



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



2018 update of the 17th consensus conference (2008) on anti-infective agents

Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Short text[☆]



Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte court

B. Hoen^{a,1}, E. Varon^{b,1}, T. Debroucker^{c,1}, B. Fantin^{d,1}, E. Grimprel^{e,1}, M. Wolff^{f,1}, X. Duval^{g,*}, The Expert and reviewing group^Δ

^a Infectious diseases, CHU de Guadeloupe, Guadeloupe

^b Microbiology, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France

^c Neurology, centre hospitalier général, Saint-Denis, France

^d Internal medicine, hôpital Beaujon, Clichy, France

^e Pediatrics, hôpital Trousseau, Paris, France

^f Infectious disease ICU, hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

^g Service des maladies infectieuses et tropicales, centre d'investigation clinique, hôpital Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France



* Corresponding author.

E-mail address: xavier.duval@aphp.fr (X. Duval).

¹ These authors equally contributed to the work.

^Δ B. Barry, Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

F. Bruneel, Intensive care unit, Le Chesnay, France

E. Cambau, Microbiology, Lariboisière, Paris, France

E. Carbonnelle, Microbiology, Hôpital Avicenne, Paris, France

A. Charmillon, Infectious diseases, CHU de Guadeloupe, Guadeloupe

P. Chavanet, Tropical and infectious diseases, Hôpital du Bocage, Dijon, France

Y.-E. Claessens, Emergency department, Monaco, France

T. Debroucker, Neurology, Centre hospitalier général, Saint-Denis, France

F. Dubos, Pediatrics, Lille, France

X. Duval, Infectious diseases, Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

B. Fantin, Internal medicine, Hôpital Beaujon, Clichy, France

A. Faye, Pediatrics, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

P. Fillatre, Infectious diseases, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

O. Gaillot, Microbiology, CHRU de Lille, Lille, France

J. Gaudelus, Pediatrics, Paris, France

E. Grimprel, Pediatrics, Hôpital Trousseau, Paris, France

B. Hoen, Infectious diseases, CHU de Guadeloupe, Guadeloupe

E. Javouhey, Pediatrics, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

V. Le Moing, Infectious diseases, Montpellier, France

M. Lecuit, Tropical and infectious diseases, Institut Pasteur, Paris, France

A. Lepoutre, Epidemiology, Santé publique, Saint-Maurice, France

C. Levy, General medicine, ACTIV, Saint-Maur-des-Fosses, France

L.M. Almoyna, Neurologie, Marseille, France

A. Maurin, Pharmacy, Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

F. Moulin, Pediatrics, Necker, Paris, France

F. Raffi, Infectious diseases, Nantes, France

J. Raymond, Microbiology, Cochin, Paris, France

<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.008>

0399-077X/© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

Organized by the French infectious diseases society (French acronym SPILF) with the help of the following associations and scientific societies:

- Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales (CMIT);
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET);
- Société française de microbiologie (SFM);
- Société française de médecine d'urgence (SFMU);
- Société française de neurologie (SFN);
- Société française d'ORL (SFORL);
- Société française de pédiatrie (SFP);
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI);
- Société de réanimation de langue française (SRLF);
- Société française de radiologie (SFR).

French Infectious Diseases Society (SPILF)

President : France Roblot
Tropical and infectious diseases department, Teaching Hospital of Poitiers

Board of consensus conferences and guidelines of the French Infectious Diseases Society

Pierre Tattevin (coordinator), Eric Bonnet, Jean-Pierre Bru, Bernard Castan, Robert Cohen, Sylvain Diamantis, Rémy Gauzit, Benoit Guery, Thanh Lecompte, Philippe Lesprit, Laurence Maulin, Yves Péan, Lionel Piroth, Jean Paul Stahl, Christophe Strady, Fanny Vuotto, Claire Wintenberger.

Organizing committee

President: Xavier Duval
Hôpital Bichat–Claude-Bernard, centre d'investigation clinique, service des maladies infectieuses et tropicales, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris
Phone number: +33 1 40 25 71 48, Fax: +1 40 25 67 76, Email address: xavier.duval@aphp.fr

Members of the organizing committee

Thomas Debroucker	Centre hospitalier général, Saint-Denis	Neurology
Bruno Hoen	CHU de Guadeloupe	Infectious diseases
Bruno Mourvillier	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Infectious disease ICU
Bruno Fantin	Hôpital Beaujon, Clichy	Internal medicine
Emmanuel Grimprel	Hôpital Trousseau, Paris	Pediatrics
Emmanuelle Varon	Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris	Microbiology
Michel Wolff	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Infectious disease ICU

P. Riegel, Microbiology, Strasbourg, France
M. Taha, Microbiology, Institut Pasteur, Paris, France
P. Tattevin, Infectious diseases, Rennes, France
E. Varon, Microbiology, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France
M. Wolff, Infectious disease ICU, Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

Expert group

Beatrix Barry	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	ENT
Etienne Carbonnelle	Hôpital Avicenne, Paris	Microbiology
Pascal Chavanet	Hôpital du Bocage, Dijon	Tropical and infectious diseases
Thomas Debroucker	Centre hospitalier général, Saint-Denis	Neurology
Xavier Duval	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Infectious diseases
Bruno Fantin	Hôpital Beaujon, Clichy	Internal medicine
Albert Faye	Hôpital Robert-Debré, Paris	Pediatrics
Olivier Gaillot	CHRU de Lille	Microbiology
Emmanuel Grimprel	Hôpital Armand-Trousseau, Paris	Pediatric emergency
Bruno Hoen	CHU - Guadeloupe	Tropical and infectious diseases
Etienne Javouhey	Hospices civils de Lyon	Pediatrics
Marc Lecuit	Institut Pasteur, Paris	Tropical and infectious diseases
Agnès Lepoutre	Santé publique, Saint-Maurice, France	Epidemiology
Corinne Levy	ACTIV, Saint-Maur-des-Fosses	General medicine
Mohamed Taha	Institut Pasteur, Paris	Microbiology
Emmanuelle Varon	Hôpital européen George-Pompidou, Paris	Microbiology
Michel Wolff	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Infectious disease ICU

Literature experts

Alexandre Charmillon	CHU de Guadeloupe	Infectious diseases
Anne Maurin	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Pharmacy
Pierre Fillatre	Hôpital Pontchaillou, Rennes	Infectious diseases

Members of the reviewing group

Fabrice Bruneel	Le Chesnay	Intensive care unit
Emmanuelle Cambau	Lariboisière, Paris	Microbiology
Yann-Erick Claessens	Monaco	Emergency department
François Dubos	Lille	Pediatrics
Joël Gaudelus	Paris	Pediatrics
Vincent Le Moing	Montpellier	Infectious diseases
Laurent Martinez Almoyna	Marseille	Neurology
Florence Moulin	Necker, Paris	Pediatrics
François Raffi	Nantes	Infectious diseases
Josette Raymond	Cochin, Paris	Microbiology
Philippe Riegel	Strasbourg	Microbiology
Pierre Tattevin	Rennes	Infectious diseases

SPILF would like to thank all partners who provided support: Astellas, Basilea, Biofilm, Correvio, Eumedica, Elevie, Experf, Gilead, Gsk Vaccins, Janssen – Cilag, Msd, Msd Vaccins, Panpharma, Pfizer, Sanofi Aventis, Sanofi Pasteur Vaccins, Viivhealthcare.

Jury chairman of the 2008 conference

Pr. François Raffi

1. English version

1.1. Introduction

The latest consensus conference on the management of acute community-acquired bacterial meningitis was held in 2008. At that time a reduced incidence of *Streptococcus pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin was being observed, the national antibiotic plan had been launched in 2002, and the first

7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prévenar) had been commercialized in 2003. These 2008 guidelines no longer recommended the use of vancomycin for the treatment of suspected or microbiologically documented *S. pneumoniae* meningitis, and rather recommended using very high doses of third-generation cephalosporins (3GC) and corticosteroids. However, pediatricians wanted to keep using vancomycin for the empirical treatment of this infection because of the substantial serotype replacement observed with serotype 19A pneumococcal strains (carrying resistance to beta-lactams). However, they reconsidered their position in 2014 considering the strong impact of the second-generation pneumococcal conjugate vaccine (13-valent vaccine, Prévenar 13) and the substantial decrease in serotype 19A carriage and invasive infections in infants and young children.

Practice surveys performed as part of the French cohort study of adult bacterial meningitis (COMBAT study) in 2014–2015, revealed the high compliance of health professionals with these guidelines, thus highlighting their applicability. The 2008 jury board also recommended the close epidemiological surveillance of the disease and of the antibiotic susceptibility of its causative agents, as well as regular guidelines updates. With the help of many experts, the organizing committee of the 2018 update of the 2008 consensus conference began working on this matter.

As the 2008 guidelines were quite intelligible and considering that we just wanted to update them, we decided to take the 2008 guidelines as the basis of our work and to provide updated answers to the questions asked to the jury board in 2008. We performed a thorough literature analysis to compile these 2018 guidelines. They were then drafted by the organizing committee and closely reviewed by an independent ad hoc committee. We hope that the hard work of each partner has helped in providing straightforward and precise guidelines.

1.2. Question 1 – What is the initial diagnostic management of patients presenting with a suspicion of bacterial meningitis?

1.2.1. When should meningitis diagnosis be considered?

Early identification of signs and symptoms indicative of meningitis is essential to reduce the time between symptom onset and treatment initiation for bacterial meningitis, which is required to improve the prognosis [1–9].

The diagnostic strategy in infants aged between 3 months and 2 years first relies on the identification of clinical signs indicative of severe bacterial infection (septic signs, behavioral disorders, fever), and then on the identification of signs and symptoms requiring lumbar puncture (behavioral disorders, hemodynamic disorders, neurological abnormalities, purpura). Indications for lumbar puncture should remain broad. A lumbar puncture is mandatory in patients presenting with typical signs and symptoms (vomiting, bulging fontanelle, neck stiffness or hypotonia, photophobia, consciousness disorders). A lumbar puncture is also mandatory when seizures are observed in feverish children aged below 6 months, and should be discussed in feverish children aged between 6 and 11 months.

Children aged over 2 years and adults:

- meningitis is highly probable when patients present with fever, neck stiffness, and either cephalgia or consciousness disorders;
- meningitis is highly probable when patients present with fever and purpura, even more so when cephalgia is also observed;
- meningitis should be considered in patients presenting with fever and localized neurological signs or seizures;
- the meningitis diagnosis should always be kept in mind in patients presenting with cephalgia and fever, without consciousness disorder nor neck stiffness or neurological disorders. When no other diagnosis is considered, a lumbar puncture should be

discussed especially when an inflammation indicative of bacterial infection is observed (elevated CRP and/or procalcitonin levels);

- particular attention should be paid to patients with risk factors for meningitis such as those with chronic excessive alcohol consumption, psychiatric disorders, and homeless people. The meningitis diagnosis can be extremely difficult to establish in these patients on the sole basis of clinical presentation.

1.2.2. Which biological examinations should be performed to determine the bacterial etiology?

The positive and etiological diagnosis of bacterial meningitis relies on the microbiological examination of the cerebrospinal fluid (CSF). Bacterial identification in culture media remains the gold standard. Clinical suspicion of bacterial meningitis requires a lumbar puncture to be performed as soon as possible:

- to initiate the empirical antibiotic therapy as soon as the lumbar puncture is performed;
- to document the positive and bacteriological diagnosis of meningitis, and to adjust the antibiotic therapy;
- to rule out differential diagnoses.

The lumbar puncture should be performed within one hour following admission to the emergency department, unless contraindicated or provided an imaging test is required beforehand.

When the lumbar puncture cannot be immediately performed, an empirical antibiotic therapy should be initiated, dexamethasone should be administered, and at least two blood cultures should be performed beforehand (Fig. 1).

Contraindications to the lumbar puncture are (Table 1):

- neurological contraindications – a CT scan should be performed before the lumbar puncture (see Section 1.2.3);
- non-neurological contraindications – they should be ruled out before performing the lumbar puncture [10–12].

In the absence of lumbar puncture contraindications, the CSF should be collected in four sterile tubes for biochemical, microbiological, and cytological analysis purposes and for bacterial identification using molecular biology techniques. The overall quantity of CSF required is 2 to 5 mL in adults (40–100 drops), ideally 2 mL (approximately 40 drops) in children, and approximately 0.5 mL (10 drops) for the molecular biology analysis.

1.2.2.1. Cytobacteriological examination of CSF. Normal CSF is crystal clear and devoid of cells (<5 cells/mm³). CSF culture should be systematically performed as soon as possible.

The cytological examination includes counting the number of leukocytes and red blood cells (RBC) in CSF.

Turbid CSF usually indicates cellular reaction of at least 200 leukocytes/mm³ with a predominance of more or less altered neutrophils. Even after antibiotic administration, bacterial meningitis is associated with a leukocyte count >1000 cells/mm³ in 87% of patients and >100 cells/mm³ in 99% of patients. Patients presenting with viral meningitis usually have <100 cells/mm³ [13]. Generally speaking, the sole CSF cytological analysis is not enough to confirm the viral or bacterial etiology of meningitis. Results should be put into perspective with the other clinical, biological (CSF and serum), and microbiological results. This approach is complicated by the various clinical situations, especially when the lumbar puncture or antibiotic therapy has been performed or initiated early on [14,15].

Microbiological examination following Gram staining is rapid and easy to perform. Its sensitivity is better when the CSF is concentrated using centrifugation. Its sensitivity ranges from 60% to

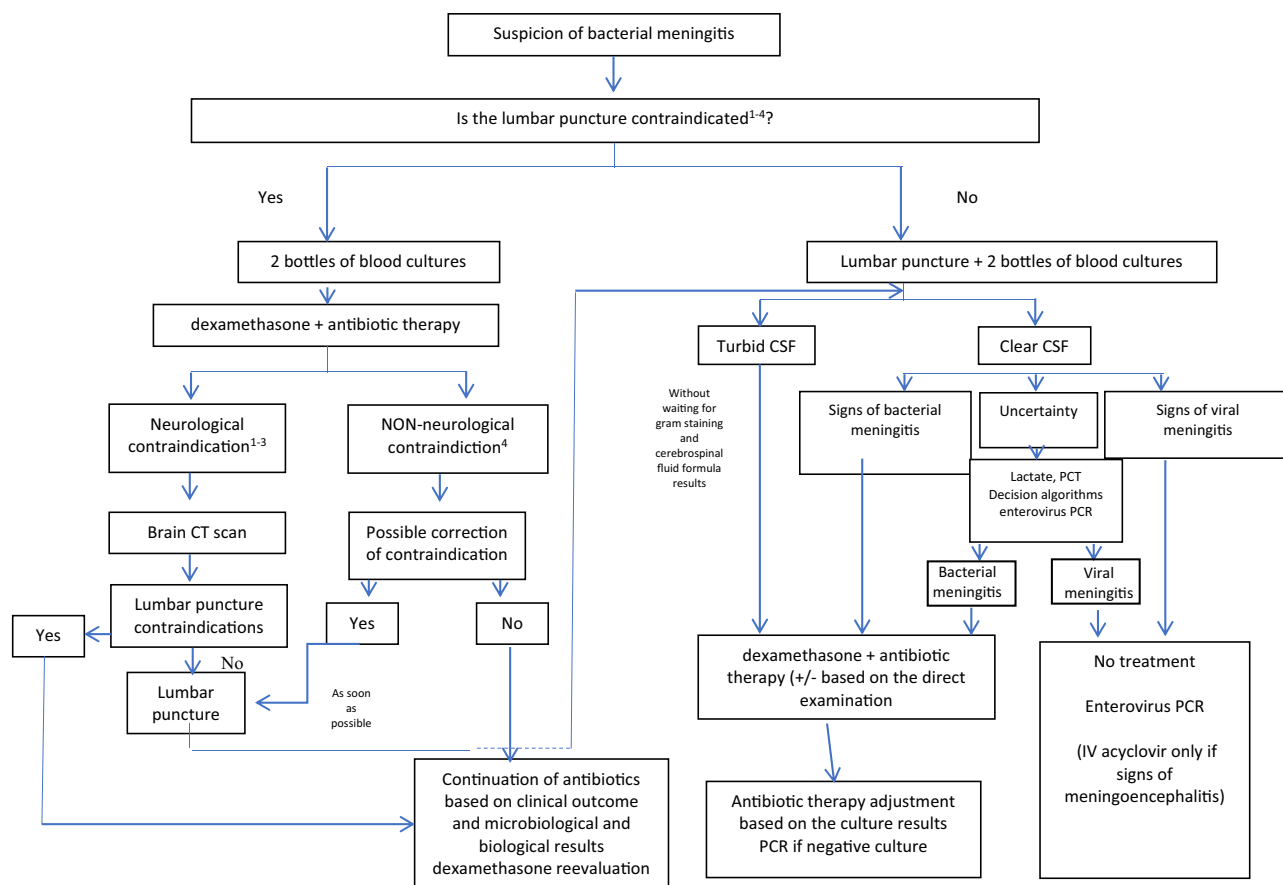


Fig. 1. Management diagram for bacterial meningitis suspicions. 1. Presence of clinical signs potentially indicating intracranial expansion. 2. Presence of signs and symptoms indicating brain herniation. 3. Persisting seizures (generalized motor seizures) preventing lumbar puncture. 4. Other contraindications to the lumbar puncture: known hemostasis disorder, anticoagulant treatment at effective dosage, suspicion of major hemostasis disorder (severe bleedings), uncontrolled hemodynamic or respiratory instability.

Table 1
Contraindications to an immediate lumbar puncture.

Non-neurological contraindications

The lumbar puncture is contraindicated

- In case of a cutaneous infection spreading to the lumbar puncture site
- In case of uncontrolled hemodynamic or respiratory instability (the lumbar puncture should be delayed until stabilization) or in case of known hemostasis disorders (hemophilia, another coagulopathy, platelet count $< 50,000/\text{mm}^3$)
- In case of anticoagulant treatment at an effective dosage, irrespective of the agent (unfractionated or fractionated heparin, oral vitamin K antagonists, or direct oral anticoagulants)
- In case of spontaneous bleedings indicative of disseminated intravascular coagulation (DIC)
- An antiplatelet treatment does not contraindicate the lumbar puncture

Management strategy

- At least one pair of blood cultures, corticosteroids, and antibiotic therapy
- Correction of abnormalities
- Lumbar puncture if abnormalities have been corrected

Neurological contraindications (= clinical suspicion of intracranial expansion at neurological examination or impossibility to perform lumbar puncture due to other neurological abnormalities)

1. Presence of clinical signs potentially indicating intracranial expansion
 - 1.1 Signs of localization
 - motor deficit (central facial palsy, oculomotor palsy, upper limb and/or lower limb impairment)
 - hemi-body sensitive deficit
 - homonymous hemianopsia (visual field testing using fingers or blink reflex)
 - cerebellar syndrome
 - aphasia
 - 1.2 And/or Focal AND recent seizures
2. Signs of brain herniation
 - Consciousness disorders
 - AND
 - One or more of the following signs: pupillary abnormalities (fixed unilateral or bilateral mydriasis); dysautonomia (blood pressure and bradycardia, respiratory rate abnormalities); cerebellar tonic seizures; no reaction to stimuli; decortication or decerebration symptoms
3. Persisting seizures (generalized motor seizures) preventing lumbar puncture

Emergency brain CT scan

- Lumbar puncture as soon as possible if the CT scan results do not contraindicate the lumbar puncture

97% for a specificity close to 100% in the absence of antibiotic therapy, and from 40% to 60% – or even lower – when antibiotics are prescribed before lumbar puncture [16,17]. Gram staining is always performed, irrespective of the cytological and biochemical results. The following is recommended:

- when the Gram staining direct examination is positive, an antimicrobial susceptibility test should be performed to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) (Etest[®] method) directly from the samples if the remaining volume of CSF is sufficient and if the quantity of bacteria observed at direct examination indicates sufficient inoculum;
- in case of *S. pneumoniae* suspicion, Etest[®] assays should be performed (MIC determination) at least for cefotaxime or ceftriaxone. When the MIC of the tested cephalosporin is > 0.5 mg/L, the MIC of the second cephalosporin should be subsequently determined.

A CSF immunochromatographic test is recommended to detect pneumococcal soluble antigens (BINAX Now *S. pneumoniae*[®] test) when the clinical signs and symptoms are highly indicative of bacterial meningitis even when the direct examination is negative [18–21].

A CSF culture should always be performed. A positive culture confirms the diagnosis, identifies the causative agent, and determines its susceptibility to antibiotics. This examination may be faulted because of:

- antibiotic intake before lumbar puncture performance;
- the conditions and time required for transporting the sample to the laboratory, which may not be compatible with the survival of particularly fragile bacteria (mainly *Neisseria meningitidis*);
- a very low bacterial inoculum.

Selected culture media should favor the growth of the most frequently isolated bacteria in community-acquired meningitis, irrespective of the associated requirements.

1.2.2.1.1. Assessment of antibiotic susceptibility. Following isolation of a bacterium from a pure culture, its susceptibility to antibiotics may be assessed as per the guidelines of the French microbiology society (French acronym CA-SFM) [22]. Accurate determination of MICs is required for amoxicillin and for one of the two 3GCs (cefotaxime or ceftriaxone). The use of strips impregnated with a predefined concentration gradient of antibiotics is recommended (Etest[®]). In case of positive direct examination, MICs determined on the first day from the CSF samples should be controlled in culture media using a standardized inoculum. The Etest[®] method may be used for other bacterial species isolated from CSF (mainly *N. meningitidis*), depending on laboratory practices. Ceftriaxone MICs should be determined in case of reduced susceptibility to cefotaxime, or cefotaxime MICs should be determined in case of reduced susceptibility to ceftriaxone because the MICs of both of these molecules are sometimes different.

1.2.2.1.2. Bacterial detection using direct gene amplification. When bacterial meningitis is highly suspected and when the direct examination is negative, physicians should perform the following before culture result availability – whenever possible:

- detection of *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, and *Listeria* (when patients have risk factors for the latter infection) by molecular biology techniques;
- or universal PCR.

When the direct examination is positive and when the culture is negative at 24 hours, bacterial detection by molecular biology technique is also recommended.

When the suspicion of a bacterial etiology is low, a PCR test is recommended in infants and children to detect an enterovirus (GeneXpert[®] test). Considering the high sensitivity (86%–100%) and specificity (92%–100%) of this test, the high prevalence of enteroviruses in pediatric acute meningitis, and the rapid time to result availability (two hours), a positive enterovirus PCR test rules out the need for a bacterial PCR test and allows for discontinuing the antibiotic therapy if initiated [22].

Meningococcal PCR performed on EDTA and/or skin biopsy of purpuric lesions in case of purpura fulminans suspicion, allows for confirming the diagnosis when meningococemia is suspected. Blood PCR is, however, useless when performed more than 24 hours after treatment initiation.

1.2.2.1.3. Other bacteriological examinations. At least one pair of blood culture bottles should be inoculated. Patients presenting with purpura skin lesions should have a skin biopsy performed, even more so when the antibiotic therapy has already been initiated or when the CSF direct examination is negative or has not been performed [23].

1.2.2.2. Biochemical examinations. CSF glucose levels should be interpreted according to blood glucose levels, which samples should be taken at the same time. Normal CSF glucose levels are usually two thirds (66%) of those of blood glucose. CSF glucose levels of patients presenting with bacterial meningitis are < 40% of those of blood glucose (sensitivity 80%, specificity 98%) [24].

High CSF protein levels are significantly associated with bacterial meningitis. The CSF protein level threshold associated with bacterial meningitis ranges from 0.5 to 1.2 g/L.

CSF lactate levels should be routinely measured for the differential diagnosis of bacterial meningitis and viral meningitis. Adult bacterial meningitis is defined by CSF lactate levels > 3.8 mmol/L. Lactate levels should be interpreted alongside the CSF cytological and biochemical results [25–28]. Blood procalcitonin (PCT) levels measurement may contribute to diagnosing bacterial meningitis, using the 0.25 ng/mL threshold with the new version of the BRAHMS/Thermo Fisher (Kryptor[®]) diagnostic kit [28]. Lactate and PCT level measurement is only useful when the direct examination is negative and when the other CSF parameters do not indicate a bacterial origin. When sepsis is observed in infants, PCT levels may be normal the first six hours; thus, the bacterial origin cannot be officially ruled out at that stage.

1.2.2.3. Decision algorithms. Several clinical decision algorithms aiming at differentiating bacterial from viral meningitis have been suggested [18,29–37]. Among those validated by independent evaluations, physicians are advised to use one of the following three:

- Hoen's algorithm combines the number of blood leukocytes, blood glucose levels, CSF protein levels, and the number of neutrophils in CSF in adults and children [33];
- the Bacterial Meningitis Score (BMS) is based on the presence of seizures, the number of blood neutrophils ($\geq 10,000/\text{mm}^3$), CSF protein levels ($\geq 0.8 \text{ g/L}$), the number of neutrophils in CSF ($\geq 1000/\text{mm}^3$), and on a positive direct examination using CSF Gram staining in children [38];
- the Meningitest[®], an improved version of BMS, is based on the presence of purpura, severe presentation in children (irritability, lethargy, prolonged time to skin recoloration), seizures, positive direct examination using CSF Gram staining, CSF protein levels $\geq 0.5 \text{ g/L}$, or PCT levels $\geq 0.5 \text{ ng/mL}$ in children [32].

1.2.3. Which patients should undergo a CT scan before lumbar puncture?

In France and in other countries, brain imaging test – usually a CT scan – is too often performed before lumbar puncture

when confronted with meningitis suspicion [39,40]. When bacterial meningitis is suspected, brain imaging should be performed BEFORE lumbar puncture in the following situations only:

- presence of clinical signs potentially indicating intracranial expansion:
 - signs of localization (Table 1),
 - focal AND recent seizures (<4 days);
- signs of brain herniation. Consciousness disorders AND one or more of the following signs:
 - pupillary abnormalities (fixed unilateral or bilateral mydriasis),
 - dysautonomia (blood pressure and bradycardia, respiratory rate abnormalities),
 - cerebellar tonic seizures,
 - no reaction to stimuli,
 - decortication or decerebration symptoms;
- persisting seizures (i.e., generalized motor seizures) preventing lumbar puncture. Isolated consciousness disorders are no longer contraindications to an immediate lumbar puncture.

1.3. Question 2 – What is the initial antibiotic therapy for patients presenting with a suspicion of bacterial meningitis?

1.3.1. Should the antibiotic therapy be urgently prescribed to patients presenting with a suspicion of bacterial meningitis?

The antibiotic therapy should be urgently initiated in patients presenting with bacterial meningitis. The immediate and mid-term prognoses depend on how early the antibiotic therapy is initiated [41]. Several studies demonstrated the statistically significant association between time to antibiotic administration and bacterial meningitis prognosis in adults [40–43]. The antibiotic therapy (and the administration of dexamethasone when indicated) should ideally be initiated within the hour following hospital admission, irrespective of the presumed time since meningitis onset. Any delay in antibiotic therapy initiation is associated with a poorer prognosis.

1.3.2. Which patients should receive an antibiotic therapy before lumbar puncture?

The lumbar puncture is essential to establish the diagnosis. Additional investigations should not delay the antibiotic therapy initiation (and the administration of dexamethasone when indicated).

The antibiotic therapy should be initiated before lumbar puncture (but after blood culture) in the three following situations:

- purpura fulminans;
- patients who cannot be admitted to hospital within 90 minutes [44];
- contraindication to the lumbar puncture.

The lumbar puncture should be performed as soon as possible following correction of abnormalities – whenever possible. Several experts do not recommend performing the lumbar puncture in patients presenting with purpura fulminans, even when abnormalities have been corrected.

1.3.3. Which antibiotic therapy should be prescribed to patients presenting with a suspicion of bacterial meningitis?

Community-acquired bacterial meningitis is associated with a high morbidity and case fatality. Bacterial meningitis case fatality is highly reduced if the antibiotic therapy is initially adapted to the causative agent in terms of in vitro susceptibility, and sequelae are less common when CSF sterilization is rapidly obtained [45–55]. The first-line antibiotic therapy choice depends on epidemiological data (prevalence of bacterial species and susceptibility profiles)

and on the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics.

1.3.3.1. Epidemiological data.

1.3.3.1.1. Pediatric meningitis (excluding neonatal meningitis).

The latest data published by the GPIP/ACTIV Observatory for Pediatric Bacterial Meningitis (Table 2) indicates that group B *Streptococcus* is the leading cause of meningitis (57.2%) in infants aged below 2 months, while the leading cause is *S. pneumoniae* in infants aged between 2 and 12 months (44%) [56,57]. *N. meningitidis* and *S. pneumoniae* respectively account for half and a third of meningitis cases in infants aged above 1 year. The case fatality of pediatric bacterial meningitis remains stable at approximately 7% with variations depending on the pathogen and age, with a higher case fatality in infants aged below 2 months (11%) (Table 2).

1.3.3.1.2. Adult meningitis.

Irrespective of the etiology, the incidence of bacterial meningitis in adults was 1.74 cases per 100,000 inhabitants aged 15 years or above in 2013–2014; thus accounting for slightly more than 900 cases per year (Table 3). A decreased incidence (–19%, $P < 10^{-4}$) has therefore been observed compared with 2008–2009 (1.93 cases per 100,000 inhabitants aged 15 years or above) [56]. This is due to the decreased incidence of pneumococcal and meningococcal meningitis as well as to a stable incidence of other types of bacterial meningitis. Despite a decreased incidence of pneumococcal meningitis due to the indirect effect of infant vaccination with PCV13, *S. pneumoniae* remains the leading cause of bacterial meningitis in adults. *N. meningitidis* is the leading cause of meningitis in adults aged below 30 years. *L. monocytogenes* is the second cause of bacterial meningitis in elderly individuals [58,59].

1.3.3.2. Antibiotic susceptibility.

1.3.3.2.1. *S. pneumoniae*.

The national reference center for pneumococci has been evaluating the susceptibility of 3824 pneumococcal strains responsible for meningitis since 2006. Surveillance started in 2001 and the incidence of pneumococci with reduced susceptibility to beta-lactams and responsible for meningitis has since significantly reduced in all age groups. From 2006 to 2017, their prevalence decreased from 34% to 26% for penicillin, 17% to 6% for amoxicillin, and 4% to 2% for cefotaxime. Table 4 details the antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* strains isolated from patients presenting with meningitis in 2016.

1.3.3.2.2. *N. meningitidis*.

Susceptibility profiles of *N. meningitidis* strains isolated from patients presenting with invasive meningococcal infections were defined by the national reference center for meningococci for the antibiotics of therapeutic or prophylactic interest (penicillin G, amoxicillin, injectable 3GCs, rifampicin, and ciprofloxacin). In 2015, all strains assessed at the national reference center ($n = 322$) were susceptible to 3GCs, rifampicin, and ciprofloxacin (Table 5). However, just like in 2006, 30% of these strains showed reduced susceptibility to penicillin G and amoxicillin.

The empirical treatment with a 3GC is therefore highly likely to be effective when administered at the high dosage usually recommended in this indication. However, the use of amoxicillin at high dosage is probably ineffective against strains with reduced susceptibility to penicillin G and amoxicillin.

1.3.3.2.3. *Haemophilus influenzae*.

Eighteen per cent (84/470) of all strains assessed at the *Haemophilus* national reference center in 2013 (vs. 19% in 2005) were resistant to amoxicillin (MICs > 2 mg/L) through penicillinase secretion, and 18% (85/470) (vs. 19% in 2005) had a modified PLP3 with amoxicillin MICs between 2 and 16 mg/L and cefotaxime MICs between 0.064 and 1 mg/L. These percentages vary according to the type of sample and serotype. Resistance to amoxicillin is often moderate, with MICs ranging from 1 to 16 mg/L (modal MIC at 2 mg/L). Clavulanic

Table 2

Distribution of meningitis cases by age group and bacterial etiology, data collected by the GPIP/ACTIV Observatory from 2010 to 2014.

Bacterial species	< 2 months n = 173 (12.8%)	2–11 months n = 498 (36.7%)	12–23 months n = 147 (10.8%)	24–59 months n = 201 (14.8%)	5–17 years n = 337 (24.9%)	Total n = 1356	Case fatality
<i>N. meningitidis</i>	14 (8.1)	158 (31.7)	77 (52.4)	100 (49.8)	163 (48.4)	512 (37.8)	2.7
Group B	12 (6.9)	120 (24.1)	57 (38.8)	77 (38.3)	110 (32.6)	376 (27.7)	2.4
Group C	2 (1.2)	22 (4.4)	12 (9.2)	9 (4.5)	33 (9.8)	78 (5.8)	1.3
Group Y	0	6 (1.2)	1 (0.7)	3 (1.5)	6 (1.8)	16 (1.2)	6.3
<i>S. pneumoniae</i>	16 (9.3)	219 (44.0)	48 (32.7)	74 (36.8)	126 (37.4)	483 (35.6)	9.3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	99 (57.2)	55 (11)	1 (0.7)	0	2 (0.6)	157 (11.6)	9.6
<i>H. influenzae</i> type b	0	19 (3.8)	14 (9.5)	8 (4)	9 (2.7)	50 (3.7)	4
<i>E. coli</i>	29 (16.8)	28 (5.6)	0	0	1 (0.3)	58 (4.3)	8.9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (1.4)	3 (1.5)	9 (2.7)	16 (1.2)	12.5
<i>L. monocytogenes</i>	0	2 (0.4)	0	2 (1)	1 (0.3)	5 (0.4)	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	1 (0.2)	1 (0.7)	5 (2.5)	5 (1.5)	12 (0.9)	16.7
Other	14 (8.1)	15 (3)	4 (2.7)	9 (4.5)	21 (6.2)	63 (4.6)	6.3
Case fatality	11.6	7.2	7.5	3	4.8	6.6	

Table 3Incidence rate^a of bacterial meningitis per 100,000 inhabitants aged ≥ 15 years by age and microorganism, EPIBAC, Santé publique France, metropolitan France, 2013–2014.

Age groups	15–24 years		25–39 years		40–64 years		≥ 65 years		All aged > 15 years	
	IR/10 ⁵	%	IR/10 ⁵	%	IR/10 ⁵	%	IR/10 ⁵	%	IR/10 ⁵	%
<i>S. pneumoniae</i>	0.22	14	0.47	43	1.18	69	1.52	59	0.96	55
<i>N. meningitidis</i>	1.23	79	0.40	36	0.26	15	0.22	9	0.42	24
<i>L. monocytogenes</i>	0.03	2	0.06	5	0.12	7	0.41	16	0.16	9
<i>H. influenzae</i>	0.03	2	0.08	7	0.06	3	0.22	9	0.10	6
<i>S. agalactiae</i>	0.02	1	0.06	5	0.05	3	0.07	3	0.05	3
<i>S. pyogenes</i>	0.01	1	0.03	3	0.04	2	0.11	4	0.05	3
Total	1.55	100	1.09	100	1.71	100	2.55	100	1.74	100

IR: incidence rate.

^a Corrected incidence for comprehensiveness purposes.**Table 4**Antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* strains isolated from patients presenting with meningitis in 2016.

Antibiotics	Thresholds (mg/L) ^a		Strains (n)	%S	%I	%R	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	S	R						
Penicillin G (excluding meningitis)	≤ 0.06	> 2	402	73.9	26.1	0.0	0.016	0.5
Penicillin G (meningitis)	≤ 0.06	> 0.06	402	73.9	–	26.1	–	–
Amoxicillin (excluding meningitis)	≤ 0.5	> 2	402	93.8	5.7	0.5	0.016	0.5
Amoxicillin (meningitis)	≤ 0.5	> 0.5	402	93.8	–	6.2	–	–
Cefotaxime	≤ 0.5	> 2	402	98.0	2.0	0.0	0.016	0.25
Vancomycin	≤ 2	> 2	402	100	0.0	0.0	0.25	0.5
Rifampicin	≤ 0.06	> 0.5	402	100	0.0	0.0	–	–

S: susceptible; R: resistant; I: intermediate resistance; MIC: minimum inhibitory concentration.

^a As per the 2016 CA-SFM-EUCAST guidelines.**Table 5**Antibiotic susceptibility of *N. meningitidis* strains isolated from patients presenting with meningitis.

Antibiotics	Thresholds ^a		Strains (n)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Percentage of strains with reduced susceptibility
	S	R					
Penicillin G	≤ 0.06 mg/L	> 0.25 mg/L	322	0.064	0.250	0.012–0.5	30%
Amoxicillin	≤ 0.125 mg/L	> 1 mg/L	322	0.125	0.380	0.012–1	30%
3GC	≤ 0.125 mg/L	> 0.125 mg/L	322	0.004	0.008	0.002–0.094	0%
Ciprofloxacin	≤ 0.03 mg/L	0.06 mg/L	322	0.004	0.006	0.002–0.047	0%
Rifampicin	≤ 0.25 mg/L	> 0.25 mg/L	322	0.023	0.094	0.002–0.5	0%

3GC: third-generation cephalosporins; S: susceptible; R: resistant; I: intermediate resistance; MIC: minimum inhibitory concentration.

^a As per the 2013 CA-SFM guidelines.

acid does not restore susceptibility to amoxicillin. The activity of first-generation and second-generation cephalosporins is reduced, just like that of carbapenems. 3GCs remain the most active cephalosporins, with MICs rarely exceeding 0.125 mg/L. Nineteen percent (29/156) of invasive strains assessed at the *Haemophilus* national reference center in 2013 were resistant to amoxicillin (MIC > 2 mg/L), including only two strains with a modified PLP3.

No strain was resistant to injectable 3GCs (MIC ≤ 0.125 mg/L) [60]. Only one strain (0.6%) was resistant to fluoroquinolones, and all were susceptible to rifampicin. However, *H. influenzae* strains with higher resistance level have been isolated in France since 2013 from patients presenting with pulmonary tract infections, and in 2016 from a patient presenting with meningitis. These strains are resistant to oral cephalosporins (cefepodoxime

and cefixime) but also to cefotaxime (MICs ranging from 0.25 to 1 mg/L). They show intermediate susceptibility to meropenem (MICs \geq 0.5 mg/L), and most of them remain susceptible to ceftriaxone.

1.3.3.2.4. Other bacteria. As for the susceptibility of other bacteria to antibiotics, it must be reminded that *L. monocytogenes* is naturally resistant to cephalosporins. No change in *L. monocytogenes* susceptibility to antibiotics has been reported over the past years. Regarding aminoglycosides, the prognostic analysis of patients enrolled in the MONALISA cohort and presenting with *Listeria* bacteremia and/or neuroinfection highlights the association between a better prognosis in terms of case fatality at 3 months and aminoglycoside prescription [61]. Adding aminoglycosides to amoxicillin in case of *Listeria* meningitis suspicion is always recommended, even more so when microbiological documentation is available.

Susceptibility of *E. coli* strains isolated from meningitis patients is not specific. Resistance to aminopenicillins is high (48% to 60% of strains), but resistance to 3GCs and to gentamicin reported for all invasive strains reached almost 10% in 2013 [62].

1.3.3.3. Conclusion. Since the last consensus conference on meningitis (2008), the most important changes focused on the epidemiology of pneumococcal meningitis with a significant decrease in the incidence of vaccine serotype pneumococcal meningitis, especially in children aged below 2 years who are the main target of the PCV13 vaccine. The resulting decreased number of pneumococci with reduced susceptibility to beta-lactams may lead to considering an update of treatment guidelines. As for *N. meningitidis*, it is necessary to increase vaccination coverage with the meningococcal C polysaccharide conjugate vaccine. English results to come on the use of a protein meningococcal vaccine (active against a large proportion of group B *N. meningitidis* strains but also potentially active against other serogroups) may influence future therapeutic recommendations.

1.3.4. First-line antibiotic therapy for acute community-acquired meningitis, except in newborns (Table 6)

Guidelines for the first-line antibiotic therapy depend on the positivity of the direct examination or PCR tests. Corticosteroids may be administered before antibiotics. Patients presenting with meningitis and turbid CSF should be prescribed an empirical antibiotic therapy as soon as the physician performing the lumbar puncture notices the turbid CSF. Physicians should NOT wait for the results of the direct examination and the CSF biochemical analysis to initiate antibiotics; while waiting for Gram staining results, the choice of empirical antibiotic therapy should comply with treatment guidelines for meningitis with a negative direct examination. Later on, the choice of antibiotics should take into consideration the results of the direct examination, as soon as they are available.

1.3.4.1. Positive direct examination or positive PCR tests.

1.3.4.1.1. *S. pneumoniae* suspicion. A monotherapy with cefotaxime 300 mg/kg/day is recommended. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions (75 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is initiated immediately after the administration of a loading dose of 50 mg/kg over one hour. Ceftriaxone may be administered at a dosage of 100 mg/kg/day as one or two intravenous infusions. A pharmacokinetic modeling study reported the benefit of ceftriaxone administration as two infusions daily in patients with normal renal function (glomerular filtration rate $>$ 30 mL/min) [63]. Although cefotaxime has better pharmacokinetic parameters (higher protein binding for ceftriaxone) and ceftriaxone shows better microbiological data (MIC usually one dilution

lower than cefotaxime), there is no clinical study available to recommend one molecule over the other. However, considering the very long half-life of ceftriaxone and its high digestive concentrations, this molecule could be more likely to favor the emergence of Enterobacteriaceae strains resistant to 3GCs through the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) [64].

There is no consensus on the maximum dose in adults: some studies report doses of 24 g/day of cefotaxime [65]. Children ($<$ 15 years of age) may receive cefotaxime at the maximum daily dose of 12 g (4 g maximum for ceftriaxone). Doses should be adjusted to the renal function. Measuring residual plasma concentrations after 48 hours of treatment may be indicated when administering a daily dose $>$ 10 g/day, or in patients aged $>$ 70 years or with a creatinine clearance $<$ 30 mL/min.

1.3.4.1.2. *N. meningitidis* suspicion. A monotherapy with cefotaxime 200 mg/kg/day is recommended. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions (50 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is administered concomitantly with the loading dose of 50 mg/kg over one hour. Ceftriaxone may be administered at a dose of 75 mg/kg/day as one or two intravenous infusions.

1.3.4.1.3. Listeriosis suspicion. A two-drug combination therapy is recommended with intravenous amoxicillin 200 mg/kg/day divided into 4 to 6 infusions and intravenous gentamicin 5–6 mg/kg/day as a single daily dose over 30 minutes.

1.3.4.1.4. *H. influenzae* suspicion. A monotherapy with cefotaxime 200 mg/kg/day is recommended. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions (50 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is administered concomitantly with the loading dose of 50 mg/kg over one hour. Ceftriaxone may be administered at a dose of 75 mg/kg/day as one or two intravenous infusions.

1.3.4.1.5. *E. coli* suspicion. A monotherapy with cefotaxime 200 mg/kg/day is recommended. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions (50 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is administered concomitantly with the loading dose of 50 mg/kg over one hour. Ceftriaxone may be administered at a dose of 75 mg/kg/day as one or two intravenous infusions.

When ESBL-producing *E. coli* meningitis is highly suspected (ESBL colonization or positive specimen from another site), cefotaxime or ceftriaxone should be replaced by meropenem 40 mg/kg three times daily as a slow IV infusion (expert advice required).

1.3.4.2. Negative direct examination and negative PCR tests. The distribution of microorganisms is in that case different, as detailed in Table 7 using the results of the COMBAT cohort of adult patients presenting with bacterial meningitis. As the sensitivity of the direct examination is lower in case of *Listeria* meningitis, the respective proportion of this microorganism is more important in patients presenting with meningitis with a negative direct examination.

Evidence for listeriosis: age $>$ 70 years, comorbidities, immunodeficiency, progressive onset of symptoms, rhombencephalitis (cranial nerve involvement and/or cerebellar syndrome).

Two scenarios are possible:

- no evidence for listeriosis: a monotherapy with cefotaxime 300 mg/kg/day is recommended. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions

Table 6

First-line treatment of acute bacterial meningitis by CSF direct examination (in case of turbid CSF, the antibiotic therapy should be immediately initiated before receiving the direct examination results).

	Antibiotics	Dosage ^a
1. Positive direct examination/PCR		
Pneumococcal suspicion (Gram+ cocci)	Cefotaxime or ceftriaxone	300 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 100 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions
Meningococcal suspicion (Gram– cocci)	Cefotaxime or ceftriaxone	200 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 75 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions ^c
Listeriosis suspicion (Gram+ bacillus)	Amoxicillin + gentamicin	200 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration 5 mg/kg/day IV in adults, as a single daily infusion 5–8 mg/kg in children
<i>H. influenzae</i> suspicion (Gram– bacillus)	Cefotaxime or ceftriaxone	200 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 75 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions ^c
<i>E. coli</i> suspicion ^d (Gram– bacillus)	Cefotaxime or ceftriaxone	200 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 75 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions ^c
2. Negative direct examination/PCR		
With no evidence for listeriosis	Cefotaxime or ceftriaxone	300 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 100 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions ^c
With evidence for listeriosis ^e	Cefotaxime or ceftriaxone + amoxicillin + gentamicin	300 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration with a loading dose of 50 mg/kg over 1 hour ^b 100 mg/kg/day IV, as 1 or 2 infusions ^c 200 mg/kg/day IV, either as 4 infusions or as a continuous administration 5 mg/kg/day IV in adults, as a single daily infusion 5–8 mg/kg in children

Renal failure: cefotaxime: same dose during the first 24 hours; after 24 hours, 25% reduction for GFR of 30–60 mL/min, 50% reduction for GFR of 15–30 mL/min, 75% reduction for GFR lower than 15 mL/min. High antibiotic doses should not be adjusted in patients receiving continuous hemofiltration. For ceftriaxone, if the creatinine clearance is <30 mL/min: same dose during the first 24 hours (as 2 injections/24 hrs); after 24 hours, 50% reduction of the dose which is administered once; no dosing adjustment if creatinine clearance \geq 30 mL/min.

^a Maximum daily dose, in children: cefotaxime = 12 g/day, ceftriaxone = 4 g/day.

^b The continuous daily infusion and the loading dose should be concomitantly administered.

^c Two daily infusions should be favored in case of a glomerular filtration rate of 30 mL/min and one daily infusion if <30 mL/min.

^d In case of ESBL-producing *E. coli* suspicion, meropenem 40 mg/kg three times daily as a slow IV infusion and expert advice.

^e Predisposing factors, progressive onset of symptoms, rhombencephalitis, cranial nerve impairment, and/or cerebellar syndrome.

Table 7

Distribution of microorganisms in the COMBAT cohort of adult patients presenting with meningitis, by CSF direct examination results.

Microorganisms identified at culture	Gram-positive cocci (N=204) n (%)	Gram-negative cocci (N=63) n (%)	Gram-positive bacilli (N=6) n (%)	Gram-negative bacilli (N=21) n (%)	n (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	211 (52.4)	179 (87.7)	0	0	32 (29.4)
<i>Streptococcus</i> other than <i>S. pneumoniae</i>	23 (5.7)	13 (6.4)	0	0	10 (9.2)
<i>Neisseria meningitidis</i>	89 (22.1)	1 (0.5)	58 (92.1)	0	1 (4.8)
<i>Haemophilus influenzae</i>	18 (4.5)	0	0	0	8 (38.1)
<i>Listeria monocytogenes</i>	20 (5.0)	0	1 (1.6)	6 (100.0)	0
<i>Escherichia coli</i>	4 (1.0)	0	0	0	4 (19.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
Other microorganisms	20 (5.0)	6 (2.9)	0	0	8 (38.1)
Unidentified microorganisms	10 (2.5)	2 (1)	4 (6.3)	0	0

(75 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is initiated immediately after the administration of a loading dose of 50 mg/kg over one hour. Ceftriaxone may be administered at a dose of 100 mg/kg/day as one or two intravenous infusions;

- evidence for listeriosis: a triple therapy with cephalosporin, amoxicillin, and aminoglycoside is recommended. Cefotaxime is administered at the dose of 300 mg/kg/day. The administration is performed intravenously either with a continuous infusion or a discontinuous infusion with a minimum of four infusions (75 mg/kg/6 hrs). The daily dose for the continuous infusion is initiated immediately after the administration of a loading

dose of 50 mg/kg. Ceftriaxone may be administered at a dose of 100 mg/kg/day as one or two intravenous infusions. Amoxicillin is administered at the dose of 200 mg/kg/day intravenously, divided into 4 to 6 infusions. Gentamicin is administered at the dose of 5 mg/kg/day intravenously as a single daily dose over 30 minutes in adults and at the dose of 5–8 mg/kg in children.

1.3.4.2.1. Beta-lactam allergy. Severe allergy to beta-lactams is defined as a history of immediate anaphylactic hypersensitivity, including anaphylactic shock. Except for these extremely rare cases, the use of cefotaxime or ceftriaxone is recommended.

One should bear in mind that the CSF diffusion of aztreonam is poor. Meropenem could be used because of the associated low risk of cross allergy [66]. However, no data is available to draft guidelines in this rare situation. The infectious disease specialist's advice must be sought, and the first 24 hours of treatment may be monitored in the continuous monitoring unit (even if the patient's state does not require it) (Table 8).

1.3.4.2.2. Renal function and antibiotic therapy for bacterial meningitis. Drafting guidelines for the treatment of bacterial meningitis is difficult as high doses of antibiotics should be administered and as they should also be adjusted to the renal function. In addition, little data is available in the literature [63]. As cefotaxime is mainly renally excreted (including 60% as unchanged form and 20% as active metabolites), the dosing regimen should be adjusted to the renal function. As the susceptibility of the causative agent is initially unknown, we suggest using high antibiotic doses the first 24 hours and then reducing them by 25% to 75% according to the renal function impairment (25% reduction for a glomerular filtration rate [GFR] between 30 and 60 mL/min, 50% reduction for a GFR between 15 and 30 mL/min, 75% reduction for a GFR below 15 mL/min). High antibiotic doses should not be adjusted in patients receiving continuous hemofiltration. The ceftriaxone dose should also be adjusted as it is equally excreted from the hepatobiliary and renal routes. A full dose may also be administered the first 24 hours (2 injections/24 hrs). A 50% reduction of the dose may be suggested when the creatinine clearance is <30 mL/min (single administration). Plasma (to avoid excessive dosing) and CSF concentrations should be measured in all these situations to check if CSF antibiotic concentrations are at least 10 times higher than the MIC.

1.4. Question 3 – What is the initial therapeutic management for patients presenting with a suspicion of bacterial meningitis (excluding the antibiotic therapy)?

1.4.1. When should corticosteroids be prescribed and what is the recommended regimen?

Dexamethasone is the only adjuvant to the bacterial meningitis treatment to have been extensively assessed in clinical studies. Dexamethasone reduces the inflammation of the subarachnoid spaces and the vasogenic edema induced by meningitis, which are associated with potentially deleterious effects.

The most recent *Cochrane* meta-analysis (2015) included 25 randomized trials (1517 adults and 2511 children) for a total of 4121 bacterial meningitis cases [67]. Irrespective of the microorganism, findings from this meta-analysis revealed that corticosteroids were not associated with reduced case fatality but with morbidity improvement in terms of neurological sequelae reduction and hearing loss reduction. Taking into consideration the type of microorganisms or the country's socioeconomic status, the subgroup analyses revealed that corticosteroids were associated with reduced case fatality for microbiologically confirmed pneumococcal meningitis only and in industrialized countries only.

In the randomized, double-blind, and placebo-controlled European study of 301 adult patients presenting with bacterial meningitis included in this meta-analysis, patients were followed up for an average of 13 years [68]. The impact of corticosteroids on the reduction of case fatality, observed during the initial follow-up, was sustained up to 20 years after the initial episode.

Table 8
First-line treatment of acute bacterial meningitis by CSF direct examination in patients with severe allergy to beta-lactams (in case of turbid CSF, the antibiotic therapy should be immediately initiated before receiving the direct examination results).

	Antibiotics	Dosage
1. Positive direct examination/PCR Pneumococcal suspicion (Gram+ cocci)	Vancomycin	Vancomycin: loading dose of 30 mg/kg over one hour, and then daily dose of 40–60 mg/kg/day to be adjusted to obtain residual plasma concentrations between 15 and 20 mg/L
	AND Rifampicin	Rifampicin: children: 10 mg/kg, twice daily up to 600 mg/day; adults: 300 mg, twice daily
	OR Meropenem Ciprofloxacin	Adults: 2 g three times daily Ciprofloxacin: 800–1200 mg
Meningococcal suspicion (Gram– cocci)	OR Rifampicin	Rifampicin: children: 10 mg/kg, twice daily up to 600 mg/day; adults: 300 mg, twice daily
Listeriosis suspicion (Gram+ bacillus)	Trimethoprim-sulfamethoxazole	10–20 mg/kg (of the trimethoprim component) as 4 doses/day
<i>H. influenzae</i> suspicion (Gram– bacillus)	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin: 800–1200 mg
2. Negative direct examination/PCR No evidence for listeriosis ^a	Vancomycin	Vancomycin: loading dose of 30 mg/kg over one hour, and then daily dose of 40–60 mg/kg/day to be adjusted to obtain residual plasma concentrations between 15 and 20 mg/L
	AND Rifampicin	Rifampicin: children: 10 mg/kg, twice daily up to 600 mg/day; adults: 300 mg, twice daily
	With evidence for listeriosis	Vancomycin: loading dose of 30 mg/kg over one hour, and then daily dose of 40–60 mg/kg/day to be adjusted to obtain residual plasma concentrations between 15 and 20 mg/L
	AND Rifampicin	Rifampicin: children: 10 mg/kg, twice daily up to 600 mg/day; adults: 300 mg, twice daily
	AND Trimethoprim-sulfamethoxazole	10–20 mg/kg (of the trimethoprim component) as 4 doses/day

^a Pediatricians recommend the combination of ciprofloxacin and vancomycin in children (expert advice).

The analysis of the prospective and observational Dutch cohort of 1412 episodes of bacterial meningitis included over eight years revealed that, irrespective of the microorganism, dexamethasone was independently associated with better prognosis (in terms of death or survival with sequelae) in patients presenting with pneumococcal meningitis and in those infected with other microorganisms [69].

Conversely, the prospective French study MONALISA reported that dexamethasone prescription was an independent risk factor for increased mortality, thus contraindicating its use when listeriosis is confirmed [61].

Time to corticosteroid initiation was assessed in 22 trials included in the 2015 Cochrane meta-analysis [67]. No significant difference was observed in terms of dexamethasone benefit between both administration modalities (i.e., before – at the same time versus after antibiotics) based on the analysis of the various endpoints.

As most trials administered corticosteroids before or at the same time as the antibiotic therapy, this administration modality is currently recommended. On the basis of experts' advice, the 2016 European guidelines recommend a maximum time interval of four hours. This time interval is extended to 12 hours in the 2016 British guidelines [59,70].

Updated pediatric results from the most recent meta-analysis confirmed the positive impact of dexamethasone on the prevention of neurological complications of pneumococcal and *H. influenzae* meningitis, without any impact on case fatality [67]. No real positive impact is, however, observed in case of meningococcal meningitis, except for severe invasive infections caused by a hypervirulent clonal strain belonging to the ST-11 group.

As a consequence, data gathered since 2008 does not justify the update of guidelines for dexamethasone use in infants and children presenting with bacterial meningitis (excluding newborns).

1.4.1.1. Recommendations.

1.4.1.1.1. Adults. Dexamethasone injection is recommended, just before or at the same time as the first injection of antibiotics in case of:

- a suspicion of bacterial meningitis without microbiological confirmation, but with an empirical antibiotic treatment decision taken. This scenario is observed when:
 - the indication for brain imaging delays the lumbar puncture (neurological contraindications to the lumbar puncture) (Question 1),
 - the lumbar puncture is contraindicated for non-neurological reasons (Question 1),
 - turbid or even purulent CSF is observed at lumbar puncture,
 - a negative direct examination of CSF is observed at lumbar puncture, but other CSF and blood biological findings confirm the bacterial meningitis diagnosis;
- initial microbiological diagnosis indicative of:
 - pneumococcal bacterial meningitis (Binax positive and/or Gram-positive cocci at CSF direct examination),
 - meningococcal bacterial meningitis (Gram-negative cocci at CSF direct examination). Several experts do not recommend dexamethasone in this scenario.

The initial dose of dexamethasone in adults is 10 mg every 6 hours, for 4 days.

This treatment is not recommended in immunocompromised patients and in patients presenting with neuroinvasive listeriosis [9,61].

When the corticosteroid therapy cannot be administered just before or at the same time as the first injection of antibiotics, it

should be administered as soon as possible up to 12 hours following antibiotic initiation.

Following definitive identification of the microorganism, dexamethasone should be continued for a total duration of four days in case of documented pneumococcal and *H. meningitis*. Whether or not to continue dexamethasone for four days in case of meningococcal meningitis is left to the physician's choice. There is no indication for continuing dexamethasone in case of meningitis caused by other microorganisms.

1.4.1.1.2. Children or infants. Dexamethasone injection is recommended, just before or at the same time as the first injection of antibiotics in case of:

- a suspicion of bacterial meningitis without microbiological confirmation, but with an empirical antibiotic therapy decision taken in infants aged between 3 and 12 months. This scenario is observed when:
 - the indication for brain imaging delays the lumbar puncture (neurological contraindications to the lumbar puncture) (question 1),
 - the lumbar puncture is contraindicated for non-neurological reasons (question 1),
 - turbid or even purulent CSF is observed at lumbar puncture,
 - a negative direct examination of CSF is observed at lumbar puncture, but other CSF and blood biological findings confirm the bacterial meningitis diagnosis;
- initial microbiological diagnosis indicative of:
 - pneumococcal bacterial meningitis (Binax positive and/or Gram-positive cocci at CSF direct examination),
 - *H. influenzae* bacterial meningitis (Gram-negative bacilli at CSF direct examination).

The initial dose of dexamethasone in children is 0.15 mg/kg every 6 hours, for 4 days. The benefit of a corticosteroid therapy initiated after the antibiotic therapy is not confirmed in children.

This treatment is not recommended in immunocompromised children and in those who previously received parenteral antibiotics.

Dexamethasone should be discontinued when bacterial meningitis is ruled out or when meningococcal or *Listeria* meningitis is confirmed.

1.4.2. Should other urgent measures be introduced and where should patients be managed?

1.4.2.1. Hospitalization ward. Pediatric and adult admission criteria to the ICU are:

- extensive purpura;
- Glasgow score ≤ 8 ;
- focal neurological signs;
- signs of brainstem involvement, usually indicative of intracranial hypertension: bradycardia, tachycardia, respiratory rate abnormalities;
- status epilepticus;
- hemodynamic instability.

Consultation with the ICU team is recommended for all patients, even in the absence of such criteria and irrespective of the patient's initial clinical status. In case of non-admission to the ICU, patients should be admitted to a ward where close monitoring of consciousness and hemodynamic parameters (every hour) can be implemented the first 24 hours minimum.

1.4.2.2. Treatment of seizures. Seizure treatment – and consequently the (secondary) prevention of recurrences – should rely on

conventional antiepileptic drugs (diphenylhydantoin or phenobarbital). The benefit of antiepileptic drugs administered for primary prevention has never been proven and such treatment cannot be recommended considering available data.

1.4.2.3. Treatment of intracranial hypertension (ICH). Maintaining the cerebral perfusion pressure is crucial to the management of bacterial meningitis at the acute phase, especially in case of severe presentations. The cerebral perfusion pressure depends on the difference between mean blood pressure and mean intracranial pressure.

Correction of low blood pressure initially relies on fluid replacement. Antihypotensive or inotropic agents are recommended in case of fluid replacement failure. No study has demonstrated the benefit of osmotic agents such as mannitol, glycerol, or hypertonic saline solution to reduce ICH. These agents are therefore not recommended. A single bolus could nevertheless be suggested in case of immediately life-threatening ICH.

Severe ICH may also be treated as follows: rising the patient's head at 20–30°, sedation, mechanical ventilation. Monitoring intracranial pressure may be discussed for the most severe presentations. However, considering the absence of controlled studies, systematic intracranial pressure measurement cannot be recommended.

1.4.2.4. Preventing fluid and electrolyte disturbances, fever, and hyperglycemia. Fluid restriction has long been suggested at the acute phase of meningitis because of hyponatremia attributed to inappropriate antidiuresis. A meta-analysis then demonstrated that fluid restriction was not associated with any benefit and was actually associated with a higher risk of neurological sequelae at three months [71]. Conventional sodium and water intake combined with daily monitoring of natremia and diuresis are recommended to detect and to treat truly inappropriate antidiuresis.

No study focused on assessing the impact of an antipyretic treatment. Temperature of patients presenting with meningitis and severe intracranial hypertension should be lowered. The same should be done when fever is not well tolerated, but physicians should not necessarily try to bring it back to normal. Moderate hypothermia (34°C–36°C) in adults presenting with meningitis and coma is not recommended because it may worsen the patient's prognosis, as demonstrated in a randomized study [72].

Elevated glycemia (> 1.5 g/L or 8.3 mmol/L) is observed in more than one in two adult patients presenting with bacterial meningitis [9]. Several scientific societies recommend using intravenous insulin therapy to lower the glycemia below 1.8 g/L following hemodynamic stabilization in adult patients presenting with sepsis [73]. It seems reasonable to comply with this recommendation in case of bacterial meningitis and sepsis in adults.

1.5. Question 4 – What is the subsequent management?

1.5.1. What is the antibiotic therapy and its duration after the initial phase?

The initial treatment should be reevaluated daily based on clinical outcome and as soon as the causative agent has been identified; MICs for amoxicillin, ceftriaxone, and cefotaxime should be kept in mind. The microbiology laboratory should immediately inform the medical team of the CSF culture positivity and MICs as soon as they have been determined.

1.5.1.1. Documented pneumococcal meningitis (Table 9). When the clinical outcome is favorable, the choice of the antibiotic therapy depends on the pneumococcal MICs for 3GCs and amoxicillin.

1.5.1.1.1. 3GC MICs ≤ 0.5 mg/L. When the amoxicillin MICs are ≤ 0.5 mg/L, the 3GC should ideally be replaced by amoxicillin 200 mg/kg divided into 4 to 6 infusions/day or as a continuous

administration. Otherwise, the 3GC may be continued but dosage should be adjusted to the 3GC MICs.

The 3GC should be continued if the amoxicillin MICs are > 0.5 mg/L. The 3GC dose may be reduced (cefotaxime to 200 mg/kg/day or ceftriaxone to 75 mg/kg/day).

1.5.1.1.2. 3GC MICs > 0.5 mg/L. It is here recommended to:

- always perform a control lumbar puncture with CSF culture, antibiotic concentration measurement in CSF and blood, and dosing adjustment based on concentration results. Several experts recommend always adding vancomycin for children and infants while waiting for the CSF culture results following control lumbar puncture;
- ask for the advice of an infectious disease specialist and a microbiologist when the culture is positive.

When the clinical outcome is unfavorable after 48–72 hours of treatment (no improvement of consciousness disorders and/or signs of sepsis), systematic brain imaging is recommended (ideally an MRI) to detect an empyema or intracranial complications that could require surgery. Control lumbar puncture and CSF culture are recommended in the absence of abnormalities explaining the unfavorable outcome at brain MRI. An additional CSF sample should be collected to measure the 3GC concentration. The antibiotic therapy should be optimized following advice from the multidisciplinary team (infectious disease specialist and microbiologist):

- checking whether the administered 3GC doses are optimal (recommended dose and administration modalities, concentration/MIC ratio);
- choosing the 3GC with the lowest MIC;
- discussing whether a second antibiotic should be added: rifampicin (10 mg/kg every 12 hours in adults, or 20 mg/kg every 12 hours in children) or vancomycin (loading dose of 30 mg/kg over one hour, and then daily dose of 40–60 mg/kg/day to be adjusted to obtain residual plasma concentrations between 15 and 20 mg/L) or combination of vancomycin and rifampicin (no resistance to rifampicin and vancomycin among pneumococcal strains isolated in France in 2014).

Analyzing the cause of microbiological failures documented with the non-sterilization of the CSF culture after 48 hours of treatment for pneumococcal meningitis is recommended. The analysis should for instance check the compliance with guidelines (time to treatment initiation, adequate doses and administration modalities for the prescribed 3GC), look for undrained infectious sites (empyema, ventriculitis, suppurative otitis media, sinusitis), and measure the 3GC concentration in CSF and put it into perspective with the isolated pneumococcal MIC.

Guidelines on antibiotic therapy duration for pneumococcal meningitis are mainly based on treatment habits and experts' advice because randomized studies are lacking. Treatment should be discontinued after 10 to 14 days: after 10 days in case of rapidly favorable outcome (within the first 48 hours) and in case of beta-lactam-susceptible pneumococcal meningitis (3GC MIC ≤ 0.5 mg/L); after 14 days when both of these criteria are missing.

1.5.1.1.2. Documented meningococcal meningitis (Table 9). When the clinical outcome is favorable, 3GC doses should not exceed 200 mg/kg/day for cefotaxime and 75 mg/kg/day for ceftriaxone. When the amoxicillin MIC is ≤ 0.125 mg/L, the 3GC may be replaced by amoxicillin 200 mg/kg divided into 4 to 6 infusions/day or as a continuous administration. However, the short treatment duration of meningococcal meningitis does not require antibiotic de-escalation in this specific case.

Table 9
Antibiotic therapy switch for community-acquired bacterial meningitis following microbiological documentation.

Bacteria, susceptibility	Antibiotic therapy ^a	Total duration	Alternatives
1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b			
1.1 Cephalosporin MIC \leq 0.5 mg/L ^c If amoxicillin MIC \leq 0.5 mg/L	Preferably, IV amoxicillin 200 mg/kg/day or continuation of 3GC, but reduction of the cefotaxime dosage to 200 mg/kg/day or of the ceftriaxone dosage to 75 mg/kg/day (because 3GC MIC \leq 0.5 mg/L)	10–14 days ^d	Combination of vancomycin and rifampicin
If amoxicillin MIC > 0.5 mg/L	IV cefotaxime: 200 mg/kg/day (because 3GC MIC \leq 0.5 mg/L) or IV ceftriaxone: 75 mg/kg/day (because 3GC MIC \leq 0.5 mg/L)	10–14 days ^d	Combination of vancomycin and rifampicin
1.2 Cephalosporin MIC > 0.5 mg/L ^c	IV cefotaxime: 300 mg/kg/day or IV ceftriaxone: 100 mg/kg/day A new lumbar puncture is required when the MIC is > 0.5 mg/L with another CSF culture and antibiotic concentration measurement ^e		Combination of vancomycin and rifampicin
2. <i>Neisseria meningitidis</i>			
Amoxicillin MIC \leq 0.125 mg/L	Amoxicillin or continuation of 3GC	5–7 days ^f	Ciprofloxacin
Amoxicillin MIC > 0.125 mg/L	IV cefotaxime 200 mg/kg/day or IV ceftriaxone 75 mg/kg/day		
3. <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin combined with gentamicin, 5 mg/kg/day as one IV infusion over 30 minutes for the first five days	14–21 days	Trimethoprim-sulfamethoxazole
4. <i>Streptococcus agalactiae</i>	IV amoxicillin 200 mg/kg/day	14–21 days	Combination of vancomycin AND rifampicin
5. <i>Escherichia coli</i>	Cefotaxime or ceftriaxone Advice of the infectious disease specialist in case of ESBL suspicion ^g	21 days	Advice of the infectious disease specialist
6. <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxime or ceftriaxone	7 days	Ciprofloxacin

History of anaphylactic shock due to penicillin: the “introduction of a 3GC with ICU monitoring” or the “combination of vancomycin/rifampicin” should be discussed depending on the benefit-risk ratio (risk of cross allergy versus use of a probably less effective two-drug combination therapy).

History of anaphylactic shock due to a 3GC: contraindications to 3GCs, unless expert advice.

Antibiotic therapy duration: lower end of the range in case of favorable outcome.

Cefotaxime: 4 to 6 infusions or continuous administration; maximum daily dose: cefotaxime = 12 g/day in children. Ceftriaxone: 1 or 2 infusions; maximum daily dose: ceftriaxone = 4 g/day in children. Meropenem: 40 mg/kg three times daily as infusions of 3–4 hours each; maximum daily dose: meropenem = 6 g/day in children.

Renal failure: cefotaxime: same dose during the first 24 hours; after 24 hours, 25% reduction for GFR of 30–60 mL/min, 50% reduction for GFR of 15–30 mL/min, 75% reduction for GFR lower than 15 mL/min. High antibiotic doses should not be adjusted in patients receiving continuous hemofiltration. For ceftriaxone, if the creatinine clearance is < 30 mL/min: same dose during the first 24 hours (as 2 injections/24 hrs); after 24 hours, 50% reduction of the dose which is administered once; no dosing adjustment if creatinine clearance \geq 30 mL/min.

^a If the dose is not indicated, please refer to Table 1.

^b Susceptibility to both 3GCs (cefotaxime and ceftriaxone) should be tested if one of them has MICs > 0.5 mg/L, as MICs may differ.

^c Cefotaxime or ceftriaxone depending on the 3GC received.

^d Rather 10 days in case of rapidly favorable outcome (within the first 48 hours) and pneumococci susceptible to the 3GC used (MIC \leq 0.5 mg/L); expert advice if MIC > 0.5 mg/L for both 3GCs.

^e Some experts recommend the systematic addition of vancomycin in children until results of the CSF culture following control lumbar puncture at 48 hours are available; if the CSF culture is positive, the 3GC-vancomycin or 3GC-rifampicin or vancomycin-rifampicin combination – depending on MICs – should be continued or the 3GC should be replaced by meropenem 40 mg/kg three times daily – to be discussed with the infectious disease specialist and the microbiologist.

^f Rather 5 days with a rapidly favorable outcome (within the first 48 hours).

^g ESBL: meropenem 40 mg/kg three times daily as a slow IV infusion and expert advice.

Treatment should be discontinued after 4 to 7 days (4 days in case of rapidly favorable outcome with apyrexia within 48 hours).

No additional treatment for pharyngeal decontamination is indicated when patients have received at least 24 hours of 3GC treatment (i.e., all patients if initial recommendations have been followed).

1.5.1.3. Documented *L. monocytogenes meningitis* (Table 9). The antibiotic therapy relies on the combination of amoxicillin 200 mg/kg divided into 4 to 6 infusions/day or as a continuous administration for a total duration of 21 days (reduced to 14 days in case of favorable outcome), and gentamicin 5 mg/kg/day as a single 30-minute infusion the first five days.

1.5.1.4. Other bacteria (Table 9). Antibiotic treatments for other bacteria are displayed in Table 9.

Administration modalities: amoxicillin: 4 to 6 infusions or continuous administration.

1.5.1.5. Management strategies in the absence of microbiological documentation (sterile CSF and blood cultures at 48–72 hours; negative direct examination). Several scenarios may be considered:

- in case of favorable clinical outcome within the first 48 hours of the antibiotic therapy and if the initial CSF has been collected while the patient had already received prior antibiotic therapy, the diagnosis may be a partially treated bacterial meningitis. When the bacterial meningitis diagnosis is still considered (absence of alternative diagnosis; suggestive initial symptoms), the initial antibiotic therapy is continued for 14 days;
- in case of unfavorable clinical outcome after 48–72 hours of treatment (no improvement of consciousness disorders and/or signs of sepsis), brain imaging should always be performed. In the absence of contraindication, a control lumbar puncture is recommended. If the second CSF analysis is still indicative of bacterial meningitis, one should rule out listeriosis or tuberculosis as 3GCs are not active against these bacteria and as they are difficult to identify;

- considering the diagnostic progress made over the past years, the absence of microbiological documentation should lead physicians to reconsider bacterial meningitis and to consider the main differential diagnoses: viral meningitis (enterovirus, herpes virus, HIV), drug-induced meningitis (NSAIDs, antibiotics, IV immunoglobulins, etc.), inflammatory meningitis (lupus, sarcoidosis, Behçet's disease, Kawasaki disease), cerebral venous sinus thrombosis, infectious site next to the meninges (epiduritis, spondylodiscitis, brain abscesses, empyema). *Spirochaeta meningitis* (Lyme disease, syphilis, leptospirosis) should be looked for by serological tests (\pm PCR) in case of a suspected source of contamination. Advice from a specialist (infectious disease specialist, neurologist, internal medicine specialist) is always welcome.

1.5.2. What are the benefits of and indications for cerebrospinal fluid control? (Table 10)

The main objective of CSF control testing is to check whether it is sterile.

In case of favorable clinical outcome, routine CSF control should only be performed in patients presenting with pneumococcal meningitis with MICs for the prescribed cephalosporin > 0.5 mg/L. CSF control may be performed after 48–72 hours of treatment for meningitis caused by unusual bacteria (other than *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus*, and *Listeria*).

In case of unfavorable clinical outcome after 48–72 hours of treatment (no improvement of consciousness disorders and/or signs of sepsis), systematic brain imaging is recommended to detect an empyema or intracranial complications. A control lumbar puncture is recommended in the absence of abnormalities explaining the unfavorable outcome at brain MRI. An additional CSF sample should be collected to measure the 3GC concentration.

Clinical worsening should lead physicians to perform a lumbar puncture after brain imaging and to discuss the potential need for additional CSF investigations, jointly with the microbiology laboratory.

1.5.3. When are imaging tests indicated? (Table 11)

Brain imaging during treatment helps diagnose peri- or intraparenchymatous complications and potential bone and dura mater abnormalities that may increase the risk of recurrence. This imaging test may also lead to changing the initial diagnosis if doubts remain.

Brain imaging should always be performed in the following cases:

- onset of new neurological signs: seizures, paralysis (hemiparesis, tetraparesis, paralysis of the cranial nerves except for isolated paralysis of the sixth cranial nerve), increased severity of cephalgia, change in vision;
- unexplained persistence of fever $> 38.5^\circ\text{C}$, consciousness disorders, and severe cephalgia after 48–72 hours of treatment;
- rapid increase of head circumference in newborns;
- meningitis caused by a bacterium other than *S. pneumoniae* or *N. meningitidis*;
- pneumococcal meningitis in children, especially after 2 years of age, in the absence of ENT bacterial infection or if the causative serotype was included in the vaccine administered to the child. Brain imaging here aims to look for a breach in the meninges.

Brain MRI with injection of contrast media and, if required, magnetic resonance angiography is the best examination to look for abnormalities of the brain parenchyma and/or of its vascularization, although no recent prospective study assessed its sensitivity and specificity in the diagnosis of each complication mentioned.

When the MRI cannot be easily performed or puts the patient at risk, a CT scan with injection of contrast media should be performed

as it helps diagnose most complications, although its sensitivity and specificity have never been officially measured.

Brain imaging during the early follow-up of bacterial meningitis helps look for acquired or congenital bone and dura mater lesions or chronic infections of the inner ear and mastoiditis to prevent recurrences. These lesions and infections should be clinically looked for in children and adults presenting with pneumococcal meningitis and in adults presenting with *Haemophilus* meningitis.

Factors associated with a bone and dura mater breach requiring an imaging test are severe head injury, especially if sustained in the previous months, recurrence of bacterial meningitis, history of neurosurgical procedure, pituitary gland surgery or some ENT procedures, rhinorrhea, or CSF otorrhea. Breach investigation should always be performed during the recovery phase in those cases.

Brain or spinal imaging is required to look for congenital dermal sinus in children presenting with bacterial meningitis caused by staphylococci, Enterobacteriaceae, or multiple bacteria.

The diagnostic strategy relies on the clinical evaluation (including ENT evaluation) and on the MRI or CT scan with bone window and axial and frontal millimetric views, especially of the cribriform plate and ethmoid roof depending on cases.

1.5.4. How is the infection portal of entry managed?

ENT portals of entry, reported in 25% of cases (adults and children), should always be looked for in case of community-acquired bacterial meningitis [69]. They include otological, nasal and sinus sites. Their treatment depends on the etiology and sometimes requires drainage of purulent fluids associated with closure of the breach, if required. All purulent fluids should be microbiologically analyzed.

The systematic clinical examination of bacterial meningitis should look for hearing loss, otalgia, and otorrhea and requires otoscopy to confirm purulent fluids or perforation. The nasal cavity should also be examined to look for nasal and sinus discharge. Otological causes should be distinguished from nasal and sinus causes.

1.5.4.1. Otological causes. Potential sources of infection are acute otitis media, mastoiditis (although more rarely), otitis media with cholesteatoma, osteomyelitis of the base of the skull. Post-traumatic or post-surgical CSF discharge may be observed in the middle or inner ear, with abscess behind the eardrum or discharge through the ear canal if perforated [74].

The management of otological causes requires the advice of an ENT specialist:

- in case of ENT infection site suspicion;
- for acute otitis media: paracentesis is recommended as soon as possible to drain purulent fluids and to perform the bacteriological analysis;
- for acute mastoiditis: the current treatment combines antibiotics and drainage of the middle ear with paracentesis; surgery (mastoidectomy) may be indicated in case of unfavorable outcome after 48 hours. In case of chronic otitis (cholesteatoma mainly), specialized assessment and surgery should be considered at the end of the meningitis treatment;
- CSF discharge may spontaneously stop. If not, the breach – diagnosed by endoscopy, CT scan, or MRI – should be closed.

1.5.4.2. Nasal and sinus causes. Bacterial sinusitis is most common. Post-traumatic or post-surgical rhinorrhea is also observed, although more rarely.

Sinusitis associated with bacterial meningitis is often frontal or ethmoid. It may be previously known or diagnosed during the course of bacterial meningitis. The CT scan confirms the presence of

Table 10

Indications for the control lumbar puncture.

Outcome	Microorganisms	Rationale	Time
Favorable	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Only if 3GC MIC > 0.5 mg/L	48–72 hours of treatment
Favorable	Bacteria other than <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus</i> , and <i>Listeria</i>	Systematic	48–72 hours of treatment
Unfavorable	Irrespective of the microorganism	Systematic	After brain imaging if contraindication to an immediate lumbar puncture

Note: systematic cytological and biochemical analyses and culture.

Antibiotic concentration measurement in CSF and blood should be concomitantly performed.

Table 11

Indications for brain imaging in patients presenting with bacterial meningitis.

	Situations	Notes
1. Before lumbar puncture In case of neurological contraindications to the lumbar puncture		One pair of blood culture, corticosteroids, and antibiotic therapy before brain imaging
2. After lumbar puncture Should be systematically performed during patient management Occasional indications	<i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis and otitis, sinusitis, or mastoiditis Bacterial meningitis caused by a bacterium other than <i>Streptococcus pneumoniae</i> or <i>Neisseria meningitidis</i> Unexplained persistence of fever > 38.5 °C, consciousness disorders, and severe cephalgia after 48–72 hours of treatment Onset of localization signs or consciousness disorders or seizures or unexplained fever	
3. Portal of entry investigation	No portal of entry observed for pneumococcal meningitis Brain or spinal imaging is required to look for dermal sinus in children presenting with bacterial meningitis caused by staphylococci, Enterobacteriaceae, or multiple bacteria	
4. Breach investigation	Bacterial meningitis in patients with a history of brain injury	

fluids and involvement of bone structures, mainly with sphenoidal localizations.

The MRI may be useful when cavernous sinus thrombosis is suspected. Ethmoiditis mainly presents as ocular signs (oculomotor palsy, sometimes mydriasis) and the CT scan is very helpful [75].

CSF rhinorrhea, usually unilateral, may be spontaneous or triggered by head movements or abdominal compression. The CSF analysis confirms the presence of glucose. Nasal endoscopy helps identify and localize the site of discharge. A potential breach should be looked for by MRI and/or CT scan with bone window and axial and frontal millimetric views, especially of the cribriform plate and ethmoid roof depending on cases.

Management of nasal and sinus causes:

- drainage of sinus sites should be performed in case of fluid persistence or when the patient's general status is worrying despite antibiotic therapy administration. Endonasal drainage should be preferred but the surgical procedure may be discussed depending on the sinus localization;
- when rhinorrhea does not spontaneously stop, the breach should be closed through the endonasal or external route depending on the localization or size of the breach [76,77].

When a breach is observed, antipneumococcal vaccination is recommended as suggested in the vaccination calendar for people at high risk of invasive pneumococcal infection (i.e., initial administration of the conjugate vaccine followed by the polysaccharide vaccine two months later) [78]. There is no indication for antibiotic prophylaxis or for continuing the curative antibiotic therapy before closing the breach. Breach closure should be performed as soon as possible. There is, however, no consensus on the optimal time to surgical procedure.

1.5.5. What is the follow-up for each type of patients?

Pediatric and adult meningitis are associated with high case fatality and a high rate of neurological sequelae, despite good quality of care at the acute phase. Neurological, hearing, cognitive, and psychological sequelae are common.

A neurological clinical examination should be performed before hospital discharge in children and adults.

An age-specific hearing test is recommended at the latest 15 days after treatment completion for pneumococcal or *Haemophilus* meningitis. Patients presenting with severe hearing loss should be rapidly referred to an ENT specialist to look for early cochlear ossification at MRI. Depending on the evaluation findings, cochlear implants may be rapidly required in children. When implants are required, antipneumococcal vaccination is recommended as soon as possible as per the suggested vaccination schedule in the vaccination calendar for people at high risk of pneumococcal invasive infections.

Diseases or abnormalities that may have contributed to bacterial meningitis should be looked for, such as splenectomy or asplenia, sickle cell anemia, beta-thalassemia.

In adults, diseases such as diabetes, chronic alcoholism, cancer, cirrhosis, hemopathy, and HIV infection should be looked for. Electrophoresis of plasma protein should also be performed in case of pneumococcal meningitis.

Severe infections in children should lead physicians to look for an immunodeficiency. They may start with a complete blood count to look for Jolly bodies, serum IgG, IgA, and IgM measurement, and vaccinal serologies. Evaluation of the complement level is essential in case of meningococcal meningitis and should be performed when the first episode is observed. Specialist's advice is recommended in children and young adults to discuss immunological investigations in case of a history of severe bacterial infection in children or among brothers and sisters, recurrent meningitis, vac-

cinal serotype meningitis in vaccinated children (conjugate vaccine against *S. pneumoniae*, *Haemophilus*, or *N. meningitidis*), or unusual bacterial infections including rare serogroup meningococcal infections (Y, W135, X, and Z).

1.5.5.1. One month after hospital discharge. A neurological examination is recommended, and hearing loss should be looked for.

When an antiepileptic treatment has been initiated at the acute phase and if no other episode has been observed, an electroencephalography should be performed, and the antiepileptic treatment may be discontinued based on the advice of the neurologist or neuropsychiatrist. Head circumference should be monitored in infants.

1.5.5.2. Up to one year following meningitis onset. Hearing tests should be performed every three months in children. These tests may be performed by the child's family (whispering) and by the family physician or pediatrician. Parents should also inform the child's teacher about any hearing disorder.

Adaptative capacities of adults should be assessed, and quality of life and depression scales should be used to distinguish hearing loss, cognitive sequelae, and depression.

1.5.5.3. More than one year following meningitis onset (children). Family physicians or pediatricians should also monitor the child's school adjustment.

Funding

French infectious diseases society (SPILF).

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

2. Version française

Organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française avec la participation du collège, de l'association et des sociétés savantes suivants :

- Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales (CMIT) ;
- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET) ;
- Société française de microbiologie (SFM) ;
- Société française de médecine d'urgence (SFMU) ;
- Société française de neurologie (SFN) ;
- Société française d'ORL (SFORL) ;
- Société française de pédiatrie (SFP) ;
- Société nationale française de médecine interne (SNFMI) ;
- Société de réanimation de langue française (SRLF) ;
- Société française de radiologie (SFR).

Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

Président : France Roblot
Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Poitiers

Bureau des consensus et des recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française

Pierre Tattevin (coordonnateur), Eric Bonnet, Jean-Pierre Bru, Bernard Castan, Robert Cohen, Sylvain Diamantis, Rémy Gauzit, Benoit Guery, Thanh Lecompte, Philippe Lesprit, Laurence Maulin,

Yves Péan, Lionel Piroth, Jean Paul Stahl, Christophe Strady, Emmanuelle Varon, Fanny Vuotto, Claire Wintemberger.

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 comité d'organisation

Thomas Debroucker	Centre hospitalier général, Saint-Denis	Neurologie
Bruno Hoen	CHU de Guadeloupe	Maladies infectieuses
Bruno Mourvillier	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses
Bruno Fantin	Hôpital Beaujon, Clichy	Médecine interne
Emmanuel Grimprel	Hôpital Trousseau, Paris	Pédiatrie
Emmanuelle Varon	Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris	Microbiologie
Michel Wolff	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses

Groupe d'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	Hôpital Beaujon, Clichy	Médecine interne
Albert Faye	Hôpital Robert-Debré, Paris	Pédiatrie
Olivier Gaillot	CHRU de Lille	Microbiologie
Emmanuel Grimprel	Hôpital 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	Épidémiologie
Corinne Levy	ACTIV, Saint-Maur-des-Fosses	Médecine générale
Mohamed Taha	Institut Pasteur, Paris	Microbiologie
Emmanuelle Varon	Hôpital européen George-Pompidou, Paris	Microbiologie
Michel Wolff	Hôpital Bichat–Claude-Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses

Experts bibliographiques

Alexandre Charmillon	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 Almoyna	Marseille	Neurologie
Florence Moulin	Necker, Paris	Pédiatrie
François Raffi	Nantes	Maladies infectieuses
Josette Raymond	Cochin, Paris	Microbiologie
Philippe Riegel	Strasbourg	Microbiologie
Pierre Tattevin	Rennes	Maladies infectieuses

La SPILF remercie les partenaires qui lui apportent leur soutien : Astellas, Basilea, Biofilm, Corveio, Eumedica, Elevie, Experf, Gilead, Gsk Vaccins, Janssen – Cilag, Msd, Msd Vaccins, Panpharma, Pfizer, Sanofi Aventis, Sanofi Pasteur Vaccins, Viivhealthcare.

Président du Jury de la conférence 2008

Pr François Raffi

Groupe d'experts et de relecteurs

Beatrix Barry, Fabrice Bruneel, Emmanuelle Cambau, Etienne Carbonnelle, Alexandre Charmillou, Pascal Chavanet, Yann-Erick Claessens, Thomas Debroucker, François Dubos, Xavier Duval, Bruno Fantin, Albert Faye, Pierre Fillatre, Olivier Gaillot, Joël Gaudelus, Emmanuel Grimprel, Bruno Hoen, Etienne Javouhey, Vincent Le Moing, Marc Lecuit, Agnès Lepoutre, Corinne Levy, Laurent Martinez Almoyna, Anne Maurin, Florence Moulin, François Raffi, Josette Raymond, Philippe Riegel, Mohamed Taha, Pierre Tattevin, Emmanuelle Varon, Michel Wolff.

2.1. Introduction

La dernière conférence de consensus sur la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires s'était tenue en 2008, dans un contexte de diminution de l'incidence des souches de *Streptococcus pneumoniae* de moindre sensibilité à la pénicilline, alors que le plan antibiotique avait été lancé en 2002 et que le premier vaccin conjugué antipneumococcique à 7 valences (Prévenar) avait été mis à disposition du corps médical en 2003. Parmi les recommandations du jury 2008 figuraient l'abandon du recours à la vancomycine dans le traitement des méningites suspectées ou microbiologiquement documentées à *S. pneumoniae* en contrepartie du recours à de très fortes doses de céphalosporine de 3^e génération et le large recours à la corticothérapie. Les pédiatres avaient cependant fait savoir leur désir à l'époque de maintenir l'usage probabiliste initial de la vancomycine du fait du remplacement sérotypique important survenu avec les souches de pneumocoque de sérotype 19A (porteur de résistance aux bêta-lactamines). Le fort impact de la vaccination pneumococcique conjuguée de seconde génération (vaccin 13-valent Prévenar 13) et notamment la forte diminution du sérotype 19A en portage et dans les infections invasives chez le nourrisson et le jeune enfant a fait reconsidérer cette position en 2014.

Les enquêtes de pratiques réalisées dans le cadre de la cohorte française des méningites bactériennes de l'adulte COMBAT en 2014–2015, ont montré une large adhésion du corps médical à ces recommandations, soulignant ainsi leur applicabilité. Le jury de 2008 recommandait aussi un suivi épidémiologique rapproché de la maladie et de la sensibilité aux antibiotiques des microorganismes responsables ainsi qu'une actualisation régulière de ces recommandations. C'est à ce travail que le comité d'organisation de

l'actualisation 2018 de la conférence de consensus 2008 s'est attelé, aidé de nombreux experts.

Compte tenu de la clarté des recommandations 2008 et du principe d'actualisation, nous avons souhaité partir des recommandations 2008 en apportant des réponses actualisées aux questions posées au jury de 2008. Ces nouvelles recommandations 2018 ont fait l'objet d'un travail de bibliographie important, d'une écriture par le comité d'organisation et d'une relecture attentive par un comité ad hoc indépendant. Nous espérons que ce travail soutenu de chacun a produit une actualisation claire et précise de ces recommandations.

2.2. Question 1 – Quelle est la prise en charge diagnostique initiale d'un patient suspect de méningite bactérienne?

2.2.1. Quelles sont les situations conduisant à évoquer un diagnostic de méningite ?

Reconnaître précocement les situations évocatrices du diagnostic de méningite est essentiel pour diminuer le délai entre les premiers symptômes et le traitement d'une méningite bactérienne, condition indispensable pour améliorer le pronostic [1–9].

Chez le nourrisson de 3 mois à 2 ans, la démarche diagnostique repose d'abord sur la recherche des signes cliniques témoignant d'une infection bactérienne grave : signes septiques, troubles du comportement, en contexte fébrile puis sur la discrimination des signes qui imposent la pratique d'une ponction lombaire (PL) : troubles du comportement, troubles hémodynamiques, anomalies neurologiques, purpura. Les indications de la PL doivent rester larges. La PL est impérative devant des signes classiques (vomissements, bombement de la fontanelle, raideur ou hypotonie de la nuque, photophobie, troubles de la conscience). Une convulsion en contexte fébrile impose la PL chez l'enfant de moins de 6 mois, et doit la faire discuter entre 6 et 11 mois.

Chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte :

- une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, une raideur de nuque et, soit des céphalées, soit des troubles de la conscience ;
- une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre et un purpura, ce d'autant que sont associées des céphalées ;
- une méningite doit être évoquée chez un patient présentant de la fièvre et des signes neurologiques de localisation ou des convulsions ;
- le diagnostic de méningite doit toujours être gardé à l'esprit chez un patient présentant des céphalées et de la fièvre sans trouble de la conscience ni raideur de la nuque ni troubles neurologiques. En l'absence d'autre diagnostic, une PL doit être discutée en particulier s'il existe un syndrome inflammatoire évocateur d'une infection bactérienne (CRP et/ou procalcitonine élevées) ;
- une attention particulière doit être portée à certains patients présentant un terrain à risque de survenue de méningite, tels que les patients présentant une consommation chronique excessive en alcool, sans domicile fixe, présentant une pathologie psychiatrique, chez lesquels le diagnostic de méningite peut être particulièrement difficile à poser sur la présentation clinique.

2.2.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne ?

Le diagnostic positif et étiologique d'une méningite bactérienne repose sur l'examen microbiologique du liquide cébrospinal (LCS). La mise en évidence de la bactérie en culture reste la méthode de référence. La suspicion clinique de méningite bactérienne impose la pratique d'une ponction lombaire le plus tôt possible de manière à :

- mettre en route une antibiothérapie probabiliste dès la PL effectuée ;
- documenter le diagnostic positif et bactériologique de la méningite et permettre l'adaptation de l'antibiothérapie ;
- écarter les diagnostics différentiels.

La PL doit être réalisée dans l'heure qui suit l'admission du patient aux urgences, sauf contre-indication générale ou indication impérative d'une imagerie préalable (cf. infra).

L'impossibilité de pratiquer une PL immédiate impose l'administration d'une antibiothérapie probabiliste et de dexaméthasone, qui doit être précédée par le prélèvement d'au moins une paire d'hémocultures (Fig. 1).

On distingue deux types de contre-indications à la PL qui figurent dans le [Tableau 1](#) :

- les contre-indications de nature neurologique qui imposent la réalisation d'un scanner avant la PL (cf. Section 2.2.3) ;
- les contre-indications de nature non neurologique qui nécessitent d'être levées avant de réaliser la PL [10–12].

En l'absence de contre-indication à la PL, le LCS doit être recueilli dans 4 tubes stériles pour analyse biochimique, microbiologique, cytologique et pour recherche bactérienne par biologie moléculaire. La quantité totale de LCS à prélever est de 2 à 5 mL chez l'adulte (40 à 100 gouttes), idéalement 2 mL (40 gouttes environ) chez l'enfant, et environ 0,5 mL (10 gouttes) pour la biologie moléculaire.

2.2.2.1. Examen cyto bactériologique du LCS. Le LCS normal est limpide (eau de roche) et dépourvu de cellules ($<5/\text{mm}^3$). La mise en culture du LCS est systématique et ce, dans les meilleurs délais.

L'examen cytologique comporte le comptage des leucocytes et des hématies présents dans le LCS.

Classiquement, un aspect trouble du LCS correspond à une réaction cellulaire d'au moins 200 leucocytes par mm^3 à prédominance de polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés. En cas de méningite bactérienne, même après l'administration d'antibiotiques, le taux des leucocytes est supérieur à 1000 éléments par mm^3 chez 87 % des patients, et supérieur à 100 éléments par mm^3 chez 99 % des patients [13]. Il est par ailleurs habituel de compter moins de 100 éléments par mm^3 dans les méningites d'étiologie virale. De façon générale, la seule analyse cytologique du LCS ne suffit pas à affirmer la nature virale ou bactérienne de la méningite, mais doit être confrontée aux autres paramètres cliniques, biologiques (LCS et sériques) et microbiologiques. En effet, les différentes situations cliniques compliquent cette approche, en particulier si la PL ou le traitement antibiotique sont précoces [14,15].

L'examen microbiologique après coloration de Gram est rapide et simple à effectuer. Sa sensibilité est améliorée en concentrant le LCS par cyto centrifugation. Sa sensibilité varie entre 60 et 97 % pour une spécificité proche de 100 % en l'absence de traitement antibiotique, entre 40 et 60 % en cas de traitement antibiotique préalable à la PL voire moins [16,17]. La coloration de Gram est effectuée systématiquement, quels que soient les résultats de la cytologie et de l'analyse biochimique. Il est recommandé :

- en cas de positivité de l'examen direct par la coloration de Gram, d'effectuer un antibiogramme avec détermination des CMI par E-Test directement à partir du prélèvement si le volume restant de LCS est suffisant et si la quantité de bactéries à l'examen direct laisse espérer un inoculum suffisant ;
- en cas de suspicion de *S. pneumoniae*, de réaliser des E-tests (détermination des CMI) au moins pour le céfotaxime ou la ceftriaxone.

En cas de CMI $>0,5$ mg/L pour la céphalosporine testée, la CMI de la seconde céphalosporine devra être déterminée dans un second temps.

Il est recommandé de pratiquer un test immunochromatographique sur le LCS à la recherche des antigènes solubles pneumococques (test immunochromatographique BINAX Now *S. pneumoniae*® test) lorsque le contexte clinique est fortement évocateur d'une méningite bactérienne, même si l'examen direct est négatif [18–21].

La mise en culture du LCS est systématique. Positive, la culture affirme le diagnostic, permet d'identifier la bactérie responsable et de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques. Cet examen peut être pris en défaut en raison :

- de la prise d'antibiotique avant la réalisation de la ponction lombaire ;
- du délai et des conditions d'acheminement du prélèvement au laboratoire qui peuvent être incompatibles avec la survie de bactéries particulièrement fragiles (notamment le méningocoque) ;
- d'un inoculum bactérien très faible.

Les milieux ensemencés sont sélectionnés pour permettre la croissance des bactéries les plus fréquemment isolées dans les méningites communautaires telles que soient leurs exigences.

2.2.2.1.1. Étude de la sensibilité aux antibiotiques. L'obtention d'une bactérie isolée en culture pure permet d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) en France [22]. La détermination précise des CMI est justifiée pour l'amoxicilline et l'une des deux C3G (céfotaxime ou ceftriaxone). Il est recommandé d'utiliser des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations d'antibiotiques (E-test®). Les CMI effectuées le premier jour à partir du LCS en cas d'examen direct positif devront être contrôlées avec un inoculum standardisé à partir de la culture. L'utilisation des E-test® peut être étendue aux autres espèces bactériennes isolées du LCS (principalement le méningocoque), en fonction des pratiques du laboratoire. Il est recommandé de mesurer la CMI de ceftriaxone en cas de sensibilité diminuée au céfotaxime, ou la CMI du céfotaxime en cas de sensibilité diminuée à la ceftriaxone, car les CMI de ces deux molécules sont parfois différentes.

2.2.2.1.2. Détection bactérienne par amplification génique directe. En cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif, il est recommandé de réaliser sans attendre le résultat de la culture, dans la mesure du possible :

- la détection par biologie moléculaire du méningocoque, du pneumocoque et de *Listéria* (en cas de facteur de risque du patient pour cette dernière) ;
- ou une PCR universelle. En cas d'examen direct positif et de culture négative à 24 h, la détection de pathogènes par biologie moléculaire est aussi recommandée.

Dans les cas de méningite avec faible suspicion d'étiologie bactérienne, la réalisation d'une PCR à la recherche d'un entérovirus (test Genexpert®) est recommandée chez le nourrisson et l'enfant. Compte tenu de la sensibilité (86–100 %) et de la spécificité (92–100 %) élevées de ce test, de la forte prévalence des entérovirus dans les méningites aiguës de l'enfant, et de la rapidité de l'obtention du résultat (2 heures), la positivité de la PCR entérovirus permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter un traitement antibiotique si celui-ci avait été initié [22].

La PCR pour le méningocoque, sur du sang prélevé sur EDTA et/ou une biopsie cutanée sur des lésions purpuriques en cas de suspicion de purpura fulminans, permet le diagnostic en cas de

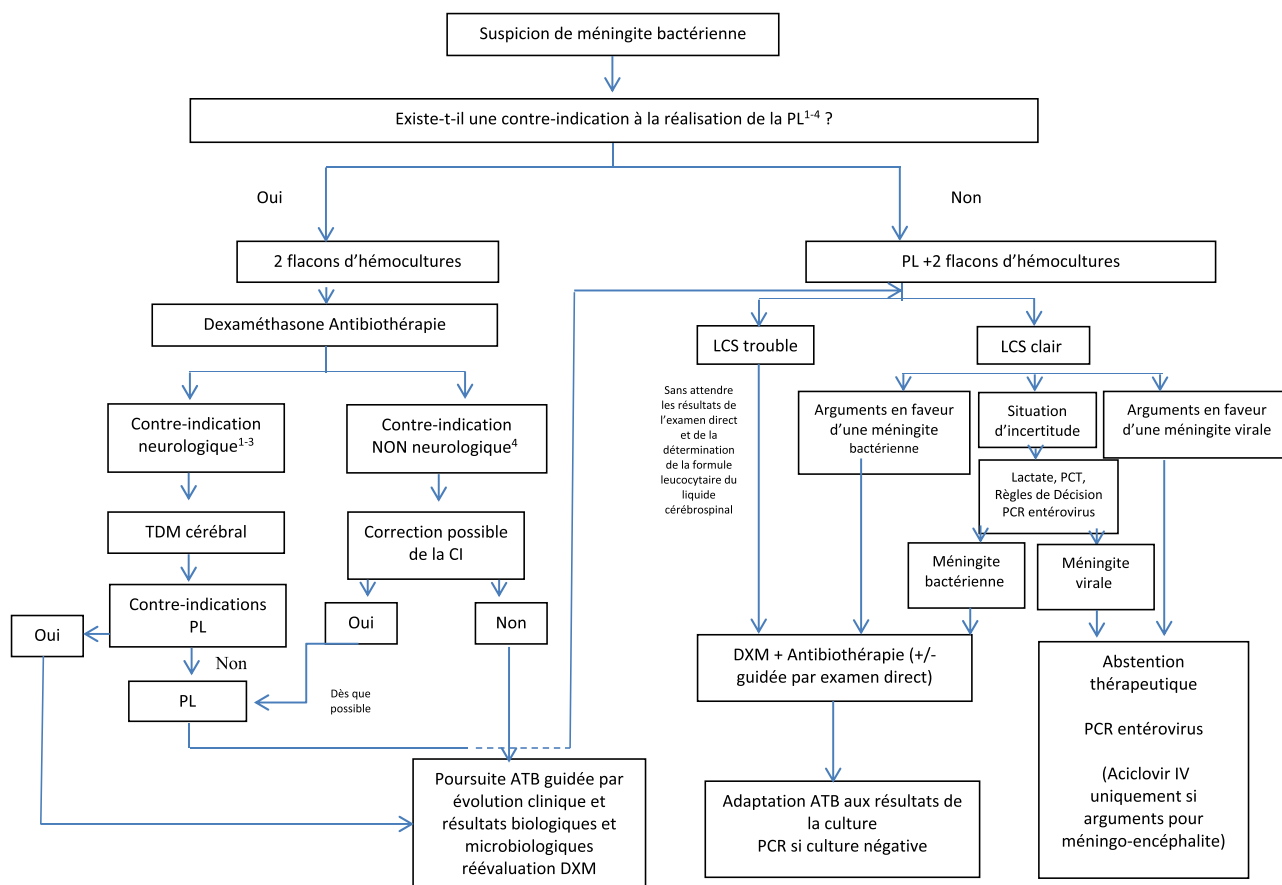


Fig. 1. Logigramme de prise en charge des suspicions de méningites bactériennes. 1. Présence de signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intracérébral. 2. Présence de symptômes et signes d'engagement cérébral. 3. Crises convulsives (épileptiques motrices généralisées) persistantes empêchant la réalisation de la PL. 4. Autres CI à la PL : anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant à dose efficace, Suspicion de trouble majeur de l'hémostase (saignement majeur), instabilité hémodynamique ou respiratoire non contrôlée. ATB : antibiothérapie.

Tableau 1
Contre-indications à une ponction lombaire immédiate.

<p>Contre-indications de nature non neurologique</p> <p><i>La PL est contre indiquée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'infection cutanée étendue au site de ponction En cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire non contrôlée (il convient généralement de retarder la PL jusqu'à stabilisation) en cas de troubles de l'hémostase connus (hémophilie, autre coagulopathie, nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³) En cas de prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit (héparine fractionnée ou non, antivitamine K oral ou anticoagulants oraux directs) En cas de saignements spontanés évoquant une CIVD <p><i>La prise d'antiagrégants plaquetaires ne contre indique pas la PL</i></p>	<p>Contre-indications de nature neurologique (= suspicion clinique de processus intra crânien à l'examen neurologique ou autres contre-indications neurologiques)</p> <ol style="list-style-type: none"> Présence d'un ou des signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intracérébral <ol style="list-style-type: none"> Signes de localisation <ul style="list-style-type: none"> déficit moteur (paralysie faciale centrale, paralysie oculomotrice, déficit du membre supérieur, et/ou du membre inférieur) déficit sensitif d'un hémicorps hémianopsie latérale homonyme (champ visuel au doigt ou clignement à la menace) syndrome cérébelleux aphasie Crises épileptiques focales ET récentes Présence de signes d'engagement cérébral <ul style="list-style-type: none"> Troubles de la vigilance ET un ou plus des éléments suivants : anomalies pupillaires (mydriase fixée uni- ou bilatérale) ; dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire) ; crises toniques postérieures ; aréactivité aux stimulations ; réactions de décortication ou de décérébration Crises convulsives (épileptiques motrices généralisées) persistantes empêchant la réalisation de la PL
<p>Conduite à tenir</p> <ul style="list-style-type: none"> Au moins une paire d'hémocultures, corticoïdes et antibiothérapie Correction des anomalies PL si correction effectuée 	<ul style="list-style-type: none"> TDM cérébral en urgence PL si résultats du TDM ne contre indiquent pas la PL

suspicion de méningococcémie. Il est toutefois inutile de demander la PCR sur le sang plus de 24 h après l'institution du traitement.

2.2.2.1.3. Autres examens à visée bactériologiques. Au moins une paire de flacons d'hémoculture sera systématiquement ensemencée. En présence de lésions cutanées de purpura, il est recommandé de pratiquer une biopsie cutanée, ce d'autant qu'un traitement antibiotique a déjà été initié ou que l'examen direct du LCS est négatif ou non pratiqué [23].

2.2.2.2. Examens biochimiques. La glycorachie s'interprète en fonction de la glycémie qui doit être prélevée au même moment. Sa valeur est normalement de 2/3 (66 %) de celle de la glycémie. Dans une méningite bactérienne, elle est en général < 40 % de la glycémie (sensibilité 80 %, spécificité 98 %) [24].

Une protéinorachie élevée est significativement associée aux méningites bactériennes. La valeur seuil de la protéinorachie associée à une méningite bactérienne varie selon les scores de 0,5 à 1,2 g/L.

Il est recommandé d'inclure le dosage du lactate dans le LCS en routine pour le diagnostic différentiel entre méningites bactériennes et méningites virales, en utilisant la valeur de 3,8 mmol/L comme celle au-dessus de laquelle s'inscrivent toutes les méningites bactériennes de l'adulte. Les résultats des lactates sont à interpréter avec l'ensemble des résultats cytologiques et biochimiques du LCS [25–28]. Le dosage de la procalcitonine (PCT) dans le sang peut aider au diagnostic de méningite bactérienne, en retenant 0,25 ng/mL comme valeur discriminante avec la nouvelle version du kit diagnostique de BRAHMS/ThermoFisher (Kryptor®) [28]. Le dosage des lactates et de la PCT n'a d'intérêt qu'en cas de négativité de l'examen direct et quand les autres paramètres du LCS ne permettent pas d'orienter vers une méningite d'origine bactérienne. Dans le sepsis du nourrisson, la PCT peut rester normale pendant les 6 premières heures, ce qui ne permet pas d'éliminer formellement une origine bactérienne à un stade si précoce.

2.2.2.3. Règles de décision. Plusieurs règles de décision clinique aidant à différencier méningites bactériennes et virales ont été proposées [18,29–37]. Parmi celles qui ont été validées par des travaux indépendants, il est recommandé d'utiliser l'une ou l'autre des trois suivantes :

- celle de Hoen combine le nombre de leucocytes sanguins, la glycémie, la protéinorachie et le nombre de PNN dans le LCS, chez l'adulte et l'enfant [33] ;
- le Bacterial Meningitis Score (BMS) basé sur la présence de convulsions, le nombre de PNN sanguins ($\geq 10\,000/\text{mm}^3$), la protéinorachie ($\geq 0,8\text{ g/L}$), le nombre de PNN du LCS ($\geq 1000/\text{mm}^3$) et l'examen direct positif par la coloration de Gram sur le LCS, chez l'enfant [38] ;
- le Meningitest®, un affinement de ce BMS, basé sur la présence de purpura, d'un aspect toxique de l'enfant (irritabilité, léthargie, temps de recoloration allongé), des convulsions, d'un examen direct positif à la coloration de Gram du LCS, d'une protéinorachie $\geq 0,5\text{ g/L}$, ou d'une PCT $\geq 0,5\text{ ng/mL}$, chez l'enfant [32].

2.2.3. Quels sont les patients qui devraient avoir un scanner avant la ponction lombaire ?

La réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomodensitométrie (TDM), avant la ponction lombaire (PL) en cas de suspicion de méningite est une pratique trop fréquente en France et dans d'autres pays [39,40]. En cas de suspicion de méningite bactérienne, seules les situations suivantes imposent la réalisation d'une imagerie cérébrale AVANT la réalisation de la ponction lombaire :

- présence de signes cliniques pouvant témoigner d'un processus expansif intracérébral :
 - signes de localisation (cf. liste Tableau 1),
 - crises épileptiques focales ET récentes (de moins de 4 jours) ;
- présence de signes d'engagement cérébral. Troubles de la vigilance ET un ou plus des éléments suivants :
 - anomalies pupillaires (mydriase fixée uni- ou bilatérale),
 - dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire),
 - crises toniques postérieures,
 - aréactivité aux stimulations,
 - réactions de décortication ou de décérébration ;
- crises convulsives (c'est-à-dire épileptiques motrices généralisées) persistantes empêchant la réalisation de la ponction lombaire. Les troubles de la conscience isolés ne constituent plus en eux-mêmes des contre-indications à la PL immédiate.

2.2.4. Question 2 – Quelle est l'antibiothérapie initiale d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

2.2.4.1. Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ? Il est admis que la mise en route de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes est une urgence absolue, le pronostic immédiat et à moyen terme dépendant de sa précocité [41]. Plusieurs études ont montré une relation statistiquement significative entre le délai d'administration des antibiotiques et le pronostic des méningites bactériennes de l'adulte [40–43]. L'antibiothérapie (et l'administration de dexaméthasone quand celle-ci est indiquée) doit être débutée 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. Tout délai supplémentaire de mise en route du traitement antibiotique s'accompagne d'une altération du pronostic.

2.2.5. Quels sont les patients qui doivent avoir une antibiothérapie avant la ponction lombaire ?

La ponction lombaire est l'élément clé du diagnostic. Dans tous les cas, les investigations complémentaires ne doivent pas retarder la mise en place du traitement antibiotique (et l'administration de dexaméthasone quand celle-ci est indiquée).

L'antibiothérapie doit être instaurée avant la PL (mais après la réalisation d'une hémoculture) dans les 3 situations suivantes :

- purpura fulminans ;
- prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes [44] ;
- contre-indication à la réalisation de la PL pour l'une des raisons suivantes (cf. question 1).

La PL sera réalisée dès que possible après correction des anomalies. Certains experts ne recommandent pas la réalisation d'une PL en cas de purpura fulminans, même après correction des anomalies.

2.2.6. Quelle antibiothérapie utiliser chez un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

Les méningites bactériennes communautaires sont associées à une forte morbi-mortalité. Une forte diminution de mortalité par méningite bactérienne est obtenue si le traitement antibiotique est d'emblée adapté à la bactérie en cause en termes de sensibilité in vitro et les séquelles sont d'autant moins fréquentes que la stérilisation du LCS est rapide [45–55]. Le choix de l'antibiothérapie de première intention dépend des données épidémiologiques (prévalence des espèces bactériennes et profils de sensibilité) et des performances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques.

2.2.6.1. Données épidémiologiques.

2.2.6.1.1. *Méningites de l'enfant (méningites néonatales exclues).* D'après les dernières données de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant du GPIP/ACTIV (Tableau 2), le streptocoque du groupe B représente la 1^{re} cause de méningite (57,2 %) chez le nourrisson de moins de 2 mois, alors qu'entre 2 et 12 mois, le pneumocoque prédomine (44 %) [56,57]. Au-delà de l'âge de 1 an, le méningocoque et le pneumocoque représentent respectivement la moitié et le tiers des cas de méningites. Le taux de mortalité des méningites bactériennes de l'enfant est resté stable aux alentours de 7 % avec des variations en fonction du pathogène et de l'âge, plus élevée (11 %) avant l'âge de 2 mois (Tableau 2).

2.2.6.1.2. *Méningites de l'adulte.* Toutes étiologies confondues, l'incidence des méningites bactériennes chez l'adulte était de 1,74 cas pour 100 000 habitants âgés de 15 ans ou plus en 2013–2014, représentant un peu plus de 900 cas par an (Tableau 3). L'incidence a diminué (–19 %, $p < 10^{-4}$) par rapport à celle observée en 2008–2009 (1,93 cas pour 100 000 habitants âgés de 15 ans ou plus), en lien avec la diminution des méningites à pneumocoque et à méningocoque, associée à une stabilité de l'incidence des autres méningites bactériennes [56]. Malgré une diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque par effet indirect de la vaccination des nourrissons par le VPC13, le pneumocoque reste la 1^{re} cause de méningite bactérienne chez l'adulte. Avant 30 ans, le méningocoque est la 1^{re} cause de méningite. Chez l'adulte âgé, *Listeria monocytogenes* est la 2^e cause de méningite bactérienne [58,59].

2.2.6.2. Données de sensibilité aux antibiotiques.

2.2.6.2.1. *S. pneumoniae.* Depuis 2006, la sensibilité aux antibiotiques de 3824 souches de pneumocoques responsables de méningites a été étudiée au CNR des Pneumocoques. Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de

méningites a significativement diminué dans tous les groupes d'âge. Leur prévalence est passée entre 2006 et 2016 respectivement de 34 % à 26 % pour la pénicilline, de 17 % à 6 % pour l'amoxicilline et de 4 % à 2 %, pour le céfotaxime. Le Tableau 4 ci-dessous présente la sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites en 2016.

2.2.6.2.2. *Neisseria meningitidis.* Les profils de sensibilité des souches de *N. meningitidis* isolées d'infections invasives à méningocoque ont été déterminés au Centre national de référence des méningocoques pour les antibiotiques d'intérêt thérapeutique ou prophylactique (pénicilline G, amoxicilline, céphalosporines injectables de troisième génération [C3G], rifampicine et ciprofloxacine). En 2015, toutes les souches étudiées au CNR ($n=322$) étaient sensibles aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), rifampicine et ciprofloxacine (Tableau 5). Cependant, comme en 2006, 30 % d'entre elles étaient de sensibilité réduite à la pénicilline G et à l'amoxicilline.

Ainsi, le traitement probabiliste par une C3G a toutes les chances d'être efficace aux doses méningées habituellement recommandées dans cette indication, mais l'utilisation de l'amoxicilline à dose méningée risque de ne pas l'être contre les souches de sensibilité réduite à la pénicilline G et à l'amoxicilline.

2.2.6.2.3. *Haemophilus influenzae.* En 2013, 18 % (84/470) de l'ensemble des souches étudiées au CNRH (vs 19 % en 2005) étaient résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) par production de pénicillinase et 18 % (85/470) (vs 19 % en 2005) avaient une PLP3 modifiée avec une CMI d'amoxicilline de 2 à 16 mg/L et une CMI de céfotaxime de 0,064 à 1 mg/L, ces pourcentages variant selon le type du prélèvement et le sérotype. La résistance à l'amoxicilline est le plus souvent modérée, les CMI s'étalant entre 1 et 16 mg/L (modale à 2 mg/L). L'acide clavulanique ne restaure pas la sensibilité à l'amoxicilline. L'activité des céphalosporines

Tableau 2

Distribution par groupe d'âge des méningites et par étiologie bactérienne, données cumulées de l'Observatoire GPIP/ACTIV, de 2010 à 2014.

Espèce bactérienne	<2 mois	2–11 mois	12–23 mois	24–59 mois	5–17 ans	Total $n=1356$	Taux de mortalité
	$n=173$ (12,8 %)	$n=498$ (36,7 %)	$n=147$ (10,8 %)	$n=201$ (14,8 %)	$n=337$ (24,9 %)		
<i>N. meningitidis</i>	14 (8,1)	158 (31,7)	77 (52,4)	100 (49,8)	163 (48,4)	512 (37,8)	2,7
Groupe B	12 (6,9)	120 (24,1)	57 (38,8)	77 (38,3)	110 (32,6)	376 (27,7)	2,4
Groupe C	2 (1,2)	22 (4,4)	12 (9,2)	9 (4,5)	33 (9,8)	78 (5,8)	1,3
Groupe Y	0	6 (1,2)	1 (0,7)	3 (1,5)	6 (1,8)	16 (1,2)	6,3
<i>S. pneumoniae</i>	16 (9,3)	219 (44,0)	48 (32,7)	74 (36,8)	126 (37,4)	483 (35,6)	9,3
<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁹⁹ (57,2)		55 (11)	1 (0,7)	0	2 (0,6)	157 (11,6)	9,6
<i>H. influenzae b</i>	0	19 (3,8)	14 (9,5)	8 (4)	9 (2,7)	50 (3,7)	4
<i>E. coli</i>	29 (16,8)	28 (5,6)	0	0	1 (0,3)	58 (4,3)	8,9
<i>Streptococcus pyogenes</i> 1 (0,6)		1 (0,2)	2 (1,4)	3 (1,5)	9 (2,7)	16 (1,2)	12,5
<i>L. monocytogenes</i>	0	2 (0,4)	0	2 (1)	1 (0,3)	5 (0,4)	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	1 (0,2)	1 (0,7)	5 (2,5)	5 (1,5)	12 (0,9)	16,7
Autres	14 (8,1)	15 (3)	4 (2,7)	9 (4,5)	21 (6,2)	63 (4,6)	6,3
Taux de mortalité	11,6	7,2	7,5	3	4,8	6,6	

Tableau 3

Taux d'incidence (TI)^a des méningites bactériennes pour 100 000 habitants ≥ 15 ans selon l'âge et le microorganisme, EPIBAC, InVS, France métropolitaine 2013–2014.

Groupe d'âge	15–24 ans		25–39 ans		40–64 ans		≥ 65 ans		Tous ≥ 15 ans	
	TI/10 ⁵	%	TI/10 ⁵	%	TI/10 ⁵	%	TI/10 ⁵	%	TI/10 ⁵	%
<i>S. pneumoniae</i>	0,22	14	0,47	43	1,18	69	1,52	59	0,96	55
<i>N. meningitidis</i>	1,23	79	0,40	36	0,26	15	0,22	9	0,42	24
<i>L. monocytogenes</i>	0,03	2	0,06	5	0,12	7	0,41	16	0,16	9
<i>H. influenzae</i>	0,03	2	0,08	7	0,06	3	0,22	9	0,10	6
<i>S. agalactiae</i>	0,02	1	0,06	5	0,05	3	0,07	3	0,05	3
<i>S. pyogenes</i>	0,01	1	0,03	3	0,04	2	0,11	4	0,05	3
Total	1,55	100	1,09	100	1,71	100	2,55	100	1,74	100

^a Incidence corrigée pour l'exhaustivité du recueil.

Tableau 4Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites en 2016.

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

^a Selon CA-SFM-EUCAST 2016.**Tableau 5**Sensibilité aux antibiotiques des souches de *N. meningitidis* isolées de méningites.

Antibiotique	Valeurs critiques ^a		Souches (n)	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Valeurs extrêmes	Pourcentage de souches de sensibilité diminuée I et R
	S	R					
Pénicilline G	≤ 0,06 mg/L	> 0,25 mg/L	322	0,064	0,250	0,012–0,5	30
Amoxicilline	≤ 0,125 mg/L	> 1 mg/L	322	0,125	0,380	0,012–1	30
C3G	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L	322	0,004	0,008	0,002–0,094	0
Ciprofloxacine	≤ 0,03 mg/L	> 0,06 mg/L	322	0,004	0,006	0,002–0,047	0
Rifampicine	≤ 0,25 mg/L	> 0,25 mg/L	322	0,023	0,094	0,002–0,5	0

^a Selon CA-SFM 2013.

de 1^{re} et de 2^e génération est diminuée, comme celle des carbapénèmes. Les céphalosporines de 3^e génération restent les plus actives, les CMI excédant rarement 0,125 mg/L. En 2013, 19 % (29/156) des souches invasives étudiées au CNRH étaient résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L), dont deux souches seulement avec une PLP3 modifiée, et aucune souche n'était résistante aux céphalosporines injectables de 3^e génération (CMI ≤ 0,125 mg/L) [60]. Seule une souche (0,6 %) était résistante aux fluoroquinolones, et toutes étaient sensibles à la rifampicine. Il est à noter cependant que depuis 2013, des souches d'*H. influenzae* de plus haut niveau de résistance ont été isolées en France de patients présentant des infections pulmonaires, et en 2016 d'un patient présentant une méningite. Ces souches sont résistantes aux céphalosporines orales (cefepodoxime et céfixime) mais aussi au céfotaxime (CMI de 0,25 à 1 mg/L), et sont de sensibilité intermédiaire au méropénème (CMI ≥ 0,5 mg/L), la plupart d'entre elles restant sensibles à la ceftriaxone.

2.2.6.2.4. Autres bactéries. Concernant la sensibilité aux antibiotiques des autres bactéries, il faut rappeler que *L. monocytogenes* est une espèce naturellement résistante aux céphalosporines. Il n'est pas rapporté de modification de la sensibilité de *L. monocytogenes* au cours des dernières années. Concernant les aminosides, l'analyse du pronostic des patients de la cohorte MONALISA présentant une bactériémie à *Listeria* et/ou une neurolistériose met en évidence une association entre un meilleur pronostic en termes de mortalité à 3 mois et la prescription d'aminosides [61]. Il est recommandé d'adjoindre systématiquement des aminosides à l'amoxicilline en cas de suspicion de méningite à *Listeria*, et a fortiori en cas de documentation microbiologique.

La sensibilité des souches d'*E. coli* isolées des méningites n'a pas de spécificité. Si la résistance aux aminopénicillines est élevée (48 à 60 % des souches), la résistance aux céphalosporines de troisième génération et la résistance à la gentamicine signalées pour l'ensemble des souches invasives atteignent près de 10 % en 2013 [62].

2.2.6.3. Conclusion. Depuis la dernière conférence de consensus des méningites de 2008, les changements les plus marquants concernent l'épidémiologie des méningites à pneumocoque avec

une diminution significative de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal, particulièrement chez l'enfant de moins de 2 ans, cible du vaccin PCV13. La diminution des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui en découle permet d'envisager des modifications des recommandations thérapeutiques. Concernant le méningocoque, l'espoir d'augmenter la couverture du vaccin méningococcique polysaccharidique C conjugué, et les données anglaises sur l'utilisation du vaccin méningococcique protéique (actif contre un pourcentage élevé de souches de *N. meningitidis* du groupe B mais serait également actif contre d'autres sérogroupes) feront peut-être encore évoluer les perspectives thérapeutiques.

2.2.7. Antibiothérapie de 1^{re} intention des méningites aiguës communautaires à l'exclusion du nouveau-né (Tableau 6)

Les recommandations d'antibiothérapie de 1^{re} intention dépendent de la positivité de l'examen direct ou des PCR. Il est à noter que l'administration d'antibiotique peut être précédée de l'administration de corticoïdes. Dans la situation des méningites à liquide trouble, il est recommandé de prescrire une antibiothérapie probabiliste, dès constatation par le médecin qui réalise la PL, du caractère trouble du liquide, SANS attendre le résultat de l'examen direct et de l'analyse biochimique du LCS. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste pour l'initiation de l'antibiothérapie correspondra aux recommandations de traitement des méningites à examen direct négatif. Le choix ultérieur des antibiotiques tiendra ensuite compte des résultats de l'examen direct dès la réception de ses résultats.

2.2.7.1. En cas d'examen direct ou de PCR positifs.

2.2.7.1.1. Suspicion de pneumocoque. Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée dans les suites immédiates de l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de la ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse ; une

Tableau 6

Traitement de 1^{re} intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCS (en cas de LCS trouble ; initier l'antibiothérapie sans attendre les résultats de l'examen direct).

	Antibiotique	Dosage ^a
1. Examen direct/PCR positifs		
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram+)	Céfotaximeou	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions
Suspicion de méningocoque (cocci Gram-)	Céfotaximeou	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions ^c
Suspicion de listériose (Bacille Gram+)	Amoxicilline+	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue
	gentamicine	5 mg/kg/jour IV chez l'adulte, en 1 perfusion unique journalière 5–8 mg/kg chez l'enfant
Suspicion de <i>H. influenzae</i> (Bacille Gram-)	Céfotaximeou	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions ^c
Suspicion d' <i>E. coli</i> ^d (Bacille Gram-)	Céfotaximeou	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	75 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions ^c
2. Examen direct/PCR négatifs		
Sans argument en faveur d'une listériose	Céfotaximeou	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions ^c
Avec arguments en faveur d'une listériose ^e	Céfotaximeou	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h ^b
	ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions ^c
	+ amoxicilline	200 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue
	+ gentamicine	5 mg/kg/jour IV chez l'adulte, en 1 perfusion unique journalière 5–8 mg/kg chez l'enfant

En cas d'insuffisance rénale : pour le céfotaxime : même dose durant les 24 premières ; après 24 heures, 25 % de réduction pour un DFG compris entre 30 et 60 mL/min, 50 % de réduction pour un DFG compris entre 15 et 30 mL/min, 75 % de réduction pour un DFG inférieur à 15 mL/min. Chez les malades en hémodialyse continue la « posologie méningite » n'est pas modifiée. Pour la ceftriaxone, si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min : même dose durant les 24 premières heures (en 2 injections/24 h) ; après 24 heures, réduction de 50 % de la dose qui est administrée en une fois ; pas de modification des doses si clairance \geq 30 mL/min.

^a Dose journalière maximale, chez l'enfant : céfotaxime = 12 g/jour, ceftriaxone = 4 g/jour.

^b La perfusion journalière continue et la dose de charge doivent être mises en route de façon concomitante.

^c Préférer 2 perfusions par jour en cas de débit de filtration glomérulaire 30 mL/min et 1 perfusion par jour si < 30 mL/min.

^d Lorsque l'on suspecte un coli BLSE, méropénème à la dose de 40 mg/kg \times 3/j IVL et avis d'expert requis.

^e Terrain prédisposant, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombocéphalique atteinte des nerfs crâniens et/ou syndrome cérébelleux.

étude de modélisation pharmacocinétique montre un avantage à l'administration du ceftriaxone en 2 injections par jour chez les individus à fonction rénale normale (taux de filtration glomérulaire > 30 mL/min) [63]. Bien que les arguments pharmacocinétiques soient en faveur du céfotaxime (fixation protéique élevée de la ceftriaxone), et que les arguments microbiologiques soient en faveur de la ceftriaxone (CMI généralement inférieure d'une dilution pour la ceftriaxone), il n'existe aucune étude clinique permettant de recommander préférentiellement l'une ou l'autre de ces molécules. Toutefois, compte tenu de la demi-vie très longue de la ceftriaxone et de ses concentrations digestives élevées, cette molécule pourrait être plus à risque de favoriser l'émergence des entérobactéries résistantes aux C3G par production de bêta-lactamases à spectre étendu [64].

Chez l'adulte, aucune dose maximale n'a été retenue : certaines études rapportent des doses de 24 g/j de céfotaxime chez l'adulte [65]. Chez l'enfant (< 15 ans) le céfotaxime peut être utilisé jusqu'à une dose maximale journalière de 12 g (4 g max pour la ceftriaxone). Les doses doivent être adaptées à la fonction rénale (cf. infra). En cas de recours à une dose journalière supérieure à 10 g par jour et d'âge supérieur à 70 ans ou de clairance < 30 mL/min, un dosage résiduel des concentrations plasmatiques après 48 heures de traitement peut être indiqué.

2.2.7.1.2. Suspicion de méningocoque. Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose

journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de la ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

2.2.7.1.3. Suspicion de listériose. Une bithérapie est recommandée associant l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j par voie intraveineuse répartie en 4 à 6 injections associée et la gentamicine à la dose de 5–6 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes.

2.2.7.1.4. Suspicion de *H. influenzae*. Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

2.2.7.1.5. Suspicion d'*E. coli*. Une monothérapie par céfotaxime à la dose de 200 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (50 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée de façon concomitante à l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse.

En cas de forte suspicion de méningite à *E. coli* producteur de β -lactamase à spectre étendu (colonisation à BLSE ou prélèvement positif sur un autre site), le céfotaxime ou la

Tableau 7

Répartition des microorganismes dans la cohorte des méningites de l'adulte COMBAT, en fonction des résultats de l'examen direct du liquide cébrospinal.

Microorganismes identifiés à la culture	Total (N = 403) n (%)	Examen direct positif (N = 294)				Examen direct négatif (N = 109) n (%)
		Cocci Gram positif (N = 204) n (%)	Cocci Gram négatif (N = 63) n (%)	Bacille Gram positif (N = 6) n (%)	Bacille Gram négatif (N = 21) n (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	211 (52,4)	179 (87,7)	0	0	0	32 (29,4)
<i>Streptococcus non pneumoniae</i>	23 (5,7)	13 (6,4)	0	0	0	10 (9,2)
<i>Neisseria meningitidis</i>	89 (22,1)	1 (0,5)	58 (92,1)	0	1 (4,8)	29 (26,6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	18 (4,5)	0	0	0	8 (38,1)	10 (9,2)
<i>Listeria monocytogenes</i>	20 (5,0)	0	1 (1,6)	6 (100,0)	0	13 (11,9)
<i>Escherichia coli</i>	4 (1,0)	0	0	0	4 (19,0)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (2,0)	3 (1,5)	0	0	0	5 (4,6)
Autres microorganismes	20 (5,0)	6 (2,9)	0	0	8 (38,1)	6 (5,5)
Microorganisme non identifié	10 (2,5)	2 (1 %)	4 (6,3 %)	0	0	4 (3,6 %)

ceftriaxone doivent être remplacés par le méropénème à la dose de 40 mg/kg × 3/j IVL (avis d'expert requis).

2.2.7.2. En cas d'examen direct et de PCR négatifs. La répartition des microorganismes est différente dans cette situation comme cela est présenté dans le **Tableau 7** à partir des résultats de la cohorte des méningites bactériennes de l'adulte, COMBAT. Du fait d'une moindre sensibilité de l'examen direct en cas de méningite à *Listeria*, la part respective de ce microorganisme est plus importante en cas de méningite à examen direct négatif (**Tableau 7**).

Arguments en faveur d'une listériose : âge > 70 ans, terrain avec comorbidités, immunodépression, apparition progressive de la symptomatologie, atteinte rhombocéphalitique (atteinte des nerfs crâniens et/ou syndrome cérébelleux).

Deux situations sont distinguées :

- absence d'argument en faveur d'une listériose : une monothérapie par céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j est recommandée. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée dans les suites immédiates de l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h. L'utilisation de ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse ;
- présence d'arguments en faveur d'une listériose : une trithérapie par céphalosporine, amoxicilline, et aminoside est recommandée. Le céfotaxime est utilisé à la dose de 300 mg/kg/j. L'administration se fait par voie intraveineuse soit en perfusion continue, soit de façon discontinue avec un minimum de 4 injections (75 mg/kg/6 h). En cas de perfusion continue, la dose journalière est instaurée dans les suites immédiates de l'administration d'une dose de charge de 50 mg/kg. L'utilisation de la ceftriaxone est possible à la dose de 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions par voie intraveineuse. L'amoxicilline est utilisée à la dose de 200 mg/kg/j par voie intraveineuse répartie en 4 à 6 injections. La gentamicine est utilisée à la dose de 5 mg/kg/j par voie intraveineuse en dose unique journalière sur 30 minutes chez l'adulte et à la dose de 5–8 mg/kg chez l'enfant.

2.2.7.2.1. Allergie aux bêta-lactamines. Une allergie grave aux bêta-lactamines est définie par un antécédent d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique dont l'antécédent d'œdème de Quincke. En dehors de ces situations exceptionnelles, l'utilisation du céfotaxime ou de la ceftriaxone est recommandée. Il est à noter que l'aztréonam diffuse peu dans le LCS. Le méropénème pourrait être utilisé du fait du faible risque d'allergie croisée [66]. Il n'existe

cependant pas de données permettant d'établir de recommandations dans cette situation exceptionnelle. Un avis auprès d'un infectiologue doit être demandé et les 24 premières heures du traitement peuvent être réalisées en unité de surveillance continue (même si par ailleurs l'état du malade ne le justifie pas en soi) (**Tableau 8**).

2.2.7.2.2. Fonction rénale et antibiothérapie des méningites bactériennes. La double nécessité d'administrer des doses élevées d'antibiotiques au cours des méningites bactériennes tout en les adaptant à la fonction rénale rend difficile la rédaction de recommandations d'autant que les données de la littérature sont pauvres [63]. Pour le céfotaxime d'élimination principalement rénale (dont 60 % sous forme inchangée et 20 % sous forme de métabolite actif), il convient d'adapter la posologie à la fonction rénale. Compte tenu des incertitudes initiales sur la sensibilité de la bactérie en cause, il est proposé de garder « la posologie méningite » durant les 24 premières heures et de la réduire ensuite de 25 à 75 % selon le degré d'atteinte de la fonction rénale (25 %, de réduction pour un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 60 mL/min, 50 % de réduction pour un DFG compris entre 15 et 30 mL/min, 75 % de réduction pour un DFG inférieur à 15 mL/min). Chez les malades en hémofiltration continue la « posologie méningite » n'est pas modifiée. Pour la ceftriaxone qui est éliminée en proportions similaires par voie hépatobiliaire et par voie rénale, il faut aussi adapter la dose. On peut également proposer une pleine dose durant les 24 premières heures (en 2 injections/24 h) et si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min, une réduction de 50 % de la dose qui est administrée en une fois. Dans toutes ces situations, il est souhaitable de mesurer les concentrations plasmatiques (éviter le surdosage) et dans le LCS afin de vérifier pour ce dernier que les concentrations des antibiotiques obtenues sont supérieures à 10 fois la CMI.

2.3. Question 3 – Quelle est la prise en charge initiale thérapeutique d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne (en dehors de l'antibiothérapie) ?

2.3.1. Quelles sont la place et les modalités de la corticothérapie ?

La dexaméthasone est le seul adjuvant au traitement des méningites bactériennes correctement évalué dans des études cliniques. Son intérêt repose sur la réduction de l'inflammation des espaces sous arachnoïdiens et de l'œdème vasogénique induits par la méningite et dont les effets sont potentiellement délétères.

La méta-analyse *Cochrane* la plus récente qui date de 2015 a inclus 25 essais randomisés (1517 adultes et 2511 enfants) totalisant 4121 méningites bactériennes [67]. Dans cette méta-analyse, tout microorganisme confondu, les corticoïdes n'étaient

Tableau 8

Traitement de 1^{re} intention des méningites bactériennes aiguës en fonction de l'examen direct du LCS chez les patients allergiques graves aux bêta-lactamines (en cas de LCS trouble ; initier l'antibiothérapie sans attendre les résultats de l'examen direct).

	Antibiotique	Dosage	
1. Examen direct/PCR positifs	Suspicion de pneumocoque (cocci Gram+)	Vancomycine ET	Vancomycine : dose de charge de 30 mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60 mg/kg/j à adapter pour obtenir une concentration résiduelle plasmatique entre 15 et 20 mg/L
		Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10 mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600 mg/j ; adulte : 300 mg, 2 fois par jour
	Suspicion de méningocoque (cocci Gram-)	OU Méropénème Ciprofloxacine OU	Adulte : 2 g × 3 Ciprofloxacine : 800–1200 mg
		rifampicine	Rifampicine : enfant : 10 mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600 mg/j ; adulte : 300 mg 2 fois par jour
Suspicion de listériose (Bacille Gram+)	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	10–20 mg/kg (du composant triméthoprim) en 4 doses/j	
Suspicion de <i>H. influenzae</i> (Bacille Gram-)	Ciprofloxacine	Ciprofloxacine : 800–1200 mg	
2. Examen direct/PCR négatifs	Sans arguments en faveur d'une listériose ^a	Vancomycine ET	Vancomycine : dose de charge de 30 mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60 mg/kg/j à adapter pour obtenir une concentration résiduelle plasmatique entre 15 et 20 mg/L
		Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10 mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600 mg/j ; adulte : 300 mg 2 fois par jour
	Avec arguments en faveur d'une listériose	Vancomycine ET	Vancomycine : dose de charge de 30 mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60 mg/kg/j à adapter pour obtenir une concentration résiduelle plasmatique entre 15 et 20 mg/L
		Rifampicine	Rifampicine : enfant : 10 mg/kg, 2 fois par jour jusqu'à 600 mg/j ; adulte : 300 mg 2 fois par jour
		ET Triméthoprim-sulfaméthoxazole	10–20 mg/kg (du composant triméthoprim) en 4 doses/j

LCS : liquide cébrospinal.

^a Chez l'enfant, les pédiatres recommandent sur avis d'expert l'association ciprofloxacine vancomycine.

pas associés à une réduction de la létalité, mais à l'amélioration de la morbidité en termes de réduction des séquelles neurologiques et de réduction de la perte auditive. Dans les analyses en sous-groupes, prenant en compte le type de microorganisme ou le niveau socio-économique des pays, les corticoïdes étaient associés à une réduction de la mortalité pour les seules méningites microbiologiquement prouvées à pneumocoque, et ce, uniquement dans les pays industrialisés.

Dans l'étude européenne randomisée en double insu contre placebo chez 301 patients adultes atteints de méningite bactérienne incluse dans cette méta-analyse, les patients ont été suivis en moyenne pendant 13 ans [68]. Le bénéfice de la corticothérapie en termes de réduction de la mortalité observée lors du suivi initial, se maintenait jusqu'à 20 ans après l'épisode initial.

Dans l'analyse de la cohorte prospective hollandaise observationnelle ayant inclus 1412 épisodes de méningites bactériennes en 8 ans tous microorganismes confondus, la DXM était associée de façon indépendante à un meilleur pronostic (en termes de décès, ou de survie avec séquelles) chez les patients ayant une méningite à pneumocoque ainsi que chez ceux ayant une méningite à autres microorganismes [69].

À l'inverse, dans l'étude prospective française MONALISA la prescription de dexaméthasone est un facteur de risque indépendant de mortalité accrue, contre indiquant son usage en cas de listériose suspectée ou confirmée [61].

Le délai de mise en route des corticoïdes a pu être analysé dans 22 essais de la méta-analyse *Cochrane* 2015 [67]. Il n'existait pas de différence notable en termes de bénéfice de la DXM entre ces 2 modalités d'administration (avant – en même temps versus après les antibiotiques), sur l'analyse des différents critères de jugement.

La majorité des essais ayant administré les corticoïdes avant ou en même temps que les antibiotiques, c'est cette modalité

d'administration qui est actuellement recommandée. Les recommandations européennes 2016 préconisent sur avis d'experts un délai maximal de 4 h. Ce délai est étendu à 12 h dans les recommandations britanniques de 2016 [59,70].

Chez l'enfant, les données actualisées de la méta-analyse la plus récente confirment l'effet bénéfique de la DXM dans la prévention des complications neurologiques des méningites à pneumocoque et à *H. influenzae* sans impact sur la mortalité [67]. Aucun effet bénéfique n'est clairement retrouvé en cas de méningite à méningocoque, sauf peut-être en cas d'infection invasive grave liée à une souche clonale hyper-virulente du groupe ST-11.

Par conséquent, les données accumulées depuis 2008 ne justifient pas de modifier les recommandations telles qu'elles ont été rédigées concernant l'utilisation de la DXM au cours des méningites bactériennes du nourrisson et de l'enfant (nouveau-né exclu).

2.3.1.1. Recommandations.

2.3.1.1.1. Chez l'adulte. L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de :

- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique. Il s'agit des cas où :
 - l'indication d'une imagerie cérébrale retarde la réalisation de la PL (contre-indications de nature neurologique à la PL) (cf. question 1),
 - la ponction lombaire est contre indiquée pour des raisons de nature non neurologique (cf. question 1),
 - le LCS est trouble et a fortiori purulent lors de la ponction lombaire,

- l'examen direct du LCS lors de la ponction lombaire est négatif mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCS et du sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne ;
- diagnostic microbiologique initial évocateur de méningite bactérienne à :
 - pneumocoque (Binax positif et/ou cocci gram positif à l'examen direct du LCS),
 - méningocoque (cocci gram négatif à l'examen direct du LCS). Certains experts ne recommandent pas de dexaméthasone dans cette situation.

La dose initiale de dexaméthasone chez l'adulte est de 10 mg, répétée toutes les 6 h, pendant 4 jours.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et en cas de listériose cérébro-méningée [9,61].

En cas d'impossibilité d'administration de la corticothérapie immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique, celle-ci doit être administrée dès que possible jusqu'à 12 h après le début de l'antibiothérapie.

Lors de l'identification définitive du microorganisme, la dexaméthasone doit être poursuivie dans les méningites documentées à pneumocoque et à *Haemophilus* pour une durée totale de 4 jours. Pour les méningites à méningocoque, la poursuite de la dexaméthasone pendant 4 jours est laissée au libre choix du clinicien. Il n'y a pas d'indication à poursuivre la DXM dans les méningites à autres microorganismes.

2.3.1.1.2. *Chez l'enfant ou le nourrisson.* L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de :

- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique chez le nourrisson de 3 à 12 mois. Il s'agit des cas où :
 - l'indication d'une imagerie cérébrale retarde la réalisation de la PL (contre-indications de nature neurologique à la PL) (cf. question 1),
 - la ponction lombaire est contre indiquée pour des raisons de nature non neurologique (cf. question 1),
 - le LCS est trouble et a fortiori purulent lors de la ponction lombaire,
 - l'examen direct du LCS lors de la ponction lombaire est négatif mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCS et du sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne ;
- diagnostic microbiologique initial évocateur de méningite bactérienne à :
 - pneumocoque (Binax positif et/ou cocci gram positif à l'examen direct du LCS),
 - *H. influenzae* (bacille gram négatif à l'examen direct du LCS).

La dose initiale de dexaméthasone chez l'enfant est de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 h pendant 4 jours. Le bénéfice de la corticothérapie initiée après les antibiotiques n'est pas établi chez l'enfant.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les enfants immunodéprimés et ceux qui ont reçu préalablement un antibiotique par voie parentérale.

Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque ou une listeria sont mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone doit être arrêtée.

2.3.2. *Quelles sont les autres mesures d'urgence à instaurer et le lieu de la prise en charge ?*

2.3.2.1. *Lieu de prise en charge.* Les critères d'admission en réanimation tant pour les enfants que pour les adultes sont :

- un purpura extensif ;
- un score de Glasgow ≤ 8 ;
- des signes neurologiques focaux ;
- des signes de souffrance du tronc cérébral révélateurs habituellement d'une hypertension intracrânienne : bradycardie, tachycardie, irrégularité du rythme respiratoire ;
- un état de mal convulsif ;
- une instabilité hémodynamique.

Même en l'absence de ces critères, il est recommandé pour tous les patients, quel que soit leur état clinique initial, de réaliser une concertation avec une équipe de réanimation. Si la décision est prise de ne pas hospitaliser le patient en réanimation, l'admission devra se faire dans une unité dotée des moyens humains qui permettent une surveillance de la conscience et de l'hémodynamique rapprochée (toutes les h) pendant au moins les 24 premières heures.

2.3.2.2. *Traitement des convulsions.* Le traitement d'une crise convulsive – et dès lors la prévention (secondaire) des récurrences – est justifié et fait appel aux antiépileptiques conventionnels (diphénylhydantoïne ou phénobarbital). Le bénéfice des anti-convulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et ce traitement ne peut être recommandé dans l'état actuel des connaissances.

2.3.2.3. *Traitement de l'hypertension intracrânienne (HIC).* Le maintien de la pression de perfusion cérébrale est un point crucial de la prise en charge des méningites bactériennes à la phase aiguë et notamment des formes graves. Cette pression de perfusion cérébrale dépend de la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne moyenne.

La correction d'une pression artérielle basse repose initialement sur le remplissage vasculaire. En cas d'échec, des drogues vasopressives ou inotropes sont recommandées. Il n'existe pas d'étude montrant l'intérêt d'agents osmotiques comme le mannitol, le glycérol ou le sérum salé hypertonique pour réduire l'HIC. L'usage de ces agents n'est pas recommandé. Néanmoins, un bolus unique pourrait être proposé en situation d'HIC immédiatement menaçante.

D'autres moyens sont classiquement préconisés pour lutter contre l'HIC sévère : surélévation de la tête à 20–30°, sédation, ventilation mécanique. Chez les patients les plus sévères, le monitoring de la pression intracrânienne peut être discuté. Cependant, en l'absence d'étude contrôlée, le recours systématique à la mesure de la pression intracrânienne ne peut être recommandé.

2.3.2.4. *Lutte contre les désordres hydro-électrolytiques, la fièvre et l'hyperglycémie.* Une restriction hydrique a été longtemps proposée à la phase aiguë des méningites en raison d'une hyponatrémie attribuée à une anti-diurèse inappropriée. En fait, une méta-analyse a démontré l'absence de bénéfice de la restriction hydrique et au contraire un risque accru de séquelles neurologiques à 3 mois [71]. Il est recommandé des apports hydrosodés conventionnels et une surveillance quotidienne de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une authentique anti-diurèse inappropriée.

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée au bénéfice du traitement antipyrétique. Il est recommandé d'abaisser la température dans les méningites avec hypertension intracrânienne sévère et lorsque la fièvre est mal tolérée sans chercher à tout prix à normaliser la température. Le recours à l'hypothermie modérée

(34°C–36°C) au cours des méningites comateuses de l'adulte n'est pas recommandé car susceptible d'aggraver le pronostic comme l'a démontré une étude randomisée [72].

L'élévation de la glycémie (> 1,5 g/L ou 8,3 mmol/L) s'observe dans plus d'un cas sur deux au cours des méningites bactériennes de l'adulte [9]. Certaines sociétés savantes recommandent l'emploi d'une insulinothérapie intraveineuse afin d'abaisser la glycémie au-dessous de 1,8 g/L après stabilisation de l'hémodynamique d'un sepsis de l'adulte [73]. Il paraît raisonnable d'appliquer cette recommandation au cours de la prise en charge d'une méningite bactérienne avec sepsis chez l'adulte.

2.4. Question 4 – Quelles sont les modalités de la prise en charge ultérieure ?

2.4.1. Quelles sont les modalités et la durée de l'antibiothérapie après la phase initiale ?

La thérapeutique initiale doit être réévaluée quotidiennement en fonction de l'évolution clinique et dès l'identification du pathogène en cause, en ayant connaissance des CMI d'amoxicilline, de la ceftriaxone et du céfotaxime. Le laboratoire de microbiologie informe immédiatement l'équipe médicale en charge du patient en cas de positivité des cultures du LCS et lorsque les valeurs de CMI ont été déterminées.

2.4.1.1. En cas de méningite documentée à pneumocoque (Tableau 9). Si l'évolution clinique est favorable, le choix de l'antibiothérapie dépend des CMI du pneumocoque aux C3G et à l'amoxicilline.

2.4.1.1.1. CMI C3G ≤ 0,5 mg/L. Si CMI de l'amoxicilline ≤ 0,5 mg/L, la C3G est, de préférence, remplacée par de l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue. Alternativement, la C3G peut être poursuivie en adaptant la dose à la CMI de la C3G.

Si CMI de l'amoxicilline ≥ 0,5 mg/L, la C3G est poursuivie. La dose de C3G peut être diminuée (céfotaxime à 200 mg/kg/jour, ou de ceftriaxone à 75 mg/kg/jour).

2.4.1.1.2. CMI C3G > 0,5 mg/L. Dans cette situation, il est recommandé :

- de pratiquer systématiquement une ponction lombaire de contrôle avec mise en culture, dosage de l'antibiotique dans le LCS et le sang et adaptation des doses en fonction des résultats des concentrations. Chez les enfants et les nourrissons, certains experts recommandent d'adjoindre systématiquement la vancomycine dans l'attente des résultats de la culture de la ponction lombaire de contrôle ;
- si la culture est positive, l'avis d'un infectiologue et du microbiologiste sera nécessaire (cf. paragraphe ci-dessous).

Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48–72 h de traitement (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), il est recommandé de réaliser systématiquement une imagerie cérébrale (au mieux une IRM) à la recherche d'un empyème ou de complications intracérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical. En l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée avec mise en culture. Un tube supplémentaire de LCS est prélevé afin de pouvoir mesurer la concentration de la C3G utilisée. Le traitement antibiotique est optimisé après avis spécialisé multidisciplinaire (infectiologue, microbiologiste) :

- vérification que les doses de C3G administrées ont été optimales (respect de la dose et des modalités d'administration, rapport concentration/CMI) ;
- choix de la C3G dont la CMI est la plus basse ;

- discussion de l'ajout d'un second antibiotique : rifampicine (10 mg/kg toutes les 12 h chez l'adulte, ou 20 mg/kg toutes les 12 h chez l'enfant) ou vancomycine (dose de charge de 30 mg/kg en 1 heure puis dose quotidienne de 40 à 60 mg/kg/j à adapter pour obtenir une concentration résiduelle plasmatique entre 15 et 20 mg/L) ou association vancomycine–rifampicine (pas de résistance à la rifampicine et à la vancomycine parmi les souches de pneumocoque isolées en France en 2014).

Il est recommandé d'analyser précisément les causes des échecs microbiologiques documentés par la non stérilisation de la culture du LCS au-delà de 48 h de traitement antibiotique d'une méningite à pneumocoque. Cette analyse comportera notamment la vérification du respect des recommandations (délai de mise en route du traitement, adéquation des doses et des modalités d'administration de la C3G prescrite), la recherche d'un foyer infectieux non drainé (empyème, ventriculite, otite moyenne collectée, sinusite) et le dosage de la C3G dans le LCS, avec confrontation à la CMI du pneumocoque isolé.

Les recommandations concernant la durée du traitement antibiotique des méningites à pneumocoque sont basées essentiellement sur des habitudes thérapeutiques et des avis d'experts, en l'absence d'étude randomisée. Le traitement sera interrompu au bout de 10 à 14 jours : plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible aux bêta-lactamines (CMI de la C3G utilisée ≤ 0,5 mg/L) ; plutôt 14 jours en l'absence de ces deux éléments.

2.4.1.2. En cas de méningite documentée à méningocoque (Tableau 9).

Si l'évolution clinique est favorable, les doses de C3G ne doivent pas dépasser 200 mg/kg/jour pour le céfotaxime et 75 mg/kg/jour pour la ceftriaxone. Si la CMI de l'amoxicilline est < 0,1 mg/L, la C3G peut être remplacée par de l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue, mais la durée brève de traitement des méningites à méningocoque autorise à ne pas procéder à la désescalade thérapeutique dans ce cas particulier.

Le traitement sera interrompu au bout de 4 à 7 jours (plutôt 4 jours en cas d'évolution rapidement favorable avec apyrexie obtenue à 48 heures).

Aucun traitement supplémentaire de décontamination pharyngée n'est indiqué lorsque les patients ont reçu au moins 24 h de C3G (soit la totalité des patients si les recommandations initiales ont été suivies).

2.4.1.3. En cas de méningite documentée à *L. monocytogenes* (Tableau 9). L'antibiothérapie repose sur l'association d'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg en 4 à 6 perfusions/jour ou en administration continue, pour une durée totale de 21 jours (durée réduite à 14 jours en cas d'évolution favorable), associée pendant les 5 premiers jours à de la gentamicine à la dose de 5 mg/kg/jour en une seule perfusion sur 30 minutes.

2.4.1.4. Autres bactéries (Tableau 9). Les traitements antibiotiques pour les autres bactéries sont présentés dans le Tableau 9.

2.4.1.5. Conduite à tenir lorsque aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue (stérilité des cultures du LCS et des hémocultures à 48–72 heures ; négativité des tests directs). Plusieurs situations sont à envisager :

- si l'évolution clinique a été favorable au cours des 48 premières heures d'antibiothérapie et que le LCS initial avait été prélevé alors que le patient avait reçu une antibiothérapie préalable, il peut s'agir d'une méningite bactérienne décapitée. Si le diagnostic de méningite bactérienne

Tableau 9
 Traitement antibiotique des méningites bactériennes communautaires de relais après documentation microbiologique.

Bactérie, sensibilité	Traitement antibiotique ^a	Durée totale	Alternatives
1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b CMI céphalosporine $\leq 0,5$ mg/L ^c Si CMI amoxicilline $\leq 0,5$ 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 $\leq 0,5$ mg/L)	10–14 jours ^d	Association vancomycine et rifampicine
Si CMI amoxicilline $> 0,5$ mg/L	Céfotaxime IV : 200 mg/kg/jour (car CMI C3G $\leq 0,5$ mg/L) ou ceftriaxone IV : 75 mg/kg/jour (car CMI C3G $\leq 0,5$ mg/L)	10–14 jours ^d	Association vancomycine et rifampicine
CMI céphalosporine $> 0,5$ mg/L ^c	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 ^e		Association vancomycine et rifampicine
2. <i>Neisseria meningitidis</i> CMI amoxicilline $\leq 0,125$ mg/L CMI amoxicilline $> 0,125$ mg/L	Amoxicilline ou maintien C3G Céfotaxime, 200 mg/kg/jour IV, ou ceftriaxone, 75 mg/kg/jour IV	5–7 jours ^f	Ciprofloxacine
3. <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilline en association à la gentamicine, 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV sur 30 minutes pendant les 5 premiers jours	14–21 jours	Cotrimoxazole
4. <i>Streptococcus agalactiae</i>	Amoxicilline 200 mg/kg/jour IV	14–21 jours	Association vancomycine et rifampicine
5. <i>Escherichia coli</i>	Céfotaxime ou ceftriaxone, Avis infectiologue en cas de suspicion de BLSE ^g	21 jours	Avis infectiologue
6. <i>Haemophilus influenzae</i>	céfotaxime ou ceftriaxone	7 jours	Ciprofloxacine

ATCD anaphylaxie ou œdème de Quincke à une pénicilline : discuter « introduction C3G sous surveillance USI/réanimation » ou « association vancomycine/rifampicine » en fonction de la balance bénéfice risque (risque d'allergie croisée vs. utilisation d'une bithérapie probablement moins efficace).

ATCD anaphylaxie ou œdème de Quincke à une C3G : C3G contre indiqués, sauf avis d'expert.

Durée d'antibiothérapie : valeur basse de la fourchette en cas d'évolution favorable.

Régimes d'administration : amoxicilline : en 4 à 6 perfusions ou en administration continue. Céfotaxime : en 4 à 6 perfusions ou en administration continue ; dose journalière maximale céfotaxime = 12 g/jour chez l'enfant. Ceftriaxone : en 1 ou 2 perfusions ; dose journalière maximale ceftriaxone = 4 g/jour chez l'enfant. Méropénème : 2 g toutes les 8 heures en perfusions de 3–4 h chacune ; dose journalière maximale méropénème 6 g/j chez l'adulte.

En cas d'insuffisance rénale : pour le céfotaxime : même dose durant les 24 premières ; après 24 heures, 25 %, de réduction pour un DFG compris entre 30 et 60 mL/min, 50 % de réduction pour un DFG compris entre 15 et 30 mL/min, 75 % de réduction pour un DFG inférieur à 15 mL/min. Chez les malades en hémodiafiltration continue la « posologie méningite » n'est pas modifiée. Pour la ceftriaxone, si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min : même dose durant les 24 premières heures (en 2 injections/24 h) ; après 24 heures, réduction de 50 % de la dose qui est administrée en une fois ; pas de modification des doses si clairance ≥ 30 mL/min.

^a Si dose non indiquée, se référer au [Tableau 1](#).

^b Importance de tester la sensibilité aux deux C3G (céfotaxime et ceftriaxone) si l'une des 2 a une CMI $> 0,5$ mg/L, les CMI pouvant être différentes.

^c Cefotaxime ou ceftriaxone selon la C3G reçue.

^d Plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible à la céphalosporine de 3^e génération utilisée (CMI $\leq 0,5$ mg/L) ; avis d'expert si CMI $> 0,5$ mg/L pour les deux C3G.

^e Certains experts recommandent chez l'enfant l'adjonction systématique de vancomycine jusqu'au retour de la culture de la ponction lombaire de contrôle de 48H ; en cas de culture de la PL de contrôle positive, poursuite association C3G-vancomycine ou C3G-rifampicine ou vancomycine-rifampicine selon CMI ou remplacement C3G par méropénème 120 mg/kg/j, à discuter avec infectiologue et microbiologiste.

^f Plutôt 5 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures).

^g BLSE : méropénème à la dose de 40 mg/kg \times 3/j IVL et avis d'expert requis.

reste envisagé (absence d'autre diagnostic ; présentation initiale évocatrice), l'antibiothérapie initiale est maintenue à l'identique, pour une durée de 14 jours ;

- si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48–72 heures de traitement (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), il est recommandé de réaliser systématiquement une imagerie cérébrale. En l'absence de contre-indication, une ponction lombaire de contrôle est recommandée. Si l'analyse du second LCS reste évocatrice de méningite bactérienne, il faut notamment s'assurer qu'il n'existe pas d'argument en faveur d'une listériose ou d'une tuberculose compte tenu de l'absence d'activité des C3G sur ces bactéries et des difficultés de mise en évidence de ces bactéries ;
- compte tenu des progrès réalisés au cours des dernières années dans le domaine du diagnostic, l'absence de documentation microbiologique doit faire reconsidérer le diagnostic de méningite bactérienne et envisager les principaux diagnostics différentiels : méningite virale (entérovirus, herpès virus, VIH), méningite médicamenteuse (AINS, antibiotiques, immunoglobu-

lines IV...), méningite inflammatoire (lupus, sarcoïdose, maladie de Behçet, maladie de Kawasaki), thrombophlébite cérébrale, foyer infectieux para-méningé (épidurite, spondylodiscite, abcès cérébraux, empyème). Les méningites à spirochètes (maladie de Lyme, syphilis, leptospirose) seront recherchées par sérologie (\pm PCR) en cas de contage suspecté. Un avis spécialisé est souhaitable (infectiologue, neurologue, interniste).

2.4.2. Quels sont les intérêts et les indications du contrôle du LCS ? ([Tableau 10](#))

Le principal objectif d'un contrôle du LCS est de s'assurer de sa stérilisation.

Si l'évolution clinique est favorable, le contrôle du LCS ne sera effectué systématiquement qu'en cas de méningite à pneumocoque avec une CMI de la céphalosporine utilisée $> 0,5$ mg/L. Un contrôle de LCS peut être effectué à 48–72 h de traitement pour les méningites à bactéries inhabituelles (autres que pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus* et *Listeria*).

Tableau 10

Indications à une ponction lombaire de contrôle.

	Microorganismes	Conditions	Temps
Évolution favorable	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Seulement Si CMI C3G > 0,5 mg/L	48–72 h de traitement
	Autres bactéries que pneumocoque, méningocoque, <i>Haemophilus</i> et <i>Listeria</i>	Systématique	48–72 h de traitement
Évolution clinique non favorable	Quel que soit le microorganisme		Après imagerie cérébrale si contre-indication à la PL immédiate

Note : systématiquement étude cytologique, biochimique et mise en culture.

Prévoir dosage antibiotique dans liquide cérébrospinal et dans le sang de façon concomitante.

Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48–72 h de traitement (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), il est recommandé de réaliser systématiquement une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intracérébrales. En l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée. Un tube supplémentaire de LCS est prélevé afin de mesurer la concentration de la C3G utilisée.

En cas d'aggravation clinique, une ponction lombaire après imagerie cérébrale doit être l'occasion de discuter d'éventuelles investigations supplémentaires sur le LCS, en concertation avec le laboratoire de microbiologie.

2.4.3. Quelles sont les indications d'une imagerie ? (Tableau 11)

L'imagerie cérébrale en cours de traitement contribue au diagnostic des complications péri- ou intra-parenchymateuses et d'éventuelles anomalies ostéo-durales pouvant augmenter le risque de récurrences. Cette imagerie peut également contribuer à modifier le diagnostic initial si celui-ci n'a pu être établi avec certitude.

L'imagerie cérébrale doit être systématique en cas de :

- survenue de signes neurologiques nouveaux : crises convulsives, paralysie (hémiparésie, tétraparésie, paralysie des nerfs crâniens en dehors d'un VI isolé), accentuation des céphalées, modification de la vision ;
- persistance inexpliquée au-delà de 48–72 h après le début du traitement d'une fièvre supérieure à 38,5 °C, de trouble de la conscience, de céphalées importantes ;
- augmentation rapide du périmètre crânien chez le nourrisson ;
- méningite à bactérie autre que pneumocoque ou méningocoque ;
- méningite à pneumocoque chez l'enfant en particulier après 2 ans, en l'absence de toute infection bactérienne ORL ou si le

sérotype incriminé était inclus dans le vaccin reçu par l'enfant. Dans ce contexte, son objectif est de rechercher une brèche méningée.

L'IRM cérébrale avec injection de produit de contraste et si nécessaire une angiographie par résonance magnétique est l'examen le plus performant dans la recherche d'une anomalie du parenchyme cérébral et/ou de sa vascularisation encore qu'aucun travail prospectif récent n'ait étudié sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic de chacune des complications citées.

Si l'IRM n'est pas possible de façon simple et sans risque pour le patient, un scanner avec injection de produit de contraste permet le diagnostic de la majorité des complications sans que sa sensibilité et sa spécificité n'aient été analysées formellement.

L'imagerie cérébrale durant le suivi immédiat d'une méningite bactérienne permet de rechercher une lésion acquise ou congénitale ostéo-durale ou une infection chronique de l'oreille interne et de la mastoïde, dans le but d'éviter une récurrence. Ces situations doivent être recherchées cliniquement devant toute méningite à pneumocoque (chez l'enfant et l'adulte) ou *Haemophilus* (chez l'adulte).

Les facteurs associés à la présence d'une brèche ostéo-durale qui nécessitent une imagerie sont : traumatisme crânien important en particulier dans les mois précédents, récurrence de méningite bactérienne, antécédent d'intervention neurochirurgicale, intervention sur l'hypophyse ou certaines interventions ORL, rhinorrhée ou otorrhée de LCS. La recherche d'une brèche doit être systématique dès la phase de convalescence dans de tels cas.

De plus, une imagerie cérébrale ou médullaire à la recherche d'un sinus dermique est nécessaire chez l'enfant atteint d'une méningite bactérienne à staphylocoque ou entérobactérie ou polymicrobienne.

Tableau 11

Indications à l'imagerie cérébrale au cours des méningites bactériennes.

Situations	Remarques
1. Avant réalisation de la ponction lombaire (PL) En cas de contre-indications neurologiques à la PL	Une paire d'hémocultures, corticothérapie et antibiothérapie avant imagerie
2. Après réalisation de la PL Systématique au cours de la prise en charge Indications occasionnelles	Méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i> et otite, sinusite ou mastoïdite Méningite à bactérie autre que pneumocoque ou méningocoque Persistance inexpliquée au-delà de 48–72 h après le début du traitement : d'une fièvre supérieure à 38,5 °C, de trouble de la conscience, de céphalées importantes Apparition de trouble de localisation ou trouble de la conscience ou Crises convulsives, ou reprise fébrile inexpliquée
3. Recherche d'une porte d'entrée	Absence de porte d'entrée retrouvée pour les méningites à pneumocoque Imagerie cérébrale ou médullaire à la recherche d'un sinus dermique est nécessaire chez l'enfant atteint d'une méningite bactérienne à staphylocoque ou entérobactérie ou polymicrobienne
4. Recherche d'une brèche	Méningites bactériennes chez un individu aux antécédents de traumatisme crânien

La stratégie diagnostique combine une évaluation clinique y compris ORL à l'utilisation de l'IRM ou du scanner en fenêtre osseuse et coupes millimétriques axiales et frontales en particulier de la lame criblée et du toit de l'ethmoïde selon les cas.

2.4.4. Quelle est la prise en charge de la porte d'entrée ?

Les portes d'entrée ORL, observées dans 25 % des cas chez l'adulte comme chez l'enfant, doivent être recherchées systématiquement lors des méningites bactériennes communautaires [69]. Elles comprennent les foyers otologiques et rhinosinusiens. Leur prise en charge est fonction de l'étiologie et nécessite parfois un drainage d'une collection purulente associée si besoin à la fermeture d'une brèche. Tout prélèvement purulent doit faire l'objet d'une analyse microbiologique.

Devant une méningite bactérienne, l'examen clinique systématique recherche une hypoacousie, une otalgie, une otorrhée et impose une otoscopie qui peut confirmer une collection purulente voire une perforation. On vérifie également les fosses nasales, à la recherche d'un écoulement rhinosinuisien. On distingue les causes otologiques et rhinosinusiennes.

2.4.4.1. Causes otologiques. Les foyers possibles sont l'otite moyenne aiguë, la mastoïdite (actuellement plus rare), l'otite moyenne sur cholestéatome, l'ostéomyélite de la base du crâne. On peut trouver un écoulement de LCS à partir de l'oreille moyenne ou interne, post-traumatique ou post-chirurgicale, avec collection rétro-tympanique ou écoulement par le conduit auditif externe en cas de perforation [74].

La prise en charge des causes otologiques nécessite un avis ORL :

- en cas de suspicion de foyer ORL ;
- dans l'otite moyenne aiguë, la paracentèse est recommandée dans les meilleurs délais car elle favorise le drainage de la collection purulente et permet l'analyse bactériologique ;
- dans les mastoïdites aiguës, l'attitude actuelle associe aux antibiotiques, le drainage de l'oreille moyenne par la paracentèse ; la chirurgie (mastoïdectomie) peut être indiquée si l'évolution n'est pas favorable après 48 heures. S'il existe un foyer d'otite chronique (cholestéatome notamment), un bilan spécialisé et un geste chirurgical doivent être envisagés au décours de la méningite ;
- en cas l'écoulement de LCS ; celui-ci peut se tarir spontanément. S'il persiste, il faut intervenir pour fermer la brèche repérée par endoscopie, TDM ou IRM.

2.4.4.2. Causes rhinosinusiennes. Elles sont dominées par les sinusites bactériennes. Plus rarement, il s'agit d'une rhinorrhée post-traumatique ou post-chirurgicale.

Les sinusites associées le plus souvent aux méningites bactériennes sont frontales ou ethmoïdales. Elles peuvent être connues ou découvertes lors de la méningite bactérienne. La TDM permet de confirmer la collection et précise l'état des structures osseuses notamment lors d'une localisation sphénoïdale.

L'IRM a son intérêt lorsque l'on soupçonne une thrombose du sinus caverneux. Pour les éthmoïdites, les signes oculaires prédominent (paralysie oculomotrice, mydriase parfois) et la TDM a un intérêt majeur [75].

La rhinorrhée cérébrospinale, habituellement unilatérale, peut être spontanée ou déclenchée par les mouvements de la tête ou compression abdominale. L'analyse du liquide confirme la présence de glucose. L'endoscopie nasale identifie la fuite et aide à la localisation. Une brèche sera recherchée par IRM et/ou scanner en fenêtre osseuse et coupes millimétriques axiales et frontales en particulier de la lame criblée et du toit de l'ethmoïde selon les cas (avis neuroradiologique indispensable).

Prise en charge des causes rhinosinusiennes :

- le drainage des foyers sinusiens est à réaliser lorsque la collection persiste ou lorsque l'état général reste inquiétant malgré le traitement antibiotique. Le drainage par voie endo-nasale est à privilégier, mais la voie d'abord peut se discuter en fonction de la localisation sinusienne ;
- lorsqu'il n'y a pas de tarissement spontané de la rhinorrhée, la fermeture de la brèche est nécessaire par voie endo-nasale ou externe selon la localisation ou la taille de la brèche [76,77].

En cas de brèche, la vaccination antipneumococcique est recommandée selon le schéma proposé dans le calendrier vaccinal pour les personnes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, à savoir l'injection initiale d'un vaccin conjugué, suivie d'un vaccin polysaccharidique 2 mois plus tard [78]. Il n'y a pas d'argument ni pour une antibiothérapie prophylactique ni pour le maintien d'une antibiothérapie curative avant la fermeture de la brèche. Il est recommandé que la fermeture de la brèche intervienne le plus rapidement possible. Le délai optimal pour l'intervention n'est pas consensuel.

2.4.5. Quel suivi pour quels patients ?

Les méningites bactériennes de l'enfant et de l'adulte restent associées à un taux élevé de mortalité et de séquelles neurologiques, malgré la qualité des soins à la phase aiguë. Les séquelles neurologiques, auditives, cognitives et psychologiques sont fréquentes.

Avant la sortie de l'hôpital, chez les enfants et les adultes, il faut réaliser un examen clinique neurologique.

Il est recommandé de réaliser un test auditif adapté à l'âge, au plus tard 15 jours après la fin du traitement de toute méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus*. En cas d'hypoacousie profonde, il faut adresser rapidement le patient en consultation ORL, dans la crainte, en particulier d'une ossification cochléaire débutante qui pourra être évaluée à l'IRM. Chez l'enfant la mise en place rapide d'implant cochléaire peut être indiquée en fonction de cette évaluation. Si l'indication d'implant est portée, la vaccination antipneumococcique est recommandée au plus vite selon le schéma proposé dans le calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.

Il est nécessaire de rechercher une pathologie ou une anomalie ayant pu favoriser la survenue de la méningite bactérienne comme : splénectomie ou asplénie, drépanocytose, bêthalthalassémie.

Chez l'adulte, il est recommandé de rechercher des pathologies telles que diabète, éthyliisme chronique, cancer, cirrhose, hémopathie, infection à VIH, et en cas de méningite à pneumocoque, la réalisation systématique d'une électrophorèse des protéines plasmatiques.

Chez l'enfant, la gravité de l'infection justifie la réalisation systématique d'un bilan à la recherche d'un déficit immunitaire. En première intention, ce bilan peut comporter un hémogramme avec recherche de corps de Jolly, un dosage d'IgG, IgA et IgM sériques, les sérologies vaccinales. Le dosage du complément est indispensable en cas de méningite à méningocoque dès le premier épisode. Un avis spécialisé est recommandé chez l'enfant et l'adulte jeune pour discuter des explorations immunologiques en cas d'antécédent d'infection(s) bactérienne(s) sévère(s) chez l'enfant ou dans sa fratrie, de méningites récidivantes, de méningite à sérotype vaccinal chez un enfant vacciné (vaccin conjugué contre le pneumocoque *Haemophilus* ou méningocoque) ou d'infections à bactéries inhabituelles dont les infections à méningocoque de sérogroupes rares (Y, W135, X et Z).

2.4.5.1. *Un mois après la sortie de l'hôpital.* Il est recommandé de pratiquer un examen neurologique et de rechercher une hypoacousie.

Si un traitement antiépileptique a été débuté durant la phase aiguë et qu'aucune nouvelle crise n'est survenue, un EEG est pratiqué et le traitement antiépileptique peut être arrêté après avis neurologique ou neuro-pédiatrique. Il faut surveiller le périmètre crânien chez le petit enfant.

2.4.5.2. *Jusqu'à un an après la méningite.* Chez l'enfant, il est nécessaire de maintenir tous les 3 mois une surveillance de l'audition (voix chuchotée) par l'entourage familial et par le médecin généraliste ou le pédiatre. Les enseignants doivent également être informés par les parents de la possibilité d'un trouble de l'audition.

Chez l'adulte, il faut évaluer les facultés adaptatives, utiliser des échelles de qualité de vie et une échelle de la dépression pour faire la part entre hypoacousie, séquelles cognitives et dépression.

2.4.5.3. *Au-delà de 1 an après la méningite, chez l'enfant.* La surveillance implique également, par le généraliste ou le pédiatre, une vérification de l'adaptation scolaire ultérieure.

Financement

French infectious diseases society (SPILF).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Saez-Llorens X, McCracken Jr GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361(9375):2139–48.
- [2] Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291(10):1203–12.
- [3] Feigin R, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
- [4] Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282(2):175–81.
- [5] Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schonheyder HC, Nielsen H. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2014;46(6):418–25.
- [6] Dauchy FA, Gruson D, Chene G, Viot J, Bebear C, Maugein J, et al. Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(10):743–6.
- [7] Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect* 2013;66(2):147–54.
- [8] Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997;157(4):425–30.
- [9] van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849–59.
- [10] Ning S, Kerbel B, Callum J, Lin Y. Safety of lumbar punctures in patients with thrombocytopenia. *Vox Sang* 2016;110(4):393–400.
- [11] Chevallier S, Monti M, Michel P, Vollenweider P. [Lumbar puncture]. *Rev Med Suisse* 2008;4(177):2312–4 [2316–2318].
- [12] Heitz C, Lorette A, Julian A, Roubaud C, Paquet C. [Lumbar puncture practice in case of hemorrhagic or ischemic risk: a national opinion survey]. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170(11):685–92.
- [13] La Scolea Jr LJ, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984;19(2):187–90.
- [14] Arevalo CE, Barnes PF, Duda M, Leedom JM. Cerebrospinal fluid cell counts and chemistries in bacterial meningitis. *South Med J* 1989;82(9):1122–7.
- [15] Coll MT, Uriz MS, Pineda V, Fontanals D, Bella F, Nava JM, et al. Meningococcal meningitis with 'normal' cerebrospinal fluid. *J Infect* 1994;29(3):289–94.
- [16] Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976;69(4):449–57.
- [17] Jarvis CW, Saxena KM. Does prior antibiotic treatment hamper the diagnosis of acute bacterial meningitis? An analysis of a series of 135 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1972;11(4):201–4.
- [18] Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):237–40.
- [19] Brink M, Welinder-Olsson C, Hagberg L. Time window for positive cerebrospinal fluid broad-range bacterial PCR and Streptococcus pneumoniae immunochromatographic test in acute bacterial meningitis. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(12):869–77.
- [20] Moisi JC, Saha SK, Falade AG, Njanpop-Lafourcade BM, Oundo J, Zaidi AK, et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of Streptococcus pneumoniae antigen: a multi-site study. *Clin Infect Dis* 2009;48(Suppl. 2):S49–56.
- [21] Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, Billal DS, Nasreen T, Islam M, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1093–8.
- [22] Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie, Recommandations 2018, V.2.0 septembre, François JEHL 2018.
- [23] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Instruction n° DGS/R11/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque; 2014. https://solidarites-santegouvfr/fichiers/bo/2014/14-12/ste_20140012.0000.0076pdf.
- [24] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267–84.
- [25] Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14(6):R240.
- [26] Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011;62(4):255–62.
- [27] Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jaton K, Cometta A, Chuard C, Hugli O, et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;34(10):2049–55.
- [28] Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011;15(3):R136.
- [29] Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(6):511–7.
- [30] Bonsu BK, Ortega HW, Marcon MJ, Harper MB. A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable. *Acad Emerg Med* 2008;15(5):437–44.
- [31] Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect* 2007;54(4):328–36.
- [32] Dubos F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. [Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule]. *Arch Pediatr* 2007;14(5):434–8.
- [33] Hoen B, Viel JF, Paquet C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(4):267–74.
- [34] Jaeger F, Leroy J, Duchene F, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, et al. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(6):418–21.
- [35] Oostenbrink R, Moons KG, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1189–94.
- [36] Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child* 2012;97(9):799–805.
- [37] Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Alves AC, Nigrovic LE. The bacterial meningitis score to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children from Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(9):1026–9.
- [38] Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):786–8.
- [39] Glimaker M, Johansson B, Bell M, Ericsson M, Blackberg J, Brink M, et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis – rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis* 2013;45(9):657–63.
- [40] Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolín J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1162–9.
- [41] Les méningites purulentes communautaires – 9^e conférence de consensus de la SPILF – 7 février 1996 – texte long. *Med Mal Infect* 1996;26:1–22.
- [42] Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(11):2758–65.
- [43] Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35(4):225–31.

- [44] Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15(7):649–59.
- [45] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(6):144–8.
- [46] Arditi M, Mason Jr EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze 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(5):1087–97.
- [47] Begue P, Castello-Herbretau B. [Severe infections in children with sickle cell disease: clinical aspects and prevention]. *Arch Pediatr* 2001;8(Suppl. 4):732s–41s.
- [48] Bingen E, Levy C, Varon E, de La Rocque F, Boucherat M, d'Athis P, et al. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(3):191–9.
- [49] Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev* 2004;26(3):168–75.
- [50] Doit C, Bingen E. [Therapeutic impact of changing susceptibility of germs causing community-acquired bacterial meningitis in pediatric patients (excluding neonatal period)]. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153(5):329–37.
- [51] Floret D. [Pneumococcal meningitis and resistant bacteria]. *Arch Pediatr* 2002;9(11):1166–72.
- [52] Kellner JD, Scheifele DW, Halperin SA, Lebel MH, Moore D, Le Saux N, et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10):903–10.
- [53] Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(6):621–9.
- [54] Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, Campos J, Givner LB. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis* 1994;170(2):453–6.
- [55] Yogev R, Guzman-Cottrill J. Bacterial meningitis in children: critical review of current concepts. *Drugs* 2005;65(8):1097–112.
- [56] Anonyme. Surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (B) et *Streptococcus pyogenes* (A) en France. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>.
- [57] Levy C, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Floret D, Gendrel D, et al. [Surveillance network of bacterial meningitis in children, 7 years of survey in France]. *Arch Pediatr* 2008;15(Suppl. 3):S99–104.
- [58] Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):652–60.
- [59] van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl. 3):S37–62.
- [60] Gaillot O. Rapport d'activités 2014 du C.N.R. *Haemophilus influenzae*; 2014. <http://biologiepathologiechru-lillefr/organisation-fbp/Rapport.CNR.Hi.2013.webpdf>.
- [61] Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(5):510–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7).
- [62] ONERBA. Rapport annuel 2013–2014. <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>.
- [63] Gregoire M, Dailly E, Boutoille D, Garot D, Guimard T, Bernard L, et al. Adaptation of high-dose ceftriaxone administration scheme to the renal function-Pharmacokinetics part of “High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections” a prospective multicentric cohort study. In: ECCMID; 2017; Vienna. 2017.
- [64] Skrlin J, Bacic Vrca V, Marusic S, Ciric-Crnec M, Mayer L. Impact of ceftriaxone de-restriction on the occurrence of ESBL-positive bacterial strains and antibiotic consumption. *J Chemother* 2011;23(6):341–4.
- [65] Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(12):2467–72.
- [66] Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Gueant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146(4):266–9.
- [67] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD004405.
- [68] Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology* 2012;79(22):2177–9.
- [69] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):339–47.
- [70] McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016;72(4):405–38.
- [71] Kaplan SL, Feigin RD. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1978;92(5):758–61.
- [72] Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20):2174–83.
- [73] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165–228.
- [74] Brown NE, Grundfast KM, Jabre A, Megerian CA, O'Malley Jr BW, Rosenberg SI. Diagnosis and management of spontaneous cerebrospinal fluid-middle ear effusion and otorrhea. *Laryngoscope* 2004;114(5):800–5.
- [75] Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127(4):195–201.
- [76] Schlosser RJ, Bolger WE. Nasal cerebrospinal fluid leaks: critical review and surgical considerations. *Laryngoscope* 2004;114(2):255–65.
- [77] Schlosser RJ, Bolger WE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39(3):523–38 [ix].
- [78] BEH. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016; 2016 <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2016>.