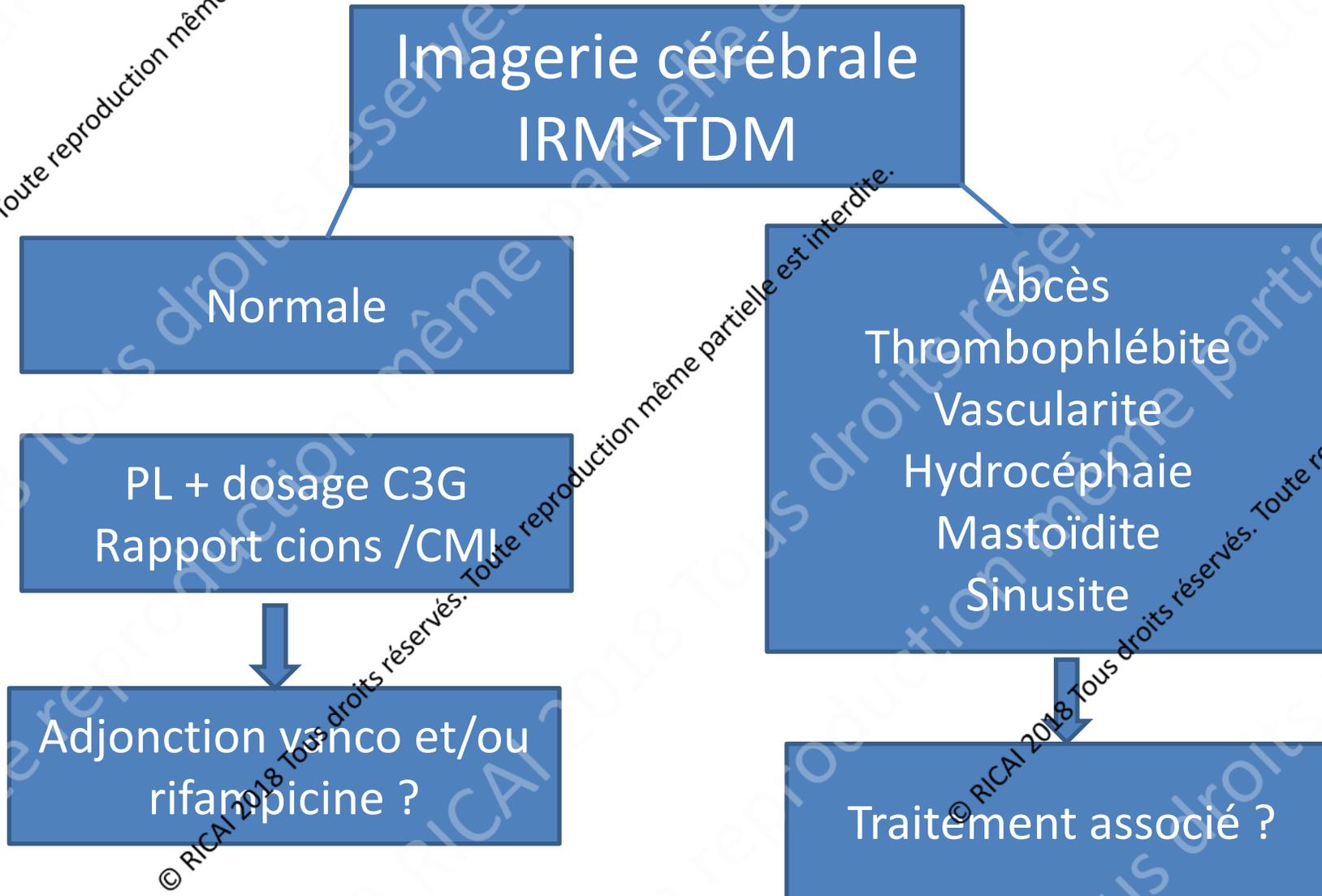
Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique ¹	Durée totale	Alternatives
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
CMI céphalosporine (cefotaxime ou ceftriaxone selon la C3G reçue) ≤ 0,5 mg/L			
CMI amoxicilline ≤ 0,5 mg/l	De préférence, amoxicilline, 200 mg/kg/jour IV, ou maintien C3G, en diminuant la dose de céfotaxime à 200 mg/kg/jour, ou de ceftriaxone à 75 mg/kg/jour (car CMI C3G ≤ 0,5 mg/l)	10-14 jours	Association Vancomycine et rifampicine
CMI amoxicilline > 0,5 mg/l	céfotaxime IV : 200 mg/kg/jour (car CMI C3G ≤ 0,5 mg/l) ou ceftriaxone IV: 75 mg/kg/jour (car CMI C3G ≤ 0,5 mg/l)	10-14 jours	Association Vancomycine et rifampicine
CMI céphalosporine (cefotaxime ou ceftriaxone selon la C3G reçue) > 0,5 mg/L			
	céfotaxime IV: 300 mg/kg/jour ou ceftriaxone IV: 100 mg/kg/jour Faire systématiquement une nouvelle ponction lombaire à la réception de la CMI > 0,5 mg/L avec de nouveau mise en culture du LCS et dosage AB		Association Vancomycine et Rifampicine

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Evolution clinique défavorable à 48-72h



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Quels sont les intérêts et les indications du contrôle du LCS sous traitement ?

- PL de contrôle non systématique si évolution favorable
- PL indiquée à 48-72h si:
 - CMI de la C3G > 0,5 mg/l
 - Évolution clinique défavorable

Indications d'une imagerie: évolution défavorable

- survenue de signes neurologiques nouveaux :
 - crises convulsives
 - signes focaux
 - de troubles de la conscience
- persistance inexpiquée au-delà de 72h après le début du traitement :
 - d'une fièvre
 - de troubles de la conscience
 - de céphalées importantes
- chez l'enfant de moins de 2 ans, augmentation rapide du périmètre crânien

Indications d'une imagerie: recherche de brèche ostéo-durale

Imagerie si:

- traumatisme crânien important en particulier dans les mois précédents
- récurrence de méningite bactérienne
- antécédent d'intervention neurochirurgicale, d'intervention sur l'hypophyse ou de certaines interventions ORL
- rhinorrhée ou otorrhée de LCS

Prise en charge d'une brèche ostéo-durale

- la vaccination anti-pneumococcique est recommandée
- Pas d'argument ni pour une antibiothérapie prophylactique ni pour le maintien d'une antibiothérapie curative avant la fermeture de la brèche.
- La fermeture de la brèche doit intervenir le plus rapidement possible. Le délai optimal pour l'intervention n'est pas consensuel.

Prise en charge d'une porte d'entrée ORL

- otite moyenne aiguë : paracentèse
- mastoïdite aiguë : chirurgie si l'évolution n'est pas favorable après 48h d'antibiothérapie
- foyer collecté sinusien persistant : drainage

Suivi neurologique

- Jusqu'à un an après la méningite :
 - Enfant, tous les 3 mois : surveillance clinique de l'audition et vérification de l'adaptation scolaire.
 - Adulte : évaluer cliniquement l'audition, les séquelles cognitives et rechercher une dépression.
- Les experts recommandent chez l'adulte d'améliorer le dépistage et la prise en charge des séquelles tardives notamment des troubles de l'audition.

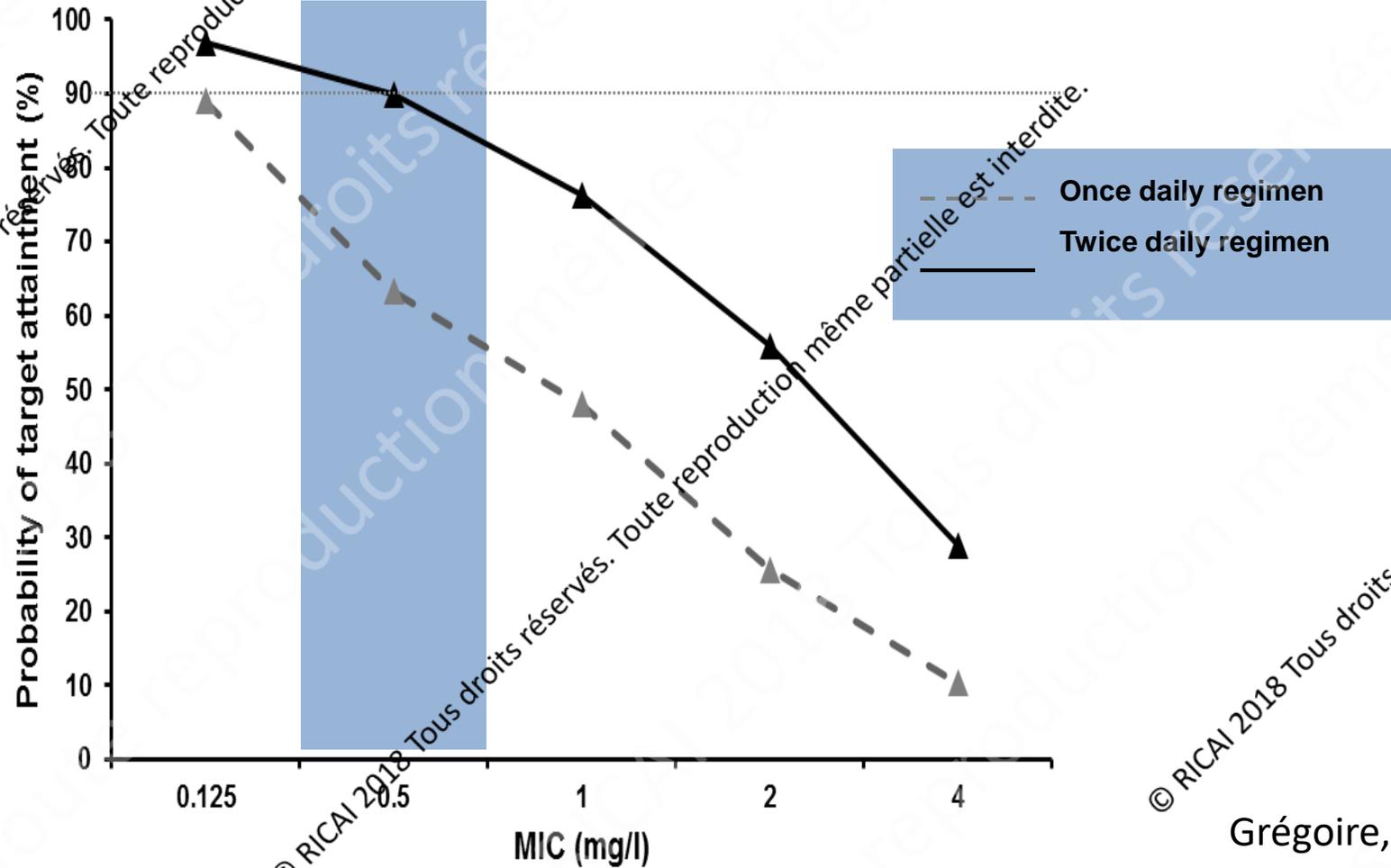
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



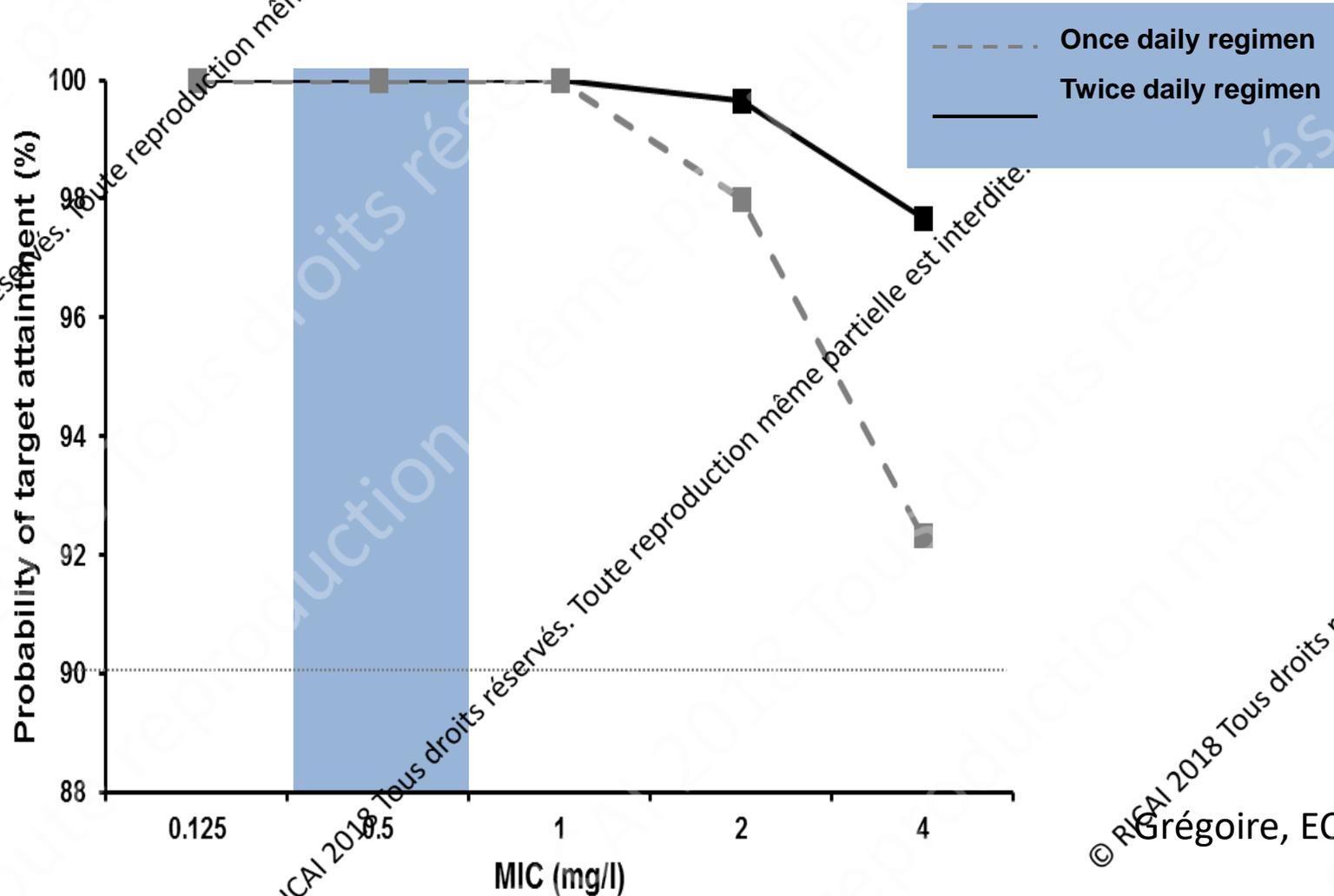
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Ceftriaxone vs DFG de 120 mL/min



Ceftriaxone vs DFG de 30 mL/min



Grégoire, ECCMID 2017

Prévention des Agressions Cérébrales Systémiques d'Origine Secondaires

Objectifs	Remarques
Maintenir une PaO ₂ normale	PaO ₂ entre 80 et 100 mmHg ou SpO ₂ > 95%
Pas d'hypotension artérielle	PAM > 65 mmHg
Normocapnie	PaCO ₂ entre 35 et 40 mmHg
Pas d'anémie profonde	Maintenir une hémoglobine ≥ 8 g/dl
Normothermie	Lutter contre l'hyperthermie
Normoglycémie	Pas d'hyperglycémie > 10 mmol/l (1,8 g/l) et pas d'hypoglycémie
Natrémie normale	Pas d'hyponatrémie. Viser natrémie à 145 mmol/l