

## **Conduite à tenir devant une suspicion de méningite de l'adulte Congrès SRLF - Janvier 2000**

**JF Timsit, Reanimation polyvalente, Hopital St Joseph - PARIS  
E mail: [jf.timsit@outcomerea.org](mailto:jf.timsit@outcomerea.org)**

La précocité du traitement antibiotique et symptomatique conditionne directement la mortalité et les séquelles neurologiques et/ou auditives fréquentes chez les survivants. Les modalités thérapeutiques initiales, en cas de méningite purulente, ont changé du fait de l'augmentation de fréquence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

### **1. COMMENT ORIENTER LE DIAGNOSTIC INITIAL:**

#### **Ponction lombaire ou scanner cérébral?**

L'antibiothérapie des méningites purulentes et a fortiori du purpura fulminans sont des urgences absolues 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 communautaires, 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 2 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. Cependant, la morbidité et la mortalité imputables à la réalisation d'une ponction lombaire chez un malade couché sont faibles 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 de préférence 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 oeuvre immédiatement.

La recherche d'un oedème papillaire au fond d'oeil, 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 pas faire partie d'un algorithme décisionnel.

## 2- LA MENINGITE PURULENTE EST DIAGNOSTIQUEE

Le diagnostic de méningite purulente est affirmé par l'examen direct de la ponction lombaire.

une hypercellularité à polynucléaires neutrophiles parfois altérés, une franche hypoglycorachie et une hyperprotéïnorachie.

L'examen direct est positif dans 60 à 90% des cas en l'absence d'antibiothérapie préalable et dans 40 à 60% dans les autres cas.

Un pneumocoque partiellement tué par une antibiothérapie préalable est volontiers plus allongé et prend moins bien la coloration de Gram. Il peut donc parfois être confondu avec un cocci Gram- ou un bacille Gram - lors d'une lecture rapide par un microbiologiste peu expérimenté.

La détection d'antigènes solubles (Latex) est utile dans ces cas de diagnostic plus difficile. Elle est positive dans 85 à 90% des méningites à méningocoques, 82% des méningites à pneumocoques et 90% des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b.

### 2.2 Epidémiologie des méningites purulentes graves de l'adulte:

Les plus souvent responsable de méningites purulentes graves sont le pneumocoque, le méningocoque, *Listeria monocytogenes* et plus rarement *Haemophilus influenzae*.

Les méningites purulentes à pneumocoques sont grevées d'une plus lourde mortalité (19%) que les méningites à *N. meningitidis* (13%) ou à *H. influenzae* (3%).

Les sujets jeunes vivants en communauté sont particulièrement exposés. Pour les personnes vivant au contact d'un cas déclaré, on estime que le risque d'acquérir une méningite à méningocoque est 600 à 1000 fois plus élevé que dans la population générale du même âge.

L'incidence des méningites à pneumocoques est estimée à 2/100000 dans les pays développés. Cependant, elle survient plus fréquemment chez l'adulte, et est plus souvent plus grave que les autres méningites purulentes, si bien qu'elle représente une large majorité des cas de méningite purulente justifiant la réanimation.

L'évolution des résistances du pneumocoque à la pénicilline est d'ailleurs de plus en plus préoccupante puisqu'en 1995, 36,4% des 140 souches isolées de LCR chez l'adulte étaient intermédiaires ou résistantes à la pénicilline. Parmi les 85 souches résistantes (concentrations minimales inhibitrices (CMI) &Mac179; 0.125 mg/l) et transmises au centre national de référence des pneumocoques, 37 (43,6%) avaient même une CMI &Mac179; 2 mg/l. De plus parmi ces 85 souches, 36 (42,4%) avaient une CMI au cefotaxime &Mac179; 1,0 mg/l.

Parmi les bêta-lactamines, l'imipenem garde une CMI<sup>90</sup> très basse (0,125 mg/l). La vancomycine reste constamment active (CMI<sup>90</sup>: 0.125 mg/l).

Parmi les facteurs de risque d'infection invasive à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline chez l'adulte les 2 principaux sont l'utilisation d'une bêtalactamine dans les 3 à 6 derniers mois, l'immunodépression et en particuliers l'infection à VIH.

Les listérioses de l'adulte, sont souvent associées à des manifestations cérébro-méningées. L'âge moyen de survenue est supérieur à 50 ans. En dehors de la période néonatale et de la grossesse les infections à *Listeria monocytogenes* affectent plus volontiers les sujets de plus de 65 ans et les immunodéprimés. La plupart des cas diagnostiqués sont sporadiques bien que l'on mentionne certaines épidémies consécutives à la consommation de fromage. Cependant, même pour les cas sporadiques, la consommation de lait non pasteurisé est apparue comme un facteur de risque .

### **2.3 Diffusion et pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral**

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

Le rôle faible de la phagocytose bactérienne dans les infections méningées 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 LCR, d'atteindre un quotient inhibiteur supérieur (rapport des concentration d'antibiotique du LCR sur la CMI du germe en cause) à 10, en particulier si l'on utilise des bêtalactamines.

Concentration élevée d'antibiotique+++ : dans le LCR 10 à 30 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe en cause.

## **CONDUITE THERAPEUTIQUE INITIALE**

### **1 L'examen direct de la ponction lombaire retrouve des cocci 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.

Il ne faut plus utiliser l'amoxicilline en 1ere intention mais les cephalosporines de 3 eme génération

Les recommandations de la 9ème conférence de consensus de février 1996 en thérapie anti-infectieuse sont les suivantes: s'il existe des signes de gravité, l'association d'une céphalosporine de 3ème génération (cefotaxime 200 à 300 mg/kg/j en 4 perfusion ou de ceftriaxone 70 à 100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections) avec la vancomycine 40 à 60 mg/kg/j en 4 perfusions d'au moins une heure est préconisée.

En l'absence de signe de gravité, le traitement repose de préférence sur une céphalosporine de 3ème génération en monothérapie. Ce consensus précise bien qu'aucune étude clinique concernant spécifiquement le problème des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline ne permet de soutenir ces recommandations qui sont basées sur des données épidémiologiques expérimentales et des études cliniques ouvertes.

### **L'examen direct retrouve des diplocoques à Gram négatif:**

En France, compte tenu des données épidémiologiques concernant la sensibilité aux antibiotiques des souches de *N. meningitidis*, l'amoxicilline (150 mg/Kg/j) reste sans conteste le traitement de référence.

Déclaration obligatoire

Antibiothérapie prophylactique au sujet contact d'autant qu'ils sont jeunes et qu'ils ont eu des contacts proches et répétés avec le patient dans les 10 jours précédents. Le traitement prophylactique recommandé est Rifampicine 600 mg X 2 pendant 48 heures chez l'adulte (10 mg/kg X 2 si enfant de 1 mois à 2 ans, 5 mg/kg X 2 pour les enfants de moins de 1 mois).

L'examen direct retrouve des bacilles à Gram négatif

Cette situation se présente rarement chez l'adulte. Cependant certaines méningites purulentes à *Haemophilus* peuvent survenir chez le sujet âgé et/ou chez le sujet porteur d'une otite chronique ou d'un cholestéatome. Le traitement habituel repose sur une céphalosporine de troisième génération (par exemple cefotaxime 200 mg/kg en 4 perfusions). Ces méningites sont le plus souvent peu graves.

L'examen direct retrouve des bacilles Gram positif ou l'examen direct de la ponction lombaire est négatif

Il peut alors s'agir d'une listériose neuro-méningée dont le point de départ est hémato-gène. Si les données anamnestiques ou la symptomatologie clinique sont compatibles, un traitement antibiotique par amoxicilline (200 mg/Kg/j) - gentamicine (3 mg/Kg/j) est indiqué tout au moins pendant la phase initiale de la maladie. Du fait de son excellente diffusion dans le parenchyme cérébral, de son activité bactéricide sur *L. monocytogenes*, le cotrimoxazole (6 à 8 mg/kg/j triméthoprime et 30 à 40 mg/kg/j de sulfaméthoxazole) associé ou non à l'amoxicilline peut être une alternative thérapeutique d'autant qu'il existe des lésions abcédées du tronc cérébral. La littérature est cependant trop pauvre pour recommander ce traitement en première intention. L'utilisation du cotrimoxazole en première intention doit être réservée aux patients allergiques aux céphalosporines de 3ème génération.

Si l'examen direct du LCR est négatif (ce qui est fréquemment le cas des méningites listériennes) il faut évoquer aussi: une méningite bactérienne décapitée par une antibiothérapie antérieure, une infection paraméningée, un abcès, un empyème, une thrombophlébite cérébrale. Le traitement initial va alors dépendre de la symptomatologie, de l'examen tomographique éventuel, des résultats de la recherche d'antigènes solubles dans le LCR. Le traitement en l'absence d'éléments d'orientation peut être l'association amoxicilline-céphalosporine de 3ème génération.

### **Place de la corticothérapie**

Le traitement par anti-inflammatoire stéroïdien 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 *Haemophilus influenzae* de type b, la dexaméthasone diminue les séquelles auditives (OR:0.31). Dans les méningites à pneumocoques, seul 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 la durée en soit de 2 jours ou plus (18). Les données concernant l'utilisation des corticoïdes dans les méningites à méningocoques sont très parcellaires. Les effets sur la mortalité des méningites de l'enfant sont plus nuancées: seule 2 études montrent une diminution significative de la mortalité. Dans ces 2 études, le traitement antibiotique était tardif, probablement suboptimal. Les résultats des études réalisés dans les pays développés ne montre 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, 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 en double aveugle concernant les méningites graves de l'adulte est en cours en France. Une analyse intermédiaire pratiquée après l'inclusion de 60 patients montre que 15/29 (52%) des patients sont guéris sans séquelles dans le groupe placebo, alors que 23/31 (74 % sont guéris) dans le groupe dexaméthasone (différence non significative).

Bien que les données physiopathologiques, 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 les hémorragies digestives et les surinfections bactériennes. Il semble cependant, dans les études effectuées chez l'enfant que les complications hémorragiques ne soient majorées à condition de ne pas dépasser 2 jours de corticothérapie.

- La diffusion méningée de certains antibiotiques et en particulier de la vancomycine, et de la ceftriaxone sont diminuées. Cependant (1) il n'existe pas d'études où les concentrations méningées des patients sous corticoïdes aient été systématiquement mesurées, (2) 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 LCR n'est pas plus long dans le groupe corticoïdes. Il pourrait donc exister un effet potentiellement dangereux de l'utilisation de la corticothérapie dans les méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

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.

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 pneumocoque de sensibilité diminué est faible. Si elle est réalisée: (1) elle doit comporter de la dexaméthasone à la dose de 0.15 mg/kg 4 fois par jour pendant 2 jours (2) elle doit être instituée très précocement avant ou immédiatement après le début de l'antibiothérapie.

## **REEVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE A LA 48 EME HEURE, DUREE DE TRAITEMENT.**

### **Antibiothérapie**

fondamental

Une PL de contrôle sera réalisée après 48 heures de traitement antibiotique. Pour les méningites à pneumocoques avec évolution cliniquement favorable, si la CMI de la céphalosporine de 3ème génération utilisée est  $< 0.5$  mg/l, on peut recommander l'arrêt de la vancomycine, de diminuer éventuellement la posologie de la céphalosporine de 3ème génération ou de passer à l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/j) si la CMI de l'amoxicilline est basse. Si l'évolution clinique est défavorable, et/ou que la PL de contrôle retrouve du pneumocoque, le choix de l'antibiothérapie sera discuté au cas par cas.

**Recherche d'une porte d'entrée:** Un foyer infectieux O.R.L. pour pneumocoques et hemophilus

**Durée de traitement:** il est de 7 jours pour hemophilus et meningocoques, de 14 à 21 jours pour pneumocoques et de 21j à 6 semaines pour listeria.

## **MENINGITES A LIQUIDE CLAIR:**

En cas de listériose neuroméningée le LCR est le plus souvent clair. Le syndrome infectieux initial est d'intensité variable volontiers modéré. La présentation clinique est souvent celle d'une méningo-encéphalite survenant chez des patients immunodéprimés (hémopathies, cancer, corticothérapie, alcoolisme chronique..) et les femmes enceintes. L'admission en réanimation est le plus souvent motivée par une obnubilation ou un coma. Il faut savoir rechercher les paralysies des paires crâniennes qui sont fréquentes et sont un bon élément d'orientation. La réalisation d'une IRM permet de retrouver des abcès du tronc cérébral qui passent fréquemment inaperçus au scanner. La cellularité du LCR est variable (de 6 à 10000 cellules/mm<sup>3</sup>) souvent supérieure à 1000 cellules / mm<sup>3</sup>. La formule est souvent panachée. La protéinorachie est elle aussi très variable, le plus souvent d'environ 1 g/l, rarement supérieure à 3 g/l. Une hypoglycorachie est présente dans la moitié des cas. L'examen direct du LCR est souvent négatif mais la culture est souvent positive (souvent tardivement après plus de 3 jours de culture).

Devant des signes encéphalitiques fébriles évoluant sur quelques jours il faut évoquer **la méningo-encéphalite herpétique:**

Le tableau clinique initial associe typiquement une confusion une désorientation temporo-spatiale, des troubles du comportement simulant un tableau psychiatrique aigu, et des signes neurologiques d'atteinte fronto-temporale (hallucinations olfactive, auditive ou visuelle), et des crises convulsives. La fièvre, volontiers élevée est toujours présente et doit attirer l'attention.

la ponction lombaire retrouve un liquide hypercellulaire, lymphocytaire et contient parfois quelques hématies. La protéinorachie est le plus souvent  $< 2$  g/l, la glycorachie est normale. L'électroencéphalogramme retrouvera dans près de 80% des cas des anomalies localisées fronto-temporale. L'aspect pseudopériodique classique n'est retrouvé que dans la moitié des cas. L'examen tomодensitométrique peut être normal au début et montre

classiquement des plages d'hypodensité temporales prenant le contraste en leur centre. L'IRM montre de façon plus précoce des hypersignaux temporaux. Deux examens permettent d'orienter le diagnostic étiologique mais ne doivent pas retarder le traitement: la recherche d'interféron alpha et surtout la détection du virus dans le LCR par PCR.

Le traitement: Aciclovir (Zovirax R) à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. on peut faire 15 à 21 jours mais pas augmenter la posologie

### **Dans quel contexte faut-il évoquer la tuberculose?**

méningite hypoglycorachique, franchement hyperprotéinorachique (>2 g/l) lymphocytaire et un tableau encéphalitique.

En dehors de ce tableau typique, en particulier en l'absence d'hypoglycorachie, les arguments en faveur de la tuberculose sont une évolution le plus souvent subaiguë, des signes de méningite basilaire, une hyponatrémie. L'imagerie cérébrale retrouve une arachnoïdite de la base dans plus de la moitié des cas, des infarctus cérébraux et surtout une dilatation ventriculaire, très fréquente initialement ou dans les premiers jours de traitement et qui nécessitera une dérivation ventriculaire externe en cas d'hypertension intracrânienne. Cette situation est particulièrement fréquente (près d'un tiers des cas) et doit être systématiquement éliminée en cas d'aggravation neurologique.

Le diagnostic étiologique est difficile, l'examen direct du LCR n'est positif que très rarement, la recherche de BK par PCR s'avère décevante. La tuberculose est multiviscérale si bien que la recherche de BK ou de granulome avec nécrose caséuse dans des localisations extra-neurologiques est positive dans plus de deux tiers des cas.

Une corticothérapie associée à l'antibiothérapie antituberculeuse (> 1 mg/kg de prednisolone pendant plusieurs semaines) est souvent prescrite, car elle pourrait diminuer l'importance des séquelles neurologiques, sans preuve formelle de son efficacité.

### **Etiologies rares:**

En seconde intention il faudra évoquer devant une méningite à liquide clair: Virus (Herpes simplex virus, Coxsackies, echovirus, Herpes virus 6, HIV, Adenovirus, Epstein Barr virus, Cytomegalovirus, Myxovirus, Arbovirus, Rage), Bactéries (Listériose, Tuberculose, Rocky mountain spotted fever, fièvre boutonnaire méditerranéenne, Fièvre Q, Syphilis, Leptospirose, Maladie de Lyme, Mycoplasme, Brucellose) champignons: (Cryptococcose, Coccidioiomyose, Histoplasmosse, Blastomycoses) Parasites (Cysticercose, Trypanosomiase, Shistosomiase, Trichinose)

## **CONCLUSION:**

Les méningites graves de l'adulte et en particulier les méningites purulentes et la méningoencéphalites herpétiques sont des pathologies pour lesquelles la précocité du traitement conditionne indiscutablement le pronostic vital et fonctionnel. Aucun retard thérapeutique n'est admissible. C'est pourquoi le diagnostic doit être évoqué, même par excès, et conduire, au moindre doute, à une ponction lombaire. En cas d'impossibilité ou de réel danger de cet examen une antibiothérapie probabiliste, comprenant au moins une céphalosporine de 3eme génération à fortes doses, doit être immédiatement instaurée.

## **POUR EN SAVOIR PLUS:**

- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al - Acute bacterial meningitis in adults - A review of 493 episodes. N Eng J Med 1993;328:21-28
- Quagliarello V, Scheld WM - Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Eng J Med 1992;327:864-872
- Nassif X. Physiopathologie des méningites purulentes; Med Mal Inf 1996;26:1016-21
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA, - Bacterial meningitis in the United states in 1995. N Engl J Med 1997; 337:970-
- Barquet N, Domingo P, Cayla JA, Gonzales J, Rodrigo C, Fernandez-Viladrich P et al - Prognostic factors in meningococcal disease. development of a bedside predictive model and scoring system - JAMA 1997; 278:491-496
- Beytout J, Gourdan F, Monghal M, Laurichesse H, Rey M - Données épidémiologiques sur les méningites purulentes de l'adulte et de l'enfant; Med Mal Inf 1996;26:974-84
- Texte long du consensus: les méningites purulentes communautaires - Med Mal Inf 1996;26:S952-S973
- Mac Intyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Odio Perez CM - Dexamethazone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. JAMA 1997;278:925-931
- Thomas R, Le Tulzo Y, Bellissant E - Place des corticoïdes dans le traitement des méningites purulentes chez l'adulte - med Mal Inf 1996; 26:1119-1124
- Tunkel AR, Scheld WM - Acute bacterial meningitis - Lancet 1995; 346:1675-1680
- Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M - Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases - Clin Infect Dis 1996;22:982-8