UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Article | 2016

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Syndrome méningé fébrile au service des urgences : prise en charge

Degraeve, Anaïs; Clemente, Marc; Huttner, Benedikt; Rutschmann, Olivier Thierry

How to cite

DEGRAEVE, Anaïs et al. Syndrome méningé fébrile au service des urgences : prise en charge. In: Revue médicale suisse, 2016, vol. 12, n° 526, p. 1310–1315.

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:99543

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Syndrome méningé fébrile au service des urgences: prise en charge

Drs ANAÏS DEGRAEVE[a], MARC CLEMENTE[a], BENEDIKT HUTTNER[b] et OLIVIER RUTSCHMANN[a]

Rev Med Suisse 2016; 12: 1310-5

Le syndrome méningé fébrile est une urgence majeure. La clinique n'étant pas suffisamment sensible ni spécifique, la ponction lombaire reste l'examen de choix pour établir le diagnostic. Lors de suspicion de méningite bactérienne, l'antibiothérapie associée à des stéroïdes doit être administrée dans les 30 minutes après l'admission. L'imagerie cérébrale n'est réalisée avant la ponction lombaire que dans des situations bien définies. Lors de méningite virale, la réalisation de PCR (polymerase chain reaction) dans le liquide céphalorachidien permet d'orienter le diagnostic et le traitement. Lorsqu'un entérovirus est identifié, la prise en charge peut habituellement se faire en ambulatoire.

Management of suspected meningitis in the emergency department

Febrile meningeal syndrome is a medical emergency. Lumbar puncture keeps its gold-standard status as clinical findings are neither sensitive nor specific enough. Antibiotics and steroids are ideally administered within the first 30 minutes after admission when bacterial meningitis is suspected. A cerebral CT-scan before lumbar puncture is mandatory for selected patients only. PCR for viruses in the cerebrospinal fluid can inform diagnosis and treatment. Meningitis caused by enterovirus can usually be managed at home.

INTRODUCTION

Devant un syndrome méningé fébrile, le défi de l'urgentiste est d'identifier et de traiter rapidement la méningite bactérienne mais également de la différencier d'autres causes incluant la méningite ou la méningo-encéphalite virale et, beaucoup plus rarement, les méningites fongiques ou tuberculeuses, l'abcès cérébral ainsi que des étiologies non infectieuses (médicamenteuses, carcinomateuses, lymphomateuses, associées aux maladies inflammatoires, hémorragie sous-arachnoïdienne).

L'objectif de cet article est de faire le point sur la prise en charge aux urgences d'une suspicion de méningite. Les dernières recommandations de la Société européenne des maladies infectieuses (ESCMID) servent de références pour la prise en charge des méningites bactériennes.[1]

[a]Service des urgences, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, [b]Service des maladies infectieuses et Service de prévention et contrôle de l'infection, Département des spécialités de médecine, HUG et Faculté de médecine, 1211 Genève 14
anais.degraeve@hcuge.ch | marc.clemente@hcuge.ch
benedikt.huttner@hcuge.ch | olivier.rutschmann@hcuge.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE

Avec une incidence de 0,6-4 cas pour 100000 adultes par année,[2] la méningite bactérienne est grevée d'une mortalité de 10 à 30%[2-5] et de séquelles neurologiques dans près de 50% des cas.[6] La méningite aseptique quant à elle, incluant les méningites virales, a une incidence de 7,6 cas pour 100000 adultes par année[7] et son évolution est habituellement bénigne.

Lors de méningite bactérienne, les pathogènes les plus fréquents sont *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* (80-85% des cas).[2] Plus rare, *Listeria monocytogenes* touche majoritairement des patients de plus de 50 ans souffrant de déficience immunitaire acquise (diabète, alcoolisme, néoplasie, immunosuppresseurs) et la femme enceinte. Depuis l'introduction de la vaccination, les méningites à *Haemophilus influenzae* sont exceptionnelles.

Les méningites virales sont plus fréquentes, les entérovirus (22-26%)[8-11] et les virus de l'herpès (HSV) (HSV-2 et HSV-1 15-17%,[8-11] VZV 5-14% (*varicella-zoster virus*))[8-11] en étant les agents causaux principaux. Plus rarement, d'autres virus peuvent générer une méningite (VIH, EBV (virus d'Epstein-Barr), adénovirus et para-influenza).

Certains virus peuvent également être responsables d'une encéphalite. Il n'est cependant pas toujours aisé de faire la distinction clinique entre une méningite et une encéphalite. Ces cas sont alors étiquetés de méningo-encéphalites dont les principaux agents causaux sont le VZV (12-27%)[8-11] et l'HSV-1 (9-43%)[8-11], suivis du flavivirus responsable de l'encéphalite à tiques (9%)[8] et plus rarement d'autres virus (arbovirus, oreillons, VIH, EBV, CMV (cytomégalovirus), HHV-6 (herpèsvirus humain)).

ANAMNÈSE ET EXAMEN CLINIQUE

L'anamnèse doit déterminer les antécédents médicaux (immunosuppression, maladie auto-immune, splénectomie) ou neurochirurgicaux, un voyage récent, la vaccination, le contage et les comportements sexuels à risques. L'examen clinique doit rechercher des signes de choc ou des pétéchies (11 et 26% des cas)[2] faisant suspecter une infection à méningocoque. La présence d'une parotidite (oreillons) ou de lésions vésiculeuses, particulièrement génitales (herpès), suggèrent une atteinte virale.

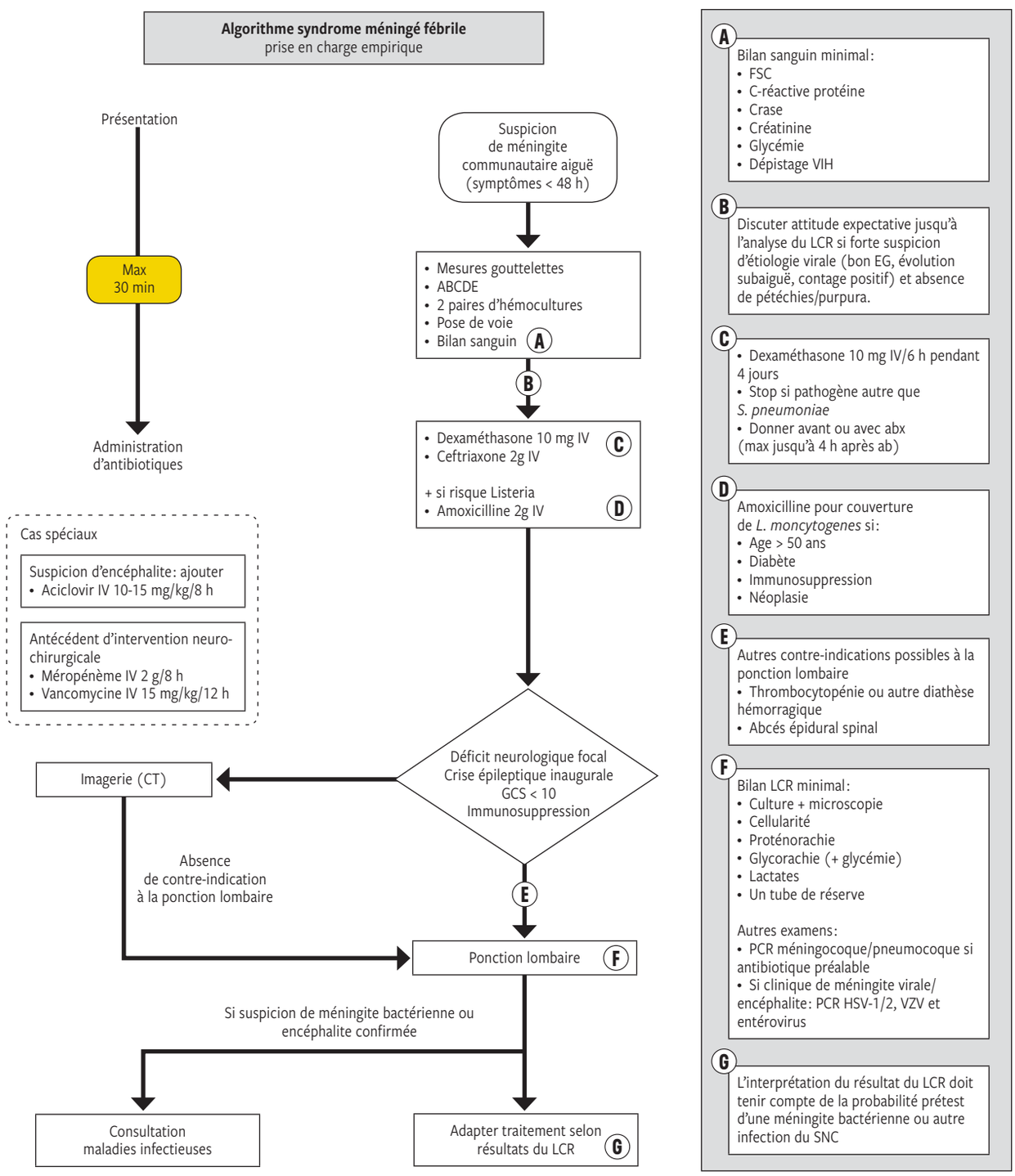
Les signes méningés classiques ne permettent pas de distinguer avec certitude la méningite bactérienne de la virale ou de l'encéphalite. La triade associant état fébrile (77-97%),[1,2,12]

rigidité de nuque (65-83%)[1,4] et troubles de la vigilance (30-69%)[1,4] n'est retrouvée que dans 41 à 51% des cas de méningite bactérienne. De même, les signes de Kernig et Burdzinski ainsi que la raideur de nuque n'ont qu'une faible sensibilité malgré une spécificité supérieure à 80%.[2,3,13] Ainsi, aucun de ces éléments ne permet de surseoir à la réalisation d'une ponction lombaire (PL).

Finalement, une atteinte encéphalitique est à craindre en présence d'une altération aiguë de l'état de conscience, de

FIG 1 **Algorithme décisionnel de prise en charge de la méningite/encéphalite aux urgences**

ABCDE: Airway/Breathing/Circulation/Disability/Exposure; GCS: Glasgow Coma Scale; PCR: polymerase chain reaction; SNC: système nerveux central; VZV: varicella zoster virus; HSV: Herpes simplex virus; FSC: formule sanguine complète; LCR: liquide céphalorachidien.



modifications de la personnalité, d'amnésie, d'aphasie, d'hallucinations, de confusion, de troubles neurologiques focaux ou de crises convulsivantes.[8,14]

PRISE EN CHARGE AUX URGENCES

La prise en charge d'un syndrome méningé fébrile aux urgences doit être systématique (**figure 1**). Lorsque le diagnostic de méningite est suspecté, un isolement de type «gouttelettes» (port d'un masque de soins à moins d'un mètre du patient se trouvant si possible seul dans une chambre) doit être instauré. La prise en charge initiale se base sur l'ABCDE (Airway/Breathing/Circulation/Disability/Exposure). Le suivi rapproché des constantes inclut le Glasgow Coma Scale (GCS).

Une ou deux voies d'accès doivent être mises en place selon l'état hémodynamique du patient.[12] Le bilan sanguin inclut deux paires d'hémocultures, une formule sanguine complète, un bilan d'hémostase, une glycémie, un dosage de la créatinine, des tests hépatiques et de la C-réactive protéine (CRP). La lactatémie est mesurée en cas de sepsis. Un test de dépistage pour le VIH doit également être demandé. Les hémocultures identifient l'agent causal dans 50 à 80% des cas[15] de méningite bactérienne. Ce taux diminue de 20%[1] si les antibiotiques (ATB) sont administrés préalablement.

L'administration des ATB doit se faire dans les 30 minutes après l'admission.[5] Tout retard d'administration des antibiotiques s'accompagne d'une augmentation de la mortalité lors de méningite bactérienne.[5] Le traitement antibiotique varie selon l'épidémiologie locale (**tableau 1**). Devant un tableau clinique faisant fortement suspecter une origine virale (bon état général, évolution subaiguë, notion de contage) et en absence de pétéchies/purpura, une attitude expectative peut être discutée dans l'attente de l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR).

Un traitement par dexaméthasone débuté avant ou simultanément aux ATB réduit de manière significative le taux de mortalité et de séquelles,[4] particulièrement dans le groupe des méningites à *Streptococcus pneumoniae* . Ce traitement est conseillé pour tout patient atteint de méningite bactérienne[16] et peut être administré jusqu'à quatre heures après les ATB selon un consensus d'experts.[1]

Un traitement antiviral (aciclovir) est immédiatement débuté en présence d'un tableau de méningo-encéphalite. Lors de méningite virale, le choix du traitement se fera en fonction des résultats des PCR effectuées dans le LCR (**figure 2**).

La PL reste l'examen diagnostique de choix. S'il n'existe pas de critères imposant la réalisation d'un CT-cérébral[17] (**tableau 2**), elle doit être effectuée dans les 30 minutes suivant l'admission, avant l'administration des ATB. Si l'imagerie est indiquée, si l'on craint une méningococcémie (pétéchies, choc)[15] ou si la PL est retardée pour des raisons médicales ou organisationnelles (anticoagulation efficace, antiagrégation plaquettaire autre que l'aspirine, trouble de coagulation connu ou acquis avec INR > 1,8/TP < 50%, thrombopénie < 50 G/l), les ATB doivent être administrés immédiatement après le

TABLEAU 1 Traitement des méningites/encéphalites bactériennes/virales

Traitements	Doses de départ	Posologies	Indications	Durée du traitement
Ceftriaxone	2 g IV	1 x/12 h	Méningite bactérienne	Méningocoque 7 j Pneumocoque 10-14 j
Vancomycine	1 g IV	1 x/12 h	Suspicion d'un pneumocoque résistant à la ceftriaxone	Idem
Amoxicilline	2 g IV	1 x/4 h	Risque d'atteinte par Listeria (> 50 ans, déficience immunitaire acquise, grossesse)	21 j
Dexaméthasone	10 mg IV	1 x/6 h	Toute suspicion de méningite bactérienne (à administrer avant, avec ou dans un délai maximal de 4 h après la première dose d'antibiotique)	4 j Arrêter si pathogène autre que pneumocoque ou *H. influenzae*
Aciclovir	10-15 mg/kg IV	1 x/8 h	Méningite ou encéphalite virale	14 j

FIG 2 Prise en charge des méningites virales (à l'exclusion des méningo-encéphalites)

VZV: *varicella-zoster virus*; RAD: retour à domicile; PCR: polymerase chain reaction; HSV: herpes simplex virus.

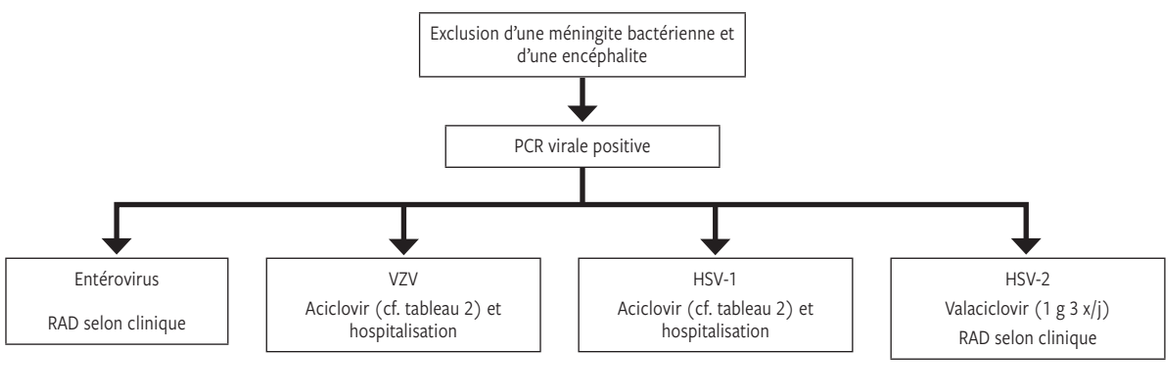


TABLEAU 2 **Critères de réalisation d'un scanner cérébral avant la ponction lombaire**

GCS: Glasgow Coma Scale.

- Patient immunocompromis
- Niveau de conscience anormal, avec GCS en dessous de 10/15
- Convulsion dans la dernière semaine
- Anomalies neurologiques (paralysie faciale, champs visuels anormaux, troubles du langage)

prélèvement des hémocultures. La sensibilité des cultures/coloration de Gram dans le LCR est réduite si celui-ci est prélevé 1-2 heures après la première dose d'ATB[18] et il n'y aura pas de croissance bactérienne si le LCR est prélevé plus de huit heures après l'injection.[15]

Pour tout patient, les analyses suivantes sont demandées dans le LCR: répartition cellulaire, glucose, protéines, coloration de Gram. Bien que la numération cellulaire oriente vers une étiologie (**tableau 3**), elle n'a pas une sensibilité ou spécificité suffisantes pour affirmer ou exclure une origine bactérienne. Ainsi, lors de méningite bactérienne débutante ou en cas de traitement antibiotique préalable il peut exister une prédominance lymphocytaire habituellement associée à une origine virale. La coloration de Gram a une sensibilité de 50-90% et une spécificité de 97-100%,[2,15] les cultures de LCR sont positives dans 80-90% des cas[15] pour les méningites bactériennes. Des PCR bactériennes (pneumocoque, méningocoque) sont demandées si le patient a reçu des ATB avant la PL. Des PCR virales (HSV-1 et 2, VZV, entérovirus) sont réalisées en cas de méningo-encéphalite et lors de suspicion de méningite virale. Malgré l'utilisation large de PCR virales, la cause des méningites virales reste indéterminée dans 30 à 65% des cas[14].

NOUVEAUTÉS CONCERNANT LES ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

Bien que la distinction entre méningites virales et bactériennes repose sur la culture et les PCR effectuées sur le LCR, plusieurs équipes ont analysé d'autres paramètres biologiques comme aides au diagnostic.

La procalcitonine (PCT) est un marqueur plus sensible et spécifique d'infections bactériennes que la CRP. Dans une revue systématique récente, les auteurs montrent une sensibilité de 90% (IC 95%: 0,84-0,94) et une spécificité de 98% (IC 95%: 0,97-0,99) chez des patients ayant une méningite bactérienne.[19] Les différentes études regroupées dans cette revue ont utilisé des seuils différents et aucune n'a testé la plus-value clinique de ce test dans un algorithme de prise en charge standardisée.

Le ratio glucose LCR/sérum pourrait également aider à identifier une origine bactérienne. Pour un *cut-off* à 0,5 (glycorachie inférieure de moitié à la glycémie), la sensibilité est excellente avec une spécificité de 57,1%.[20]

L'utilité du taux de lactate dans le LCR a été testée dans une cohorte prospective de patients hospitalisés pour une méningite aiguë.[21] Pour un *cut-off* à 3,5 mmol/l (supérieur à cette valeur en faveur d'une atteinte bactérienne, inférieur indiquant une atteinte virale ou une absence d'infection), il procure d'excellentes sensibilité, spécificité et valeurs prédictives positive et négative. Ce taux pourrait être affecté par l'administration des ATB ainsi que par d'autres atteintes infectieuses ou non infectieuses (hémorragie, épilepsie, convulsions, malaria cérébrale) du système nerveux central (SNC).

Toutefois, la taille de ces études ainsi que l'absence de validation de ces tests dans d'autres populations et dans le cadre d'études pragmatiques de prise en charge ne permettent pour l'instant pas de recommander l'utilisation systématique de ces tests.

Les entérovirus représentent la cause la plus fréquente de méningite virale, dont le traitement est uniquement symptomatique. L'impact de la détection rapide des entérovirus par PCR dans le LCR a été étudié dans une étude rétrospective.[22] Le test, complètement automatisé, permet théoriquement d'obtenir des résultats en cinq heures. Ce diagnostic précoce diminue significativement l'usage des ATB et des antiviraux, ainsi que la durée et le coût des hospitalisations avec une sensibilité entre 82-100% et d'excellentes spécificités, valeurs prédictives positive et négative.

UTILITÉ DES PROTOCOLES

L'utilité d'un protocole de prise en charge des méningites aux urgences a été étudiée dans une étude prospective comparant les résultats obtenus avant et après la mise en place du protocole.[6] Celui-ci consistait en un traitement de support immédiat, en l'administration de 10 mg de dexaméthasone et d'une dose de céphalosporine de troisième génération dans l'heure de l'évaluation initiale du patient. Après la mise en place du protocole, 100% des patients ont reçu l'antibiothérapie dans l'heure de leur arrivée, même en cas de PL retardée. Ceci suggère que l'instauration de protocoles aux urgences peut optimiser la prise en charge des méningites en améliorant

TABLEAU 3 **Caractéristiques du liquide céphalorachidien (LCR) selon l'étiologie**[2,4,6,12,15,18,20,21]

	Banal	Méningite/encéphalite virale	Méningite bactérienne
Globules blancs (GB)	< 5 GB/µl	10-100 GB/µl (plus rarement 100-1000 GB/µl)	> 2000 GB/µl (plus rarement 1000-2000 GB/µl)
Répartition		Prédominance lymphocytaire (> 50%)	Prédominance neutrophilique (> 80%)
Glucose		2,7-4,1 mmol/l	< 2,2 mmol/l (1,9-2,8 mmol/l)
Ratio glucose LCR/sérum	> 0,67	> 0,5 – > 0,67	< 0,5 (< 0,23 – < 0,67)
Protéines	< 50 mg/dl	< 150 mg/dl (plus rarement 50-300 mg/dl)	> 220 mg/dl (plus rarement 100-500 mg/dl)
Lactate	< 3,5 mmol/l	< 3,5 mEq/l	> 3,5 mEq/l

significativement le délai d'administration des ATB, ce qui pourrait réduire le taux de séquelles et la mortalité.

ORIENTATION DES PATIENTS

En cas de méningite bactérienne (examen direct du LCR positif), une admission aux soins intensifs est en général la règle, une détérioration de l'état clinique du patient pouvant survenir rapidement.[23] En présence d'un méningocoque, des mesures «gouttelettes» sont maintenues et une prophylaxie antibiotique proposée aux contacts proches du patient. D'autres facteurs prédisent une évolution défavorable et peuvent également justifier une admission dans un milieu de surveillance rapprochée: présence d'une infection ORL associée, GCS bas à l'admission, index de choc ou signes de défaillance d'organes, présence d'une paralysie faciale, évolution sur moins de 24 heures.[4,24]

Lors de méningite virale, la prise en charge et l'orientation vont être guidées par le résultat des PCR virales sur le LCR (**figure 2**). En présence d'un entérovirus, le traitement est symptomatique et la prise en charge est habituellement ambulatoire selon l'état clinique. Un retour à domicile peut également être envisagé lors de méningite à HSV-2 avec la prescription d'un traitement oral de valaciclovir. Toute autre méningite herpétique (HSV-1 ou VZV) doit être admise pour un traitement intraveineux d'aciclovir. De même toute méningo-encéphalite doit être hospitalisée, une admission en soins intensifs pouvant se justifier selon la clinique.

CONCLUSION

Le syndrome méningé fébrile représente une urgence médicale et un véritable défi pour les urgentistes. Il n'existe actuellement pas d'élément clinique permettant de différencier la méningite bactérienne de la virale. Bien que certains marqueurs biologiques semblent pouvoir aider au diagnostic, aucun d'entre eux n'a été validé à large échelle, c'est pourquoi la réalisation d'une PL est indispensable, précédée ou non d'une imagerie cérébrale selon la clinique. Devant une suspicion de méningite bactérienne, les ATB doivent être administrés dans les 30 minutes après l'arrivée du patient. Lors de méningite virale, l'utilisation de PCR permet de décider du traitement et de l'orientation des patients.

STRATÉGIE DE RECHERCHE

Les articles pour cette revue de littérature ont été identifiés par une recherche dans PubMed utilisant comme mot clé «meningitis», «strategy», sélectionnant les articles parus après 2011. Les articles furent sélectionnés en fonction d'apport d'éléments nouveaux dans le cadre de la prise en charge de la pathologie. Suite à la lecture des articles sélectionnés par ce biais, les références utilisées dans ceux-ci furent consultées. Une recherche dans Google Scholar et UpToDate fut réalisée en supplément de la lecture des recommandations ESCMID (Société européenne des maladies infectieuses) de 2016 à paraître.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les éléments cliniques ne sont pas suffisants pour discriminer les étiologies possibles d'un syndrome méningé fébrile. Une ponction lombaire, précédée d'une imagerie cérébrale lorsque les critères sont présents, est nécessaire
- Le traitement de la méningite bactérienne doit être administré dans les 30 minutes après l'admission, si nécessaire avant la réalisation de la ponction lombaire ou d'une imagerie
- L'utilisation de PCR (*polymerase chain reaction*) virales permet d'affiner rapidement le diagnostic, le traitement et l'orientation de patients souffrant de méningite virale
- L'instauration de protocoles dans un Service des urgences optimise la prise en charge des méningites en améliorant significativement le délai d'administration des antibiotiques

1 * van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect 2016;22(Suppl. 3): S37-62.
2 Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. Lancet Infect Dis 2007;7:191-200.
3 Nakao JH, Jafri FN, Shah K, Newman DH. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: Poor predictors of meningitis in adults. Am J Emerg Med 2014;32:24-8.
4 van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004;351:1849-59.
5 Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, et al. Adult bacterial meningitis: Earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. Clin Infect Dis 2015;60:1162-9.
6 ** Viale P, Scudeller L, Pea F, et al. Implementation of a meningitis care bundle in the emergency room reduces mortality associated with acute bacterial meningitis. Ann Pharmacother 2015;49:978-85.
7 Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. Am Fam Physician 2010;82:1491-8.
8 Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology 2006;66:75-80.
9 de Ory F, Avellón A, Echevarría JE, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: A prospective study. J Med Virol 2013;85:554-62.
10 Han SH, Choi HY, Kim JM, et al. Etiology of aseptic meningitis and clinical characteristics in immune-competent adults. J Med Virol 2016;88:175-9.
11 Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, et al. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. Eur J Neurol 2008;15:995-7.
12 Gaieski DF, Nathan BR, Weingart SD, Smith WS. Emergency neurologic life support: Meningitis and encephalitis. Neurocrit Care 2012;17(Suppl. 1): S66-72.
13 Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, Kalantri S. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: A hospital-based diagnostic accuracy study. Clin Neurol Neurosurg 2010;112:752-7.
14 Jarrin I, Sellier P, Lopes A, et al. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2372.
15 Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet (London, England) 2012;380:1684-92.
16 de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56.
17 Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001;345:1727-33.
18 Schuh S, Lindner G, Exadaktylos AK, Mühlemann K, Täuber MG. Determinants of timely management of acute bacterial meningitis in the ED. Am J Emerg Med 2013;31:1056-61.
19 Vikse J, Henry BM, Roy J, et al. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2015;38:68-76.
20 Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. Am J Emerg Med 2014;32:263-6.
21 Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jaton K, et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:2049-55.
22 * Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, et al. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. J Clin Virol 2015;62:58-62.
23 Howard RS, Kullmann DM, Hirsch NP. Admission to neurological intensive care: Who, when, and why? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(Suppl. 3):iii2-9; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933908. Accessed March 16, 2016.
24 Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis. Ann Neurol 2008;63:90-7.

* **à lire**
** **à lire absolument**