

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2007

N°107

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Pédiatrie

Par

**Bénédicte ROMEFORT**

Née le 28 mars 1977 à GUERANDE (44)

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 mai 2007

---

**L'IMPACT DU DELAI PRE-  
THERAPEUTIQUE SUR LA MORTALITE  
ET LA MORBIDITE DES MENINGITES  
BACTERIENNES DE L'ENFANT :  
étude rétrospective à Nantes  
de 1997 à 2005**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-christophe ROZE

Directeur de thèse : Docteur Christèle GRAS-LEGUEN

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
1. EPIDEMIOLOGIE.....	2
<i>a. Incidence</i> .....	3
<i>b. Bactériologie</i> .....	4
2. MORBI- MORTALITE .....	8
<i>a. Mortalité</i> .....	8
<i>b. Complications précoces</i> .....	8
<i>c. Séquelles</i> .....	9
3. PHYSIOPATHOLOGIE DES MENINGITES COMMUNAUTAIRES .....	10
<i>a. adhésion et colonisation de l'épithélium respiratoire :</i> .....	10
<i>b. franchissement de la barrière hémato- méningée :</i> .....	11
<i>c. développement de la bactérie dans l'espace sous arachnoïdien :</i> .....	11
<i>d. inflammation de l'espace sous-arachnoïdien :</i> .....	12
<i>e. altération de la barrière hémato- encéphalique:</i> .....	12
<i>f. constitution d'un œdème cérébral :</i> .....	13
4. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SEQUELLES .....	13
5. BUT DE CETTE ETUDE .....	14
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>16</b>
1. SELECTION DES PATIENTS.....	16
2. RECUEIL DES DONNEES.....	17
3. DEFINITION DES GROUPES :.....	21
4. ANALYSES STATISTIQUES.....	21
<b>RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
1. PATIENTS.....	22
2. BACTERIES EN CAUSE .....	22
3. LES DIFFERENTS GROUPES .....	23
GROUPE V SEQ+ :.....	23
<i>Patients</i> .....	23
<i>Séquelles</i> .....	23
<i>Délai pré- thérapeutique</i> .....	25
<i>Autres données</i> .....	26
GROUPE V SEQ- : .....	27
<i>Patients</i> .....	27
<i>Délai pré thérapeutique</i> .....	27
<i>Autres données</i> .....	27
GROUPE DCD : .....	28
<i>Patients</i> .....	28
<i>Délai pré thérapeutique</i> .....	29
<i>Autres données</i> .....	29
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>39</b>

# INTRODUCTION

Les méningites bactériennes sont des maladies infectieuses brutales touchant essentiellement le jeune enfant [1] . Elles sont une cause importante de mortalité en pédiatrie et sont également responsables de séquelles fréquentes et graves [2, 3]. Le diagnostic précoce est souvent difficile surtout chez le nourrisson pour qui le syndrome méningé est absent ou tardif dans l'évolution de la maladie [4]. La fièvre, première cause de consultation en pédiatrie, est le premier signe à apparaître dans les méningites [5] et le plus constant dans ces infections [6]. La difficulté du clinicien est alors de diagnostiquer les méningites bactériennes parmi les infections virales banales. Si l'enjeu de la rapidité de la mise en route d'un traitement adapté dans le devenir des infections bactériennes sévères de l'enfant semble largement admis, il n'existe à ce jour que très peu d'études pouvant l'affirmer [7]. Aussi nous posons la question de l'impact du délai pré thérapeutique sur la morbidité et la mortalité des méningites bactériennes de l'enfant (MBE).

## **1. Epidémiologie**

Les recommandations pour le traitement des méningites bactériennes reposent en partie sur les données épidémiologiques. Ces dernières sont disponibles en France grâce à plusieurs institutions ou groupes :

- Les données épidémiologiques des laboratoires hospitaliers  
EPIBAC
- L'institut national de veille sanitaire InVS

- Les centres nationaux de référence spécifique d'un germe (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogens*, *Haemophilus influenzae*...)
- Les maladies à déclaration obligatoire
- Le groupe de pathologies infectieuses pédiatriques (GPIP)
- L'Observatoire National des méningites Bactériennes de l'Enfant ONBE (depuis 2001)
- L'association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (ACTIV)
- La littérature scientifique.

Cependant malgré ces systèmes mis en place, l'épidémiologie des infections bactériennes en pédiatrie en France, et entre autre celle des méningites, n'est pas encore exhaustive.

### **a. Incidence**

Chaque année dans le monde, le nombre de cas de méningites bactériennes est estimé à 1,2 million, responsable de 130 000 décès.

Les méningites bactériennes ont une incidence variable selon les pays, les conditions socio économiques et les structures sanitaires. Dans les pays industrialisés, l'incidence moyenne est de 2,5 à 10/ 100 000 habitants.

En France en 2003, leur incidence tous âges confondus est d'environ 1,2/ 100 000 habitants et de 4/ 100 000 enfants de moins de 5 ans (selon EPIBAC). Selon le GPIP, 454 méningites bactériennes ont été recensées chez des enfants en 2003 (422 en 2002 et 452 en 2001).

## **b. Bactériologie**

Depuis la généralisation de la vaccination contre l'*H. influenzae*, l'épidémiologie des MBE a changé [8]. En 2004, avant les recommandations d'utilisation des vaccins conjugués (Prévénar® et Méningitec®), les principales bactéries responsables de plus de 90% méningites de l'enfant en France étaient [1] :

- *N. meningitidis* (43%)
- *S. pneumoniae* (32%)
- *H. influenzae* (4%)

A noter que l'incidence des méningites à pneumocoque a diminué pour la première fois en 2006 (RICAI).

### **b1. Répartition en fonction de l'âge**

L'âge moyen de survenue des MBE est de 3,5 ans (médiane 1,4 ans), avec un sex ratio garçon-fille de 1,3.

En fonction de l'âge de l'enfant, la fréquence des germes responsable des méningites bactériennes est différente. En effet d'après les recueils épidémiologiques, on peut distinguer trois tranches d'âges correspondantes à trois répartitions des principales bactéries en cause [1] :

#### ***De 0 à 2 mois***

Les méningites néonatales représentent 20% des méningites de l'enfant [1]. Deux germes dominant : le streptocoque du groupe B (60%) et *Escherichia coli* (30%) avec 27% de résistances à l'ampicilline. *Listeria monocytogenes* est actuellement rarement impliquée. D'autres bactéries peuvent être en cause : enterobactéries

(Protéus, Enterobacter), pseudomonas, staphylocoques mais également le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*.

### ***De 2 mois à 1 an (figure 1)***

Cette tranche d'âge correspond à 40% des méningites [1]. Le pneumocoque est le germe le plus fréquemment en cause (49,5%) avec un pic de fréquence à 5 mois. Le méningocoque est lui responsable de 43% des méningites. A noter qu' *H. influenzae* n'est pratiquement plus responsable de méningites de l'enfant en France depuis la généralisation de la vaccination débutée en 1992.

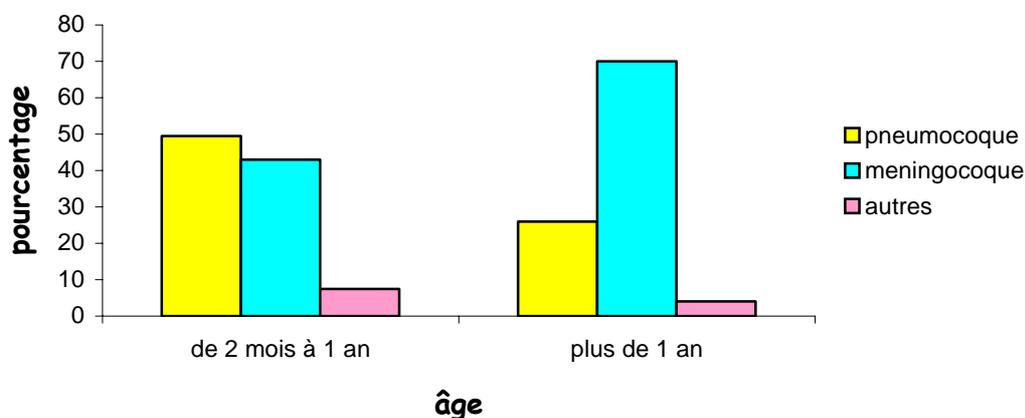
### ***Après 1 ans (figure 1)***

La principale bactérie en cause est le méningocoque, responsable de 70% des méningites bactériennes. Le pneumocoque n'est lui retrouvé que dans 26% des cas.

Cependant la répartition n'est pas régulière en fonction de l'âge, la majorité des ces infections survenant chez le petit enfant avec 65,3% des méningites chez les moins de 36 mois.

Il faut également souligner que la méningite tuberculeuse n'a pas complètement disparu en France (3 enfants en 2001) [1].

Figure 1: répartition des germes en cause des MBE en fonction de l'âge en France en 2003 (selon ONBE)



## **b2. Evolution et particularités bactériologiques**

Le nombre de méningites bactériennes en France diminue progressivement depuis 1992, avec une nette diminution de la part relative des méningites à *L. monocytogenes* et à *H. influenzae* depuis la vaccination [8].

**Concernant le pneumocoque**, le nombre de méningites semble stable depuis plusieurs années, avec une part relative qui augmente [9]. Des facteurs liés à l'hôte augmentent le risque de survenue des méningites à pneumocoque : les déficits immunitaires cellulaires (asplénie, splénectomie, drépanocytose) ou humoraux (agammaglobulinémie, lymphome, infection à VIH), les brèches ostéoméningées (malformatives ou post- traumatiques). Mais ces facteurs sont très rarement retrouvés chez les jeunes enfants infectés (5,9% chez les moins de 2 ans contre 26,5% après 2 ans) [9]. 44,6% des méningites à pneumocoque surviennent avant l'âge de 6 mois (69,3% avant 2 ans).

La principale évolution est l'émergence de souches présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline : 55, 5% en 2003, contre 12% en 1989 (à noter que ce pourcentage est moins élevé pour les pneumocoques responsables de méningites chez l'adulte -31%-). De plus 13% des souches ont une sensibilité diminuée au céfotaxime [1].

Chez l'enfant, 4 sérogroupes sont responsables de 80% des méningites (14, 19, 23, 6). Ainsi concernant les pneumocoques responsables des méningites chez les enfants de moins de 2 ans, 89,5% des sérogroupes sont inclus dans le vaccin combiné 7VPnc (Prévenar®) (38% en juillet 2004 depuis la généralisation du vaccin), 78,3% pour les plus de 2 ans [1].

Cependant malgré une couverture vaccinale de 45 à 50%, l'incidence des méningites bactériennes à pneumocoque a mis plusieurs années à diminuer en France [1].

***Concernant le méningocoque***, le nombre de méningites est légèrement en baisse (incidence de 0.80/100 000 en 1985, 0.6/100 000 en 1999 selon InVS).

L'épidémiologie de la méningite à méningocoque dépend en partie des facteurs saisonniers. En France, ce germe est responsable d'épidémies avec une fréquence accrue entre décembre et mars. En dehors de ces épidémies, le risque est plus élevé chez les enfants et il diminue avec l'âge. Les sujets jeunes vivant en communautés fermées sont plus particulièrement exposés. Les personnes vivant au contact de patients atteints de méningites à méningocoque ont un risque 500 à 800 fois plus élevé de faire une méningococcémie que la population générale du même âge. Les sujets splénectomisés ou atteints de déficits immunitaires ont également un risque accru de développer une infection à méningocoque.

Le méningocoque est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques, excepté les sulfamides (plus de 50% des souches sont résistantes). 0,5% des souches sont résistantes à la rifampicine. Mais depuis plusieurs dizaines d'années apparaissent des résistances à la pénicilline, encore peu répandues en France [1].

Le sérotype le plus fréquemment retrouvé est celui du groupe B (58,3%), et le sérotype C dans 38,1% des méningites à méningocoque. Le taux de mortalité est stable sur les trois dernières années. A noter l'émergence récente en France du sérotype W 135 (2,8% et épidémie en 2000 avec 27 cas) [1]. L'ensemble des sérotypes A, B, C et W135 est donc responsable de plus de 99% des méningites à méningocoque.

## **2. Morbi- mortalité**

### **a. Mortalité**

En France la mortalité globale des méningites bactériennes chez l'enfant est d'environ 9,2% [1]. Ce taux est stable depuis une dizaine d'années malgré une amélioration du diagnostic et de la prise en charge des méningites.

Les méningites néonatales ont une mortalité de 16,9%. Dans les méningites communautaires, celle du méningocoque est de 7,6% (avec une mortalité des purpuras fulminans de 21%). La mortalité des enfants atteints de méningites à pneumocoque est d'environ 10,8%, sans relation avec l'âge de l'enfant [1].

### **b. Complications précoces**

Les méningites bactériennes sont des infections sévères qui peuvent se compliquer à la phase aiguë. Ces complications peuvent être [4] :

- hémodynamiques : pouvant aller jusqu'au choc septique, qui met en péril la vascularisation cérébrale et peut entraîner le décès,
- métaboliques : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti- diurétique, avec troubles de la natrémie
- neurologiques :
  - troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma,
  - convulsions, état de mal convulsif,
  - déficits neurologiques moteurs et/ou sensitifs (paralysie, paresthésie)
  - troubles neurovégétatifs avec troubles tensionnels, irrégularité du rythme respiratoire, troubles du rythme cardiaque, troubles vasomoteurs.

Ces complications neurologiques peuvent être liées à l'œdème cérébral et /ou aux lésions de vascularites, plus rarement à l'infection elle-même (abcès parenchymateux) ou à un épanchement compressif comme un hématome sous- dural. La complication la plus sévère est l'engagement, secondaire à l'hypertension intracrânienne, et précède le décès.

- décès

### **c. Séquelles**

Les séquelles des méningites bactériennes sont fréquentes (environ 20% des survivants) [2, 3] et peuvent être sévères [2] . Elles sont essentiellement neurologiques [10, 11] et certaines ne sont détectées que plusieurs années plus tard, à l'âge scolaire notamment [12]:

- surdité de perception uni ou bilatérale, partielle ou totale, temporaire ou irréversible
- retard mental
- trouble de l'attention et de la mémorisation
- paralysie, spasticité, parésie
- épilepsie
- hydrocéphalie
- déficit visuel
- polyhandicap et encéphalopathie

La séquelle la plus fréquente dans les méningites bactériennes est l'hypoacousie [2] partielle ou totale, unilatérale ou bilatérale, pouvant aller jusqu'à la surdité complète. Alors que les survivants des méningites à méningocoque ont le taux de séquelles le plus bas (4%), environ 30% des survivants des méningites à pneumocoque présentent des séquelles [10], essentiellement une surdité [2].

### ***3. Physiopathologie des méningites communautaires***

L'infection bactérienne des méninges peut être secondaire à un foyer local par contiguïté ou le plus souvent à un foyer à distance, par dissémination hématogène. Ce dernier est en général une infection des voies respiratoires. Dans le cas de l'otite moyenne aiguë, l'infection des méninges est surtout due à une bactériémie, bien que l'invasion par proximité soit possible mais moins fréquente [13].

#### **a. adhésion et colonisation de l'épithélium respiratoire**

Pour une grande partie des méningites bactériennes le point de départ est une colonisation du nasopharynx par l'agent pathogène. La transmission bactérienne

entre individus est essentiellement aérogène, n'aboutissant le plus souvent qu'à un simple portage asymptomatique. La colonisation fait intervenir plusieurs mécanismes, dont l'adhérence des bactéries aux cellules non ciliées, la diminution de l'activité ciliaire de la muqueuse respiratoire, la multiplication et la formation de micro colonies à la surface de l'épithélium, la cassure des jonctions intercellulaires épithéliales.

Les bactéries envahissent alors l'organisme par voie intercellulaire ou intracellulaire, avec passage de l'épithélium ainsi que de l'endothélium vasculaire [14].

### **b. franchissement de la barrière hémato- méningée**

Une fois dans le sang, la survie de la bactérie est rendu possible grâce à différentes propriétés (qui interviennent également dans la phase de colonisation): une capsule polysaccharidique, des lipo-oligosaccharides, et les systèmes de captation de fer qui assurent une multiplication extracellulaire à la bactérie en cause [15].

Par la suite la bactérie adhère et traverse la mono couche cellulaire de l'endothélium des capillaires méningés ou cérébraux. Cependant ces cellules endothéliales possèdent des jonctions intercellulaires serrées. La traversée de la bactérie se ferait alors soit par ouverture de ces jonctions soit par transcytose vraie.

### **c. développement de la bactérie dans l'espace sous arachnoïdien**

Une fois dans le LCR (liquide céphalo- rachidien), le développement de la bactérie n'est contrôlé que par peu de mécanismes, le LCR ayant un pouvoir bactéricide faible du fait de la quasi-absence de complément et de la faible concentration en immunoglobulines. De plus, en cas d'activation du complément, les facteurs activés

par la présence de la bactérie sont alors dégradés par des leucocytes protéases provenant du germe.

#### **d. inflammation de l'espace sous-arachnoïdien**

La pénétration des bactéries dans le LCR provoque la production endogène et locale de cytokines (sans production systémique) surtout d'IL1 et de TNF, entraînant une réaction inflammatoire. Dans le cas du pneumocoque, cette réaction inflammatoire est majorée par la libération, lors de la lyse bactérienne induite par le traitement antibiotique, de substances activant la voie du complément [16].

Cette inflammation pourrait être un facteur important dans la survenue d'un déficit auditif séquellaire.

#### **e. altération de la barrière hémato- encéphalique**

Une conséquence de la production de cytokines in situ est l'afflux des polynucléaires dans le LCR.

De plus ces cytokines sont responsables d'une diminution de l'étanchéité de la barrière hémato- encéphalique, majorée par le passage des leucocytes, entraînant un relâchement des jonctions intercellulaires (altération de la barrière hémato-encéphalique moindre chez le rat neutropénique).

Enfin ces cytokines altèrent également les vaisseaux méningés et cérébraux, provoquant des lésions de vascularites, responsables de thromboses. Ces dernières participent, avec l'hypertension intracrânienne, à l'anoxie cérébrale par diminution du débit sanguin cérébral.

## **f. constitution d'un œdème cérébral**

L'augmentation de la perméabilité de la barrière, la diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes et l'augmentation de sa production sont responsables de l'apparition d'un œdème cérébral.

Sur le plan physio- pathologique, il faut alors distinguer les lésions neurologiques dues à la méningite elle-même et celles dues à un éventuel choc septique, pouvant compliquer l'infection. En effet, dans les méningites, les dommages neurologiques sont provoqués par la toxicité bactérienne directe et par les phénomènes d'inflammation (faisant intervenir les cytokines et l'activation des neutrophiles), alors que le choc septique peut être responsable de lésions par infarctus cérébral secondaire à une hypo perfusion et à des obstructions micro vasculaires [16].

## **4. Facteurs pronostiques de séquelles**

Certains facteurs, comme le niveau de conscience (Glasgow), la présence de choc septique avec troubles hémodynamiques, la survenue de convulsions à la prise en charge, sont depuis longtemps définis comme étant des facteurs de mauvais pronostic des méningites bactériennes de l'adulte [7] [17].

Chez l'enfant, les travaux sont encore peu nombreux. Dans une étude avec analyse multi variée, Grinwood a montré que l'on retrouve des facteurs de risque, indépendants entre eux, de survenue de séquelles [12]: l'âge < à 12 mois, une durée >à 24h des symptômes (fièvre + vomissements), la présence de signes focaux neurologiques et la survenue de convulsions dans les 72h après début du traitement. Dans la même étude mais avec une analyse bivariée, Grinwood retrouve que *le S. pneumoniae* et l'hypo natrémie (<130 mmol/L) étaient également des facteurs de risque de survenue de séquelles [18].

Oostenbrink a également identifié des facteurs de risque de décès et de séquelles neurologiques, comme le sexe masculin, une faible température corporelle à l'admission, la survenue de convulsions atypiques, et également le *S. pneumoniae* [19].

Différents travaux retrouvent des résultats similaires, mais également d'autres facteurs comme une concentration de leucocytes dans le LCR  $< 1000.10^6/L$  ou la présence d'une vasoconstriction périphérique [20].

L'identification de ces facteurs de risque est importante, mais ces derniers ne peuvent être modifiés par la prise en charge, et n'ont donc un intérêt que dans le pronostic de la maladie. En revanche, l'intérêt de la précocité de la mise en route du traitement sur le pronostic des MBE semble couramment admis dans la pratique médicale, bien que l'impact de ce délai pré- thérapeutique n'ait pas été démontré à ce jour.

## **5. But de cette étude**

Les connaissances physiopathologiques et épidémiologiques actuelles nous incitent à formuler l'hypothèse que le délai d'administration d'un traitement antibiotique adapté dans les MBE peut modifier l'évolution clinique en terme de morbidité et de mortalité. Cependant peu d'études ont été réalisées chez l'homme [7, 21, 22]. Une étude, menée par AU. GERBER, a montré l'impact de cet intervalle pré- thérapeutique sur l'efficacité antimicrobienne, mais dans un modèle expérimental animal [23].

Dans le cas du purpura fulminans à méningocoque, l'intérêt d'une injection précoce d'antibiotique (et donc l'impact du délai pré-thérapeutique) a été clairement démontré [24]. Cela a permis la formulation et la généralisation de recommandations en France dès 1996 pour l'administration anticipée de céphalosporines de 3<sup>o</sup> génération (avant

la prise en charge hospitalière) basées sur différents critères cliniques. Dans le cas des méningites, devant l'émergence de nouveaux outils diagnostiques plus sensibles pour établir l'identification bactérienne, comme la technique PCR (Polymerase Chain Reaction) ou le dosage d'antigènes solubles [25], la crainte de méningites décapitées par une antibiothérapie antérieure au prélèvement bactériologique ne peut justifier un délai à l'initiation du traitement. Actuellement il n'existe pas de travaux concernant les méningites à méningocoque ou à pneumocoque, qui sont les 2 principaux germes en cause chez l'enfant, nous permettant d'extrapoler de telles recommandations aux cas des MBE.

Le but de ce travail est donc d'évaluer l'impact du délai pré- thérapeutique sur la morbidité et de la mortalité dans les méningites bactériennes de l'enfant. On formule alors l'hypothèse que ce délai augmente le risque de survenue de décès et/ou de séquelles.

# MATERIELS ET METHODES

## ***1. Sélection des patients***

Notre étude est rétrospective, monocentrique, portant sur des enfants hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes pour méningite bactérienne communautaire entre 1997 et 2005.

Les critères d'inclusions étaient des enfants âgés de 2 mois à 16 ans, ayant une méningite bactérienne communautaire. Les enfants ayant eu une méningite néonatale ont été exclus (enfants âgés de moins de 2 mois), ainsi que ceux ayant présenté une méningite nosocomiale ou secondaire (dans un contexte d'immunosuppression, dans le cadre d'une dérivation ventriculo- péritonéale, ou post- traumatique...).

Les dossiers ont été recensés essentiellement par le biais du registre du laboratoire de bactériologie et la base de données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des services de réanimation pédiatrique et de pédiatrie générale du CHU de Nantes.

Le diagnostic de méningite bactérienne reposait [1]

- sur une symptomatologie évocatrice avec fièvre +/- syndrome méningé
- sur les résultats bactériologiques, cytologiques et biochimiques du liquide céphalorachidien avec

- avec mise en évidence d'un germe à l'examen direct à la coloration de GRAM et/ou à la culture du LCR et/ou par PCR
- et/ou hypercellularité avec plus de 5 leucocytes/mm<sup>3</sup>, avec une prédominance de cellules polynucléées avec une hémoculture positive.
- +/- hypoglycorachie et/ou hyperprotéïnorachie.

Quelques cas ont été inclus en l'absence de germes isolés, mais ces enfants présentaient des signes cliniques de méningite avec des anomalies cytologiques et biochimiques du LCR compatibles.

## **2. Recueil des données**

Le recueil des données a été fait de façon rétrospective. Le critère de jugement principal était le délai pré- thérapeutique retrouvé à partir des dossiers des différents enfants recensés.

### **a. Le délai pré- thérapeutique**

Le délai pré-thérapeutique a été défini comme étant la durée en heures entre le début de la fièvre (température rectale supérieure à 38.5°C ou axillaire supérieure à 38°C) et la première administration d'antibiotique intra- veineuse (intra ou extra-hospitalière). La fièvre a été choisie parmi tous les symptômes pour son caractère objectif, sa présence dans toutes les méningites, sa précocité à apparaître dans l'histoire de la maladie, et sa présence dans tous les dossiers.

L'heure d'apparition de la fièvre a été obtenue par l'interrogatoire des familles et des enfants lors de leur admission à l'hôpital.

## **b. La morbidité**

La morbidité a été définie comme l'existence de séquelles, toutes natures confondues, à moyen et à long terme de ces méningites. Les complications précoces, comme les troubles hémodynamiques par exemple, n'ont pas été retenues dans les séquelles.

La définition et le classement de ces complications ne sont pas une chose aisée. En effet même si la plupart de ces séquelles peuvent être diagnostiquées et évaluées de façon objective par des examens, leur retentissement et leur classement par ordre de sévérité sont quant à eux très subjectifs, chaque personne vivant différemment une même déficience.

Certains auteurs ont proposé des classifications : SL. POMMEROY dans une étude prospective en 1990 différencie les séquelles transitoires, disparaissant dans la première année suivant la méningite, des séquelles à long terme [26]. H. BEDFORD dans une méta- analyse de 1992, différencie les séquelles sévères, moyennes et modérées [27]: les séquelles sévères correspondent à des déficits moteurs importants, une hypoacousie ou une perte de la vision sévère, une épilepsie sévère ou un déficit intellectuel, les enfants ne pouvant suivre une scolarité normale. Les séquelles modérées regroupent les déficits neuromoteurs modérées, une hypoacousie ou perte de la vision moyennes, une épilepsie contrôlée, les hydrocéphalies avec complications. Les enfants de ce groupe vont à l'école avec ou sans aide. Les séquelles légères correspondent aux déficits auditifs légers, aux convulsions fébriles, et aux problèmes comportementaux.

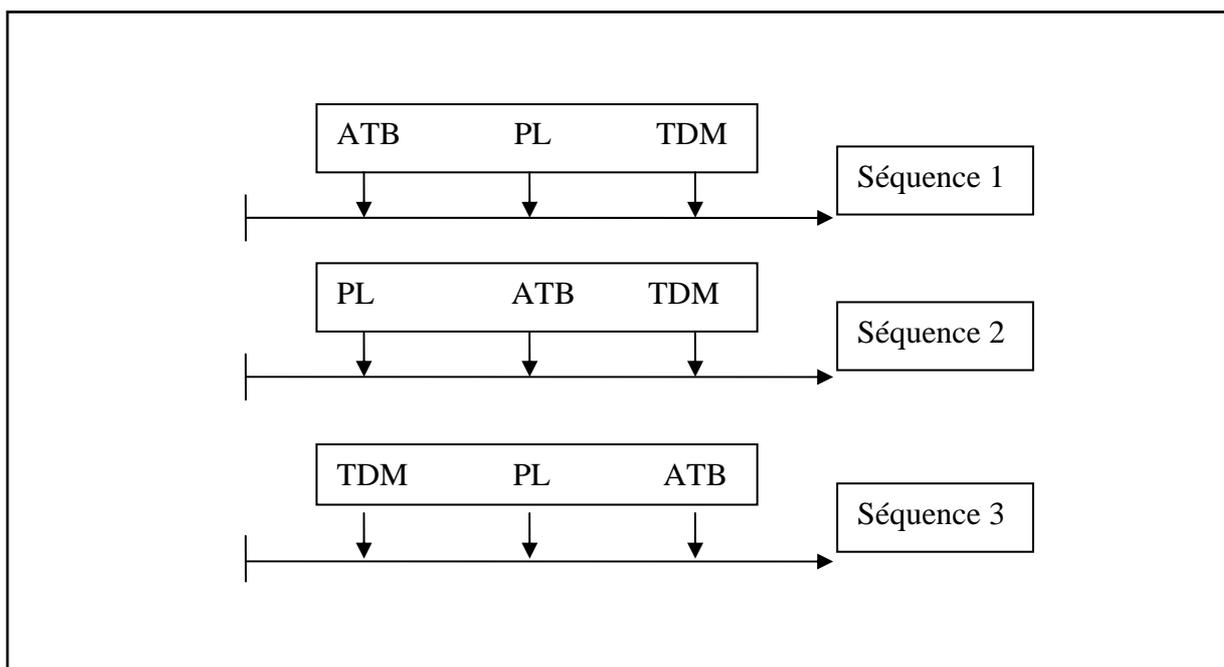
Dans notre étude les séquelles ont été rapportées puis classées par leur nature et leur sévérité.

### **c. autres critères retenus**

Pour chaque enfant inclus, plusieurs critères ont été relevés dans leurs dossiers en plus du critère de jugement principal :

- le sexe
- l'âge
- le germe en cause
- la température au début de la maladie
- la présence de purpura à l'admission
- le score de Glasgow à la prise en charge
- le recours à l'imagerie cérébrale à la phase aiguë
- l'utilisation de corticoïdes, et si oui dans quel délai
- la survenue de convulsions
- l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique
- Il a également été relevé la séquence de la prise en charge, c'est-à-dire l'ordre dans lequel ont été réalisés la ponction lombaire, la première injection d'antibiotiques et l'imagerie cérébrale (figure 2).

Figure 2: séquences de prise en charge des méningites bactériennes de l'enfant à Nantes



Nous avons classé les séquences de prise en charge en 3 groupes,

- la séquence 1: injection des antibiotiques (ATB) en premier suivi d'une ponction lombaire (PL), puis parfois d'un scanner cérébral (TDM)
- la séquence 2 : PL réalisée avant l'injection d'ATB, plus ou moins TDM ensuite
- la séquence 3 : TDM avant PL et l'injection d'ATB.

### **3. définition des groupes :**

Afin de pouvoir étudier le délai pré- thérapeutique, il a été décidé de répartir les enfants recensés en trois groupes différents :

- le groupe « V seq+ », correspondant aux enfants vivants ayant des séquelles
- le groupe « V seq-», correspondant aux enfants vivants sans séquelles
- le groupe « DCD », correspondant aux enfants décédés

### **4. analyse statistique**

Les différents critères ou variables retenus ont été comparés par un test du CHI- 2, en ce qui concerne les pourcentages. Les moyennes des 3 principaux groupes ont été comparées par un test d'ANOVA. Une régression logistique multiple par SPSS (Statistical Package for Social Sciences) a été utilisée pour évaluer la relation entre le délai pré- thérapeutique et la morbidité. Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

# RESULTATS

## 1. Patients

Entre 1997 et 2005, 90 enfants ont été recensés au CHU de Nantes pour méningites bactériennes. L'âge moyen était de 38,61 mois (+/- écart- type 13,43). 55 des 90 enfants avaient moins de 2 ans.

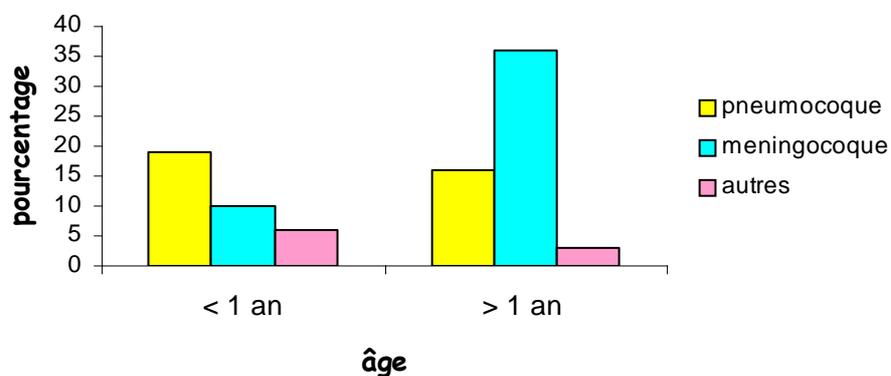
51 de ces enfants étaient des garçons et 39 des filles (sex ratio de 1,30).

## 2. Bactéries en cause

Les différents germes en cause étaient *S. pneumoniae* dans 34 cas (37,7 %), *N. meningitidis* dans 46 cas (51,1%) et *H. influenzae* dans 4 cas (4,4%), *E. coli* dans 1 cas (1,11%) et *S. streptococcus* dans 1 cas (1,11%). Dans 4 cas (4,4%), l'identification définitive n'a pu être obtenue ni par la coloration de GRAM ni par la culture du LCR ni par PCR.

La répartition des germes en cause en fonction de l'âge est représentée sur la figure 3.

**Figure 3: répartition des germes en cause dans les MBE de 1997 à 2005 au CHU de Nantes**



### **3. les différents groupes**

#### *Groupe V seq+ :*

Ce groupe correspond aux enfants vivants avec séquelles.

#### Patients

Le groupe V seq+ représente 26 des 90 méningites (morbidité de 28,9%) soit 32,5% des survivants.

Le sex ratio garçon/fille était de 1. L'âge moyen était de 31,34 mois (+/- écart type 42,48).

Les germes en cause étaient *S. pneumoniae* dans 20 cas, soit 76,9%, et *N. meningitidis* dans 6 cas soit 23%.

La majorité des méningites à pneumocoque et à méningocoque est survenue avant l'âge de 2 ans.

#### Séquelles

Les différentes séquelles retrouvées étaient : (tableau 1)

- Des déficits auditifs, allant de la surdité totale bilatérale à l'hypoacousie unilatérale légère, dans 14 cas (15,5% des méningites et 53,8% du groupe V seq+),
- Des épilepsies rebelles type syndrome de WEST dans 3 cas (3,3% dans ces méningites et 12,5 % du groupe V seq+),
- Des déficits neuromoteurs à type de parésie hémi- corporelle ou d'un membre, parfois régressive à long terme dans 8 cas (8,9% des méningites et 29,2% du groupe V seq+).

- On retrouvait également des hydrocéphalies dans 3 cas (3,3% des méningites et 12,5% du groupe V seq+) ayant nécessité une dérivation ventriculaire pour 2 d'entre eux.
- Il y a eu aussi 1 cas de HTIC persistante et menaçante, ayant également imposé une dérivation ventriculaire.
- Il y a eu un cas d'apparitions de troubles du comportement (4,1% du groupe V seq+), et un cas de retard psychomoteur
- 2 cas de diplopie (8,3% du groupe V seq+),
- 1 empyème (4,1%).
- En dehors de ces complications neurologiques, 4 enfants ont présenté des nécroses cutanées, ayant nécessité des greffes de peau (12,5%).
- Un enfant a présenté un polyhandicap avec encéphalopathie (4,1%)

A noter qu'un même enfant a pu avoir plusieurs types de séquelles.

**TABLEAU 1 : les différentes séquelles induites dans les méningites  
bactériennes de l'enfant à Nantes de 1997 à 2005**

séquelles des méningites bactériennes chez 26 enfants (groupe V seq+) à Nantes de 1997 à 2005	Nombre	Pourcentages Groupe Vseq+
<b>Déficit moteur (hémiparésie, syndrome pyramidal...) :</b>	<b>8</b>	<b>30,7%</b>
Permanente	4	
Régressive	4	
<b>Déficit auditif :</b>	<b>14</b>	<b>53,8%</b>
Surdité profonde bilatérale	3	
Surdité modérée bilatérale	2	
Surdité modérée unilatérale	6	
Surdité légère	3	
<b>Déficit visuel :</b>	<b>3</b>	<b>11,5%</b>
Hémianopsie	2	
Diplopie	1	
<b>Epilepsie : Syndrome de WEST résistant</b>	<b>3</b>	<b>11,5%</b>
<b>Hydrocéphalie ou HTIC (ayant nécessité une dérivation externe) :</b>	<b>3</b>	<b>11,5%</b>
<b>Autres :</b>	<b>9</b>	<b>34,6%</b>
Nécrose cutanée	4	
Hydrocéphalie externe	1	
Empyème	1	
Troubles du comportement/psychomoteur	2	
Poly- handicap/ encéphalopathie	1	

### Délai pré- thérapeutique

La moyenne du délai pré thérapeutique était de 34,51 heures, avec un écart type de 30,05.

## Autres données

- La température moyenne était de 39°1.
- L'âge moyen était de 31,34 mois avec un écart type de 42,48.
- 20 enfants sur les 26 (76,9%) ont eu une imagerie cérébrale (scanner ou IRM), avant ou après le début du traitement antibiotique.
- 16 des enfants (61,5%) ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes, le plus souvent après la première administration des antibiotiques.
- Au moment de la prise en charge, parmi les signes de gravité, 9 enfants (34,6%) présentaient un purpura plus ou moins extensif. 4 enfants, soit 15,4%, avaient des troubles de la conscience avec un score de Glasgow  $<$  ou  $=$  à 9. Treize de ces enfants ont présenté des convulsions (50%), avant ou après la mise en route du traitement.
- 22 enfants ont nécessité une hospitalisation en réanimation pédiatrique (84,6%).
- Concernant les séquences de la prise en charge, on constate que 15 enfants ont eu en premier lieu une ponction lombaire avant la mise en route du traitement (séquence 2), soit 57,7%, 10 d'entre eux ont bénéficié d'une imagerie par la suite. 8 enfants (30,7%) ont reçu en première intention les antibiotiques (séquence 1), puis la ponction lombaire et le scanner. 2 enfants ont d'abord bénéficié d'un scanner avant la ponction lombaire (séquence 3), puis

l'administration des antibiotiques (7,7%). Une séquence n'a pu être reconstituée à partir des données des dossiers.

### *Groupe V seq-* :

#### Patients

Le groupe V seq- correspondant aux enfants ayant survécu sans séquelles, représente 54 enfants (taux de survie sans séquelles de 60%).

Le sex ratio garçon/fille était de 1,45. L'âge moyen était de 43,5 mois avec un écart type de 46,64.

Les germes en cause étaient *N. meningitidis* dans 61,1% des cas (33 des 54 cas) et *S. pneumoniae* dans 24% (13 des 54 cas). *H. influenzae* était responsable de 4 méningites dans ce groupe, soit 7,4%. *E. coli* a été retrouvé une fois (1,8%), ainsi que le streptocoque B (1,8%). 2 germes n'ont pu être identifiés par les méthodes bactériologiques usuelles.

17 des 33 enfants infectés à méningocoque et 6 des 13 infectés à pneumocoque avaient entre 2 mois et 2 ans.

#### Délai pré thérapeutique

La moyenne du délai pré- thérapeutique était de 20,22 heures avec un écart type de 11,09.

#### Autres données

- La température moyenne de début de maladie était de 39°05.
- 16 des enfants sans séquelles ont eu une imagerie cérébrale (26,5%)
- 21 soit 38,8% ont reçu un traitement par corticoïdes.

- A la prise en charge, 5 enfants avaient un score de Glasgow inférieur ou égal à 9 (9,25%), 34 avaient un purpura (63%), et 8 des enfants de ce groupe ont convulsé (14,8%)
- 41 enfants ont dû être hospitalisés en réanimation pédiatrique (75,9%)
- Séquence 1 : 24 enfants (44,4%) ont d'abord reçu des antibiotiques avant la ponction lombaire (21 cas) ou le scanner cérébral (1 cas). Séquence 2 : 26 enfants ont eu une ponction lombaire en première intention (48,1%) avant le traitement, puis le scanner pour 8 d'entre eux. Dans 1 cas, les données du dossier n'ont pas permis de définir la séquence avec certitude.

### *Groupe DCD :*

#### Patients

Ce groupe représente les enfants décédés. 10 enfants sont morts d'une méningite entre 1997 et 2005 au CHU de Nantes. La mortalité est donc de 11,11% tous germes confondus.

Le sex ratio garçon/fille était de 1,5.

L'âge moyen était de 30,8 mois (+/- écart type de 33). 7 de ces enfants avaient entre 2 mois et 2 ans. Les germes en cause étaient *N. meningitidis* chez 7 enfants (soit 70%), *S. pneumoniae* chez 1 enfant (soit 10%), un coccobacille chez 1 enfant (soit 10%) non défini par la culture, et chez 1 enfant aucun germe n'a pu être mis en évidence.

## Délai pré thérapeutique

La moyenne du délai pré- thérapeutique était de 25,5 heures avec un écart type de 30,06.

## Autres données

- La température moyenne était de 39°06.
- 5 enfants ont eu 1 imagerie (50%)
- 5 ont reçu des corticoïdes (50%)
- Concernant les signes de gravité à l'admission : 7 présentaient un purpura plus ou moins extensif (70%), 5 ont convulsé (50%), 4 avaient un Glasgow < ou égal à 9 (40%).
- Tous ont été hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique.
- Les séquences de la prise en charge : 7 ont reçu des antibiotiques en premier (70%), 1 enfant a d'abord eu une ponction lombaire avant le traitement (10%), et pour 2 enfants la séquence n'a pu être établie à partir des données de son dossier.

**TABLEAU 2: récapitulatif des groupes d'enfants avec des méningites  
bactériennes de 1997-2005 au CHU de Nantes :**

	<b><u>Groupe V seq+</u></b> N= 26	<b><u>Groupe V seq-</u></b> N= 54	<b><u>Groupe DCD</u></b> N= 10	<b><u>Groupe DCD + V seq+</u></b> N= 36
<b>Germes en cause</b>				
<i>N. meningitidis</i>	6	33	7	13
<i>S. pneumoniae</i>	20	13	1	21
<i>E. coli</i>		1		
<i>S. streptococcus</i>		1		
<i>H. influenzae</i>		4		
<i>Inconnu</i>		2	2	2
<b>Age moyen en mois (écart type)</b>	31,34 (42)	43,5 (46.64)	30,8 (33)	31,2 (39,6)
<b>Sex ratio (M/F)</b>	1	1,45	1,5	1,29
<b>Corticoïdes</b>	16	23	5	21
<b>Imagerie</b>	20	16	5	25
<b>Purpura</b>	9	34	7	16
<b>Glasgow (1)</b>	13.15	13.5	8.7	
<b>Convulsion (2)</b>	13	8	5	18
<b>Réanimation (3)</b>	22	41	10	32
<b>Séquences</b>				
<i>ATB- PL</i>	4	21	3	7
<i>ATB- PL- Scanner</i>	4	2	2	6
<i>ATB- Scanner- PL</i>	0	1	2	2
<i>Scanner- PL- ATB</i>	2	3	0	2
<i>PL- ATB</i>	5	18	0	5
<i>PL- ATB- Scanner</i>	10	8	1	11
<i>Inconnu</i>	1	1	2	3
<b>Délai PT (en heures)</b>	<b>34,51</b>	<b>20,22</b>	<b>25,5</b>	<b>32,01*</b>
<b>Ecart type</b>	<b>30,05</b>	<b>11,09</b>	<b>30,36</b>	<b>29,98</b>

\* significatif p= 0,0098, DCD + V seq+ vs groupe V seq-  
 (1) score de Glasgow à la prise en charge (2) convulsions avant ou après la mise en route du traitement (3) passage dans le service de réanimation  
*ATB* : antibiotiques ; *PL* : ponction lombaire; délai PT: pré- thérapeutique

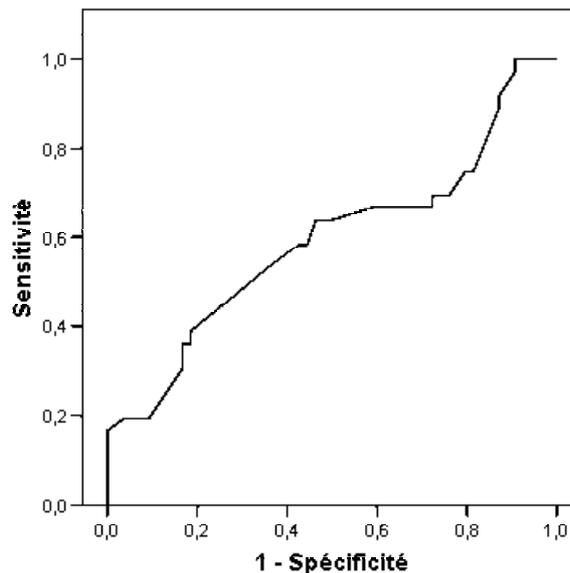
**TABLEAU 3: Délai pré- thérapeutique en fonction  
des séquences réalisées**

<b>Séquences</b>	<b>Groupe seq+ N= 26</b>	<b>Groupe seq- N= 54</b>	<b>Groupe DCD N= 10</b>	<b>Délai pré- thérapeutique (ET)</b>
Séquence 1 N = 39	8	24	7	21,29 (17,01)
Séquence 2 N = 42	15	26	1	29,73 (25,68)
Séquence 3 N = 5	2	3	0	19,2 (12,19)
Inconnu	1	1	2	

Séquence 1 : ATB puis PL +/- scanner; Séquence 2 : scanner puis PL puis ATB; Séquence 3: PL puis ATB +/- scanner ; ET : ecart- type

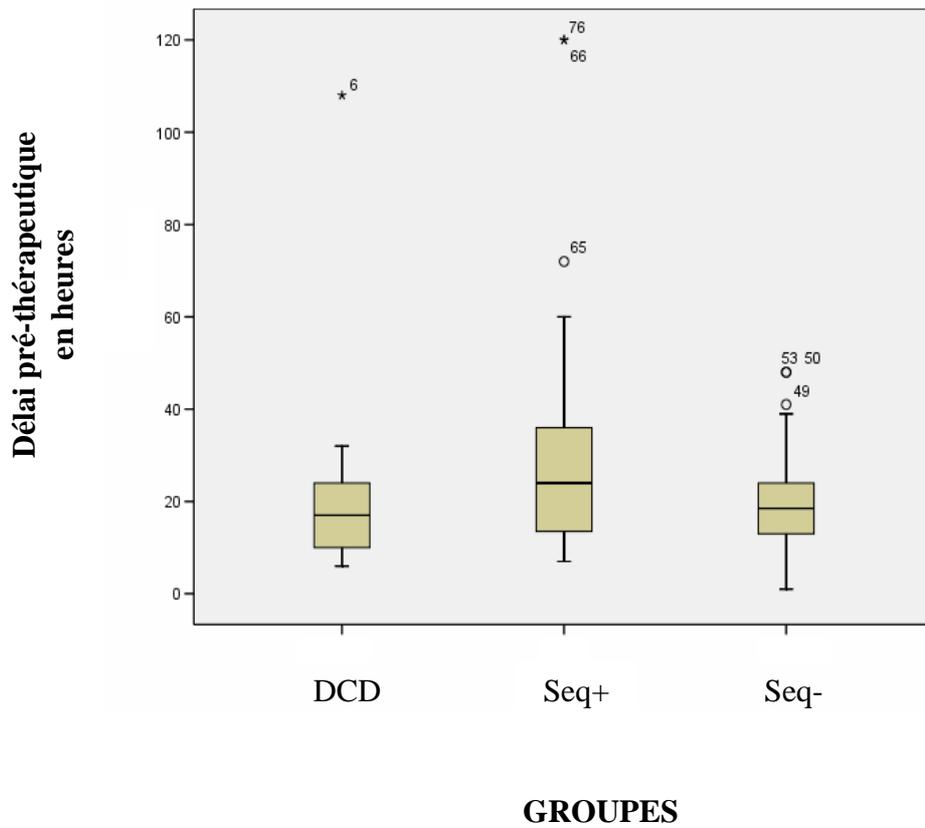
On ne retrouve pas de différence significative des délais pré- thérapeutiques entre les trois séquences.

**Figure 4: courbe ROC du délai pré-thérapeutique du  
groupe DCD et Seq+**



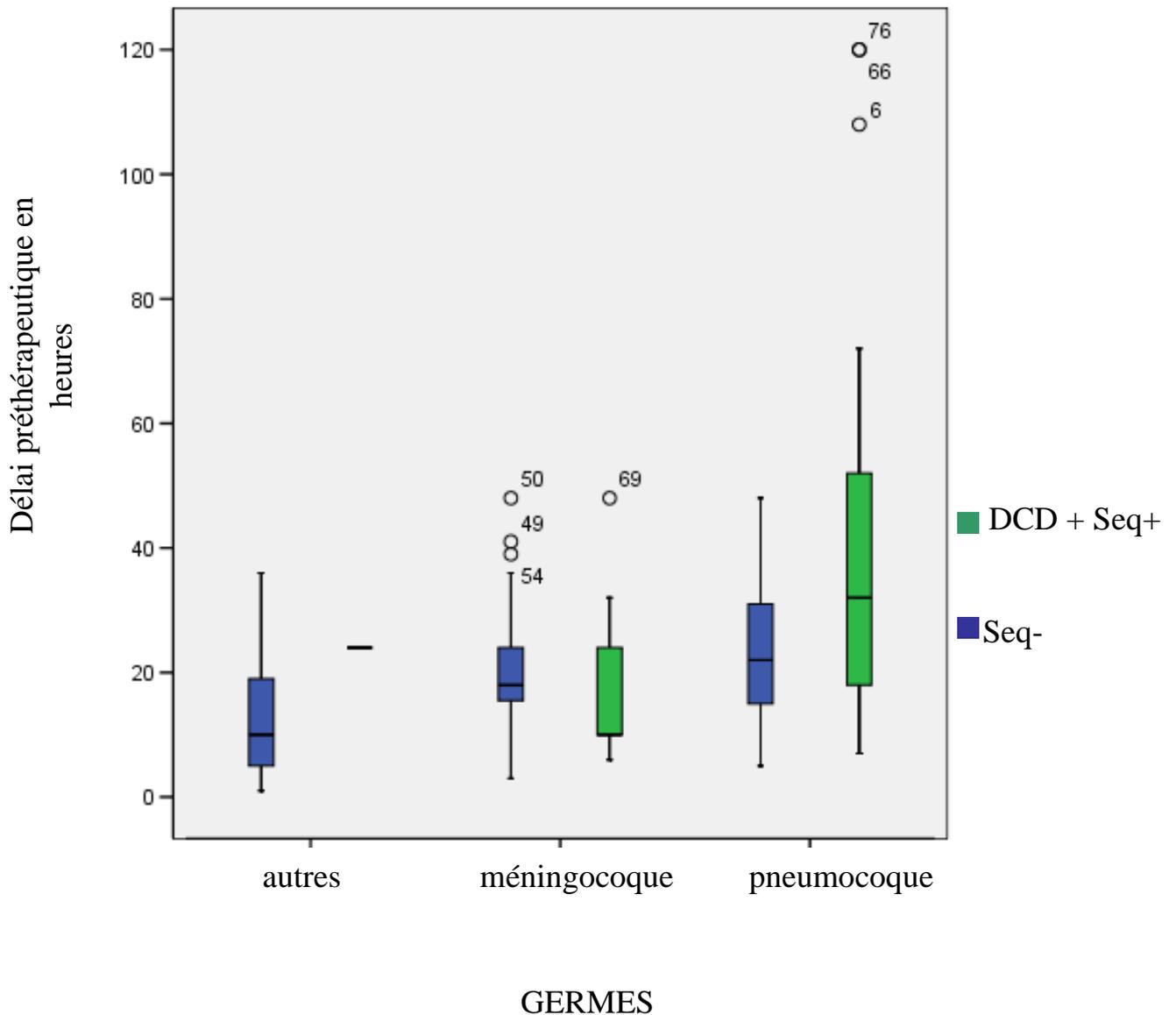
Cette courbe ROC ne permet pas de définir le délai pré-thérapeutique minimal au delà duquel le risque de séquelles ou de décès serait majeur.

Figure 5: délai pré-thérapeutique du groupes DCD versus groupe Seq + versus groupe Seq-



On ne retrouve pas de différence significative du délai pré- thérapeutique entre les groupes DCD versus Seq+ versus Seq-, mais seulement une tendance à l’allongement de ce délai dans le groupe des Seq+.

Figure 6: délai pré-thérapeutique en fonction des germes et de la morbi-mortalité



On ne retrouve pas de différence significative du délai pré-thérapeutique entre les germes. Cependant dans le groupe des enfants ayant eu une méningite à pneumocoque étant décédés ou ayant des séquelles, le délai pré-thérapeutique montre une nette tendance à l'allongement ( $p= 0,09$ ).

## DISCUSSION

Nous montrons par ce travail que la moyenne de l'intervalle pré- thérapeutique est significativement plus longue chez les enfants porteurs de séquelles ou décédés comparativement aux enfants ayant survécus sans séquelles. L'analyse multivariée renforce cette notion avec une tendance ( $p = 0,09$ ) à l'augmentation des séquelles et des décès dans le groupe des infections à pneumocoque. Ces résultats permettent de penser que l'allongement de ce délai pré- thérapeutique est préjudiciable au devenir des enfants présentant une méningite bactérienne, particulièrement lorsqu'il s'agit du pneumocoque. Sur le plan épidémiologique, notre étude retrouve une mortalité et une morbidité, ainsi qu'une répartition des germes en fonction de l'âge superposables aux résultats nationaux [1].

Les résultats concernant le délai pré- thérapeutique et les séquelles sont concordants avec ceux obtenus par les études de Grinwood, qui identifient chez l'enfant une durée des symptômes  $>$  à 24h comme un facteur de risque de survenue de séquelles [12]. D'autres études concluent à des résultats opposés : une étude de Kipli and al ne retrouve pas de relation entre la survenue de séquelles neurologiques à long terme et la durée de la maladie avant l'hospitalisation [28] [21]. D'autres travaux trouvent également que la morbidité ne dépend pas de l'intervalle pré- thérapeutique mais de la présentation de la maladie, et dans le cas des méningites fulminantes, le délai ne semble pas être un facteur de risque [29].

Pourtant l'équipe de Thompson a très récemment souligné que le diagnostic était difficile, que la fenêtre thérapeutique était étroite en matière d'infection

méningococcique de l'enfant, et que seulement 50% des enfants avaient été hospitalisés après une première consultation (délai médian d'hospitalisation de 19h) [5].

Nos résultats montrent des délais pré- thérapeutique plus long que Thompson et al (délai médian de 20,25h tous germes confondus) et nous font poser la question du "pourquoi " d'un tel délai afin d'envisager des stratégies pour en réduire la durée. Le délai pré- thérapeutique peut être séparé en 2 phases [fig 7] : La première phase dite « parentale » correspond à la période de la maladie avant toute consultation médicale. La deuxième phase dite « médicale » dès que l'enfant a été examiné par un médecin dans le cadre d'une consultation en ville (délai pré- hospitalier) ou d'une hospitalisation (délai hospitalier).

Nous nous sommes intéressés ici au délai hospitalier en décrivant 3 séquences possibles de prise en charge. On constate une tendance à l'allongement du délai pré- thérapeutique en cas de ponction lombaire réalisée avant l'injection d'antibiotiques.

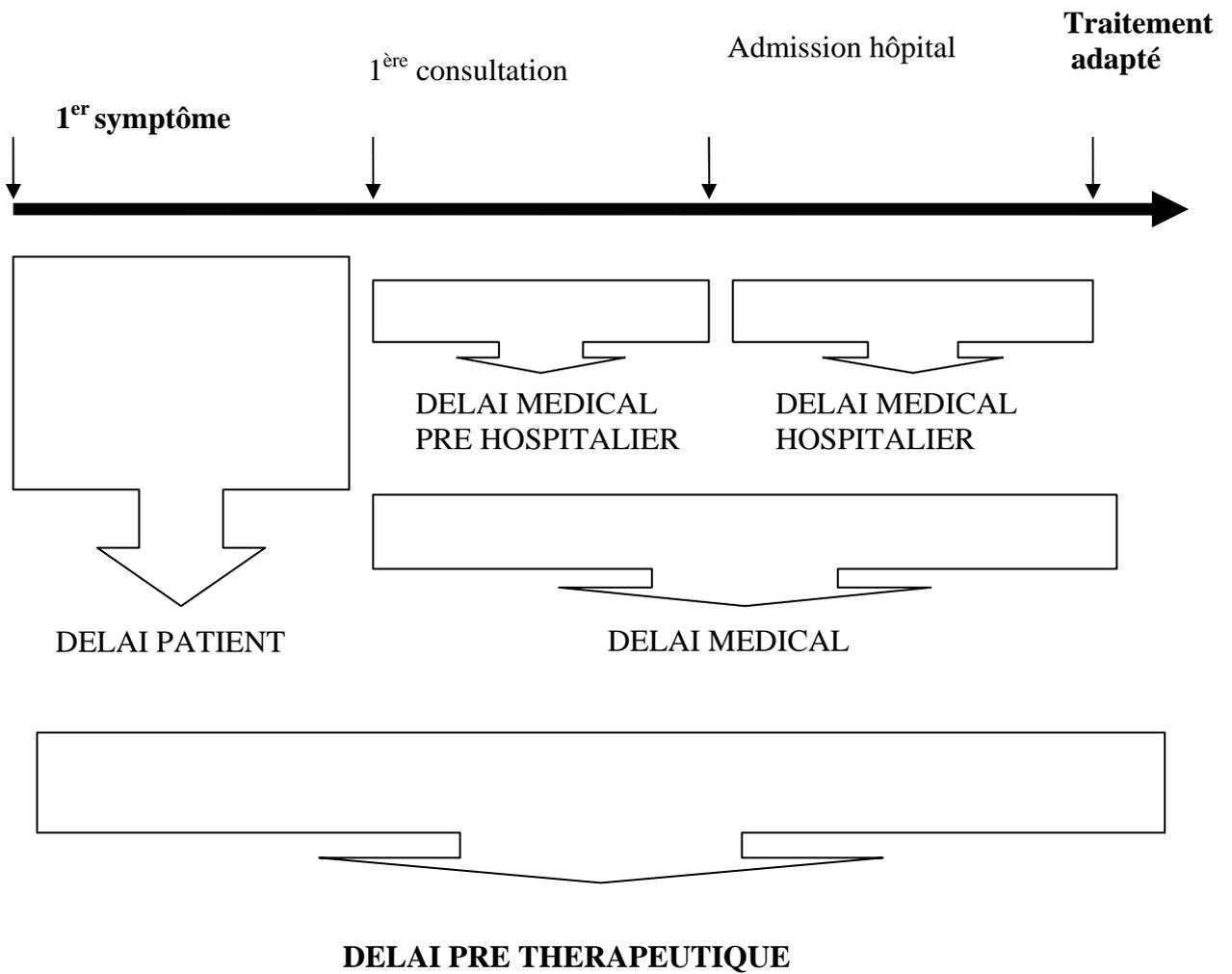
Peu de travaux se sont penchés sur ce délai hospitalier. Une étude retrouve qu'un allongement de la prise en charge, par la demande d'examens complémentaires, peut retarder l'administration du traitement [30]. Bien que notre étude ne montre pas d'impact des différentes séquences sur la morbi- mortalité, il paraît nécessaire de discuter la meilleure séquence de prise en charge. Plusieurs études ont ainsi démontré le rôle du scanner réalisé avant l'injection des antibiotiques ou la ponction lombaire sur l'allongement du délai pré-thérapeutique [31] et sur le peu d'intérêt diagnostique et thérapeutique [32]: la normalité des scanners au début des MBE [33] n'empêche pas la possibilité de survenue d'une HTIC ou d'un engagement entraînant le décès après ponction lombaire [34]. De même l'administration du traitement ne doit pas être retardée par les prélèvements bactériologiques. En effet les cultures du LCR ne

se négativent que quelques heures après l'injection d'antibiotiques [35]. De plus, de nouvelles techniques de biologie moléculaire ont largement montré leur intérêt dans l'identification bactérienne et sont disponibles en pratique courante, comme la méthode PCR [36] [37] [38]. Certaines peuvent même être utilisées en diagnostic rapide [39] [40].

La question du délai pré- hospitalier n'a pas été abordée ici. Quelques études la mentionnent pourtant. Bonsu retrouvait des durées de fièvre plus longues dans les MBE avant diagnostic chez les enfants de moins de 3 ans [22], en accord avec les résultats de Kilpi [21]. Il montrait également une augmentation du délai pré-thérapeutique dans les méningites à pneumocoques avec un nombre plus important de premières consultations médicales libérales (mais sans augmentation du risque de complications) [22].

La limite de ce travail réside dans son manque de puissance du fait d'un effectif limité, surtout pour les méningites à pneumocoque (n= 34). Cela souligne donc l'intérêt des analyses multicentriques. Concernant les méningites à méningocoque, il est probable que ces infections soient d'emblée plus sévères dans certains cas [29]. La prédisposition à l'infection déterminée par un polymorphisme génétique peut également expliquer la présence de formes sévères et brutales [41].

Figure 7 : parcours médical des enfants et délais dans les MBE



## CONCLUSION

Notre étude réalisée à Nantes de façon rétrospective montre qu'il existe un impact du délai pré-thérapeutique sur la morbidité et la mortalité des méningites bactériennes de l'enfant, tous germes confondus.

Afin de diminuer ce délai, de nouvelles études sont donc nécessaires pour explorer les différents mécanismes et facteurs impliqués. Ces recherches peuvent s'inspirer de la « surviving sepsis campaign » qui s'est attachée à améliorer la prise en charge des sepsis dont le pronostic est mauvais en visant une information du grand public [42].

Une étude est actuellement en cours à Nantes dont l'objectif principal est d'étudier l'existence d'un retard de diagnostic et de traitement adapté dans les cas d'infections bactériennes sévères de l'enfant hospitalisé en réanimation et d'en étudier les processus. Il y est fait l'hypothèse qu'il existe un retard diagnostique ou thérapeutique dans un nombre conséquent d'infections bactériennes sévères de l'enfant, que ce retard a des conséquences sur l'état de santé des enfants, et qu'il serait possible de mettre en évidence des processus à l'origine de ces retards. Enfin, la compréhension de ces processus pourrait permettre à terme une amélioration des procédures de soins afin de réduire ces retards (DIABACT).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bingen, E., et al., *Bacterial meningitis in children: a French prospective study*. Clin Infect Dis, 2005. 41(7): p. 1059-63.
2. Baraff, L.J., S.I. Lee, and D.L. Schriger, *Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis*. Pediatr Infect Dis J, 1993. 12(5): p. 389-94.
3. Daoud, A.S., et al., *Bacterial meningitis: still a cause of high mortality and severe neurological morbidity in childhood*. J Trop Pediatr, 1995. 41(5): p. 308-10.
4. Saez-Llorens, X. and G.H. McCracken, Jr., *Bacterial meningitis in children*. Lancet, 2003. 361(9375): p. 2139-48.
5. Thompson, M.J., et al., *Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents*. Lancet, 2006. 367(9508): p. 397-403.
6. Granier, S., P. Owen, and N.C. Stott, *Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care*. Br J Gen Pract, 1998. 48(429): p. 1167-71.
7. Aronin, S.I., P. Peduzzi, and V.J. Quagliarello, *Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing*. Ann Intern Med, 1998. 129(11): p. 862-9.
8. Dawson, K.G., J.C. Emerson, and J.L. Burns, *Fifteen years of experience with bacterial meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 1999. 18(9): p. 816-22.
9. Bingen, E., et al., *[Pneumococcal meningitis in France: age and medical risk factors in children]*. Arch Pediatr, 2005. 12(7): p. 1187-9.
10. Bedford, H., et al., *Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years*. Bmj, 2001. 323(7312): p. 533-6.

11. Oostenbrink, R., et al., *Sequelae after bacterial meningitis in childhood*. Scand J Infect Dis, 2002. 34(5): p. 379-82.
12. Grimwood, K., et al., *Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors*. Pediatrics, 1995. 95(5): p. 646-56.
13. Nassif, X., [*Pathophysiology of cerebrospinal meningitis*]. Ann Med Interne (Paris), 2002. 153(5): p. 318-22.
14. Tunkel, A.R. and W.M. Scheld, *Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis*. Annu Rev Med, 1993. 44: p. 103-20.
15. Taha, M.K. and J.M. Alonso, [*Pathophysiology and molecular pathogenesis of meningococcal invasive infections*]. Arch Pediatr, 2005. 12(6): p. 753-4.
16. Pathan, N., S.N. Faust, and M. Levin, *Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia*. Arch Dis Child, 2003. 88(7): p. 601-7.
17. van de Beek, D., et al., *Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis*. N Engl J Med, 2004. 351(18): p. 1849-59.
18. Grimwood, K., et al., *Risk factors for adverse outcomes of bacterial meningitis*. J Paediatr Child Health, 1996. 32(5): p. 457-62.
19. Oostenbrink, R., et al., *Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis*. Acta Paediatr, 2002. 91(4): p. 391-8.
20. Kaaresen, P.I. and T. Flaegstad, *Prognostic factors in childhood bacterial meningitis*. Acta Paediatr, 1995. 84(8): p. 873-8.
21. Kilpi, T., et al., *Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 1993. 12(3): p. 184-8.

22. Bonsu, B.K. and M.B. Harper, *Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 2001. 32(4): p. 566-72.
23. Gerber, A.U., et al., *The impact of the pre-treatment interval on antimicrobial efficacy in a biological model*. J Antimicrob Chemother, 1993. 31 Suppl D: p. 29-39.
24. Cartwright, K., et al., *Management of early meningococcal disease*. Lancet, 1993. 342(8877): p. 985-6.
25. Corless, C.E., et al., *Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR*. J Clin Microbiol, 2001. 39(4): p. 1553-8.
26. Pomeroy, S.L., et al., *Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children*. N Engl J Med, 1990. 323(24): p. 1651-7.
27. Bedford, H., *Prevention, treatment and outcomes of bacterial meningitis in childhood*. Prof Nurse, 2001. 17(2): p. 100-2.
28. Kilpi, T., et al., *Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis*. Lancet, 1991. 338(8764): p. 406-9.
29. Radetsky, M., *Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis*. Pediatr Infect Dis J, 1992. 11(9): p. 694-8; discussion 698-701.
30. Morano Amado, L.E., et al., *[A management analysis of bacterial meningitis in a hospital emergency service: the delay from the start of treatment and related factors]*. An Med Interna, 1999. 16(9): p. 451-6.

31. Ehrenstein, B.P., B. Salzberger, and T. Gluck, [*New developments in the diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis*]. *Med Klin (Munich)*, 2005. 100(6): p. 325-33.
32. Daoud, A.S., et al., *Indications and benefits of computed tomography in childhood bacterial meningitis*. *J Trop Pediatr*, 1998. 44(3): p. 167-9.
33. Heyderman, R.S., et al., *Does computed tomography have a role in the evaluation of complicated acute bacterial meningitis in childhood?* *Dev Med Child Neurol*, 1992. 34(10): p. 870-5.
34. Shetty, A.K., et al., *Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan*. *Pediatrics*, 1999. 103(6 Pt 1): p. 1284-7.
35. Kanegaye, J.T., P. Soliemanzadeh, and J.S. Bradley, *Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment*. *Pediatrics*, 2001. 108(5): p. 1169-74.
36. Richardson, D.C., et al., *Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis*. *J Clin Microbiol*, 2003. 41(8): p. 3851-3.
37. Pollard, A.J., et al., *Evaluation of a diagnostic polymerase chain reaction assay for *Neisseria meningitidis* in North America and field experience during an outbreak*. *Arch Pathol Lab Med*, 2002. 126(10): p. 1209-15.
38. Borrow, R., et al., *Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (*siaD*) PCR ELISA*. *Epidemiol Infect*, 1997. 118(2): p. 111-7.

39. Poppert, S., et al., *Rapid diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR and fluorescence in situ hybridization*. J Clin Microbiol, 2005. 43(7): p. 3390-7.
40. Failace, L., et al., *Simultaneous detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae and Streptococcus sp. by polymerase chain reaction for the diagnosis of bacterial meningitis*. Arq Neuropsiquiatr, 2005. 63(4): p. 920-4.
41. Yuan, F.F., et al., *FcgammaRIIA polymorphisms in Streptococcus pneumoniae infection*. Immunol Cell Biol, 2003. 81(3): p. 192-5.
42. Martin, C., F. Garnier, and B. Vallet, *[Recommendations for management of severe sepsis and septic shock. Surviving sepsis campaign]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. 24(4): p. 440-3.

**L'IMPACT DU DELAI PRE- THERAPEUTIQUE SUR LA MORTALITE ET LA MORBIDITE DES MENINGITES BACTERIENNES DE L'ENFANT** :étude rétrospective à Nantes de 1997 à 2005

---

**RESUME**

Les méningites bactériennes de l'enfant (MBE) sont des infections sévères responsables de séquelles fréquentes et lourdes et sont une cause importante de mortalité en pédiatrie, surtout chez les enfants de moins de deux ans. Chez le nourrisson le syndrome méningé est peu présent, son absence pouvant retardé le diagnostic et donc la mise en route du traitement adapté. Ce délai pré-thérapeutique peut-il avoir un impact sur la mortalité et la morbidité des MBE?

Nous avons mené une étude rétrospective au CHU de Nantes de 1997 à 2005 chez 90 enfants, âgés de 2 mois à 16 ans, ayant présenté une méningite bactérienne communautaire. Le taux de mortalité était de 11.1%, le taux de séquelles de 28.9% (soit 32.5% des survivants). 37.7% étaient dues à *S. pneumoniae*, 60 % à *N. meningitidis* et 4.4% à *H. influenzae*. Les enfants recensés ont été répartis en trois groupes : les survivants sans séquelles Seq- (n=54), les survivants avec séquelles Seq+ (n=26) et les enfants décédés DCD (n=10). Le délai pré- thérapeutique moyen pour les différents groupes était respectivement de 20.22 heures (+/- 11.09 ET), 34.51 heures (+/-30.05 ET) et 25.5 heures (+/- 30.06 ET). Une comparaison des moyennes par un test de montrait une différence significative entre les DCD + Seq+ versus les Seq- avec un p=0.098. l'impact de ce délai sur la mortalité et la morbidité des MBE. Afin d'améliorer le devenir des méningites, les causes de l'allongement de ce délai sont donc à définir de façon plus précise par de nouvelles études.

---

**MOTS-CLES**

Méningites bactériennes de l'enfant, délai pré- thérapeutique, mortalité, morbidité, méningocoque et pneumocoque, séquences de prise en charge.