

Actualités thérapeutiques des infections cérébro-méningées

Cours du collège
Septembre 2011
Pr Ag N Kaabia

Introduction

- Méningites purulentes (adulte+++)
- Méningo-encéphalites à liquide clair
- Abscès du cerveau
- Consensus SPILF, USA
- Pas de consensus national

Les méningites purulentes

- Diagnostic clinique: facile chez l'adulte, difficile chez les âges extrêmes
- PL+++
- Urgence diagnostique et thérapeutique
- Traitement change avec l'évolution de l'état de sensibilité des germes en cause

**Q1: Quand faut-il réaliser une TDM
avant la PL?**

Indications d'une TDM cérébrale avant la PL

1. Signes de localisation neurologiques
2. Troubles de vigilance mesurés par un score de Glasgow inférieur ou égal à 11
3. Crises épileptiques récentes ou en cours, focales ou généralisées
4. Signes d'engagement (mydriase unilatérale, hoquet, instabilité hémodynamique, trouble ventilatoire, mouvements d'enroulement)

L'examen du fond d'œil avant réalisation de la ponction lombaire n'est pas indispensable

**Q2: Quelle antibiothérapie empirique
à prescrire en urgence**

Historique

- Avant: chloramphénicol
- 1980: Pénicilline G
- Les années 90: Pénicilline A
- Début 2000: C3G + Vancomycine
- Depuis 2008: C3G avec augmentation des doses
- Évolution de l'état de résistance des germes
- À quel point faut-il respecter ces recommandations?

Critères de choix de l'antibiotique?

- CMI, CMB, Diffusion méningée satisfaisante
- Efficace sur les germes en cause
- Patient: âge, terrain, tares associées

Pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez l'homme*

TABLEAU I : Pénétration des pénicillines dans le liquide céphalo-rachidien

Antibiotique	Contexte clinique	Posologie	Concentr. LCR (mg/l)	Auteur (Référence)
Pénicilline G	M. bactérienne	250 000 U/kg/j	0,8	Heiber (3)
Ampicilline	M. purulente	150 mg/kg/j	2,9	Thrupp (4)
Amoxicilline	M. bactérienne	200 mg/kg/j	1,3 - 6,4	Nolan (5)
Mezlocilline	M. bactérienne	5 g/8 h	9,9	Modai (6)
Pipéracilline	M. purulente	4 g/8 h	9	Decazes (7)
Ticarcilline	M. à <i>Pseudomonas</i>	3 g	26 - 33	Parry (8)
Méticilline	M. bactérienne	2 g	1,3 - 1,7	Gilbert (9)
Ac. clavulanique	M. bactérienne	200 mg	0,25	Bakken (10)
Ac. clavulanique	M. purulente	20 mg/kg/j	< 0,05 - 0,8	Decazes (11)
Sulbactam	M. virale	0,5 - 1 g	0 - 3,7	Hanninen (12)
Sulbactam	M. bactérienne	1 g	< 0,50 - 12	Stahl (13)
Sulbactam	M. bactérienne	50 mg/kg/j	5,5 ± 8,7	Foulds (14)

Méd Mal Infect. 1996 ; 26 : 1032-43

Pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez l'homme*

TABLEAU III : Concentrations dans le liquide céphalo-rachidien des plus récentes céphalosporines, monobactams et carbapénems

Antibiotique	Contexte clinique	Posologie	Concentr. LCR (mg/l)	Auteur (Référence)
Cefpirome	Pas de méningite	2 g	0,50 - 0,83	Nix (32)
Cefpirome	M. bactérienne	2 g	2,26 - 4,17	Wolff (33)
Céfépime	M. bactérienne	50 mg/kg/8 h	2,3 - 5,7	Saez-Llorens (35)
Aztréonam	M. bactérienne	30 mg/kg	18,4 ± 22,6	Modai (36)
Aztréonam	M. purulente	2 g	7,2	Greenman (37)
Imipénème	M. bactérienne	1 g/6 h	0,5 - 11	Modai (38)
Cilastatine	M. bactérienne	"	1,5 - 10	"
Imipénème	M. bactérienne	25 mg/kg	1,36 ± 0,32	Jacobs (39)
Imipénème	M. bactérienne	25 mg/kg x 3	1,87 ± 0,29	"
Méropénème	M. bactérienne	20 mg/kg	0,1 - 2,8	Dagan (40)
Méropénème	M. bactérienne	40 mg/kg	0,3 - 6,5	"

Méd Mal Infect. 1996 ; 26 : 1032-43

Pénétration des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez l'homme*

TABLEAU IV : Pénétration des fluoroquinolones dans le LCR des patients atteints de méningites bactériennes ou de ventriculites

Produit	Dose unitaire (n doses)	Temps de prélèvement (h)	Concentr. (mg/l)	Auteur (référence)
Péfloxacine	7,5 mg/kg (3)	2	4,8 ± 0,8	Wolff (42)
		4	3,8 - 3	
	15 mg/kg (3)	2	8,3 ± 1	
		4	10,17 ± 0,85	
Ofloxacine	200 mg /12 h (10)	2 - 12	0,5 - 9,45	Stahl (44)
	200 mg /12 h (3)	0,5 -12	0,96 - 1,89	Pioget (45)
Ciprofloxacine	200 mg/12 h (3)	1	0,39 ± 0,22	Wolff (47)
		2	0,56 ± 0,39	
		4	0,49 ± 0,20	
		8	0,35 ± 0,21	

Méd Mal Infect. 1996 ; 26 : 1032-43

Diffusion des antibiotiques dans LCR

Diffusion satisfaisante	Diffusion intermédiaire	Diffusion mauvaise ou nulle
<p>Chloramphénicol Fluoroquinolones Fosfomycine Cotrimoxazole Rifampicine Imidazolés Isoniazide</p>	<p>Pénicilline G Aminopénicillines Uréidopénicillines Carboxypénicillines C3G Imipeneme</p>	<p>Aminosides Vancomycine Penicilline M Inhibiteurs des bêta-lactamases Acide fusidique Synergistines Polymyxine Lincosamides Tetracyclines</p>

Quel est le degré d'urgence de
l'antibiothérapie ?

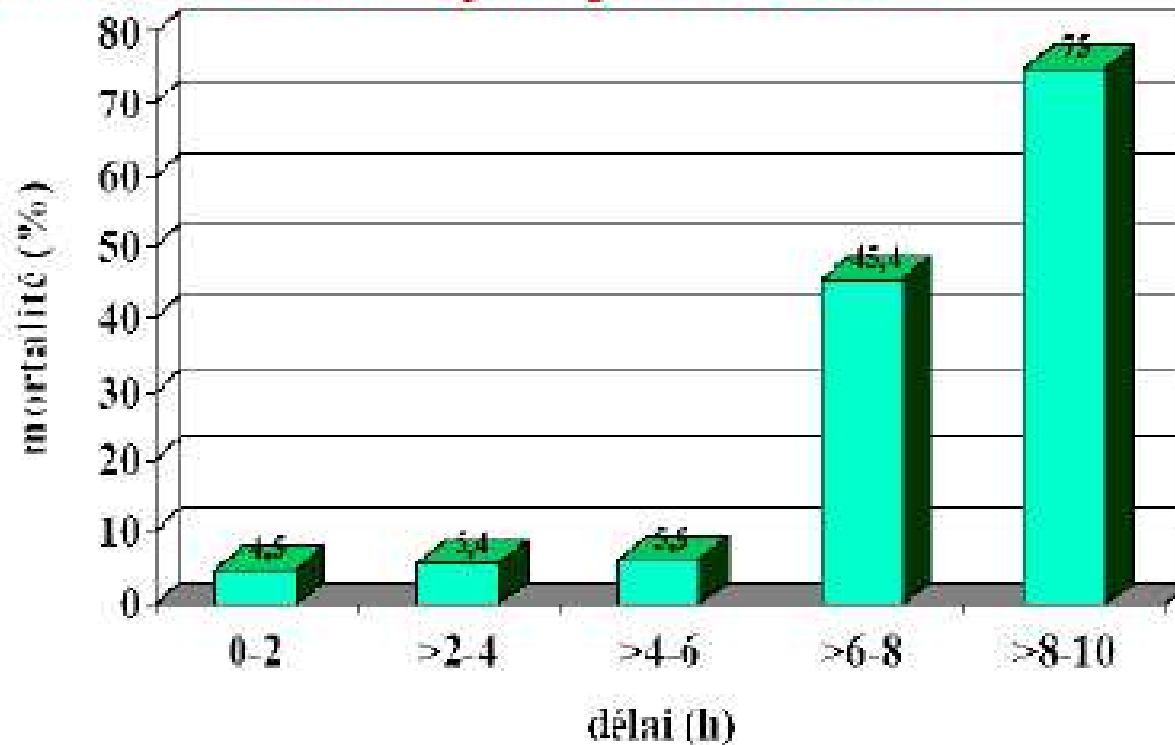
Degré d'urgence de l'antibiothérapie ?

Urgence thérapeutique

Délai administration antibiothérapie/admission

Pneumocoque : mortalité la plus importante

Installation antibiothérapie au plus tard < 3 heures



Recommandation

- L'antibiothérapie doit être débutée **au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure** qui suit l'arrivée en structure hospitalière, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite.

Antibiothérapie en urgence avant la PL

- **Purpura fulminans**
- **Prise en charge hospitalière retardée** (ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes)
- **CI à la réalisation de la PL**
 - Anomalies de l'hémostase, traitement anticoagulant
 - Risque élevée d'engagement cérébral
 - Troubles hémodynamiques

Quels antibiotiques prescrire en
urgence ?

Purpura Fulminans

- **ATB IMMEDIAT** (débuter à domicile !)

par voie Intraveineuse (IM à défaut), quelque soit l'état hémodynamique du patient

Ceftriaxone : 1 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant

Amoxicilline : 1 g chez l'adulte, 25 mg/kg chez l'enfant

- **C3G :**

- Ceftriaxone (Rocéphine®): 1- 2g IVD puis 50 à 100 mg/kg/j

- ou Cefotaxime (Claforan ®) :1g IVD puis 200 mg/kg/j

(à défaut : Pénicilline A (Clamoxyl ®) : 200 mg/kg/j mais 20% de sensibilité diminuée)

- **En aucun cas le traitement ATB ne doit être retardé** par les procédures diagnostiques (PL, TDM, bio ...)

Traitement de 1^{er} intention des Méningites purulentes avec ED positif

Examen direct	antibiotique	dosage
CG + pneumocoque	Cefotaxime Ou Ceftriaxone	➤ 300mg/kg/j en iv, en 4 perfusions, ou en iv continue avec dose de charge de 50/mg/k en une heure ➤ 100mg/kg/j en iv en 1 ou 2 perfusions
CG - méningocoque	Cefotaxime Ou Ceftriaxone	➤ 200mg/kg/j en iv, en 4 perfusions, ou en iv continue avec dose de charge de 50/mg/k en une heure. ➤ 75 mg/kg/j en iv en 1 ou 2 perfusions
BG + Listériose	Amoxicilline + gentamicine	➤ 200mg/kg/j en iv en 4-6 perfusions, ou perfusion continue ➤ 3-5 mg/kg/j en une perfusion unique journalière
BG - <i>H influenzae</i> <i>E coli</i>	Cefotaxime Ou Ceftriaxone	➤ 200mg/kg/j en iv, en 4 perfusions, ou en iv continue avec dose de charge de 50/mg/k en une heure. ➤ 75 mg/kg/j en iv en 1 ou 2 perfusions

Traitement de 1^{er} intention des Méningites purulentes avec ED négatif

Examen direct négatif	antibiotique	dosage
Sans arguments en faveur d'une listériose	Cefotaxime Ou Ceftriaxone	➤ 300mg/kg/j en iv, en 4 perfusions, ou en iv continue avec dose de charge de 50/mg/k en une heure ➤ 100mg/kg/j en iv en 1 ou 2 perfusions
Si enfant de moins de 3 mois	+ gentamicine	3-5 mg/kg/j en une perfusion unique journalière
Avec arguments en faveur d'une listeriose	Cefotaxime Ou Ceftriaxone + Amoxicilline +Gentamicine	➤ 300mg/kg/j en iv, en 4 perfusions, ou en iv continue avec dose de charge de 50/mg/k en une heure ➤ 100mg/kg/j en iv en 1 ou 2 perfusions ➤ 200mg/kg/j en 4 perfusions ou iv continue ➤ 3-5 mg/kg/j en une perfusion unique journalière

Quelle antibiothérapie si CI aux Bétalactamines ?

- **Pneumocoque** : vancomycine, fosfomycine ± rifampicine
- **Méningocoque** : lévofloxacine ou rifampicine
- **Listeria** : cotrimoxazole (40 mg/kg/j)
- ***Haemophilus* ou *E coli*** : lévofloxacine

Quel autre traitement adjuvant faut-il associer à l'antibiothérapie ?

Dexaméthasone

- **Dose:** 10mg ou 0.15mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours
- **Quand:** immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique
- **Chez qui?**
 - Méningite de l'adulte à Pneumocoque [A], OU méningocoque [B]
 - Méningite de l'enfant à Pneumocoque et HI [A]
 - méningite présumée bactérienne
- **N'est pas recommandée:** chez immunodéprimé, ou Méningite à méningocoque de l'enfant

Antibiothérapie après antibiogramme

Bactérie, sensibilité	antibiotiques	Durée du traitement
Pneumocoque		
CMI amoxicilline <0.1mg/l	Amoxicilline 200mg/kg/j en iv en 4-6 perfusions, ou perfusion continue Ou Cefotaxime 200mg/kg/j en 4-6 perfusions ou iv continue ou Ceftriaxone 75mg/kg/j (si CMI < 0.5mg/l)	10-14 jours
CMI amoxicilline ≥ 0.1mg/l	Cefotaxime 300mg/kg/j ou 200 mg/kg/j (si CMI CTX < 0.5 mg/l), en 4-6 perfusions ou iv continue Ou Ceftriaxone 100mg/kg/j ou 75 mg/kg/j (si CMI CTX < 0.5mg/l), en une à 2 perfusions	10-14 jours

Antibiothérapie après antibiogramme

Bactérie, sensibilité	antibiotique	Durée du traitement
Méningocoque CMI amox <0.1mg/l CMI amox ≥ 0.1mg/l	Peni A 200mg/kg/j ou maintien C3G Cefotaxime 200mg/kg/j en 4-6 perfusions Ou Ceftriaxone 75mg/kg/j en 1-2 perfusions	4j [C] à 7 jours
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline en association avec la gentamicine , en une perfusion IV en 30 min pendant les 7 premiers jours	21 jours
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Amoxicilline	14-21 jours
<i>E coli</i>	Cefotaxime ou Ceftriaxone, en association avec la gentamicine les deux premiers jours chez le nourrissons de moins de 3 mois	21 jours
<i>H influenzae</i>	Cefotaxime ou Ceftriaxone	7 jours

Antibiothérapie des méningites à pneumocoque non sensible à la pénicilline

CMI de la C3G (mg / L)	Antibiothérapie
≤ 0,5	C3G à forte dose : Céfotaxime 300 mg / Kg / j Ou Ceftriaxone 100 mg / Kg / j
1 - 2	C3G + vanco* ou rifampicine** Ou Imipénème*** en monothérapie
> 2	vanco* + rifampicine**

* : 40 à 60 mg / Kg / j en 4 perfusions IV

** : 20 à 30 mg / Kg / j en 2 perfusions IV

*** : 40 à 60 mg / Kg / j en 4 perfusions IV ; risque ↑ de convulsions (≈ 30% chez l'enfant)

Bradley et al. CID (1997)

Bingen et al. MMI (1996)

Traitement préventif

PROPHYLAXIE

- **Antibioprophylaxie :**
le plus rapidement possible, si possible dans les 24-48 h,
au plus tard dans les 10 j
 - Rifampicine po : 10 mg/kg x 2 pendant 48h
(5 mg/kg x 2 si < 1 mois)
 - Si CI : CF3 IVL 250 mg DU ou Cipro 500 mg DU
(Spiramycine po : 3 M UI x 2 /j, pdt 5j)

Abcès cérébraux

- Tableau clinique: début souvent insidieux, avec signes neurologiques, fièvre absente (75%)
- L'imagerie cérébrale+++
- Infection souvent polymicrobienne
- Nature des germes varie en fonction de la porte d'entrée
- Urgence thérapeutique
- Morbidité (30%) et mortalité (10-20%)

Abcès cérébraux

- **Abcès par contigüité (50%)**: foyer ORL, flore souvent polymicrobienne et localisation souvent unique
- **Diffusion hématogène (20%)**: foyer infectieux à distance (dentaire, pulmonaire, cardiaque), flore souvent monomorphe, localisation multiples
- **Post-traumatique (5-10%)**: fracture ouverte, intervention chirurgicale
- **Pas de porte d'entrée identifiée (20%)**

Traitement des abcès cérébraux

- **Traitement chirurgical+++**
 - Aspiration au cours de la ponction-biopsie cérébrale
 - Excision chirurgical par craniotomie
- Antibiotiques avec bonne diffusion dans le tissu cérébrale
- **Posologies des antibiotiques élevées** (similaire aux posologies des infections méningées)
- Souvent la voie IV
- **Durée** du traitement **prolongée** (6-12 semaines)
- Traitement de la porte d'entrée
- Traitements adjuvants: anti-oedemateux, corticoïdes si HTIC sévère (pendant 3-5 j à forte dose)

Antibiothérapie empirique selon le foyer primitif

ORL

Streptococcus sp (aérobie, anaérobie), *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteraceae*, *Haemophilus sp*

1^{er} choix: imidazolé +C3G (Cefotaxime ou Ceftriaxone)

2^{em} choix: clindamycine+C3G

Pulmonaire (empyème, bronchectasie)

Fusobacterium, *Actinomyces*, *Bacteroides sp*, *Streptococcus sp*, *Nocardia asteroides*

1^{er} choix: Imidazolé +C3G (Cefotaxime ou Ceftriaxone)

2^{em} choix: Imipénème + Cotrimoxazole (Nocardia)

Dentaire

Streptococcus sp (aérobie, anaérobie), *Fusobacterium sp*, *Bacteroides sp*, *Haemophilus sp*

1^{er} choix: Amoxicilline + Imidazolé

2^{em} choix: Clindamycine + Fluoroquinolone

Antibiothérapie empirique selon le foyer primitif

Traumatisme ou post opératoire

S aureus, Streptococcus sp, Clostridium sp, Enterobacteriaceae

1^{er} choix: C3G + Fosfomycine+Imidazolé

2^{em} choix: Fluoroquinolone+Rifampicine+Imidazolé

Cardiopathie cyanogène

Streptococcus sp (aérobie, anaérobie), *Haemophilus sp*

1^{er} choix: C3G+ Fluoroquinolone

2^{em} choix: Amoxicilline + Fluoroquinolone

Inconnu

1^{er} choix: *Imidazolé +C3G* (Cefotaxime ou Ceftriaxone)

2^{em} choix : Phénicolé + Amoxicilline

Antibiothérapie en fonction des germes

- Streptocoques, anaérobies et S aureus sensible aux macrolides: Clindamycine
- SAMS: Peni M+ fluoroquinolone
- SAMR: vancomycine en iv continu ou Cefotaxime+Fosfomycine
- BGN: Fluoroquinolone ou C3G + Imidazolés ou Phénicolés

Les méningo-encéphalites à liquide clair (tbc exclue)

- Étiologies nombreuses et variées
- Virus+++ (Herpes virus), germes intracellulaires
- Moyens diagnostiques: intérêt de la PCR
- pronostic variable, en fonction du germe en cause
- Traitement: Aciclovir+++ en empirique

ME Herpétique

- Urgence thérapeutique
- À commencer le traitement juste après la PL
- Traitement empirique: contexte épidémiologique, clinique, PL et l'imagerie
- Acyclovir: 10 mg/kg/8h (20 mg/kg/8h chez le nouveau né) en iv pendant 14-21j [A-I]
- Mortalité de 28% à 18 mois si ttt après 4j et < 8% si avant le 4^{em} jour
- PCR-herpes simplex à la fin du traitement
- Corticoïdes !!!

Traitement des autres étiologies des encéphalites et méningo encéphalite

Le germe	Traitement
VZV	Acyclovir 10-15mg/8h en iv pendant 10-15j [B-III] Ganciclovir: alternative [C-III] Corticoïdes: formes sévères de varicelle chez l'immunocompétent [C-III]
CMV	Ganciclovir 5mg/kg/12 en iv + Foscarnet 90mg/kg/12 en iv pendant 3 semaines [B-III]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fluoroquinolone, Azithromycine, doxycycline [C-III]
Rickettsioses	Doxycycline [A-II], Chloramphénicol [C-III]
Fièvre Q	Doxycycline +Fluoroquinolone+Rifadine [B-III]
Brucella sp	Doxycycline +Rifadine+ FQ

Merci