



Méningites bactériennes purulentes. Des recommandations à la réalité



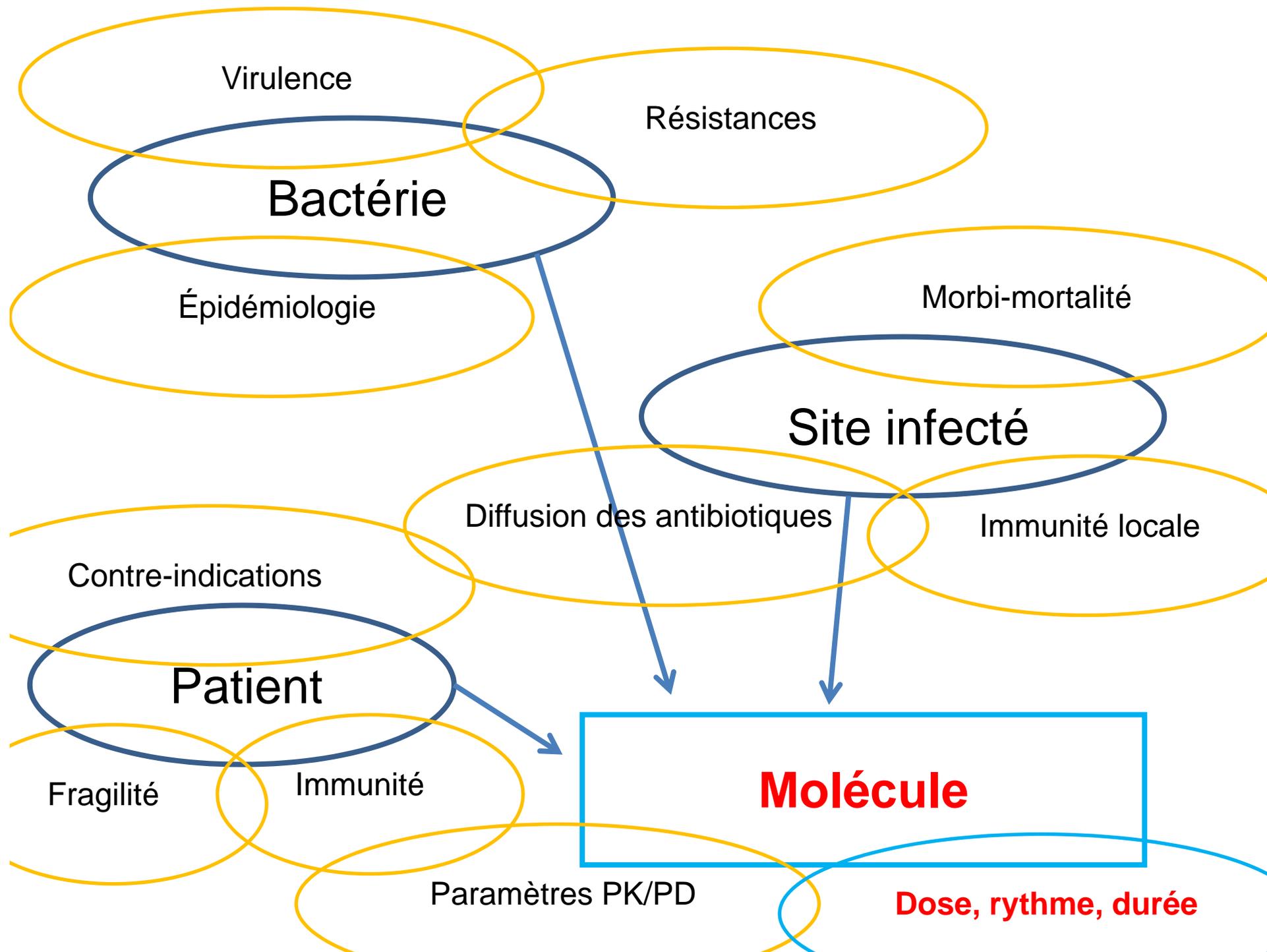
Jean Paul Stahl
Maladies Infectieuses
CHU de Grenoble

Déclaration de conflit d'intérêt

- Pas de conflit en rapport avec le thème de ce jour

Objectifs

- Comprendre la place centrale des C3G (hors Listeria) et les doses utilisées
- Connaître les antibiothérapies d'infections plus rares que les méningococcies et pneumococcies
- Comprendre l'urgence
- Comprendre la place des corticoïdes



Quelle est la réponse exacte ?

- Le nombre de cas de méningites bactériennes est estimé chaque année en France à un peu plus de :
 - 500
 - 1000
 - 2000
 - 3000

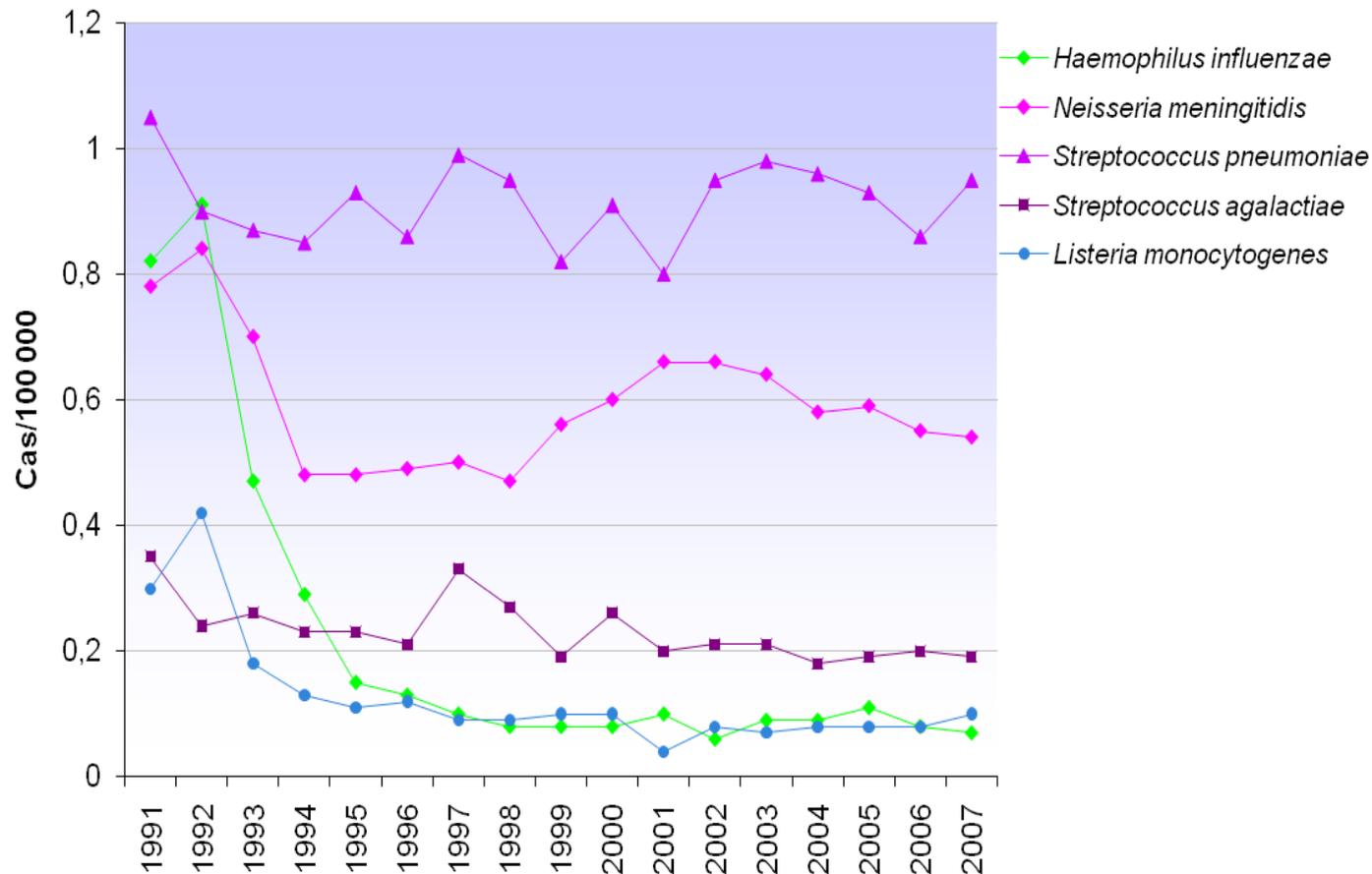
Épidémiologie générale

- Taux d'incidence global en 2006 : 2,23/100000
 - 16-64 ans : 0,64/100 000
 - > 64 ans : 1,32/100 000
 - 1400 cas par an environ
- Peu de variations depuis 10 années

Classer les bactéries suivantes responsables de méningite par ordre de fréquence décroissante

- A. Méningocoque
- B. *Haemophilus influenzae*
- C. Pneumocoque
- D. Streptocoque du groupe B
- E. Streptocoque du groupe A
- F. Listeria

Incidence* des méningites 1991-2007, France métropolitaine



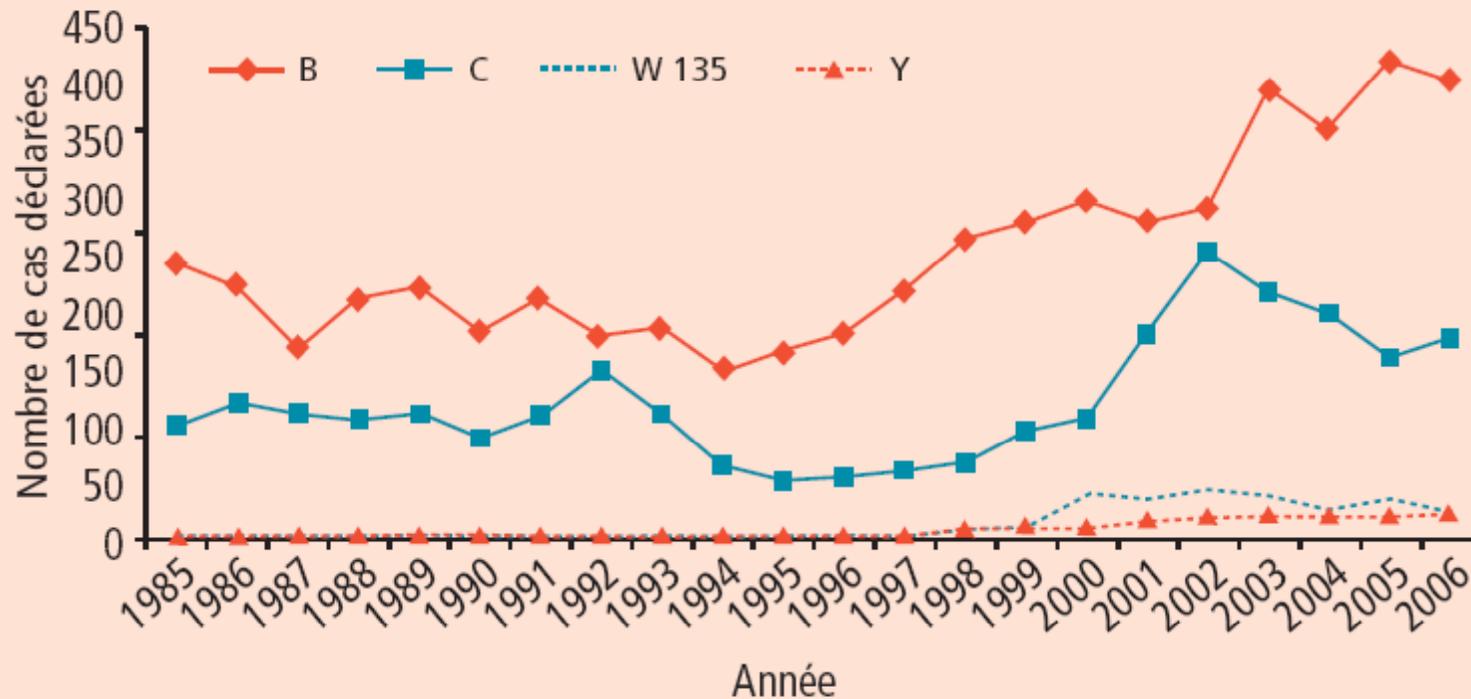
*redressée pour défaut de couverture, non corrigée pour la sous-notification,

Vrai ou faux?

- Les méningocoques sont la 1^{ère} cause de méningite chez l'enfant après 2 ans et chez l'adulte jeune.
- Les méningites à méningocoques C sont en augmentation en France comme dans d'autres pays d'Europe.
- Les méningocoques du groupe B représentent plus de 50% des méningites

Méningocoque

Figure 2 Cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, C, W135 et Y, France, 1985-2006 / *Figure 2 Cases of serogroup B, C, W135 and Y invasive meningococcal disease, France, 1985-2006*



Dont 520 méningites

Vrai ou faux?

- Il existe actuellement > 30% de méningocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml)
- Le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines est lié à une PLP mosaïque
- Toutes les souches de méningocoque sont sensibles aux C3G injectables
- Certaines souches de méningocoques sont productrices de pénicillinase

Méningocoque et résistance

- Augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI entre 0,12 et 1 mg/L)
 - 25% en 2006 → 32% en 2007
 - Aucune souche de sensibilité diminuée aux C3G injectables (CMI < 0,12 mg/L)
- Aucune souche productrice de pénicillinase
- Rares souches résistantes à la rifampicine (CMI > 32 mg/L)
(1 seule en 2008)
- Rares souches résistantes à la ciprofloxacine (CMI > 0,06 mg/L)
(2 en 2008)

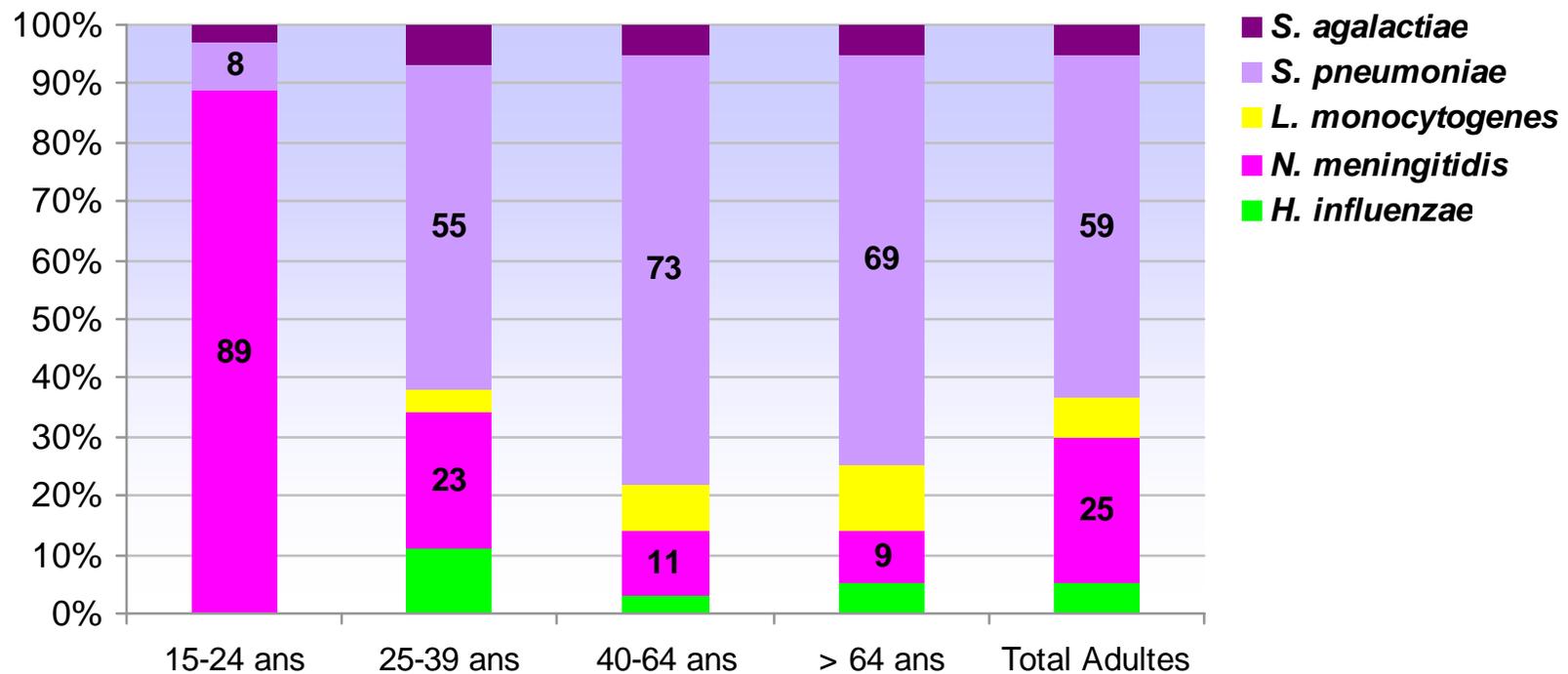
Chiffres du CNRM

Vrai ou faux ?

- L'incidence des méningites à pneumocoque est plus élevée chez l'adulte > 65 ans que chez l'enfant < 2 ans
- Avec le vaccin conjugué heptavalent (PCV7), l'incidence des méningites a diminué chez l'enfant < 2 ans
- Avec le vaccin conjugué heptavalent, l'incidence des méningites a diminué chez les adultes > 65 ans

Épidémiologie selon les tranches d'âge

Adultes



Réseau epibac

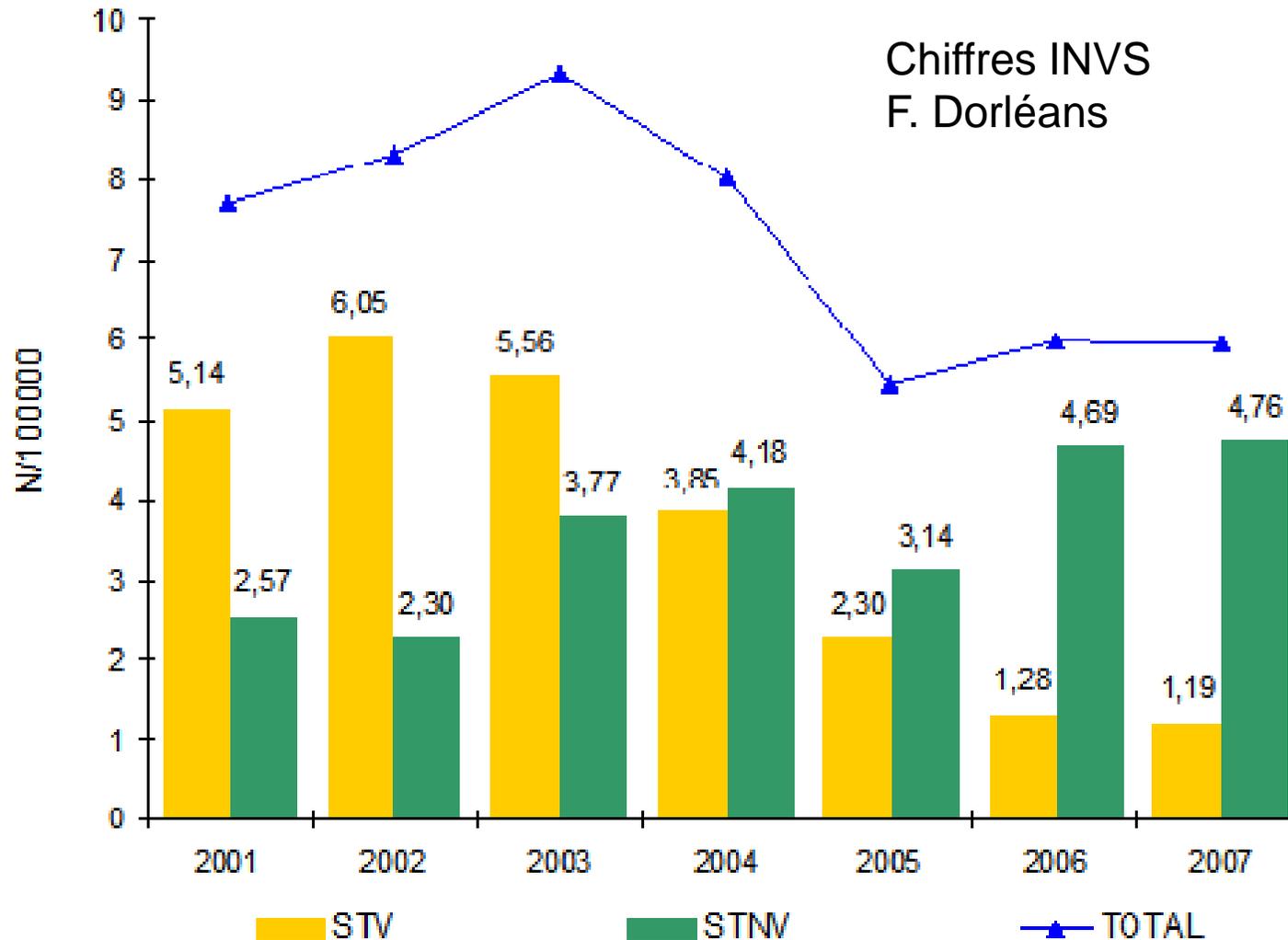
Vrai ou faux?

- 10% des pneumocoques isolés de méningite sont de sensibilité diminuée au céfotaxime
- La CMI de céfotaxime ou de ceftriaxone dépasse souvent 2 µg/ml
- Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ne sont pas couvertes par le vaccin PCV7
- Les souches tolérantes peuvent être à l'origine d'échecs thérapeutiques

Pneumocoque

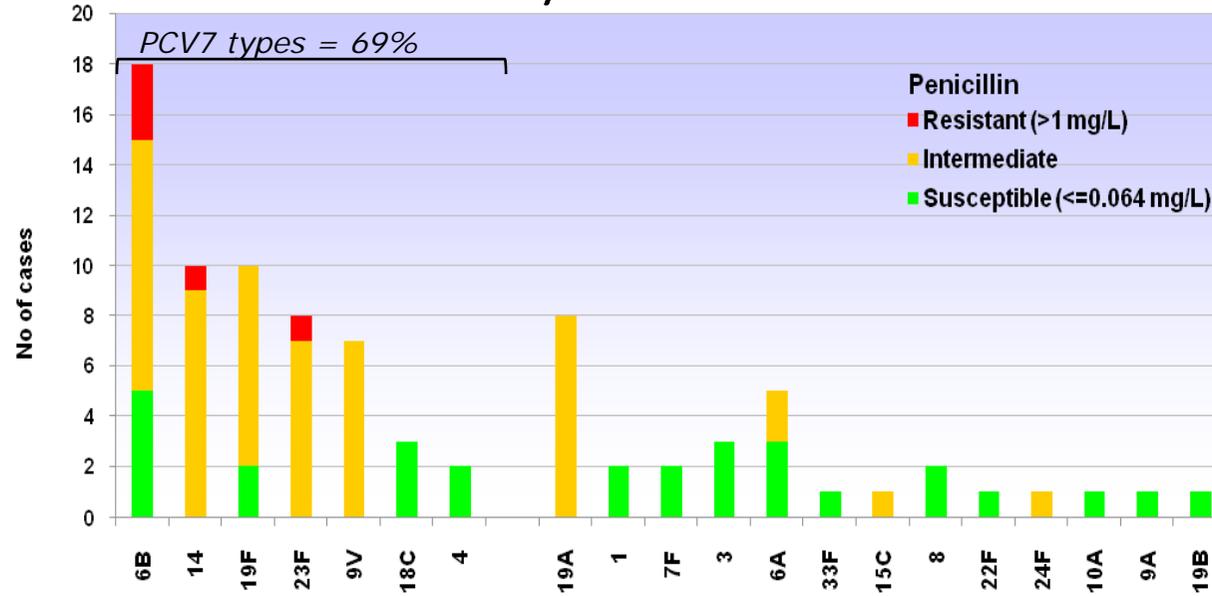
- 400 à 500 cas d'adulte par an
 - Incidence 2 fois plus élevée après 65 ans
- Diminution des cas chez les enfants < 2 ans
 - Due à la vaccination heptavalente conjuguée

Effet de la vaccination heptavalente : incidence 0-23 mois



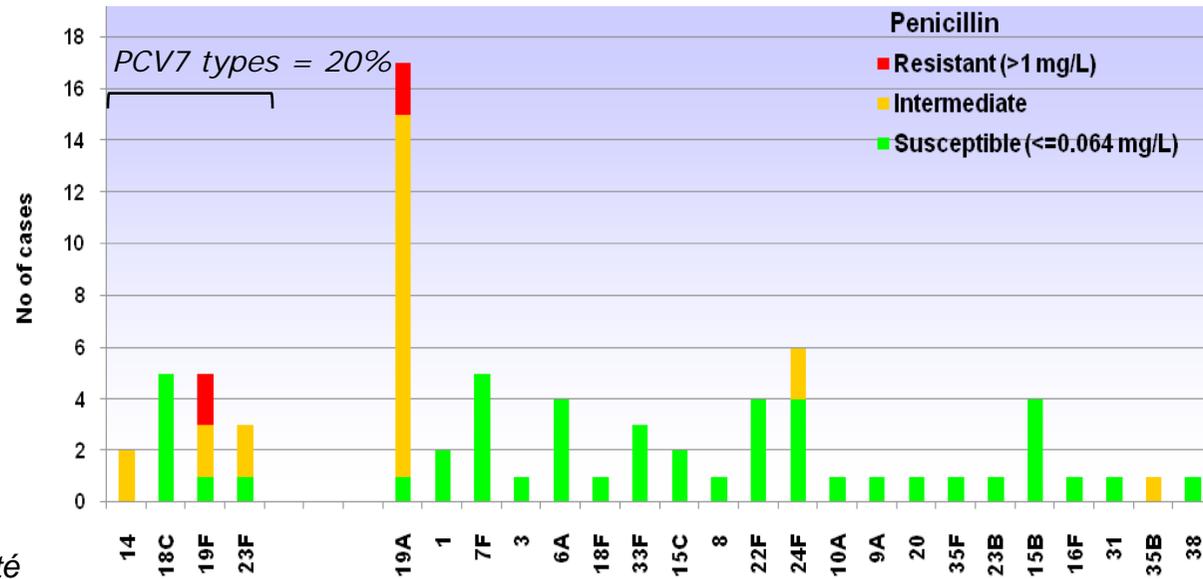
Susceptibility to penicillin of serotypes involved in meningitis among children < 2 years

2001 (n=87)
PSDP = 67%

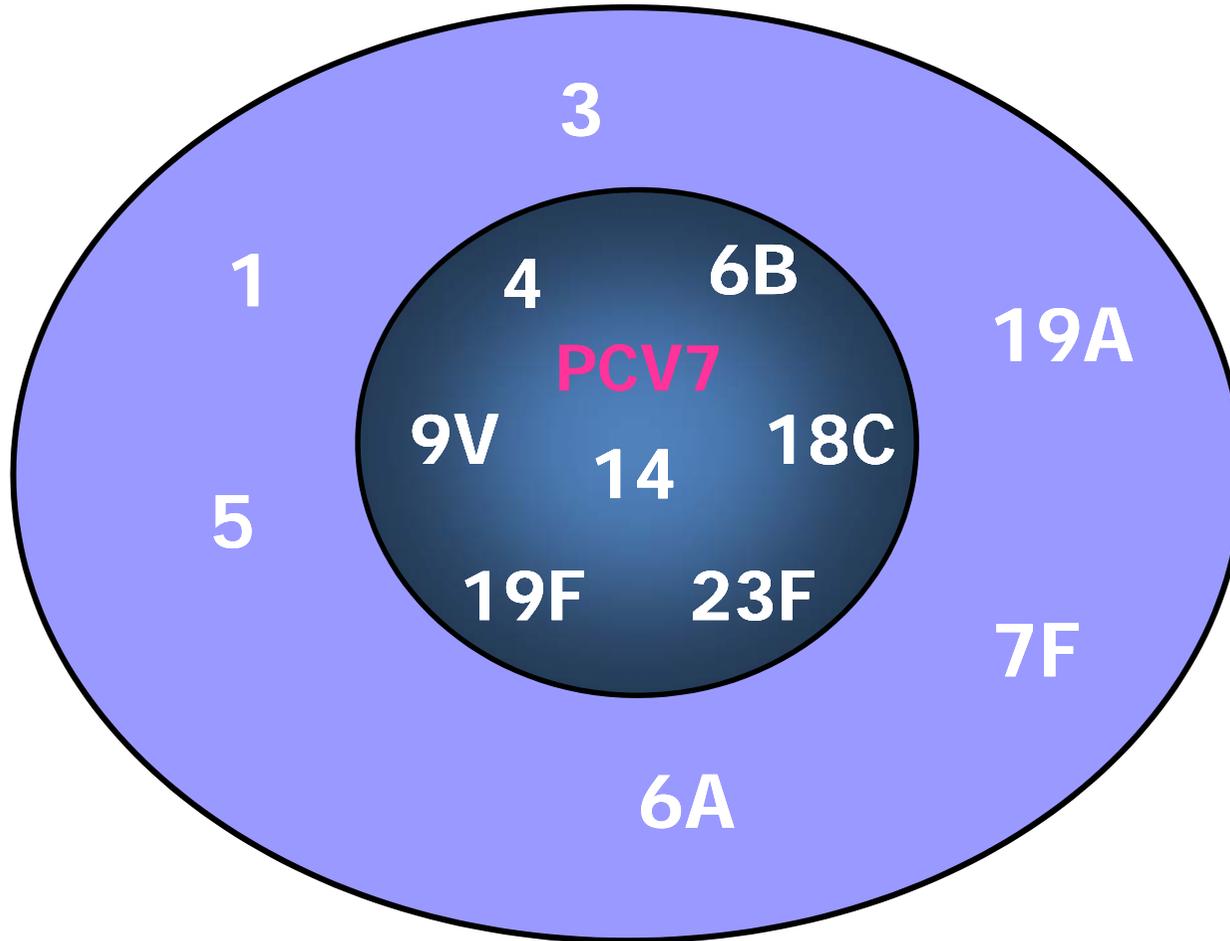


2007 (n=75)
PSDP = 36%

Serotype 19A has become the leading cause of meningitis in children < 2 years old



Prevenar 13



De la dose à la diffusion méningée

Classe	antibiotique	posologie	Conc. dans le LCR (mg/L)	% pénétration	points critiques (mg/L) (S. p. comme exemple) **
β-lactames	pénicilline G	2.4 g 6 x / jr	0.8-10	8	≤ 0.06
	ampicilline	2 g 6 x / jr	0.3-38	4-65	≤ 0.06
	céfotaxime	2 g 3 à 6 x / jr	1-83	4-55	0.5-2
	cetazidime	2 g 3 x / jr	2-30	14-45	
	ceftriaxone	2 g 2 à 3 x / jr	2-7	1.5-7	0.5-2
	méropenème	2 g 3 x / jr	1-32	11	≤ 2
fluoroquinolones	moxifloxacine	400 mg 1 x / jr	3-4		0.5
glycopeptides	vancomycine	60 mg/kg / jr	0.1-5	0-22	4
oxazolidinones	linézolide	600 mg 2 x / jr	6	80	2-4
phénicolés	chloramphenicol	1 g 4 x / jr	2-23	20-66	8
rifamycines	rifampicine	600 mg 1 x / jr	0.3-5	4-21	0.06-0.5

D'après F VanBambeke

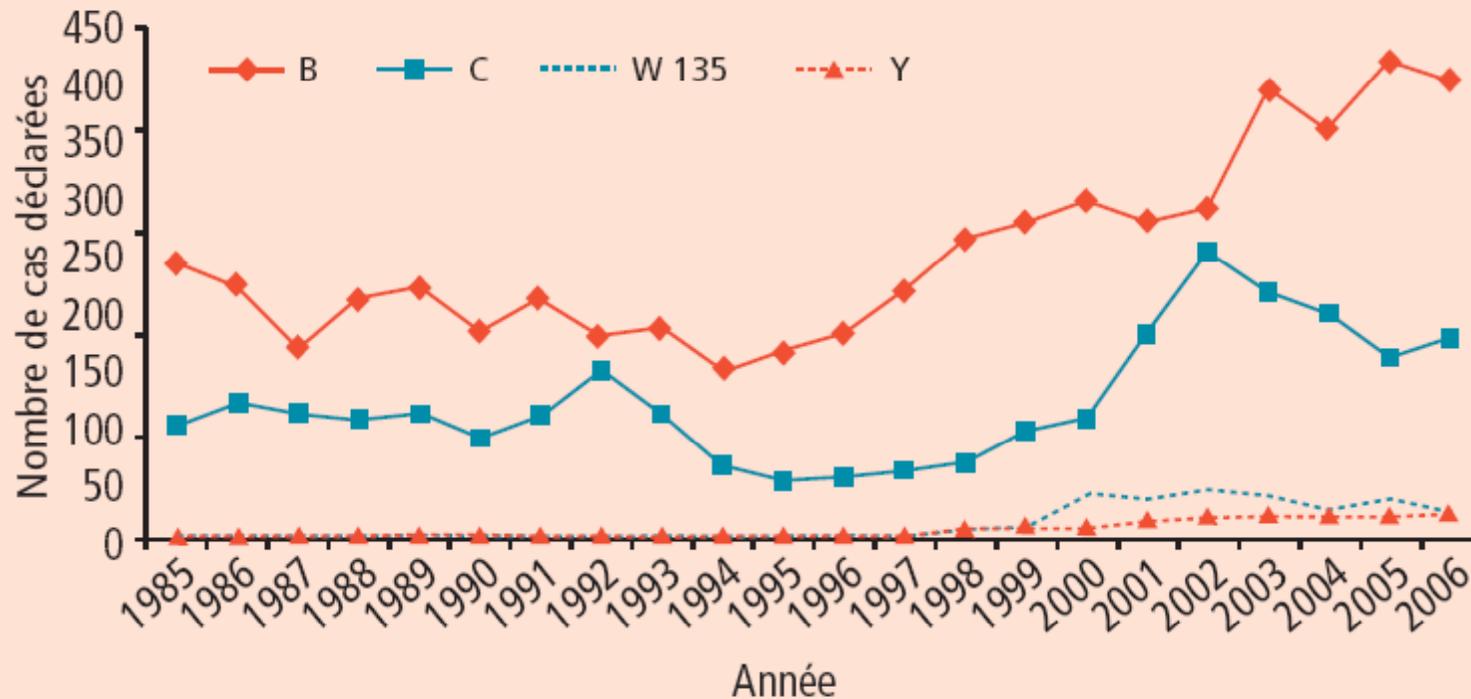
Argumentez en faveur d'une
vaccination systématique contre
méningocoque

Gravité

- Mortalité globale précoce des méningites bactériennes 21%
 - 30% pneumocoque vs 7% méningocoque (Y>C>B)
 - 25% en cas de *purpura fulminans*
- Séquelles
 - 40% pneumocoque vs 11% méningocoque
- Létalité et taux de séquelles plus élevés au-delà de 65 ans

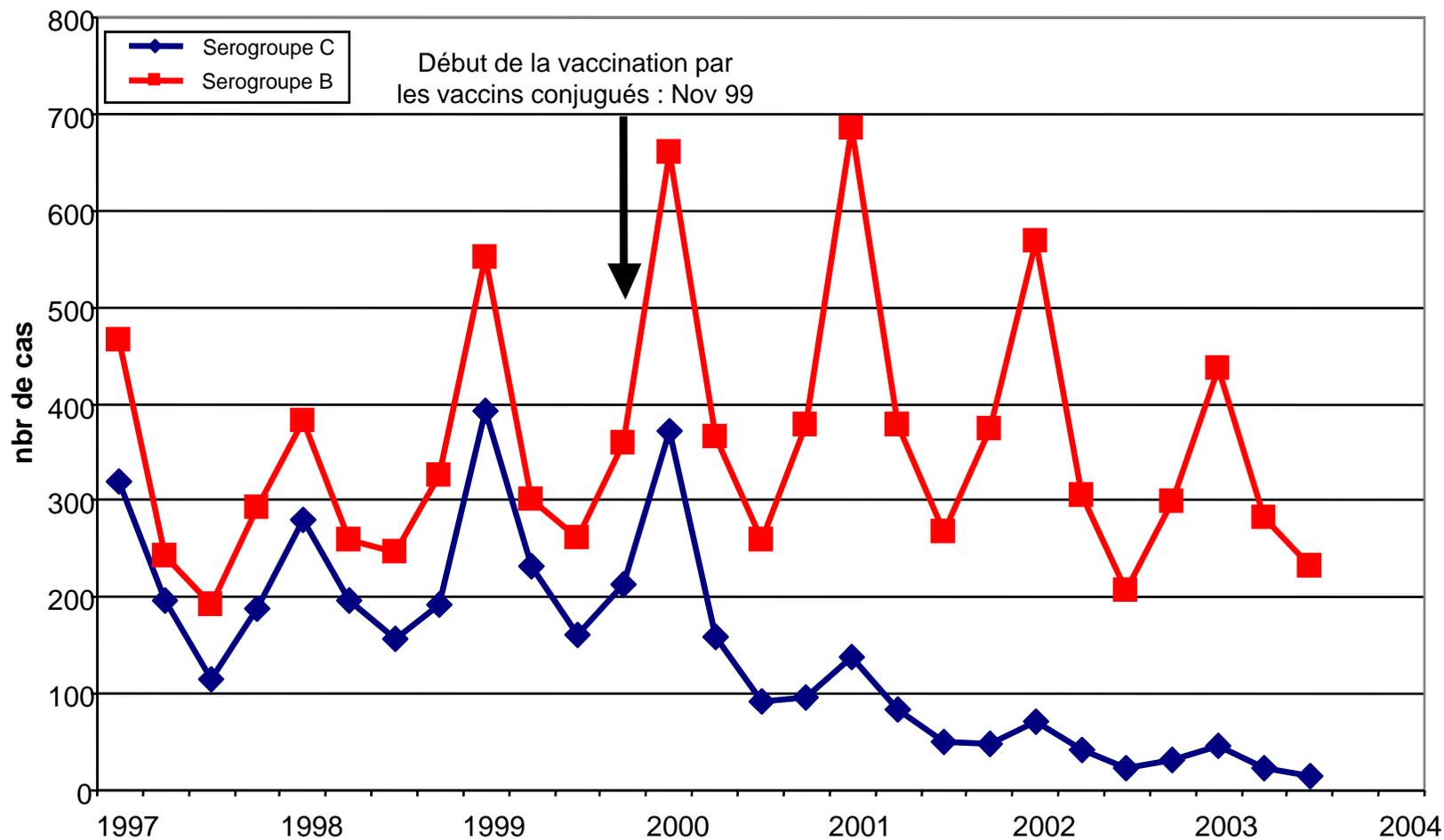
Méningocoque

Figure 2 Cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, C, W135 et Y, France, 1985-2006 / *Figure 2 Cases of serogroup B, C, W135 and Y invasive meningococcal disease, France, 1985-2006*



Dont 520 méningites

Cas confirmés d'infection méningococcique (par trimestre) UK



- Un homme 20 ans
- Trauma crânien grave, hydrocéphalie J+ 3 semaines, -> dérivation ventriculo-péritonéale
- Fièvre 39°C 8jours plus tard, syndrome méningé
- LCR clair, 268 cellules/mm³, PMN pour 82%, protéinorachie 0.98 g/l, examen direct: bacilles à Gram négatif

- QUE PROPOSEZ-VOUS?

Antibiothérapie des méningites à entérobactéries

- *Escherichia coli* : C3G idem *Haemophilus*
 - 21 jours
- Autres germes : cadre souvent nosocomial
 - Dans l'attente de l'antibiogramme :
Céfépime voire méropénème
+ aminoside

Antibiothérapie des méningites à *Pseudomonas*

- Antibiotiques anti-*Pseudomonas* :
 - Aminosides
 - β -lactamines (C3G, carbapénèmes, Cpéni, Upéni)
 - Ciprofloxacine
 - (polymyxine/colimycine ; fosfomycine)
- Meilleur choix au vu du compartiment méningé :
 - ceftazidime 6g/j ou méropénème 6g/j
 - +/- fosfomycine 12g/j ou Ciprofloxacine 800mg/j

Méningite nosocomiales

Table 2. Recommended Empirical Antimicrobial Therapy for Nosocomial Bacterial Meningitis, According to the Pathogenesis of the Infection.

Pathogenesis	Common Bacterial Pathogens	Antimicrobial Therapy*
Postneurosurgical infection	Facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , and coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Ventricular or lumbar catheter	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Penetrating trauma	<i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Basilar skull fracture	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin (i.e., ceftriaxone or cefotaxime)

- Identification d'*Acinetobacter baumannii*
- Résistant à tous les antibiotiques sauf colimycine (CMI < 0.5 mg/l)
- VOTRE PROPOSITION?

- Colimycine I.V. 225 mg X 3 / j
- Ablation de la dérivation
- Mise en place d'un réservoir d'Ommaya
- Colimycine intraventriculaire 10 mg / j
- J + 3 de la mise en route du traitement: LCR non stérile, fièvre

VOTRE PROPOSITION?

Antibiotiques intraventriculaires

Thunkel A.R. CID 2004;39 :1267

Table 7. Recommended dosages of antimicrobial agents administered by the intraventricular route (A-III).

Antimicrobial agent	Daily intraventricular dose, mg
Vancomycin	5–20 ^a
Gentamicin	1–8 ^b
Tobramycin	5–20
Amikacin	5–50 ^c
Polymyxin B	5 ^d
Colistin	10
Quinupristin/dalfopristin	2–5
Teicoplanin	5–40 ^e

NOTE. There are no specific data that define the exact dose of an antimicrobial agent that should be administered by the intraventricular route.

^a Most studies have used a 10-mg or 20-mg dose.

^b Usual daily dose is 1–2 mg for infants and children and 4–8 mg for adults.

^c The usual daily intraventricular dose is 30 mg.

^d Dosage in children is 2 mg daily.

^e Dosage of 5–10 mg every 48–72 h in one study [112].

- Colimycine intraventriculaire 20 mg / j
- Poursuite identique de l'I.V.
- Stérilisation obtenue à J + 15 du début du traitement
- Total du traitement I.V. : 26 jours
- Total du traitement intraventriculaire: 20 jours

Vrai ou faux ?

- La prescription de vancomycine est obligatoire avant l'identification bactérienne
- La rifampicine est bactéricide dans le LCR
- La corticothérapie est indispensable avant la première dose d'antibiotique pour toute suspicion de méningite bactérienne

Autres arguments contre la vancomycine

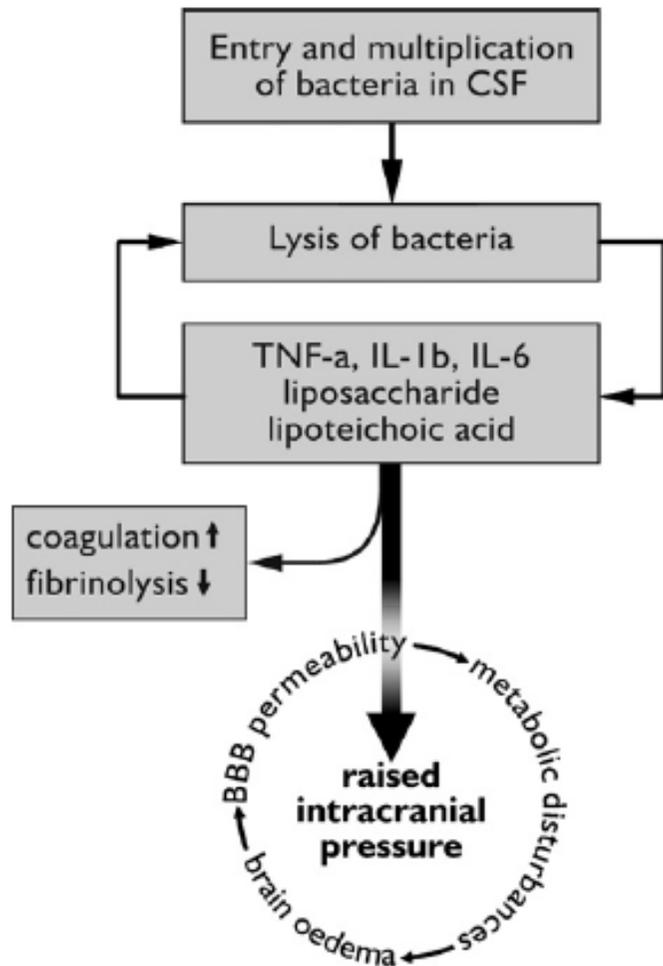
- Pas de synergie C3G-vancomycine
- Auburtin CCM 2006 : pas d'amélioration de la mortalité des méningites à PSDP sous vanco
- Faible efficacité de la vancomycine seule

« Néanmoins, il n'y a pas de donnée dans la littérature contre-indiquant l'adjonction de vancomycine à une C3G dans les méningites présumées à pneumocoque de l'enfant. »

!!!!



Corticothérapie : le rationnel



- Relation inflammation méningée et séquelles (HTIC ++)
- La lyse bactérienne aggrave cette inflammation
- But : limiter le plus tôt possible cette inflammation ...
... en confiant par ailleurs la bactéricidie aux antibiotiques (et pas à l'immunité)

Corticothérapie : l'étude de 2002 (sujets européens)

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

De Gans & Van de Beeke NEJM 2002
DXM 10mgx4/j 4j

TABLE 4. UNFAVORABLE OUTCOME AT EIGHT WEEKS ACCORDING TO THE SCORE ON THE GLASGOW COMA SCALE ON ADMISSION.*

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

Effet secondaires possibles des corticoïdes

- Diminution de la diffusion des antibiotiques, et tout particulièrement des glycopeptides

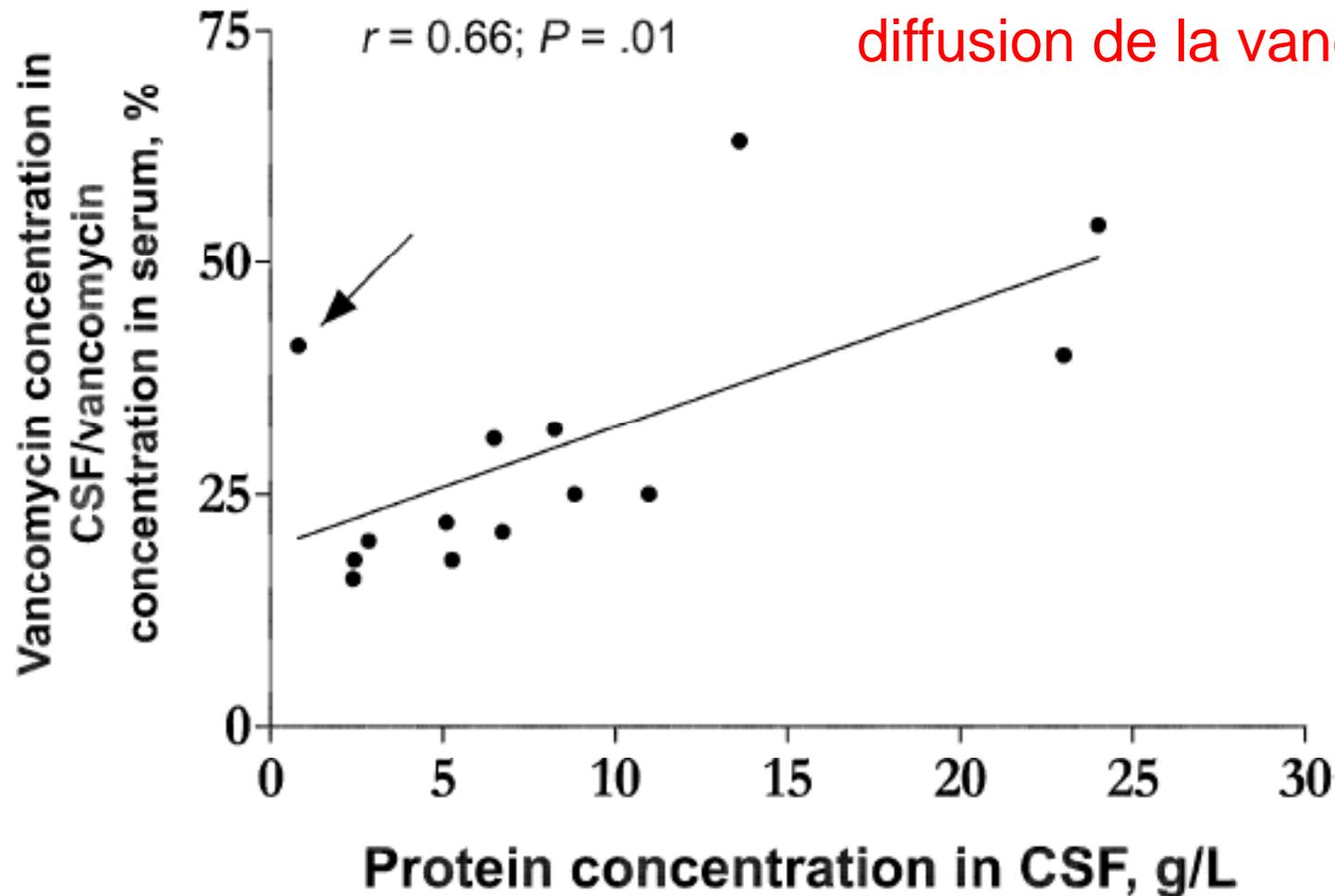
C. Cabellos, AAC 1995 39 : 2158-60

- Majore l'apoptose des cellules de la région de l'hippocampe (méningites de la souris) avec séquelles neurologiques sur l'apprentissage

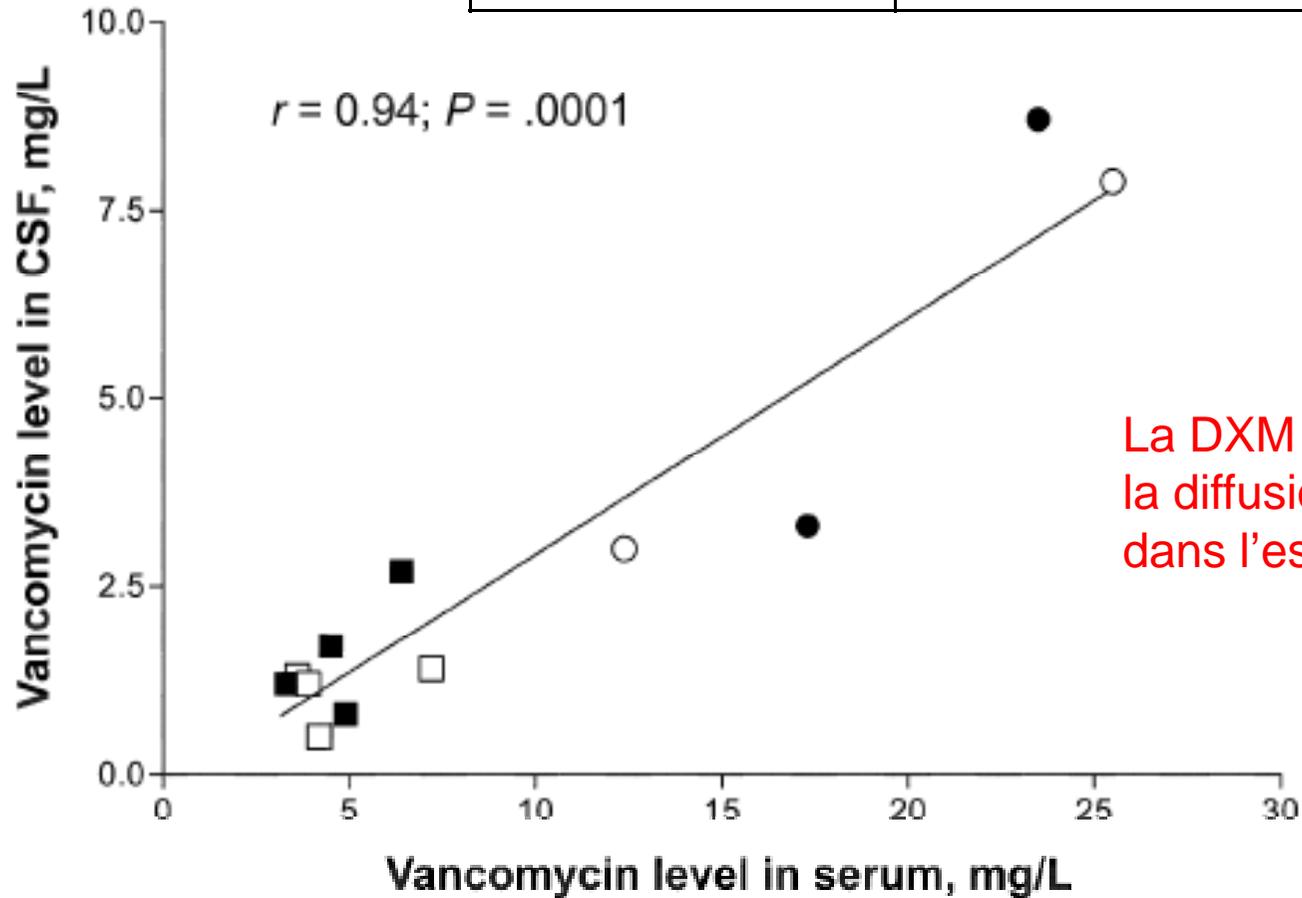
S.L. Leib, Pediatr. Res. 2003 54: 353-57

Mais quand même ... ?

L'effet anti-inflammatoire de la DXM n'altère-t-il pas la diffusion de la vancomycine ?



Études ...	Chez l'humain	Chez l'animal
Avec DXM	○	□
Sans DXM	●	■



La DXM ne semble pas altérer la diffusion de la vancomycine dans l'espace méningé

Compilation par Ricard, CID 2006

Conclusion des auteurs :

The results of our study show that adjunctive dexamethasone therapy improves the outcome in adults with acute bacterial meningitis. Dexamethasone (10 mg every six hours for four days) should be given to all such adults, and the regimen should be initiated before or with the first dose of antibiotics. This treatment does not increase the risk of gastrointestinal bleeding.

Autres schémas antibiotiques (modèles lapins et pneumocoque)

- cefotaxime – levofloxacin ou ceftriaxone – levofloxacin sont plus bactéricides que les monothérapies (CMI à la pénicilline : 4 mg/l)
- ceftriaxone + rifampicine supérieur à ceftriaxone + vancomycine (CMI 2 mg/l pour pénicilline, 1 mg/l pour céphalosporines)

Autres schémas (2)

- ceftriaxone + vancomycine + rifampicine VS monothérapies et associations deux à deux
- CMI pénicilline = 2 mg/l, et CMI ceftriaxone = 4 mg/l
- Toutes associations > monothérapies
- Sauf rifampicine = associations
- CR = CVR et > CV

Examen direct positif	Antibiotique	Dose*
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/jour IV, continue avec dose 100 mg/kg/jour IV, e
Suspicion de méningocoque (cocci Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, continue avec dose 75 mg/kg/jour IV, e
Suspicion de listériose (Bacille Gram +)	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/jour IV, continue 3 à 5 mg/kg/jour IV,
Suspicion de <i>H. influenzae</i> (Bacille Gram -)	Céfotaxime ou ceftriaxone	200 mg/kg/jour IV, continue avec dose 75 mg/kg/jour IV, e

Conférence de consensus 2008

Examen direct négatif		
Sans arguments en faveur d'une listériose	Céfotaxime ou ceftriaxone	300 mg/kg/jour IV, s continue avec dose 100 mg/kg/jour IV, e
<i>Si enfant de moins de 3 mois</i>	+ gentamicine	3 à 5 mg/kg/jour IV,
Avec arguments en faveur d'une listériose***	Céfotaxime ou ceftriaxone + amoxicilline + gentamicine	300 mg/kg/jour IV, s continue avec dose 100 mg/kg/jour IV, e 200 mg/kg/jour IV, s continue 3 à 5 mg/kg/jour IV,

Conférence de consensus 2008

Merci pour votre attention

