

# Traitement des méningites purulentes de l'adulte par l'amoxicilline. Intérêt du relais précoce par la voie orale\*

par H. HIMMICH\*\*, M. BENBACHIR\*\*\*, M. ZAHRAOUI\*\* et N. EL MDAGHRI\*\*\*

## RESUME

Vingt malades adultes atteints de méningite purulente ont reçu un traitement à base d'amoxicilline à raison de 1,5 g par voie intraveineuse en 2 injections espacées de 4 heures, puis par voie orale à la dose de 150 mg/kg/jour dès la 8ème heure. L'apyrexie a été obtenue en 5,4 jours en moyenne. La durée du traitement est de 7,4 jours en moyenne. L'évolution est favorable dans tous les cas et tous les malades guérissent sans séquelles ; aucune rechute n'a été notée. Les taux d'amoxicilline rachidiens (pics et taux résiduels) sont supérieurs aux CMI des germes habituellement responsables des méningites purulentes de l'adulte. Ce relais oral précoce peut avoir un intérêt en cas d'abord veineux difficile ou en cas de foyers épidémiques.

## Mots-clefs :

Méningites aiguës — Adultes — Amoxicilline orale — Diffusion méningée — Dosage d'antibiotiques.

Au Maroc les méningites purulentes de l'adulte sont dues essentiellement au méningocoque et au pneumocoque. La sensibilité du méningocoque aux antibiotiques majeurs, particulièrement aux bêta-lactamines n'a guère varié. Depuis quelques années des souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline G et/ou au chloramphénicol (1, 3) ont été rapportées ; cependant ces souches sont restées universellement sensibles aux pénicillines du groupe A.

L'efficacité thérapeutique du relais tardif par l'amoxicilline par voie orale dans le traitement des méningites purulentes étant déjà prouvée (2), nous avons entrepris un travail prospectif comportant un relais précoce.

## MATERIEL ET METHODES

### Critère de choix des malades

Vingt malades âgés de 14 à 50 ans, atteints de méningite purulente primitive sont entrés dans l'étude. L'identification du germe responsable est

réalisée par examen bactériologique direct, culture et recherche d'antigènes bactériens. Nous avons a priori exclu de l'étude, les méningites à autre germe que méningocoque et pneumocoque, tout malade ayant reçu une antibiothérapie avant son admission dans le service, les malades inconscients et ceux porteurs d'une insuffisance rénale.

### Protocole thérapeutique

Les malades reçoivent de l'amoxicilline initialement par voie intraveineuse à la dose de 1,5 g, à raison de 2 injections à 4 heures d'intervalle. Dès la huitième heure, le relais est pris par la voie orale à la dose de 150 mg/kg/jour répartie en 4 prises. Le traitement est arrêté le sixième jour, si le liquide céphalorachidien est stérile et contient moins de 100 éléments/mm<sup>3</sup>, si le malade est apyrétique, et s'il ne persiste plus de foyer infectieux au niveau de la porte d'entrée.

\* Reçu le 13.2.1984. Acceptation définitive le 3.4.1984.

\*\*Service des Maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Averroes - Casablanca, Maroc.

\*\*\*Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire, Averroes - Casablanca, Maroc.

Une ponction lombaire est effectuée pour contrôle à J9 soit 3 jours après l'arrêt du traitement, et le malade est régulièrement suivi en consultation après sa sortie de l'hôpital.

### Dosage

L'amoxicilline est dosée concomitamment dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien par méthode microbiologique de diffusion en gélose utilisant comme souche test *Bacillus subtilis* ATCC 6633. La sensibilité du dosage est de 0,1 microgramme par ml. Les prélèvements de sang et de liquide céphalorachidien sont effectués au pic rachidien 3 heures après la prise orale d'amoxicilline (4, 5) à J1 et J6, et 6 heures après cette prise à J3.

## RESULTATS

Le délai d'évolution avant l'hospitalisation est inférieur ou égal à 3 jours pour l'ensemble des malades qui ont tous un état de conscience normal à l'initiation du traitement.

Le germe responsable de la méningite est identifié dans 7 cas. Il s'agit d'un méningocoque dans 6 cas et d'un pneumocoque dans 1 cas. Parmi les 13 cas où le germe n'a pu être identifié, 4 sont survenus au cours d'une épidémie de méningites purulentes dans une collectivité de prisonniers.

La durée du traitement est de 6 à 15 jours avec une moyenne de 7,4 jours. Le délai d'apyrexie est de 2 à 7 jours avec une moyenne de 5,4 jours. La stérilisation des liquides céphalorachidiens où un germe a été isolé est obtenue dans un délai de 24 heures. Le nombre d'éléments à l'arrêt du traitement est de 76/mm<sup>3</sup> en moyenne, avec des extrêmes de 3 à 115 éléments/mm<sup>3</sup>. L'évolution clinique est favorable pour tous les malades qui guérissent sans séquelles. Aucune rechute n'est observée.

## RESULTATS DES DOSAGES

Les résultats des dosages d'amoxicilline sont résumés sur les tableaux I, II et III. Il en ressort une grande disparité des taux d'amoxicilline d'un malade à l'autre, mais les pics rachidiens aussi bien à J1 qu'à J6 sont tous nettement supérieurs à la concentration minima inhibitrice (CMI) de l'amoxicilline pour le pneumocoque et le méningocoque

qui est de 0,02 mcg/ml, (9, 12) ; il en est de même pour 8 taux résiduels obtenus 6 heures après la prise orale. Dans 9 cas ces taux sont inférieurs à la limite de sensibilité de la technique.

TABLEAU I

Concentration d'amoxicilline dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) trois heures après la prise orale

Date du prélèvement	Taux le plus élevé (mcg/ml)	Taux le plus bas (mcg/ml)	Taux moyen ± 1 DS	Nombre de fois la CMI	
J1	SANG	24	2,4	11 ± 7,8	59
	LCR	3,5	0,2	1,2 ± 0,9	
J6	SANG	14	1,25	6,6 ± 4,3	35
	LCR	2,4	0,1	0,7 ± 0,68	

+ CMI = 0,02 mcg/ml.

TABLEAU II

Concentration d'amoxicilline dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) six heures après la prise orale

Date du prélèvement	Taux le plus élevé (mcg/ml)	Taux le plus bas (mcg/ml)	Taux moyen ± 1 DS	Nombre de fois la CMI	
J3	SANG	9	0,15	2,7 ± 2,5	7
	LCR	0,9	0	0,15 ± 0,3	

## DISCUSSION

Il est bien établi que l'amoxicilline administrée par voie intraveineuse franchit la barrière hémato-méningée et atteint des taux nettement supérieurs aux CMI des germes habituellement responsables des méningites purulentes (4, 6, 7). Ce travail confirme les rares études qui ont démontré le passage de l'amoxicilline administrée par voie orale (2, 9, 11). Bien que la posologie choisie soit inférieure à celle utilisée par Pesnel (9), les pics rachidiens d'amoxicilline sont suffisants pour inhiber non seulement les pneumocoques et méningocoques mais aussi *H. influenzae*, *S. agalactiae* et *Streptococcus pyogenes* (8, 12) ; d'autre part, ce travail confirme aussi que la diffusion de l'amoxicilline à travers la barrière hémato-méningée diminue avec l'évolution favorable de la méningite (2, 6).

TABLEAU III

Résultats obtenus avec les vingt cas traités

N° OBS.	CYTOLOGIE DU LCR			TAUX D'AMOXICILLINE (MCG/ML)			RAPPORT D'ACTIVITE					
	J1 H3	J3 H6	J6 H3	Sang	J1 H3 LCR	Sang	J3 H6 LCR	Sang	J6 H3 LCR	Taux LCR CMI 0,02 (mcg/ml)		
1	1256	120	3	12	0,2	—	0,26	—	—	10	13	—
2	incomptable	110	120	—	—	—	0,9	—	—	—	45	—
3	4160	1120	280	—	—	5	indosable	1,25	—	—	—	—
4	135	3	—	9	0,96	4	indosable	—	—	48	—	—
5	152	104	115	3,5	2	—	—	3,5	2,4	100	—	120
6	350	88	16	24	3,5	—	0,3	14	0,35	175	15	17,5
7	incomptable	160	80	13	0,3	—	—	11	0,44	15	—	22
8	incomptable	120	26	—	—	—	indosable	—	0,16	—	—	8
9	incomptable	incomptable	64	5,8	1,25	2,2	0,1	14	1	62,5	5	50
10	15200	70	48	2,4	0,6	2,5	0,2	7,2	0,55	30	6	27,5
11	1920	135	76	5	1,2	—	indosable	3,5	—	60	—	—
12	850	104	40	—	—	0,9	0,24	8	0,11	—	12	5,5
13	incomptable	140	120	10	0,4	4	0,24	—	0,52	20	12	26
14	750	37	—	20	2,5	9	—	—	—	125	—	—
15	40	16	36	—	—	2,5	indosable	3,5	—	—	—	—
16	420	98	32	—	1,2	0,25	indosable	—	0,35	60	—	17,5
17	321	20	20	5	1,2	—	—	4	0,6	60	—	30
18	220	39	25	2,5	0,45	0,15	0,1	—	—	22,5	5	—
19	800	136	72	20	—	1,7	indosable	7	—	—	—	—
20	380	96	110	23	1,5	1,3	—	2	—	75	—	—

Les résultats cliniques obtenus avec le protocole comportant un relais oral très précoce sont aussi satisfaisants que ceux des schémas thérapeutiques utilisant l'amoxicilline seule par voie intraveineuse (4, 6) ou bien combinant l'ampicilline intraveineuse et un relais tardif par l'amoxicilline orale (2, 9). Dans notre série, sur les 7 cas où le germe responsable a pu être identifié il s'agissait 6 fois d'un méningocoque. Par ailleurs nous considérons que les méningites purulentes où aucun germe n'a été isolé sont très probablement des méningites à méningocoques, étant donné la grande fragilité de ce germe et le fait que certaines sont survenues dans un contexte épidémique.

En accord avec Pesnel (9) l'indication d'un relais précoce semble tout à fait justifiée au cours des méningites à méningocoque. La mortalité nulle dans notre série est conforme aux données de la littérature quant au bon pronostic de ces méningites correctement traitées. Un seul cas de méningite à pneumocoque a bénéficié du relais précoce et ne permet donc pas de juger de la sécurité d'un tel traitement. D'ailleurs il est fort probable que

les méningites à pneumocoque entrent pour la plupart dans le cadre des contre-indications cliniques au protocole précédemment cité.

La durée moyenne du traitement est de 7,4 jours. Cette durée nous semble suffisante étant donné la rapidité de stérilisation du liquide céphalo-rachidien et l'absence de rechute dans cette série. De plus si l'infection est jugulée au niveau de la porte d'entrée, un traitement plus prolongé semble inutile à cause de la faible diffusion de l'antibiotique à travers les méninges peu inflammées.

Le traitement par l'amoxicilline avec passage précoce à la voie orale est plus coûteux que le traitement par la pénicilline G ou par le chloramphénicol, mais ce traitement est dénué de toute toxicité et ne nécessite ni matériel coûteux ni recours à un personnel infirmier qualifié. L'amoxicilline administrée précocement par voie orale peut donc avoir un intérêt pratique en cas d'éventuels foyers épidémiques, d'autant plus qu'il nous semble que la voie orale pourrait être envisagée d'emblée.

#### SUMMARY

20 adults with purulent meningitis received amoxycillin intravenously at the dosage of 1,5 g in two divided doses at four hours interval, and subsequently via the oral administration at the dosage of 150 mg/kg/j since the eighth hour of admission to hospital. The clinical outcome was satisfactory and no relapse occurred. The CSF concentrations of amoxycillin (peak and trough) exceeded the MIC of the commonest pathogens isolated in adult purulent meningitis. The use of the oral route may be of benefit in epidemic situations.

#### Key words :

Acute meningitis – Adults – Oral amoxycillin – Meninge diffusion – Antibiotics dose.

#### BIBLIOGRAPHIE

- APPELBAUM P.C., BHAMJEE A., SCRAGG J.N., HALLET A.F., BOWEN A.J., COOPER R.C. — *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet*, 1977, 2, 995-997.
- BOUVET E., GIBERT C., WITCITZ J., MANUEL C., TREMOLIERES F., GAUDEBOUT C., VACHON F. — Diffusion méningée de deux bêta-lactamines du groupe A au cours des méningites purulentes. *Ann. Méd. Inter.*, 1978, 129, 11, 657-660.
- CATES K.L., GERRAND J.M., GIEBINK G.S., LUND M.E., BLEEKER E.Z., LAN S., O'LEANY M.C., KRIVIT W., QUIE P.G. — A penicillin resistant pneumococcus. *J. Ped.*, 1978, 63, 4, 624-626.
- CRAFT J.C., FELDMAN W.E., NELSON J.D. — Clinicopharmacological evaluation of amoxicillin and probenecid against bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 16, 3, 346-352.
- ESTAVOYER J.M., TABOR D., MICHEL BRIAND Y., BOUFFE G.H., RAFFI A. — Dosages sériques et céphalo-rachidiens au cours de 21 méningites purulentes de l'enfant traitées par l'ampicilline. *Med. Mal. Infect.*, 1978, 8, 10, 468-476.
- LACUT J.Y., AUBERTIN J., ARMENGAUD M., HUMBERT G., PORTIER H. — Traitement des méningites purulentes de l'adulte par l'amoxicilline injectable. Résultats cliniques et pharmacologiques. *Med. Mal. Infect.*, 1980, 10, 8, 370-378.
- MARMO E., COPPOLA L., PEMPINELLO R., DINICUOLO G., LAMPA E. — Levels of amoxycillin in the liquor during continuous intravenous administration. *Chemotherapy*, 1982, 28, 171-175.
- NEU H. — Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. *J. Infect. Dis.*, 1974, 29, Suppl. 7, 123-131.
- PESNEL G., SQUINAZZI F., GRUSON S., FABRE A., REINERT P. — Etude de la diffusion méningée de l'amoxicilline orale au cours des méningites aiguës de l'enfant. Applications thérapeutiques. *Méd. Mal. Infect.*, 1980, 10, 6, 279-286.
- SQUINAZZI F., BORDERON J.C., GESLIN P., BORDERON E., HANS DORF M. — Effet bactériostatique et bactéricide des antibiotiques sur *Listeria monocytogenes*. *Méd. Mal. Infect.* 1976, 6, 46-54.
- STRAUSBAUGH L.J., GIRGIS N.I., MIKAIL I.A., EDMAN D.C., MINER W.F., YASSIN M.W. — Penetration of amoxicillin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978, 14, 6, 899-902.
- STÜHERLAND R., CROYDON A.A.P., ROLINSON G.N. — Amoxicillin : a new synthetic penicillin. *Brit. Med. J.*, 1972, 13-16.