

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2019-10

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES DE MEDECINE GENERALE)

par

Juliette VOYDEVILLE

Née le 03/10/1988 à Remiremont

Présentée et soutenue publiquement le 22 Janvier 2019

**LES MENINGITES BACTERIENNES AIGUËS COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE
ET LE CHU DE NANTES :
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION, FACTEURS PRONOSTIQUES, ET
ADEQUATION A LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE 2008**

Président du jury : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François RAFFI

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Madame le Docteur Jocelyne CAILLON

Madame le Docteur Pauline JEANMOUGIN

Remerciements :

Aux membres du jury :

A notre Directeur de thèse et Président du jury, Monsieur le Professeur François RAFFI, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de Service, Professeur en Maladies Infectieuses au CHU de Nantes, Monsieur, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour votre grande patience et vos conseils avisés tout au long de la rédaction de ce travail. J'aimerais vous témoigner à nouveau mon profond respect et ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Professeur en Maladies Infectieuses, Monsieur, vous avez accepté deux fois de faire partie de mon jury de thèse. Mon premier travail, mené à l'étranger, n'a pas abouti mais à l'époque, comme aujourd'hui, vous vous êtes montré disponible et bienveillant, et je souhaite pour cela vous témoigner ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Jocelyne CAILLON, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Hygiène Hospitalière du CHU de Nantes, Madame, je vous remercie et vous témoigne toute mon estime pour l'enseignement rigoureux et enthousiaste dispensé il y a quelques années lors du DIU de thérapeutiques anti-infectieuses. Je vous remercie également d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Docteur Pauline JEANMOUGIN, Maître de Conférence des Universités, Médecin Généraliste, Département de Médecine générale de la Faculté de Médecine de Nantes, Madame, vous avez accepté immédiatement et avec gentillesse de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de représenter le département de médecine générale.

A tous ceux qui ont participé à ma formation :

Au Professeur Marc KLEIN, Professeur en Endocrinologie au CHRU de Nancy. Vous m'avez enseigné avec patience et application les bases de la séméiologie médicale. Je vous remercie pour votre bienveillance, et pour vos encouragements sincères lorsque j'ai quitté Nancy pour ce que vous appeliez alors ma « conquête de l'Ouest ». Je ferai de mon mieux pour être fidèle à vos enseignements.

A toute l'équipe du centre hospitalier régional de Tambacounda, au Sénégal. Je remercie particulièrement le Docteur Sogo MILOGO pour son accueil chaleureux et le Docteur Oumar SANOGO, travailleur obstiné, homme courageux et définitivement optimiste. Je n'oublie pas Papys, Saliou, Pater et Mamys, sans qui cette aventure n'aurait jamais eu la même saveur.

A toute l'équipe du service de gynécologie du centre hospitalier de Cholet. Ce premier semestre d'internat fut mémorable grâce à vous tous. Je pense particulièrement au Docteur Michel PASCO et adresse un clin d'œil plus personnel au Docteur Delphine FERRIER.

A ce trio paramédical explosif des urgences d'Ancenis, le trio de nuit. Virginie, Delphine et José, merci d'avoir tantôt égayé, tantôt adouci ces interminables gardes ! Je remercie également Valérie pour sa disponibilité et sa gentillesse.

A mes maîtres de stage en médecine générale ; Les Docteurs Marie MASCLE, Jean-Pierre GOILLANDEAU et Paul COULON, tous vendéens, défenseurs et dignes représentants de la médecine générale en milieu rural et semi-rural. Je n'oublierai pas votre engagement. Merci de la confiance et de la sympathie que vous m'avez témoignées.

A toute l'équipe du service de médecine post-urgence et infectiologie du centre hospitalier de la Roche-sur-Yon. Je remercie particulièrement l'excellente équipe infirmière et les Docteurs Philippe PERRE, Thomas GUIMARD, Marine MORRIER et Yves BLEHER pour leur bienveillance, leur pédagogie et leur bonne humeur. Ces 6 mois passés à vos côtés furent les plus formateurs de ma courte carrière ; j'aurai enrichi aussi bien le registre de mes connaissances médicales que celui de mes blagues douteuses. Merci !

Aux patients du CTA VIH de la Croix-Rouge Française à Pointe-Noire, en République du Congo, pour leur résilience et pour la confiance qu'ils m'ont accordée. A toute l'équipe du CTA pour cet accueil chaleureux et ce joyeux compagnonnage. Avec un merci tout particulier à Anicet, chauffeur polyvalent et sauveteur providentiel en certaines occasions ! Aux membres de la délégation de Brazzaville, Jérémie, Marie et Keiko, pour leur soutien logistique et moral à distance ! A Elise, ma chère Co' (co-interne, co-thésarde et co-baroudeuse).

A toute l'équipe du service de maladies infectieuses du CHUV, à Lausanne, en Suisse. Je remercie le Professeur Thierry CALANDRA et le Docteur Oriol MANUEL de m'avoir permis d'intégrer leur équipe malgré mon CV quelque peu atypique. Merci à l'équipe paramédicale de Beaumont et aux brillants Docteurs Stefano GIULIERI, Matteo MOMBELLI, Tatiana GALPERINE, et bien sûr Hamza MRAIHI. C'était un plaisir de côtoyer chacun de vous ! Je remercie enfin et surtout tous mes collègues assistants pour leur solidarité.

A ceux qui doivent rester incognitos, noms de code FOP, KA, et SK. Au plaisir de vous retrouver très bientôt.

A ma famille et à mes amis :

A mes parents, ces êtres surnaturels, ce parfait tandem ! Vous faites tout simplement mon bonheur. Et si cette thèse est enfin terminée c'est un peu grâce à vous...merci pour ce remake estival (et un peu plus soft tout de même) d'un certain film d'Etienne Chatiliez.

A leurs amis, qu'ils ont si bien choisi ; Saad et Karine, Patou, Thierry et Chantal, Isabelle et Paul, Didier et Brigitte, Roby et Marie, et leurs enfants.

A mes deux petits frères, Vincent et Loulou, parfois malmenés mais plus qu'adorés.

A mes grands-parents que j'ai tant aimés ; Jeanne, Ginette, Armand, Francis. Et à leurs excellentes doublures ; Victor, Georgette, Jacques et Jacqueline. A Simone, toujours vaillante !

A mes oncles et tantes ; André, Gilles et Didier, Michelle et Lise. A mes cousin(e)s, tout particulièrement Carole et Margaux pour ces inoubliables Noël.

A Laure, pour ces 25 années d'amitié et pour avoir battu avec moi des records de vitesse dans le toboggan de la piscine de la Bresse...

A Jean-Charles pour tout ce que nous avons partagé. Je ne l'oublie pas. A la famille R. (sur 4 générations !) pour sa générosité et pour tous les moments heureux passés ensemble, à Arçais et ailleurs. A Gilles, Annick et Bertrand pour l'immense plaisir que j'ai eu de vous connaître.

A Dirk, pour sa gentillesse légendaire, son accent délicieux et ses connaissances presque parfaites en musique classique (Vivaldi, j'en ris encore !).

A mes amies cavalières ou « les belles amazones de la Grange Puton ». Merci pour ces beaux souvenirs. Marine, tu n'es pas germanophone, certes, mais ta spontanéité, ton énergie, et ta connaissance encyclopédique des départements français font de toi une amie précieuse. Adeline, nous avons partagé tant de moments, dans les Vosges, à Nancy, Nantes, Bordeaux, Soulac, Amsterdam...presque tous bons...disons que même si je t'aime très fort, je ne te ne laisserai plus jamais programmer le GPS.

A mes précieuses amies de la fac qui comptent pour moi plus qu'elles ne l'imaginent. A la belle Hélène, douce et spirituelle, pour nos longues conversations (souvent autour d'un thé) et pour toutes les envies et les valeurs que nous partageons. A Anne-So, qui veille sur moi, même à des milliers de kilomètres, pour ses conseils toujours avisés et pour nos mémorables séances d'escalade.

A la pétillante Camille, pour ce rire communicatif qui a ponctué nos vacances corses.

A la fine équipe des Bad Boys, enrichie au fil des années d'exceptionnelles Bad Girls. Merci pour votre humour (pas du tout répétitif) qui nous a valu de sacrés fous rires.

A Rabbit et Domitille. J'ai notre amitié gravée dans la peau (du menton pour être exacte). Ma résidence à Lorient a marqué un tournant décisif dans l'écriture de cette thèse. J'en profite pour annoncer que j'envisage une autre semaine de résidence cet été, sans thèse...mais avec pêche.

A Bic et Caro, la crème de la crème des Ch'tis, je suis heureuse de célébrer bientôt avec vous un heureux évènement !

A Sylvain, l'homme libre. Aventurier, oui ! Mais avant tout pédiââtre.

A Nico et Solène, que j'espère revoir bientôt.

A Clem et Flo, compagnes d'études et de voyages, avec qui je partage bien plus que des envies d'ailleurs. Merci pour les aventures passées et à venir, pour ces moments incongrus qui font le

charme de nos voyages, pour votre sens du rythme et votre déhanché, pour nos fous rires. Je sais qu'il y en aura beaucoup d'autres !

Aux sirènes de Copenhague, qui ont animé mon année d'Erasmus, et toutes les suivantes ! La douce et espiègle Coco, qui ponctue toujours ses messages d'un délicieux « Bis bald ». Et Elisa, le petit cabri, sortie la 1^{ère} du canyon de Colca, qui allie à ses talents de randonneuse celui de conteuse, quand il s'agit de faire le récit de ses (més)aventures.

A mes co-internes choletaises, Clémence et Fanny, pour la joyeuse troupe que nous avons formée. Ces moments de solitude devant l'échographe sont loin derrière nous ! Chère Fanny je pressens que nous ferons bientôt d'autres balades au bord du Lac Léman...

Aux copains du Congo. Sandra et Vincent (mes « presque colocataires »), Julie et JP (ce hasard !), Vanessa et Gaëtan, Mathilde et Niels, Xavier. Vous avez égayé (magnifié même !) ces six mois à Pointe-Noire. Merci d'avoir été si protecteurs avec moi !

A Luca, pour son amour du moyen-âge (et désormais de la danse !) et bien sûr pour cette folle soirée au Dynamo.

A Anaïs, ma pirate de colocataire, qui a donné un sérieux coup de pouce à cette thèse.

A tous mes chers Helvètes ! Merci à la douce Muriel et la fouguese Livia pour nos soirées orientales. Merci à Hamza d'adoucir nos mœurs, et à Lorenzo, le plus germanophone des italiens. Et reconnaissance éternelle à Antonios et Kat (plus efficaces qu'Europ Assistance !).

A Hélène et Grégoire, la « team du Pirée », pour ces mémorables soirées Rakamelo ! Je signale, à titre indicatif, que j'ai lu plus de 50 articles en anglais pour rédiger cette thèse...je vous laisse en tirer vos propres conclusions.

A tous les ERU, en particulier à l'inimitable Loïc, le seul à connaître mieux que moi les émissions de France inter.

A Marc et Benoît pour nos balades hivernales dans les calanques.

A tous ceux qui comptent pour moi.

Table des matières :

1. INTRODUCTION	14
2. MATERIELS ET METHODES	16
2.1. Objectifs de l'étude	16
2.2. Type, lieu et période de l'étude	16
2.2.1. La présente étude	16
2.2.2. L'étude COMBAT	16
2.3. Critères d'inclusion/exclusion.....	17
2.4. Recueil des données	17
2.4.1. Méthode de recueil.....	17
2.4.2. Données « patient ».....	18
2.4.3. Données « pré-méningite »	18
2.4.4. Données « méningite ».....	19
2.4.5. Données « statut vital – devenir post-hospitalier ».....	22
2.4.6. Données « bactériologie hospitalière »	22
2.4.7. Données « bactériologie CNR »	23
2.4.8. Données « ORL ».....	23
2.4.9. Données « suivi téléphonique » et « évaluation neurologique à M12 »	24
2.5. Critère de jugement	25
2.6. Analyse statistique.....	25
2.7. Ethique	26
3. RESULTATS	27
3.1. Description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques de la population et des modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique.....	27
3.1.1. Etapes de l'inclusion des patients et effectif.....	27
3.1.2. Population de l'étude.....	27
3.1.3. Présentation clinique initiale.....	30

3.1.4. Prise en charge diagnostique.....	32
3.1.5. Prise en charge thérapeutique	39
3.1.6. Evolution clinique au-delà de la 48 ^{ème} heure après la PL initiale	40
3.1.7. Comparaison des principales caractéristiques de la population nantaise par rapport à la population de la cohorte nationale COMBAT	47
3.2. Objectif principal : Etude de l'adéquation entre la conférence de consensus de 2008 et la prise en charge des méningites bactériennes communautaires de l'adulte au CHU de Nantes	49
3.2.1. Admission	49
3.2.2. Diagnostic	49
3.2.3. Antibiothérapie initiale	51
3.2.4. Corticothérapie.....	53
3.2.5. Modalités de prise en charge ultérieure	54
3.2.6. Figure récapitulative	56
3.3. Objectif secondaire : Recherche de facteurs pouvant être liés à l'évolution défavorable de certains cas de méningite.....	58
3.3.1. Constitution des 2 groupes de patients.....	58
3.3.2. Résultats.....	58
4. DISCUSSION	61
5. CONCLUSION.....	72

REFERENCES

Table des figures et tableaux :

Figure 1 : Situation professionnelle avant la méningite (page 27)

Figure 2 : Statut vaccinal avant l'épisode de méningite (page 28)

Figure 3 : Répartition des portes d'entrée infectieuse identifiées (page 30)

Figure 4 : Symptomatology à la phase initiale (page 31)

Figure 5 : Signes de gravité à la phase initiale (page 32)

Figure 6 : Distribution des micro-organismes identifiés (page 34)

Figure 7 : Répartition des micro-organismes par tranches d'âge (page 35)

Figure 8 : Complications observées entre la 48^{ème} heure d'hospitalisation et la sortie (page 41)

Figure 9 : Type d'anomalies observées à l'examen clinique de sortie (page 42)

Figure 10 : Suivi téléphonique à M1 et M12 (page 43)

Figure 11 : Nature des anomalies observées à l'examen clinique à M12 (page 46)

Figure 12 : Séquelles neurocognitives et auditives, troubles visuels et incapacité de travail en fonction du micro-organisme identifié (page 47)

Figure 13 : Respect des indications d'imagerie cérébrale avant PL (page 51)

Figure 14 : Respect du délai d'introduction de l'antibiothérapie initiale (page 52)

Figure 15 : Taux d'adéquation entre la prise en charge des méningites bactériennes au CHU de Nantes et les recommandations de la conférence de consensus de 2008 (page 57)

Figure 16 : Constitution des 2 groupes de patients (page 58)

Tableau 1 : Description des facteurs de risque observés, en fonction du micro-organisme responsable de l'épisode de méningite (page 29)

Tableau 2 : PL initiale diagnostique : analyse biochimique, cytologique et bactériologique (page 32)

Tableau 3 : CMI aux β -lactamines des souches de pneumocoque isolées dans la cohorte (page 36)

Tableau 4 : Méthodes de laboratoire ayant permis l'identification des différents pathogènes retrouvés au sein de la cohorte (page 37)

Tableau 5 : Reprise d'activité professionnelle à M1 et M12 (page 44)

Tableau 6 : Résultats des principaux scores de qualité de vie, de cognition et de dépression (page 44)

Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques de la population nantaise par rapport à la cohorte nationale COMBAT (page 47)

Tableau 8 : Risque relatif d'évolution défavorable en fonction du terrain et des comorbidités (page 58)

Tableau 9 : Risque relatif d'évolution défavorable en fonction de la prise en charge initiale (page 59)

Tableau 10 : Risque relatif d'évolution défavorable en fonction des caractéristiques de la méningite (page 60)

Liste des acronymes :

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATB : AnTiBiotique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAAR : Bacille Acido-Alcool-Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRP : Centre National de Référence des Pneumocoques

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COMBAT : Cohorte Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'Adulte

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form (document, quel que soit son support, destiné à recueillir les informations requises par le protocole d'une étude biomédicale et relatives aux personnes incluses dans cette étude)

CRP : Protéine C Réactive

DIU : Diplôme Inter-Universitaire

FdR : Facteur de Risque

GOS : Glasgow Outcome Scale

HDJ : Hôpital De Jour ou Hospitalisation De Jour

HHI : Hearing Handicap Inventory for the Elderly

HTIC : HyperTension Intra-Crânienne

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IDSA : Infectious Disease Society of America

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IQCODE : Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

M1 : 1^{er} Mois

M6 : 6^{ème} Mois

M12 : 12^{ème} Mois

MB : Méningite Bactérienne

MMSE : Mini Mental State Examination

MRDS : Modified Rankin Disability Score

OMA : Otite Moyenne Aiguë

OR : Odds Ratio

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

ORP : Observatoires Régionaux des Pneumocoques

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCT : ProCalciTonine

PDSP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

PL : Ponction Lominaire

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

RMI : Revenu Minimum d'Insertion

SF 12 : The 12-Item Short Form Health Survey

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ou Sequential Organ Failure Assessment

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

T°c : Température

TEC : Technicien d'Etude Clinique

VNI : Ventilation Non Invasive

WHO QOL BREF : World Health Organization Quality of Life Abbreviation

1. INTRODUCTION

La méningite bactérienne aiguë communautaire est une pathologie infectieuse qui n'épargne aucune région du monde et demeure, compte-tenu d'une morbi-mortalité élevée, un problème de santé publique dans le monde entier, y compris dans les pays les plus développés (1–6).

L'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës communautaires a profondément évolué depuis les années 90, notamment dans les pays industrialisés (7–11). En France, l'impact du plan national instauré en 2001 pour préserver l'efficacité des antibiotiques et la diffusion, entre 1992 et 2010, de vaccins conjugués ciblant les 3 principaux pathogènes responsables de ces méningites (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*) ont bousculé les données épidémiologiques (8,12–14). Diminuant l'incidence globale des méningites bactériennes, modifiant les groupes d'âges les plus touchés et la distribution des principaux micro-organismes responsables (7–9,12). La répartition des sérotypes bactériens, influencée entre autres par la vaccination, et le profil de sensibilité de ces pathogènes aux antibiotiques (notamment des souches de pneumocoques) se sont eux aussi modifiées (12–17).

Dans ce contexte, il a été nécessaire d'adapter les recommandations nationales de prise en charge des méningites bactériennes communautaires. Une première modification a eu lieu en 1996, sous l'égide de la SPLIF, notamment pour répondre à la décroissance majeure des cas de méningites liées à *H. influenzae* et à l'augmentation des cas liés aux pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) (8,18). Plus tard, la diminution de fréquence des souches de PSDP (19–21), la publication de données scientifiques plus probantes sur la place de la corticothérapie dans le traitement de ces méningites (22), et l'avènement d'outils diagnostiques nouveaux en cas de non contribution des examens microbiologiques classiques (23–25), ont ensemble justifié la rédaction d'une nouvelle conférence de consensus en 2008 (26).

L'adaptation de ces recommandations s'est accompagnée d'une indispensable veille sanitaire, articulée autour des professionnels de santé et de plusieurs structures de surveillance épidémiologique (le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et les Observatoires régionaux des Pneumocoques (ORP), le réseau EPIBAC coordonné par Santé publique France, l'ARS...).

Dans la continuité de cette démarche, la constitution d'une cohorte observationnelle pour la surveillance et l'étude des méningites bactériennes a été initiée en 2013, sous le nom de

« COMBAT » (« Cohorte Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'Adulte »), afin de décrire l'épidémiologie, le pronostic et la prise en charge thérapeutique de ces méningites sur le territoire national. Pour ce faire, le groupe de pilotage de l'étude COMBAT s'est appuyé sur les données fournies par 69 centres investigateurs à travers le pays, et 8 centres nationaux de référence. Le CHU de Nantes a été l'un de ces centres investigateurs.

Le présent travail de thèse s'appuie sur les données produites par le CHU de Nantes pour les besoins de l'étude COMBAT.

Ce travail décrit dans un 1^{er} temps les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, pronostiques et les modalités de prise en charge de la population étudiée, correspondant aux patients nantais de la cohorte COMBAT.

L'objectif principal de ce travail, dont les résultats sont présentés en 2^{ème} position, est d'évaluer l'adéquation entre la conférence de consensus de 2008 et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des méningites bactériennes communautaires de l'adulte au CHU de Nantes.

Enfin, l'objectif secondaire de ce travail est la recherche de facteurs pouvant être liés à l'évolution défavorable de certains de ces cas de méningites.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Objectifs de l'étude

Objectif principal : Evaluer l'adéquation entre les recommandations de la conférence de consensus de 2008 pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires, et la prise en charge effective de ces méningites chez l'adulte, au CHU de Nantes.

Objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques de la population, constituée de patients adultes pris en charge au CHU de Nantes pour une méningite bactérienne aiguë communautaire.
- Rechercher des facteurs associés à l'évolution défavorable de certains de ces cas de méningite.

2.2. Type, lieu et période de l'étude

2.2.1. La présente étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, monocentrique, menée chez des patients adultes, pris en charge au CHU de Nantes pour une méningite bactérienne aiguë.

Les patients ont été inclus entre février 2013 et juillet 2015. Le suivi s'est achevé en juillet 2016.

Les données exploitées ici sont extraites de la base de données nationale de l'étude COMBAT et correspondent exclusivement aux données fournies par le CHU de Nantes en tant que centre investigateur de l'étude COMBAT.

2.2.2. L'étude COMBAT

L'étude COMBAT est une étude de cohorte nationale, observationnelle, prospective et multicentrique, exhaustive dans les centres participants, menée grâce à un réseau de 8 CNR et de 69 centres hospitaliers français, tous dotés d'un trinôme microbiologiste/infectiologue/ORL.

2.3. Critères d'inclusion/exclusion

Critères d'inclusion :

- Patient pris en charge au CHU de Nantes
- Présentant une méningite aiguë bactérienne définie par au moins l'un des critères suivants :
 - LCR :
 - Culture du LCR positive¹, avec ou sans réaction cellulaire associée
 - OU Antigènes solubles¹ positifs dans le LCR
 - OU PCR positive¹ dans le LCR
 - Purpura fulminans, avec ou sans culture positive¹ dans le LCR
 - Hémocultures positives¹ et/ou PCR positive dans le sang¹ AVEC réaction cellulaire dans le LCR
 - Biopsie de peau :
 - Culture positive pour *N. meningitidis*
 - OU PCR méningocoque positive

1 = pour l'un des micro-organismes habituellement responsables de méningite bactérienne

Critères d'exclusion :

- Patient d'âge < 18 ans
- Refus de participer à l'étude : de la part du patient ou de la part d'un proche si le patient est incapable de manifester une opposition.

2.4. Recueil des données

2.4.1. Méthode de recueil

Dans les centres hospitaliers participant à l'étude COMBAT, la pré-inclusion des patients était initiée par le microbiologiste ou le clinicien du centre, en tenant compte des critères d'inclusion cités plus haut.

L'inclusion définitive était finalisée par le clinicien, après qu'il ait vérifié le respect des critères d'exclusion (et notamment recueilli le consentement des patients ou de leurs proches).

Les données initiales, à l'inclusion, étaient recueillies à partir des dossiers des patients, dont le support (papier ou informatique) est propre à chaque centre investigateur.

Les données prospectives relatives au suivi des patients jusqu'à 12 mois après le diagnostic de méningite, étaient recueillies au cours d'entretiens téléphoniques (réalisés par des techniciens d'étude clinique à 1 mois et 12 mois) et d'hospitalisations de jour réalisées à 12 mois du diagnostic.

Toutes ces données étaient d'abord renseignées par le clinicien de chaque centre investigateur dans un CRF papier, puis saisies sous forme de CRF électronique par un technicien d'étude clinique. Les données étaient ensuite anonymisées et transmises par voie électronique au centre coordinateur, via le logiciel Clinweb, afin de constituer la cohorte nationale.

Au CHU de Nantes, les données cliniques initiales et biologiques ont été extraites du logiciel Clinicom, logiciel utilisé dans la pratique quotidienne pour la prise en charge des patients.

Les parties suivantes détaillent, en suivant le plan du CRF, les principales données clinico-biologiques (qualitatives et quantitatives) recueillies dans le cadre de l'étude COMBAT et exploitées dans le présent travail de thèse.

2.4.2. Données « patient »

Cette partie du CRF correspond au recueil des données administratives relatives à chaque patient.

Elle contient l'identité du patient (nom, prénom), sa date et son lieu de naissance, son adresse postale, son numéro de téléphone, les coordonnées de l'un de ses proches et celles de son médecin traitant.

Ces données étaient utiles notamment pour recontacter les patients au cours de la période de suivi.

2.4.3. Données « pré-méningite »

Cette partie regroupe des données sur le statut vaccinal avant la méningite ainsi qu'un ensemble de données visant à évaluer l'autonomie globale et les plaintes fonctionnelles présentées par chaque patient avant l'épisode de méningite. Ces données permettent de refléter « l'état de

base » du patient, afin de les comparer aux données recueillies après l'épisode de méningite, lors du suivi.

Parmi les données recueillies figurent ; le statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque, de l'*haemophilus influenzae* de type b, du méningocoque, du BCG et de la grippe saisonnière, la situation professionnelle avant l'épisode de méningite, l'usage de tranquillisants, somnifères ou antidépresseurs, l'existence de maux de tête ou de troubles de l'audition, et enfin la cotation de l'échelle GOS qui s'intéresse notamment à l'indépendance du patient au domicile et hors du domicile, à sa vie sociale et familiale.

2.4.4. Données « méningite »

Ces données correspondent aux données cliniques et biologiques relatives à la prise en charge initiale de la méningite.

2.4.4.1. Données cliniques

Anamnèse :

Dans cette partie figurent la date et l'heure de début des symptômes et la date de début d'hospitalisation dans le centre investigateur.

D'autres éléments ont également été recherchés ; la notion de transfert depuis un autre hôpital, d'admission initiale en réanimation ou en soins intensifs, de syndrome grippal ou pseudo-grippal ou de contagé infectieux dans l'entourage dans les 15 jours précédents la méningite, et enfin la notion d'antibiothérapie dans les 48h précédant la PL initiale.

Porte d'entrée et pathologies associées :

Cette rubrique renseigne sur l'existence ou non de toute pathologie pouvant représenter une porte d'entrée infectieuse pour la méningite : otite moyenne aiguë ou otite moyenne aiguë récidivante, sinusite, pneumopathie, autre.

Facteurs de risque :

Cette partie du CRF liste un certain nombre d'éléments susceptibles de représenter des facteurs de risque de méningite bactérienne. Parmi les facteurs de risque recherchés ; les comorbidités

responsables d'une immunosuppression (maladie auto-immune, immunodépression congénitale, hypogammaglobulinémie acquise, autre déficit immunitaire, splénectomie ou asplénie fonctionnelle, traitement immunosuppresseur, transplantation d'organe solide ou greffe de moelle), même relative (dénutrition, diabète, éthyliste chronique, tumeur solide < 5 ans, hémopathie maligne < 5 ans, drépanocytose, hépatopathie chronique, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique, pathologie neurologique chronique, autre maladie chronique), l'existence d'une brèche méningée, la présence d'un implant cochléaire, le tabagisme actif et la vie en collectivité.

Examen clinique initial :

Les items de l'examen clinique explorés dans le CRF sont ; le poids et la taille du patient, la température à l'admission, l'existence de céphalées, d'une raideur de nuque, d'une photophobie, de nausées ou de vomissements lors de la présentation initiale.

Signes de gravité :

Les signes de gravités consignés dans le CRF sont ; les convulsions (avant ou pendant l'hospitalisation), les signes neurologiques de localisation, les troubles de la vigilance, le sepsis grave et l'état de choc, le purpura nécrotique extensif, la CIVD, la nécessité d'une ventilation non invasive ou d'une ventilation assistée autre que la VNI. Cette rubrique contient également le calcul des scores SOFA et IGS II.

2.4.4.2. Traitement

Antibiothérapie :

Sont renseignées dans cette rubrique, la date et l'heure de la première injection d'antibiotique en milieu hospitalier. Il est précisé si cette 1^{ère} dose d'antibiotique a été administrée ou non avant la PL diagnostique initiale. Figurent ensuite le(s) nom(s) du(des) antibiotique(s) administrés pendant l'hospitalisation, la dose journalière et les dates de début et de fin d'administration (en jour pancarte).

Corticothérapie :

Ce chapitre révèle si une corticothérapie a été administrée ou non. Le cas échéant sont précisés le nom de la molécule, la date, l'heure et la chronologie d'administration par rapport à la 1^{ère}

dose d'antibiotique (avant/pendant/après la 1^{ère} injection d'antibiotique), la posologie quotidienne et la durée de traitement.

2.4.4.3. Evolution clinique

Evolution entre la 48^{ème} heure après l'admission et la sortie d'hospitalisation :

Le critère évalué dans cette rubrique est la survenue ou non d'une complication entre la 48^{ème} d'hospitalisation et la sortie. Les complications recherchées sont ; coma, convulsions, hydrocéphalie, ventriculite, abcès cérébral, AVC ischémique, thrombophlébite cérébrale, séquelles neurologiques, réascension de la fièvre, autre.

Evaluation neurologique à la sortie :

Les données renseignées dans l'examen clinique de sortie sont ; la date de l'examen, l'existence de troubles moteurs (déficit moteur, ataxie, syndrome pyramidal, syndrome parkinsonien, mouvements anormaux), de troubles de la marche et de l'équilibre, de troubles sensitifs (déficit sensitif, douleurs neuropathiques), de troubles visuels (diplopie, paralysie oculo-motrice, baisse d'acuité visuelle, anomalies du champ visuel, atteinte des nerfs crâniens), de troubles du langage, troubles de la mémoire, de troubles de la personnalité, de troubles du comportement, de céphalées ou enfin de crises épileptiques.

Score de sortie :

Il s'agit de la cotation du score MRDS à la sortie d'hospitalisation.

2.4.4.4. Prélèvements

PL :

Les données concernant la PL initiale diagnostique regroupent ; la date et l'heure de prélèvement, le caractère hémorragique ou non du LCR prélevé, les valeurs de la protéinorachie, de la lactatorachie, de la glycorachie et de la glycémie concomitante, et le détail de la cytologie du LCR (nombre de cellules/mm³, pourcentage de polynucléaires neutrophiles, présence ou non de polynucléaires altérés).

S'il y a lieu, les mêmes éléments sont précisés pour les éventuelles PL de contrôle.

Bilan biologique à l'entrée :

Les éléments du bilan sanguin d'entrée reportés dans le CRF sont ; le nombre de leucocytes et le pourcentage de polynucléaires neutrophiles, la PCR et la PCT.

Dosage des antibiotiques :

En cas de dosage des antibiotiques, sont précisés ; le type de prélèvement (sanguin ou LCR), le nom de l'antibiotique dosé, la date et l'heure du prélèvement et celles de la dernière administration d'antibiotique, la valeur du dosage, et, en cas de dosage dans le LCR, l'indication de l'examen.

2.4.4.5. Imagerie

Les données présentées dans cette rubrique concernent l'imagerie cérébrale ; nature de l'imagerie (scanner et/ou IRM), date et heure de réalisation de chaque examen, et description du résultat (saisi en texte libre) si celui-ci est anormal.

2.4.5. Données « statut vital – devenir post-hospitalier »

Dans ce paragraphe sont renseignés ; le statut vital du patient (décès en cours d'hospitalisation ou non), et, en cas de survie, son devenir à la sortie d'hospitalisation (transfert dans une autre structure de soins et date de ce transfert ou retour à domicile et date de retour)

2.4.6. Données « bactériologie hospitalière »

Il s'agit des données bactériologiques issues soit du centre investigateur où le patient a été pris en charge soit de la structure de soins l'ayant transféré au centre investigateur.

PL diagnostique initiale :

Les éléments renseignés sont : la date, l'heure et le lieu du prélèvement (centre investigateur ou non), la cytologie du LCR (nombre de cellules/mm³, pourcentage de polynucléaires neutrophiles, présence ou non de polynucléaires altérés), le résultat de l'examen direct avec coloration de Gram (examen direct négatif, présence de bacille Gram négatif, bacille Gram positif, cocci Gram négatif ou cocci Gram positif), et le résultat de la recherche de BAAR.

Le CRF précise également si la bactériologie a permis, quelle que soit l'origine du prélèvement (PL, hémocultures...), l'identification d'un micro-organisme. Si oui, sont précisés le nom de ce

micro-organisme, et éventuellement son sérotype. Il détaille ensuite les résultats (classés positif ou négatif) des différentes techniques d'identification ; culture du LCR, hémocultures, PCR sanguine, PCR LCR, autre PCR, ou encore antigènes solubles dans le LCR. Enfin, il présente les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques et/ou les valeurs des CMI.

S'il y a lieu, les mêmes informations sont recueillies pour les PL de contrôle.

Conclusion bactériologie hospitalière :

Cette rubrique confirme la nature du micro-organisme identifié et précise si la souche bactérienne a été envoyée pour analyse au CNR.

2.4.7. Données « bactériologie CNR »

Il s'agit des données bactériologiques fournies par le CNR après analyse du matériel biologique envoyée par le centre investigateur.

Le CNR renseigne dans le CRF la date de réception du matériel biologique, sa nature (souche bactérienne ou non), et, s'il s'agit bien de la souche, sa provenance (LCR, sang, biopsie de peau, extrait d'ADN, autre). Il rappelle la nature du micro-organisme identifié par le centre investigateur et confirme ou non cette identification. Il détaille ensuite le sérotype du micro-organisme, les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques et les valeurs des CMI.

2.4.8. Données « ORL »

Il s'agit des données recueillies lors de la consultation ORL initiale, des éventuelles consultations intercurrentes facultatives, et de la consultation de suivi à M12 réalisée en HDJ.

Consultation initiale :

Cette consultation comporte habituellement une audiométrie vocale dans le silence et une impédancemétrie, dont les résultats sont consignés dans le CRF. Elles sont complétées par un examen clinique qui explore les items suivants : présence de troubles de l'audition ou port de prothèse auditive avant la méningite, présence depuis la méningite d'acouphènes ou de troubles de l'équilibre, description de l'aspect des tympons à l'otoscopie, présence à l'examen clinique d'un nystagmus, d'une paralysie faciale, d'une autre atteinte des paires crâniennes, d'une

déviations des index ou d'un syndrome cérébelleux. Le dernier item permet enfin de classer le bilan d'audition comme normal ou anormal.

Consultations facultatives :

Les consultations facultatives comportent une audiométrie tonale au casque et une audiométrie vocale dans le silence dont les résultats sont reportés dans le CRF.

Consultation programmée à M12 :

Cette dernière consultation comporte à nouveau une audiométrie tonale au casque et une audiométrie vocale dans le silence. En plus des résultats audiométriques, il est précisé dans le CRF si une vidéo-nystagmographie avec tests caloriques ou une IRM cérébrale ont été réalisés. Si c'est le cas, leurs résultats sont également rapportés dans cette rubrique.

2.4.9. Données « suivi téléphonique » et « évaluation neurologique à M12 »

Il s'agit des données recueillies par les techniciens du centre de data management lors d'entretiens téléphoniques menés à M1 et M12, et de celles recueillies par le clinicien du centre investigateur au moment de l'HDJ à M12.

Suivi téléphonique à M1 :

On trouve dans ce paragraphe les données suivantes ; la date théorique du suivi à 1 mois, la date et l'heure de l'appel n°1 et, si l'appel a abouti, le statut de l'interlocuteur (patient seul, parent/ami/référent seul, ou patient + parent/ami/référent). En cas d'échec du 1^{er} appel, les mêmes informations sont reportées pour les appels n°2 et 3. L'interrogatoire évalue ensuite ; la reprise ou non de l'activité professionnelle, la date de cette éventuelle reprise et le temps de travail (temps plein ou partiel), la consommation de tranquillisants, somnifères et antidépresseurs depuis l'épisode de méningite et la fréquence de cette consommation (occasionnelle ou régulière). Il recherche également des céphalées et évalue leur fréquence (occasionnelle ou régulière) et la gêne qu'elles occasionnent (notée de 1 à 10/10). La dernière étape de l'entretien téléphonique correspond à la cotation de scores évaluant l'état neurologique (scores GOS, MRDS et IQCODE), l'audition (score HHI) et la qualité de vie du patient (score SF12 et échelle WHO QOL BREF)

Suivi téléphonique à M12 :

Cette rubrique contient les mêmes items que ceux du suivi téléphonique à M1.

Evaluation neurologique à M12 :

Cette partie regroupe le calcul des scores MMSE et BREF et les données de l'examen clinique final dont les items sont ; la date de l'examen, la présence ou non de troubles moteurs (ataxie, syndrome pyramidal, syndrome parkinsonien, mouvements anormaux), de troubles de la marche ou de l'équilibre, de troubles sensitifs (déficit sensitif, douleurs neuropathiques), de troubles visuels (diplopie, paralysie oculomotrice, autre atteinte des nerfs crâniens, baisse d'acuité visuelle, déficit du champs visuel), de troubles du langage, de troubles de la personnalité, de troubles du comportement, de troubles de la mémoire, de céphalées ou de crises d'épilepsie.

2.5. Critère de jugement

Objectif principal :

Le critère de jugement principal est l'adéquation entre les données étudiées et les recommandations de la conférence de consensus de 2008 de la SPILF.

Objectifs secondaires :

Pour l'objectif secondaire n°2, visant à rechercher des facteurs en lien avec l'évolution défavorable de certains cas de méningites au sein de la cohorte, le critère de jugement principal est l'évolution défavorable. Il s'agit d'un critère composite regroupant plusieurs événements : le décès, la survenue d'une complication entre la 48^{ème} heure d'hospitalisation et la sortie, la présence de séquelles neurologiques ou de séquelles psycho-sensorielles ou de troubles cognitifs lors du contrôle clinique réalisé à M12. La présence de l'un de ces critères, au moins, suffit à définir l'évolution comme défavorable.

Le risque relatif pour chacune des variables étudiées a été calculé à l'aide du test exact de Fisher.

2.6. Analyse statistique

Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft® Excel® 2016 et du logiciel de statistique R® utilisé par le biais du site internet BiostaTGV.

2.7. Ethique

Le CPP d'Ile de France et la CNIL ont été respectivement informés le 29 mars et le 3 décembre 2012, par courrier, du déroulement de l'étude COMBAT et de son caractère non interventionnel.

3. RESULTATS

3.1. Description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et pronostiques de la population et des modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

3.1.1. Etapes de l'inclusion des patients et effectif

La population étudiée dans ce travail de thèse est une cohorte constituée de 33 patients adultes, tous pris en charge au CHU de Nantes pour une méningite bactérienne aiguë.

Le protocole de l'étude COMBAT ne permet pas de savoir combien de patients ont été pré-inclus puis exclus par le clinicien pour parvenir à cet effectif final de 33 patients.

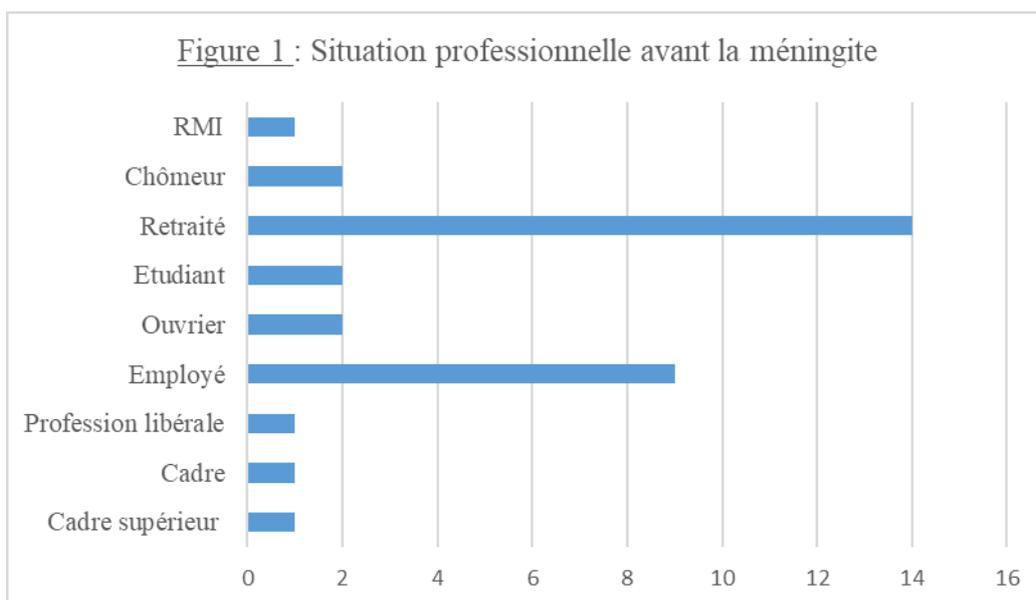
3.1.2. Population de l'étude

3.1.2.1. Caractéristiques démographiques

L'âge moyen des patients de l'étude était de 54,6 ans.

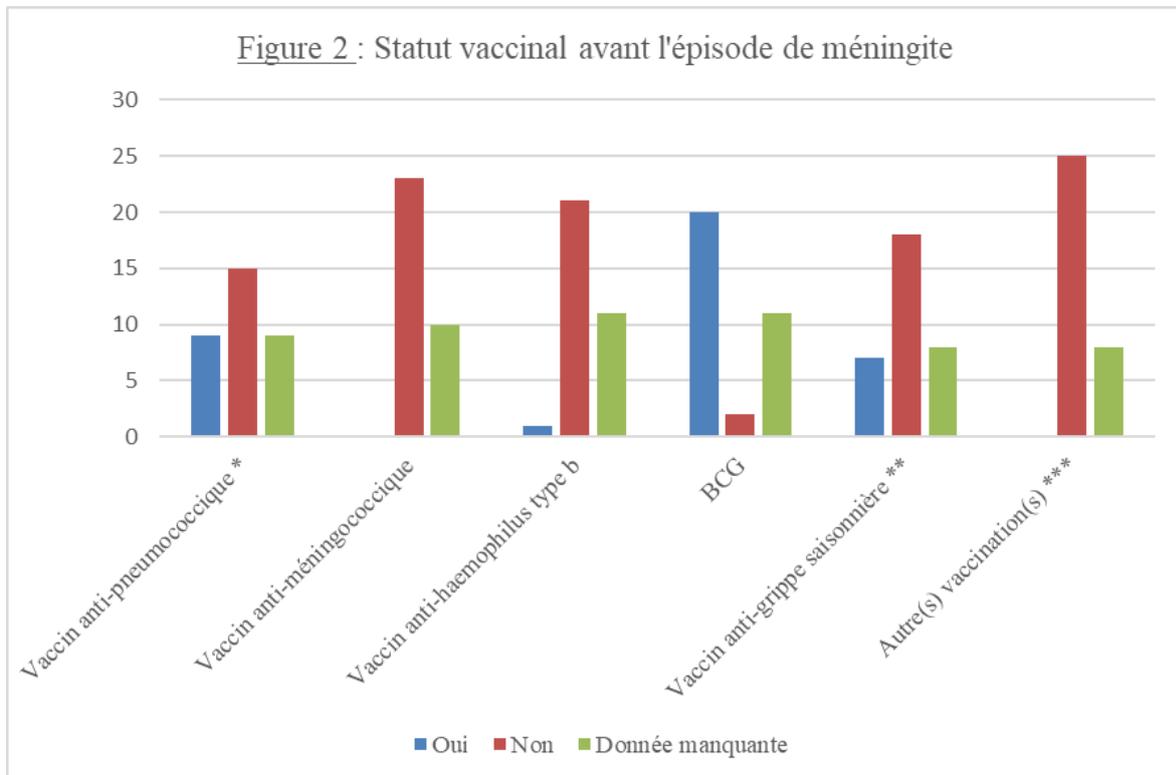
Le sex ratio dans la population était de 2 hommes pour 1 femme.

La situation professionnelle des patients au moment du diagnostic de méningite est présentée dans la Figure 1.



3.1.2.2. Statut vaccinal

Seuls 27.3% des patients de la cohorte avaient un antécédent connu de vaccination contre le pneumocoque, 11.1% d'entre eux avaient été vaccinés avec le vaccin conjugué 13 valences et 77,8% avec le vaccin polysaccharidique 23 valences. Aucun des patients n'a rapporté d'antécédent de vaccination contre le méningocoque. Pour l'*Haemophilus influenzae* de type b et pour la grippe saisonnière, les taux de vaccination déclarés n'étaient respectivement que de 3% et 21,2%. Ce taux était plus élevé pour le BCG, à hauteur de 60,6%.



* Parmi les 9 patients vaccinés : 1 vaccin conjugué 13 valences, 7 vaccins polysaccharidiques 23 valences et 1 non précisé

** Pour la saison en cours

***Visant des micro-organismes responsables de méningite

3.1.2.3. Comorbidités

Au sein de la population, 81.8% des patients présentaient au moins un critère susceptible de représenter un facteur de risque de méningite bactérienne. Pour les 18.2% restants, cette partie du CRF n'était pas renseignée.

Ces facteurs de risque potentiels sont présentés dans le Tableau 1, en fonction du micro-organisme responsable de la méningite.

Tableau 1 : Description des facteurs de risque observés, en fonction du micro-organisme responsable de l'épisode de méningite						
Facteurs de risque	Cas de MB à <i>S. pneumoniae</i> (n=14)	Cas de MB à <i>N. meningitidis</i> (n=8)	Cas de MB à <i>L. monocytogenes</i> (n=3)	Cas de MB à <i>H. influenzae</i> (n=2)	Cas de MB à autre germe (n=6)	% ^{age} de patients concernés sur n=33
Maladie auto-immune	4 (28,6%)	-	-	-	-	12%
Immunodépression congénitale	-	-	-	-	-	-
Autre déficit immunitaire	-	-	-	-	-	-
Hypoglobulinémie congénitale	-	-	-	-	-	-
Asplénie fonctionnelle	-	-	-	-	-	-
Splénectomie	3 (21,4%)	-	-	-	-	9%
Traitement immunosuppresseur	1 (7,1%)	-	-	-	-	3%
Drépanocytose	-	-	-	-	-	-
Dénutrition	3 (21,4%)	-	1 (33,3%)	-	1 (16,7%)	15%
Transplantation d'organe	-	-	-	-	-	-
Greffe de moelle	-	-	-	-	-	-
Brèche méningée	3 (21,4%)	1 (12,5%)	-	2 (100%)	-	18%
Méningites récidivantes	2 (14,3%)	-	-	-	-	6%
Implant cochléaire	1 (7,1%)	-	-	-	-	3%
Ethylisme chronique	4 (28,6%)	1 (12,5%)	2 (66,7%)	-	3 (50%)	30%
Tabagisme actif	6 (42,9%)	3 (37,5%)	1 (33,3%)	1 (50%)	3 (50%)	42%
Hépatopathie chronique	3 (21,4%)	-	-	-	2 (33,3%)	15%
Insuffisance cardiaque/coronarienne	1 (7,1%)	-	-	-	3 (50%)	12%
Pathologie broncho-pulmonaire chronique	-	-	2 (66,7%)	-	-	6%
Pathologie neurologique à risque	-	-	-	-	-	-
Insuffisance rénale chronique	-	-	-	-	-	-
Syndrome néphrotique	-	-	-	-	-	-
Diabète	1 (7,1%)	-	1 (33,3%)	1 (50%)	1 (16,7%)	12%
Tumeur solide maligne < 5 ans	1 (7,1%)	-	-	-	-	3%
Hémopathie maligne < 5 ans	-	-	1 (33,3%)	-	-	3%
Autre maladie chronique	2 (14,3%)	2 (25%)	1 (33,3%)	-	3 (50%)	24%
Vie en collectivité	-	-	-	-	-	-

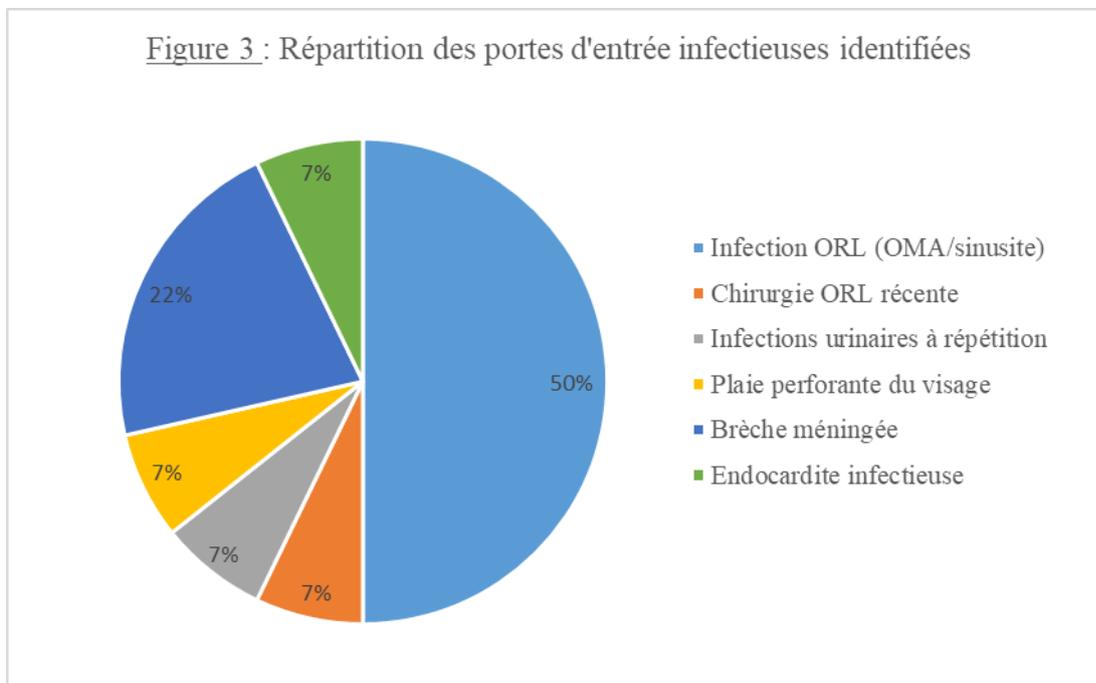
3.1.2.4. Porte d'entrée infectieuse

Une porte d'entrée infectieuse a été identifiée chez 39.4% des patients de la cohorte.

La plus fréquente était l'infection ORL contiguë du système nerveux central (otite moyenne aiguë et/ou sinusite), suivie par les brèches méningées, représentant respectivement 50% et 22% de l'ensemble de ces portes d'entrée, comme indiqué dans la Figure 3.

Les 2 patients de la cohorte présentant une méningite à *H. influenzae* avaient une brèche méningée connue.

Une infection ORL était identifiée comme porte d'entrée chez 42.9% des patients présentant une méningite à pneumocoque.



3.1.3. Présentation clinique initiale

Admission hospitalière :

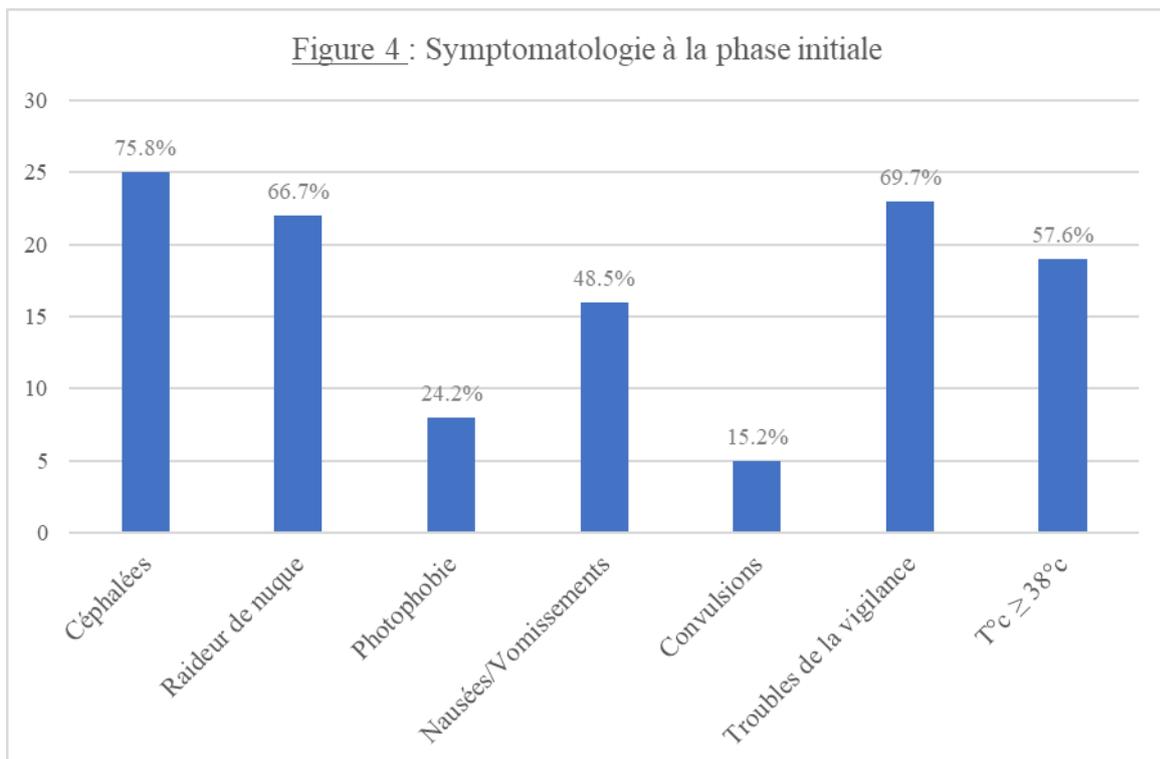
1/3 des patients inclus dans notre étude ont été pris en charge initialement dans une autre structure de soins avant d'être transférés au CHU de Nantes.

75.8% des patients ont été admis dans un service de réanimation ou de soins intensifs.

Symptomatologie initiale :

Tous les patients de la cohorte présentaient, lors de leur admission hospitalière, au moins l'un des symptômes de la triade clinique « fièvre/ raideur de nuque/ altération de la conscience ou céphalées ». 81.8% d'entre eux en présentaient au moins 2 de ces critères et 39.4% présentaient l'ensemble des symptômes de la triade.

La fréquence au sein de la cohorte de certains symptômes classiquement retrouvés lors de méningites aiguës, est représentée dans la Figure 4.



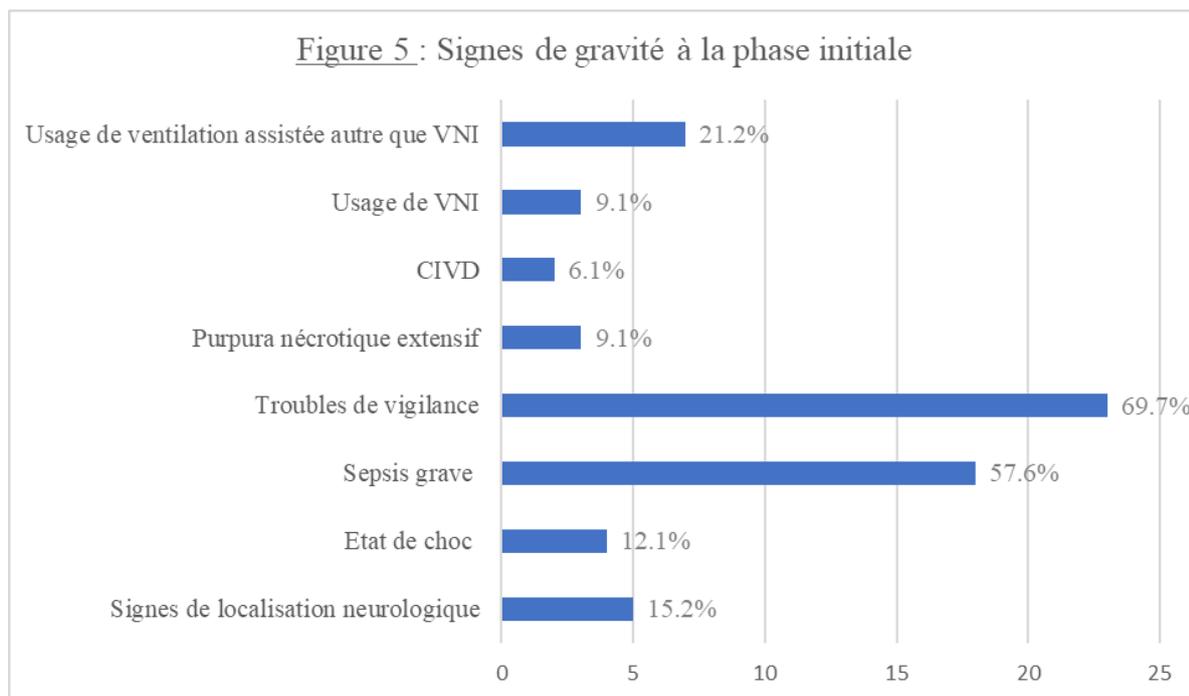
Signes de gravité :

84.8% des patients présentaient à l'admission au moins un critère clinique de gravité.

La distribution de ces signes cliniques au sein de la cohorte est représentée dans la Figure 6.

Le critère le plus fréquent était les troubles de conscience, retrouvé chez 69.7% des patients.

Tous ceux présentant un purpura nécrotique à l'admission souffraient d'une méningite à méningocoque. Les 4 patients en état de choc présentaient chacun une méningite à un pathogène différent ; méningocoque, listeria, pneumocoque et staphylocoque aureus.



3.1.4. Prise en charge diagnostique

3.1.4.1. PL initiale diagnostique

Tous les patients de la cohorte ont bénéficié d'une PL initiale diagnostique.

Le délai moyen de réalisation de la PL, tous patients confondus, était de 6 heures après l'admission. Ce délai n'était plus que de 3 heures dans le groupe de patients n'ayant pas eu d'imagerie cérébrale avant la PL.

Biochimie, cytologie et examen direct de Gram :

Les résultats des analyses biochimiques, cytologiques, et de l'examen direct sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : PL initiale diagnostique : analyse biochimique, cytologique et bactériologique				
	Toutes bactéries confondues (n=33)	MB à pneumocoque (n=14)	MB à méningocoque (n=8)	MB à <i>Listeria</i> (n=3)
Protéïnorachie (g/L)	n = 33/33 *	n = 14/14	n = 8/8	n = 3/3
< 0,4	0	0	0	0
0,4 – 1	3 (9,1%)**	1 (7,1%)	1 (12,5%)	0
> 1	30 (90,9%)	13 (92,9%)	7 (87,5%)	3 (100%)
Moyenne	4.8	4.7	5.7	7.6
Médiane	4.4	4.5	5.9	3.7

	Toutes bactéries confondues (n=33)	MB à pneumocoque (n=14)	MB à méningocoque (n=8)	MB à <i>Listeria</i> (n=3)
Glycorachie (g/L)	n = 21/33	n = 9/14	n = 7/8	n = 2/3
< 40% de la glycémie	18 (54,5%)	7 (50%)	6 (75%)	2 (66,7%)
≥ 40 % de la glycémie	3 (9,1%)	2 (14,3%)	1 (12,5%)	0
non renseigné	12 (36,4%)	5 (35,7%)	1 (12,5%)	1 (33,3%)
Lactatorachie (mmol/L)	n = 11/33	n = 4/14	n = 4/8	n = 2/3
> 3,2 mmol/L	11 (33,3%)	4 (28,6%)	4 (50%)	2 (66,7%)
< 3,2 mmol/L	0	0	0	0
non renseigné	22 (66,7%)	10 (71,4%)	4 (50%)	1 (33,3%)
Nb de cellules/mm³	n = 32/33	n = 13/14	n = 8/8	n = 3/3
moyenne	3044	2980	5775	1627
médiane	4339	1800	3125	770
Pourcentage de PNN	n = 31/33	n = 13/14	n = 8/8	n = 3/3
moyenne	83,3	86	90	56
médiane	92	93	95,5	80
Présence de PNN altérés	n = 25/33	n = 13/14	n = 7/8	n = 3/3
oui	2 (6,1%)	1 (7,1%)	0	0
non	23 (69,7%)	12 (85,7%)	7 (87,5%)	3 (100%)
non renseigné	8 (24,2%)	1 (7,1%)	1 (12,5%)	0
Examen direct	n = 32/33	n = 14/14	n = 8/8	n = 3/3
positif	19 (57,6%)	10 (71,4%)	4 (50%)	1 (33,3%)
négatif	13 (39,4%)	4 (28,6%)	4 (50%)	2 (66,7%)
non renseigné	1 (3%)	0	0	0

* n = nombre de CRF où la donnée était renseignée/nb total de patients.

** x (y%) avec x = nb de patient concernés et y = pourcentage de patients concernés par rapport à l'effectif total de la cohorte 33 patients

Culture du LCR :

Les résultats de la culture du LCR étaient disponibles pour 32 des 33 patients de la cohorte. La culture était positive chez 22 des 33 patients (soit dans 66.7% des cas).

PCR LCR :

La culture a été complétée par une PCR sur le LCR chez 7 patients (21.2% de la cohorte). Toutes les PCR réalisées sont revenues positives.

Chez 4 de ces patients, la PCR a permis l'identification du pathogène qui n'avait été retrouvé ni dans la culture du LCR ni dans les hémocultures. Pour deux autres patients, le pathogène avait également été identifié par culture. Les données de la culture du LCR et des hémocultures n'étaient pas disponibles pour le dernier patient.

Antigènes solubles dans le LCR :

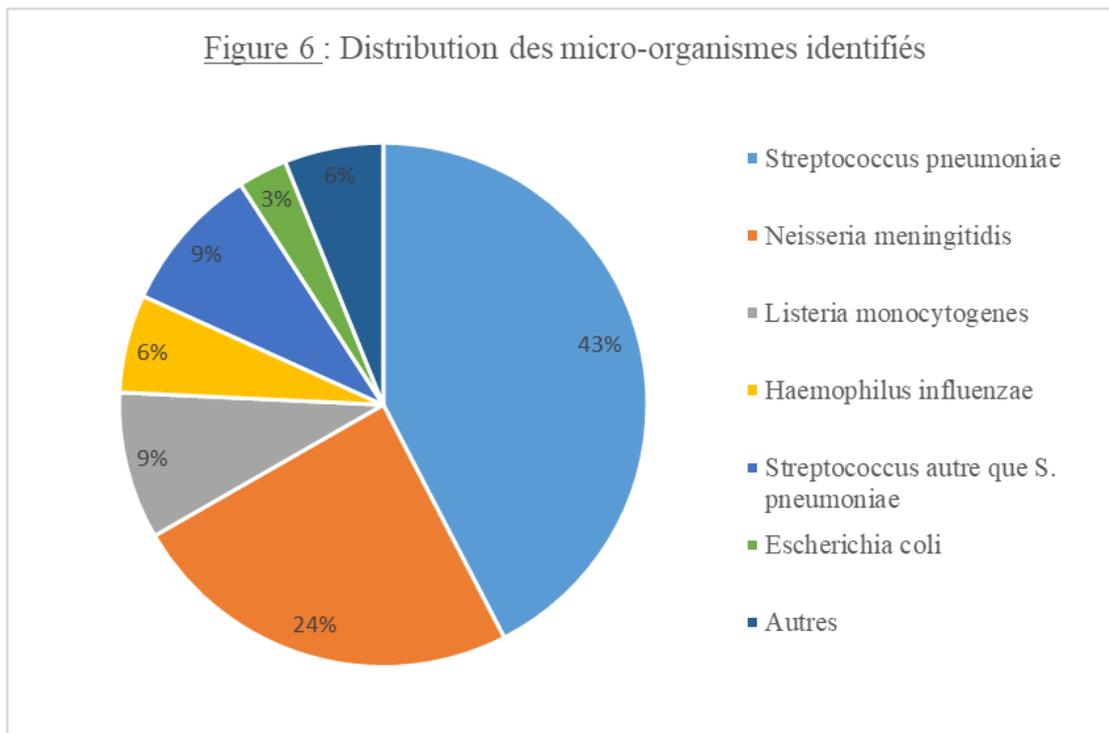
Le recherche des antigènes solubles n'a été réalisée qu'une seule fois et s'est avérée positive. Il s'agissait d'un cas de méningite à pneumocoque pour lequel la culture du LCR était également positive.

3.1.4.2. Résultats bactériologiques

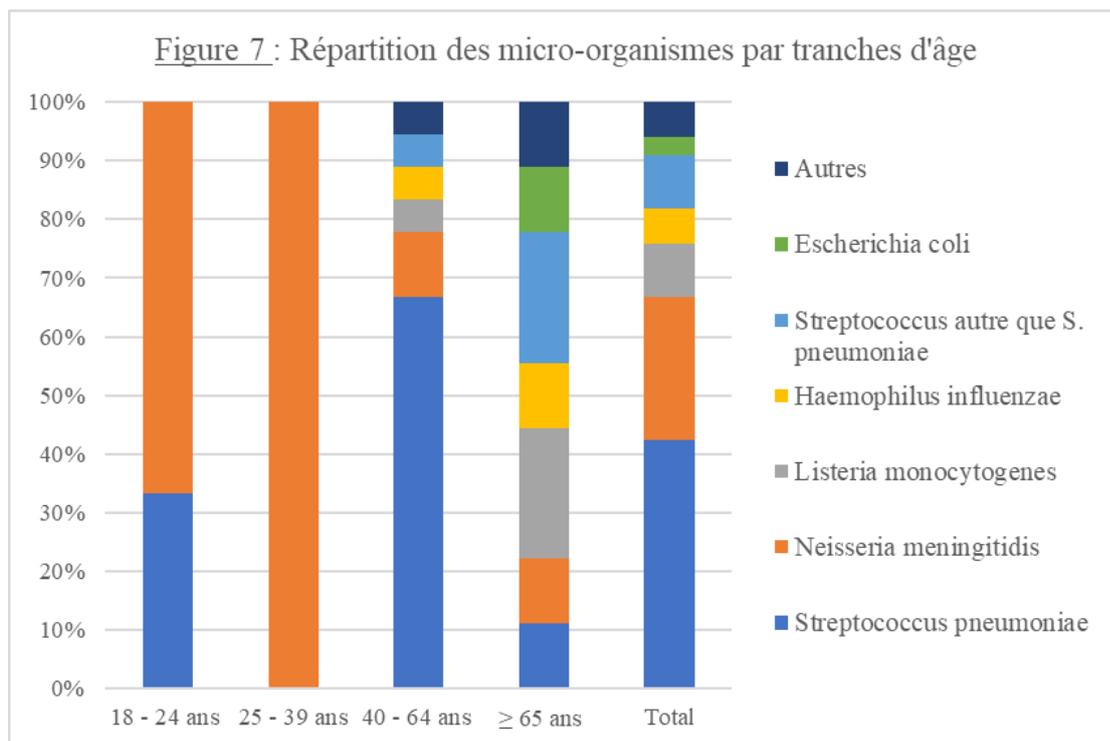
Le micro-organisme responsable de la méningite a été identifié pour chacun des patients de la cohorte.

Nature des pathogènes identifiés au sein de la cohorte :

La Figure 6 présente la proportion relative des différents micro-organismes identifiés.



La Figure 7 représente la répartition de ces micro-organismes par tranches d'âge.



Les catégories « Autres » des Figures 6 et 7 correspondent à deux cas de méningite, l'une à *Staphylococcus aureus* et l'autre à *Capnocytophaga canimorsus*.

Les 3 *Streptococcus* non pneumoniae mis en évidence étaient un *Streptococcus salivarius*, un *Streptococcus agalactiae*, et un *Streptococcus sanguis*.

Sérogroupe des souches de méningocoques :

Parmi les 8 isolats de *Neisseria meningitidis*, 6 étaient de sérogroupe B et 1 de sérogroupe C. Le sérogroupe n'était pas renseigné pour le dernier isolat.

Sensibilité aux antibiotiques des souches de pneumocoques :

Le profil de sensibilité aux β -lactamines des souches de pneumocoque est présenté dans le Tableau 3.

Le taux de PSDP au sein de la cohorte, encadré en rouge dans le tableau ci-dessous, était de 28.6%.

Aucune souche de pneumocoque n'était résistante (CMI > 2 mg/L) aux C3G, à l'Amoxicilline ou à la Pénicilline. Les CMI aux C3G les plus élevées de la cohorte étaient respectivement de 0.5 mg/L pour la Cefotaxime et de 1 mg/L pour la Ceftriaxone.

Tableau 3 : CMI aux β -lactamines des souches de pneumocoque isolées dans la cohorte		
	Effectif des souches de pneumocoque	Pourcentage
CMI Pénicilline	n = 11/14 *	Données manquantes = 21.4%
$\leq 0,6$ mg/L	7	50%
$> 0,6$ mg/L	4	28.6%
CMI Amoxicilline	n = 11/14	Données manquantes = 21.4%
$\leq 0,5$ mg/L	10	71.4%
$> 0,5$ mg/L	1	7.1%
CMI Ceftriaxone	n = 9/14	Données manquantes = 35.7%
$\leq 0,5$ mg/L	8	57.2%
$> 0,5$ mg/L	1**	7.1%
CMI Cefotaxime	n = 10/14	Données manquantes = 28.6%
$\leq 0,5$ mg/L	10	71.4%
$> 0,5$ mg/L	0	0%

* n = nb de souches de pneumocoque pour lesquelles la donnée était disponible/nb total de souches de pneumocoque.

** Un seul patient présentait une souche de pneumocoque avec CMI à la Ceftriaxone > 0.5 mg/L, mesurée plus précisément à 1mg/L. La CMI pour la Cefotaxime était plus faible, de l'ordre de 0.5 mg/L. Il s'agissait d'un patient de 44 ans, opéré d'un chondrosarcome mastoïdien environ 6 semaines avant l'épisode de méningite, et connu pour une brèche méningée. Il présentait, comme autre comorbidité notable, une dénutrition, et comme probable porte d'entrée infectieuse, une otite moyenne aiguë, sans notion d'antibiothérapie dans les 48 heures précédant la PL initiale. Ce patient a été traité par Ceftriaxone 100mg/kg/j pendant 14 jours. Il a bénéficié, à J5, d'une PL de contrôle avec un dosage de la Ceftriaxone dans le LCR, mesurée à 9,7 mg/L. L'évolution clinique a été globalement favorable, la seule anomalie à l'examen clinique M12 était l'existence de troubles visuels.

 = pourcentage de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline

Les méthodes de laboratoire par le biais desquelles ont été identifiés les différents micro-organismes sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Méthodes de laboratoire ayant permis l'identification des différents pathogènes retrouvés au sein de la cohorte

	Culture LCR + ET Hémocultures +	Culture LCR + ET Hémocultures - ou non effectuées	Hémocultures + ET Culture LCR -	PCR + ET Culture LCR et Hémocultures - ou non renseignées
MB à Pneumocoque (n=14)	9 (64,3%)	2 (14,3%)	2 (14,3%) Dont 1 PCR +	1 (7,1%)
MB à méningocoque (n=8)	1	3 (37,5%) Dont 1 PCR +	0	4 (50%)*
MB à <i>Listeria</i> (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	0
MB à <i>H. influenzae</i> (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0	0
MB à Streptocoque sp (n=3)	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	0
MB à <i>E. coli</i> (n=1)	0	0	1 (100%)	0
MB liées à un autre pathogène (n=2)	0	0	2 (100%)	0

* Pour l'un de ces cas les résultats des hémocultures et de la culture du LCR n'étaient pas renseignés.

3.1.4.3. Prélèvements sanguins

Hémocultures :

Des hémocultures ont été prélevées chez 89.7% des patients de la cohorte. Leur taux de positivité était de 72.4%. L'heure de prélèvement ne figurait pas dans le CRF.

NFS :

Le nombre moyen de leucocytes était de 16.4 G/L, avec une médiane de 14.9 G/L.

Le pourcentage moyen de PNN était de 78.2 %, et le pourcentage médian de 86%.

Dosage de la CRP et de la PCT :

Les valeurs moyennes de la CRP et de la PCT au sein de la cohorte étaient respectivement de 154 mg/L et 13.3 ng/ml (médianes de 120.5 mg/L et 8,2 ng/ml).

3.1.4.4. Imagerie cérébrale

Fréquence et chronologie de l'imagerie par rapport à la PL :

Presque tous les patients de la cohorte (n=31 soit 93.9%) ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. Parmi eux, tous ont bénéficié d'un scanner et 39.4% (n=13) ont bénéficié à la fois d'un scanner et d'une IRM.

L'examen était réalisé avant la PL initiale diagnostique chez 45.5% (n=15) des patients ayant bénéficié d'une imagerie.

Résultats :

La majorité des scanners cérébraux réalisés étaient normaux (54.8%), à l'instar des IRM dont les résultats étaient jugés anormaux dans 76.9% des cas.

Parmi la grande diversité d'anomalies retrouvées à l'imagerie cérébrale, quel que soit le type d'examen et la chronologie par rapport à la PL, on relevait 2 cas de brèche méningée (l'une visualisée au scanner et l'autre à l'IRM), 5 cas d'œdème cérébral ou HTIC et un seul cas d'engagement, un abcès cérébral, une thrombose veineuse, 2 cas de vascularite et 2 AVC.

Dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une imagerie avant la PL initiale, les résultats étaient plus souvent anormaux (66.7% contre 37.5% dans l'autre groupe). 3 patients seulement présentaient une contre-indication théorique à la PL sur la base de ces images ; œdème cérébral avec début d'engagement des amygdales temporales pour le 1^{er}, abcès frontal avec discret effet de masse pour le 2^{ème}, élargissement de la filière ventriculaire pour le 3^{ème} (toutefois sans obstacle visible à l'écoulement du LCR). Les 2 premiers n'ont pas eu de complication immédiate après la PL, qui a tout de même eu lieu, le 3^{ème} est décédé le jour même (sans qu'un lien de causalité entre la PL et le décès ne soit affirmé ici. Il s'agissait d'un patient atteint d'une méningite à méningocoque, présentant des signes de gravité dès l'admission tels qu'un purpura nécrotique extensif, un état de choc, une détresse respiratoire, un score de Glasgow=3. L'évolution s'est compliquée d'un arrêt cardiaque. La 1^{ère} dose d'antibiotique à l'hôpital avait été administrée après l'imagerie cérébrale et la PL, dans un délai de 9h après l'admission, et sans notion d'antibiothérapie pré-hospitalière).

Dans le groupe de patients n'ayant pas eu d'imagerie avant la PL, un seul patient présentait a posteriori une contre-indication à la PL sous forme d'une hydrocéphalie tétra-ventriculaire. Ce patient atteint de méningite à pneumocoque était éligible à un scanner cérébral avant PL selon

les recommandations de 2008 (indication = Glasgow 8 à l'admission). L'évolution au-delà des 48 premières heures a été marquée par un coma. Le patient a guéri de sa méningite mais présentait des séquelles neurologiques et auditives à M12 à type de troubles de la marche et de l'équilibre et de cophose G nécessitant un appareillage.

3.1.5. Prise en charge thérapeutique

3.1.5.1. Antibiothérapie

Timing de l'antibiothérapie :

Le délai moyen de mise en route de l'antibiothérapie initiale, était de 6.6 h après l'admission hospitalière (données disponibles pour 26 des 33 patients de la cohorte).

8 des 33 patients de la cohorte (soit 24.2%) avaient reçu un traitement antibiotique en pré-hospitalier dans les 48h précédant la PL initiale diagnostique. Parmi eux, 4 patients avaient reçu de l'Amoxicilline, 4 de l'Amoxicilline/acide clavulanique par voie orale, 4 une C3G par voie parentérale, et 2 un autre antibiotique par voie IV.

De même, 11 patients (soit 33,3% de l'effectif) ont reçu leur 1^{ère} dose d'antibiotique intra-hospitalière avant la PL. 81.8% d'entre eux ont reçu de la Ceftriaxone, soit en monothérapie, soit associée à d'autres molécules.

Le taux de négativité de la culture du LCR était plus élevé dans le groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie avant la PL initiale (en pré-hospitalier ou intra-hospitalier), avec 46.1% de cultures négatives contre 20% en l'absence d'antibiothérapie préalable.

Molécules choisies à la phase initiale :

L'antibiothérapie la plus souvent reçue en 1^{ère} intention était la Ceftriaxone IV en monothérapie (16 cas soit 48.5%), suivie par l'association Ceftriaxone + Amoxicilline IV (9 cas soit 27.3%) puis la trithérapie Ceftriaxone + Amoxicilline + Gentamicine IV (3 cas soit 9,1%). Chacune des autres thérapies antibiotiques ne concernaient qu'un seul patient : Amoxicilline IV en monothérapie, Ceftriaxone + Vancomycine IV, Ceftriaxone + Gentamicine IV, Amoxicilline + Gentamicine + Thiamphénicol IV, Ceftriaxone + Amikacine + Spiramycine IV.

Au total, 93.9% des patients ont reçu une C3G IV en 1^{ère} intention, en monothérapie ou associée à une autre molécule.

Posologies des antibiotiques :

Les posologies moyennes des antibiotiques étaient respectivement de 97 mg/kg/j, 163 mg/kg/j et 7 mg/kg/j pour la Ceftriaxone, l'Amoxicilline et la Gentamicine. La posologie moyenne de la Ceftriaxone était sensiblement la même dans le groupe de méningites à pneumocoque que dans le groupe de méningites liées à d'autres pathogènes.

Durée de l'antibiothérapie :

La durée moyenne de traitement variait selon le micro-organisme identifié. Elle était de 22 jours pour le pneumocoque, 21.7 jours pour la listeria, 9.5 jours pour l'*Haemophilus influenzae*, et 5.5 jours pour le méningocoque.

3.1.5.2. Corticothérapie

81.8% des patients ont reçu une corticothérapie. Celle-ci était administrée avant l'antibiothérapie dans 11.1% des cas, en même temps que l'antibiotique dans 48.1% des cas et après la 1^{ère} dose d'antibiotique dans 37% des cas. La donnée était manquante pour le dernier patient.

Tous les patients ayant reçu une corticothérapie ont été traités par Dexaméthasone. Trois d'entre eux (11.1%) ont également reçu du Solumédrol. La posologie moyenne de la Dexaméthasone était de 34.6 mg/j, et la durée moyenne de traitement de 3,8 jours.

3.1.6. Evolution clinique au-delà de la 48^{ème} heure après la PL initiale

3.1.6.1. Evolution entre la 48^{ème} heure après la PL initiale et la sortie

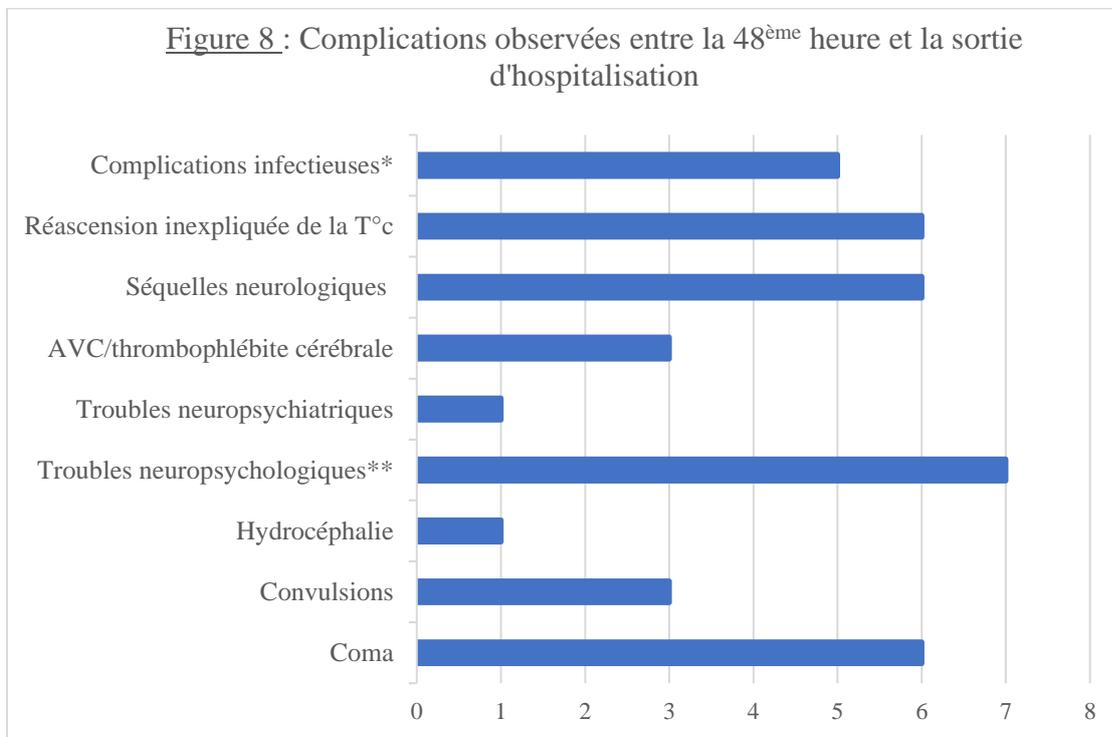
Surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement :

12 patients (soit 36.4% de l'effectif) ont bénéficié d'une PL de contrôle, dans un délai moyen de 11 jours après la 1^{ère} injection d'antibiotique à l'hôpital. L'indication de la PL de contrôle n'était pas renseignée dans le CRF.

54.5% des patients ont bénéficiés d’au moins un dosage d’antibiotique. Parmi eux, 27.8% ont bénéficié d’un dosage dans le LCR à l’occasion d’une PL de contrôle, mais dans 2/3 des cas il s’agissait d’un dosage uniquement sanguin. Le motif de ces dosages n’était précisé que pour 4 patients (recherche d’un surdosage dans un contexte de confusion pour 2 d’entre eux, contrôle de la tolérance, et enfin contrôle de l’efficacité en raison d’une CMI intermédiaire du pathogène pour l’antibiotique dosé)

Complications tardives :

48.5% des patients ont présenté une complication entre la 48^{ème} heure après la PL initiale et la sortie d’hospitalisation. La nature de ces complications est décrite dans la Figure 8.



* Parmi les complications infectieuses figuraient ; ventriculite, mastoïdite, endocardite, spondylodiscite, kératite + gingivo-stomatite herpétique. Parmi les 4 cas d’endocardite infectieuse on note, selon les critères de Duke modifiés, 2 endocardites certaines à *Streptococcus sp*, 1 endocardite possible à *Streptococcus pneumoniae* et une endocardite certaine à *Staphylococcus aureus*.

** Les troubles neuropsychologiques regroupaient ; agitation, confusion, ralentissement psychomoteur.

Mortalité :

4 des 33 patients de la cohorte sont décédés (soit 12.1%).

Le seul patient atteint de méningite à *Staphylococcus aureus* est décédé. Les 3 autres patients souffraient de méningites à *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Listeria monocytogenes*.

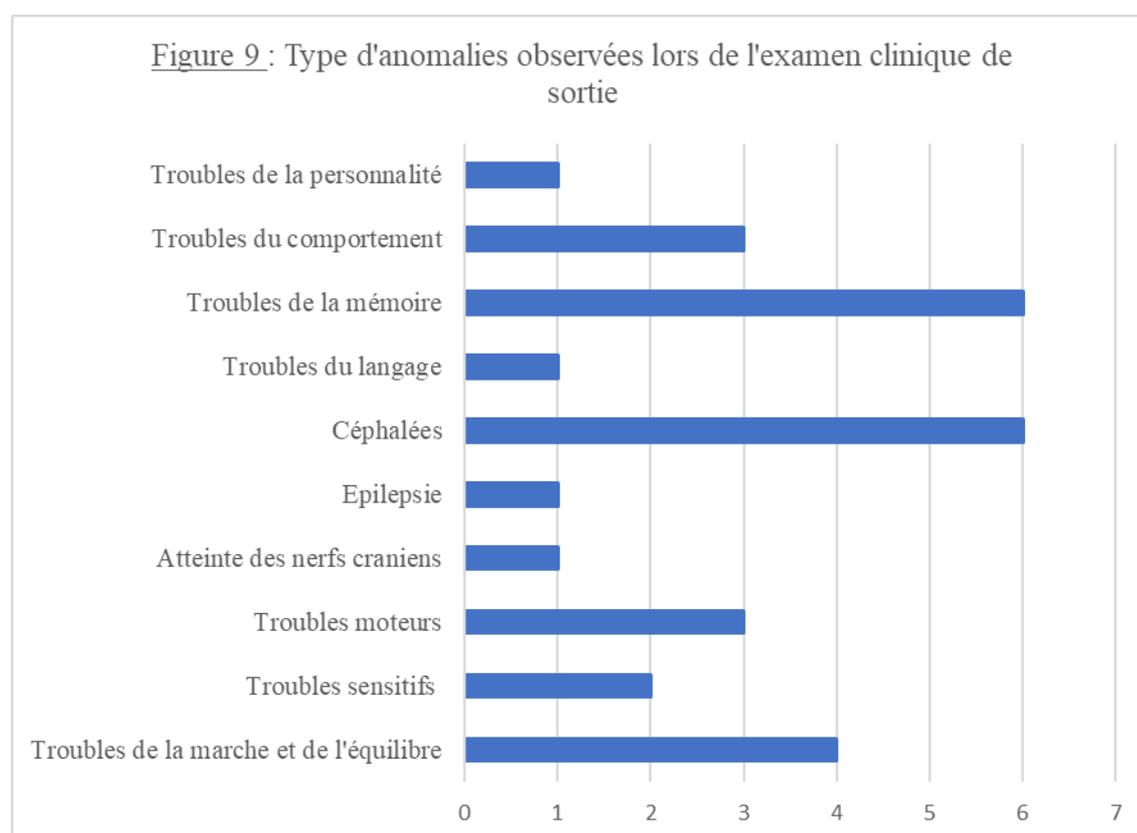
Consultation ORL initiale :

Lors du bilan ORL initial qui avait lieu avant la sortie d'hospitalisation, 6.9% des patients signalaient des acouphènes et des troubles de l'équilibre depuis l'épisode de méningite.

41.4% des patients présentaient un bilan d'audition anormal en fin d'hospitalisation.

Anomalies à l'examen clinique de sortie :

Au moment de la sortie d'hospitalisation, 41.4% des patients présentaient au moins une anomalie à l'examen clinique. Ces anomalies sont décrites dans la Figure 9.



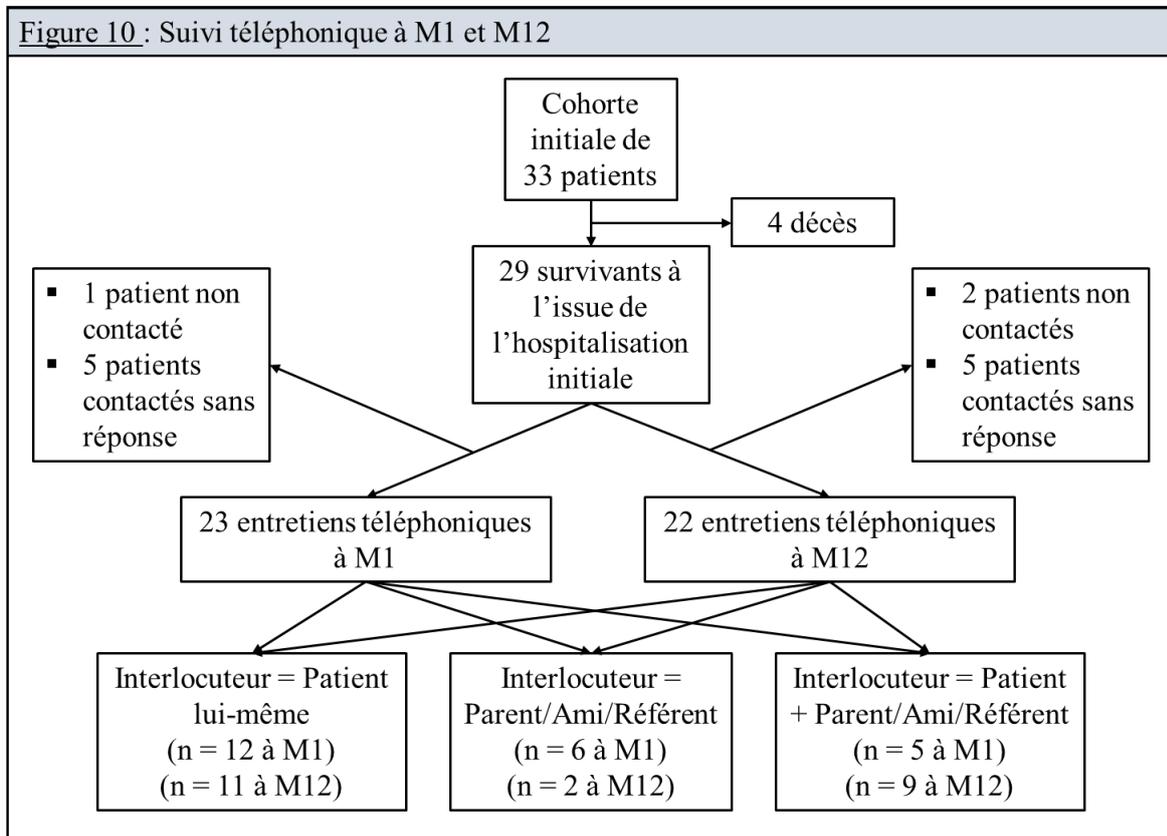
Orientation à la sortie et durée d'hospitalisation :

A l'exception d'un patient, institutionnalisé, tous les patients survivants ont regagné leur domicile à l'issue de l'hospitalisation.

La durée moyenne de séjour en soins aigus était de 23.6 jours.

3.1.6.2. Suivi téléphonique à M1 et M12

L'entretien téléphonique à M1 a été réalisé dans un délai moyen de 70 jours après la date théorique d'appel, et l'entretien à M12 dans un délai moyen de 400 jours après la PL initiale.



Consommations de médicaments :

A M1 et M12, 10% des patients déclaraient consommer des somnifères et/ou des anxiolytiques alors que 2/3 d'entre eux n'en consommaient pas avant la maladie.

La consommation d'antidépresseur était comparable avant et après l'épisode de méningite, de l'ordre de 3%.

Céphalées et baisse d'audition :

Lors de l'entretien, 27.6% des patients rapportaient des céphalées à M1 et 20.7% à M12. Mais il ne s'agissait d'un symptôme nouveau que pour une minorité d'entre eux, respectivement 37.5% à M1 et 16.7% à M12 (en effet, la plupart de ces patients se plaignaient déjà de céphalées avant la méningite). De même, parmi les 10 patients (34.5%) se plaignant de difficultés auditives, un seul ne présentait pas de troubles d'audition avant la méningite.

Reprise d'activité professionnelle :

Parmi les 29 patients survivants, 15 avaient une activité professionnelle avant l'épisode de méningite. Le Tableau 5 présente la situation professionnelle de ces patients antérieurement actifs, lors des entretiens téléphoniques à M1 et M12.

Tableau 5 : Reprise d'activité professionnelle à M1 et M12		
	Entretien téléphonique à M1	Entretien téléphonique à M12
Nombre de patients ayant repris le travail	4 (26.7%)	7 (46.7%)
Nombre de patients n'ayant pas repris le travail	6 (40%)	5 (33.3%)
Donnée manquante	5 (33.3%)	3 (20%)
Effectif total	15 (100%)	15 (100%)

Parmi les patients n'ayant pas repris le travail à M12, on notait 2 « arrêts maladie », une inaptitude au poste de travail et une invalidité totale. Le dernier patient était au chômage.

Scores de qualité de vie, de cognition et échelles de dépression :

Tableau 6 : Résultats des principaux scores de qualité de vie, de cognition et de dépression		
	Entretien téléphonique à M1 (n=23)	Entretien téléphonique à M12 (n=22)
Nb de patients ayant un score MRDS $\geq 2^*$	7/23 (30.4%)	5/22 (22.7%)
Données manquantes	0	0
Nb de patients ayant un score SF12 :		
$\geq 50\%$ (qualité de vie moyenne)	2 (8.7%)	2 (9.1%)
Entre 40 et 49 (incapacité légère)	13 (56.5%)	14 (63.7%)
Entre 30 et 39 (incapacité modérée)	3 (13%)	3 (13.6%)
< 30 (incapacité sévère)	2 (8.7%)	0
Donnée manquante	3 (13%)	3 (13.6%)
Nb de patients ayant un score IQCODE $> 3.4^{**}$	3 (13%)	2 (9.1%)
Donnée manquante	9 (39.1%)	11 (50%)

	Entretien téléphonique à M1 (n=23)	Entretien téléphonique à M12 (n=22)
Nb de patients ayant un score CESD-R compatible avec un état dépressif***	5 (21.7%)	4 (18.1%)
Donnée manquante	3 (13%)	3 (13.6%)

* Un score MRDS ≥ 2 traduisant au moins un handicap léger

** Un score IQCODE > 3.4 témoignant d'un possible déclin cognitif ou fonctionnel

*** Un score > 17 chez l'homme et > 23 chez la femme sur l'échelle CESD-R étant en faveur d'un état dépressif

3.1.6.3. Consultation finale à M12

Consultation ORL :

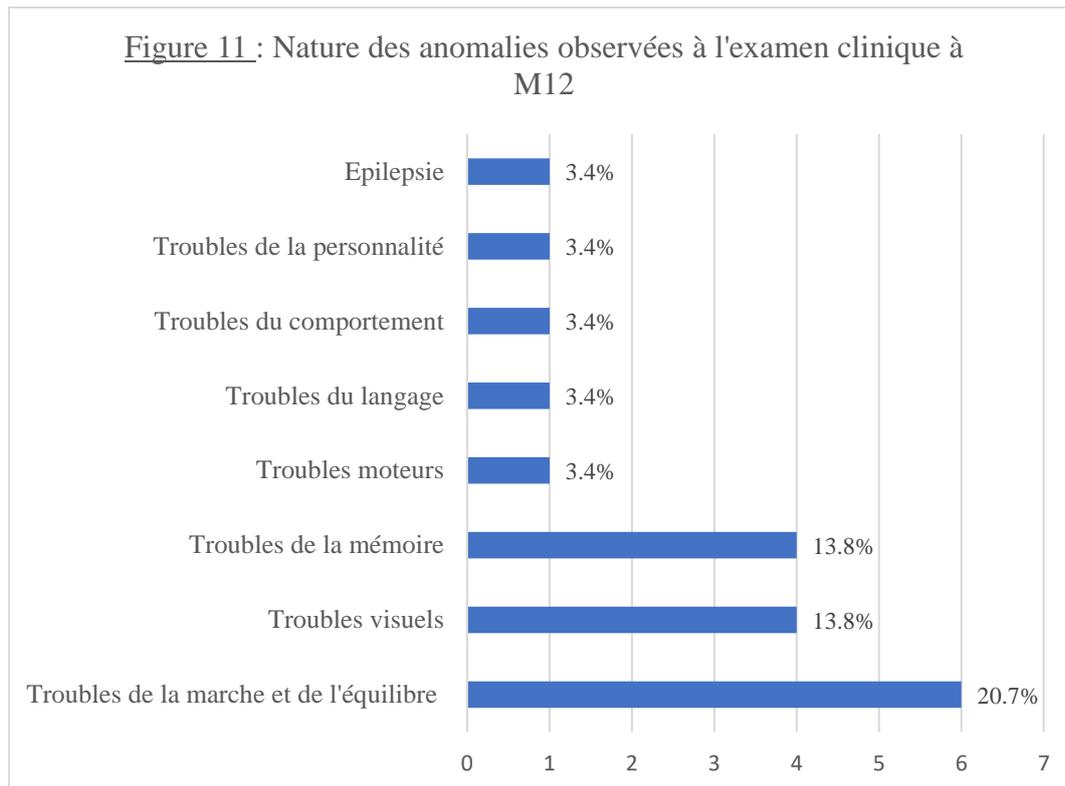
69 % des patients survivants ont bénéficié d'une consultation ORL finale à M12, comprenant une audiométrie vocale dans le silence et une audiométrie tonale au casque.

3 patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et des rochers, les résultats étaient normaux pour 2 d'entre eux, et non renseignés pour le 3^{ème} patient.

Examen clinique neurologique :

21 patients (soit 72.4% des patients survivants) ont bénéficié d'une consultation médicale à M12, assortie d'un examen clinique neurologique. 11 de ces 21 patients (52.4%) avaient un examen clinique normal.

Les anomalies mises en évidence lors de cet examen sont présentées dans la Figure 11.



Scores MMSE et BREF :

Ces 2 scores de cognition ont été réalisés à M12 chez 23 des 29 patients survivants (79.3%).

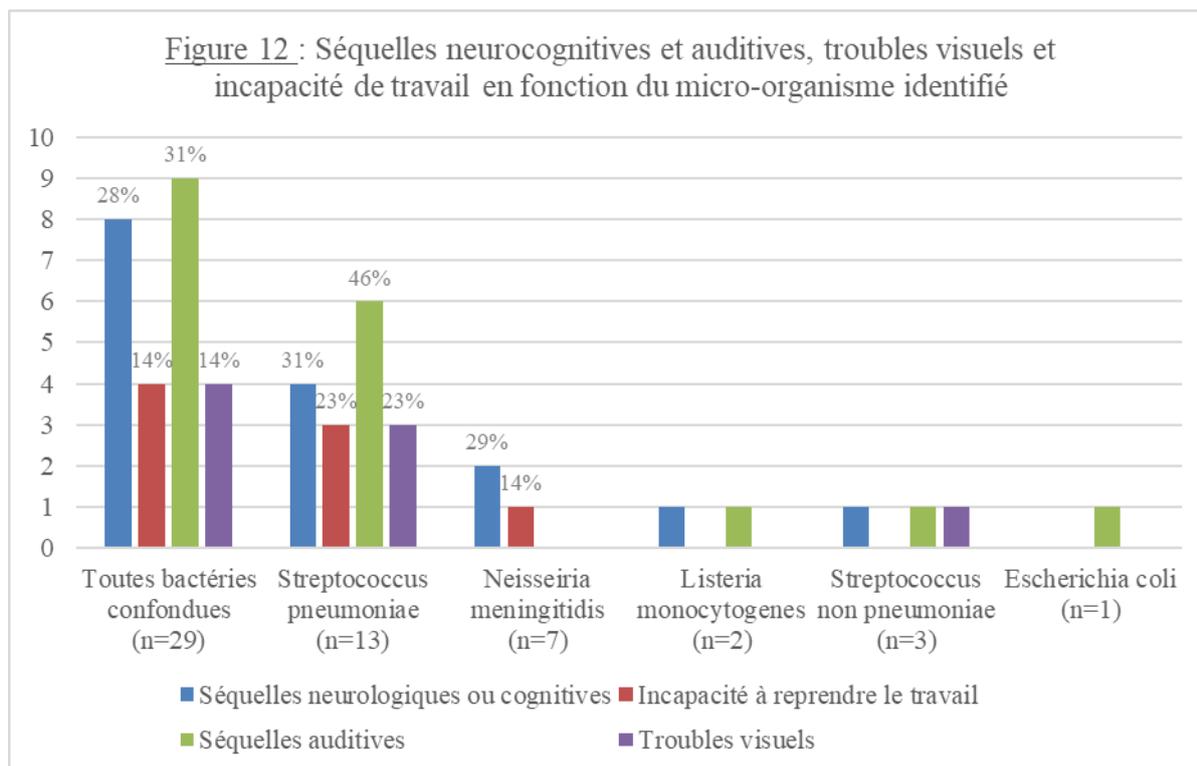
Le MMSE moyen était de 28.6, et 2 patients seulement avaient un score ≤ 24 témoignant d'une démence ou d'une altération de conscience.

Le score BREF était en moyenne de 16.4. Quatre patients seulement avaient un score < 16 , considéré comme anormal.

Séquelles :

A M12, 31 % des patients survivants présentaient une séquelle auditive (n=9), 27.6% une séquelle neurologique ou neurocognitive (n=8), et 10.3% les 2 types de séquelles (n=3). Pour les 4 patients présentant des troubles visuels, le CRF ne précisait pas s'il s'agissait d'anomalies nouvelles ou déjà présentes avant l'épisode de méningite.

La Figure 12 décrit la répartition de ces séquelles en fonction du micro-organisme identifié.



3.1.7. Comparaison des principales caractéristiques de la population nantaise par rapport à la population de la cohorte nationale COMBAT

La population étudiée dans ce travail de thèse fait partie de la cohorte nationale COMBAT. Le tableau 7 présente, à titre indicatif, certaines caractéristiques de notre population comparées à celles de l'ensemble de la cohorte.

Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques de la population nantaise par rapport à la cohorte nationale COMBAT		
	Cohorte nantaise (n=33)	Cohorte nationale (n=533)
Age moyen	54.6 ans	56.8 ans
Sexe ratio H/F	2	1.2
Présence de ≥ 1 FdR	81.8%	67%
Admission en réanimation	75.8%	79.1%
Examen direct du LCR positif	57.6%	73%

	Cohorte nantaise (n=33)	Cohorte nationale (n=533)
Répartition micro-organisme <ul style="list-style-type: none"> ■ Streptococcus pneumoniae ■ Neisseria meningitidis ■ Listeria monocytogenes ■ Haemophilus influenzae ■ Streptococcus non pneumoniae ■ Escherichia coli ■ Autres 		
1 ^{ère} dose d'antibiotique avant la PL	33.3%	35.8%
Corticothérapie	81.8%	74.7%
Avant l'ATB	11.1%	16.5%
Pendant l'ATB	48.1%	51.6%
Après l'ATB	37%	31.9%
Complications entre la 48 ^{ème} heure et la sortie	48.5%	50.4%
Décès intra-hospitalier	12.1%	16.9%
Séquelles auditives à M12	31%	26%

3.2. Objectif principal : Etude de l'adéquation entre la conférence de consensus de 2008 et la prise en charge des méningites bactériennes communautaires de l'adulte au CHU de Nantes

3.2.1. Admission

Selon la conférence de consensus, la présence de l'un ou de plusieurs des critères cliniques suivant justifie l'admission du patient dans le service de réanimation/soins intensifs ; Score de Glasgow ≤ 8 , présence de signes neurologiques focaux, de signes d'HTIC, d'un état de mal convulsif, d'une instabilité hémodynamique ou d'un purpura extensif.

- Au sein de la cohorte, 76% des patients admis dans le service de réanimation/soins intensifs présentaient au moins l'un des critères suscités.
- Parmi les patients hospitalisés dans d'autres services, 62.5% avaient pourtant un ou des critères justifiant une admission en réanimation/soins intensifs. Aucun de ces derniers n'est décédé pendant la période de l'étude.

3.2.2. Diagnostic

3.2.2.1. Ponction lombaire

Tous les patients de la cohorte ont bénéficié d'une ponction lombaire diagnostique avec analyse cytologique, biochimique et microbiologique du LCR.

Dosage des lactates :

Outre la mesure de la protéinorachie et de la glycorachie, la conférence de consensus recommande le dosage des lactates dans le LCR lors de la PL initiale diagnostique chez les patients suspects de méningites bactériennes.

- Seuls 1/3 des patients de la cohorte ont bénéficié de ce dosage.

Examen direct et culture :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen direct du LCR avec coloration de Gram et d'une culture.

- Seuls 39.1% des patients pour lesquels la culture du LCR était positive ont bénéficié d'une mesure de la CMI pour la Pénicilline, l'Amoxicilline, la Ceftriaxone et le Cefotaxime, conformément aux recommandations de la conférence de consensus.

Détection bactérienne par amplification génique :

En cas de négativité de l'examen direct du LCR, et s'il existe une forte suspicion de méningite bactérienne, la conférence de consensus recommande la réalisation, soit d'une PCR pneumocoque (sauf si le test BINAX a déjà été réalisé) et méningocoque, soit d'une PCR universelle.

- Parmi les 13 patients présentant un examen direct du LCR négatif, 5 seulement (soit 38.5%) ont bénéficié d'une détection bactérienne par amplification génique.

3.2.2.2. Hémocultures

La conférence de consensus recommande le prélèvement systématique d'une paire d'hémocultures au minimum.

- Au sein de la cohorte, 87.9% des patients ont bénéficié d'au moins une paire d'hémoculture.

Les données du CRF n'ont pas permis de déterminer le délai entre la réalisation des hémocultures et l'admission hospitalière ou l'administration de la 1^{ère} dose d'antibiotique.

3.2.2.3. Biochimie sanguine

Le dosage sanguin de la PCT est recommandé par la conférence de consensus pour aider au diagnostic de méningite bactérienne.

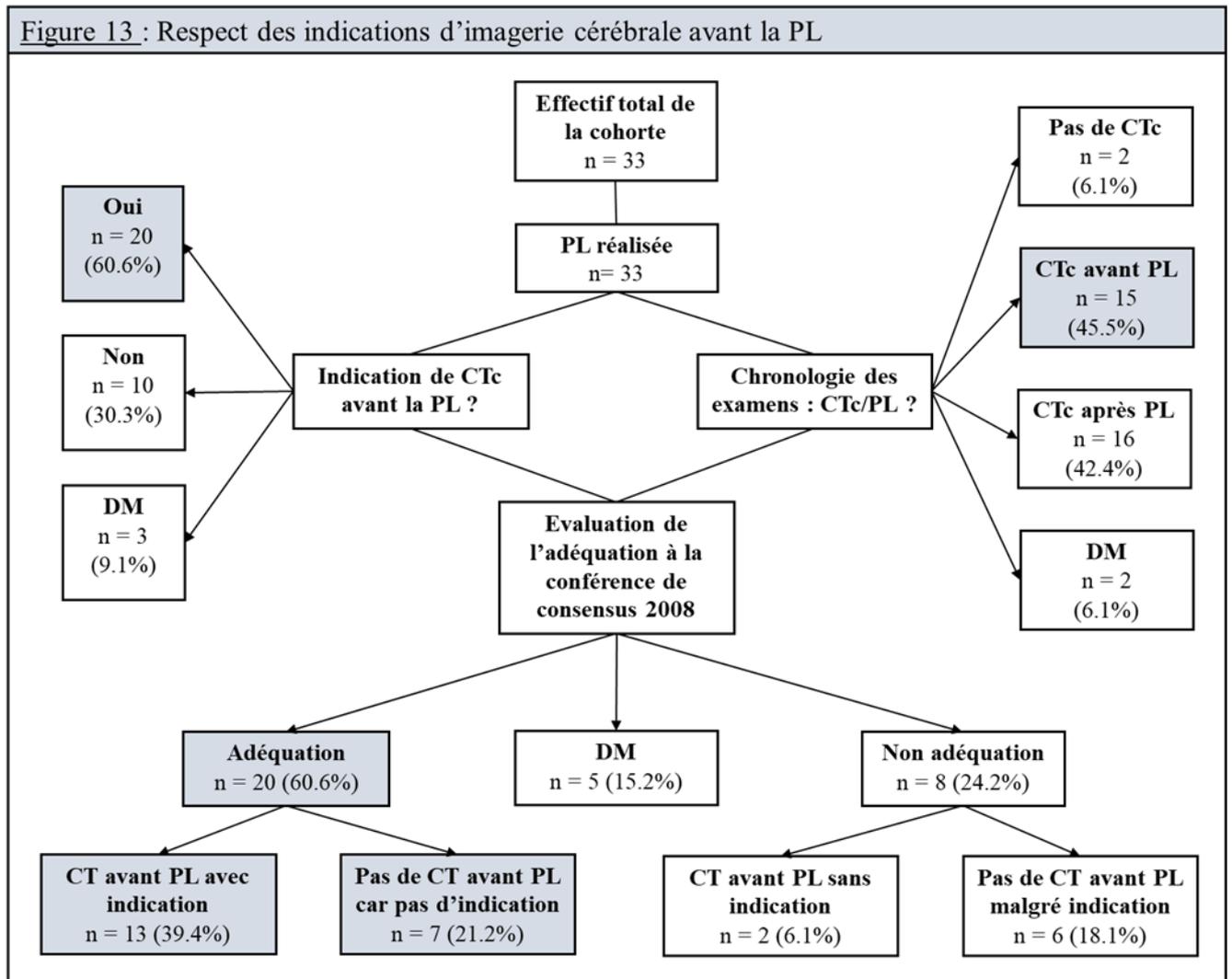
- Il n'a été effectué que chez 21.2% des patients de la cohorte.

Le dosage de la CRP était plus fréquent et concernait 42.4% de l'effectif total.

3.2.2.4. Imagerie cérébrale

Les indications retenues par la conférence de consensus pour la réalisation d'une imagerie cérébrale avant la PL sont les troubles de vigilance avec score de Glasgow ≤ 11 , les signes neurologiques de focalisation et les convulsions récentes ou en cours.

La Figure 13 présente, au sein de la cohorte, le taux d'adéquation à cette recommandation.



CTc = Scanner cérébral DM = Donnée manquante

Parmi les 20 patients présentant une indication au scanner cérébral avant PL, 13 (65%) ont bénéficié d'une imagerie, 6 non (30%). La donnée était manquante pour le dernier patient.

3.2.3. Antibiothérapie initiale

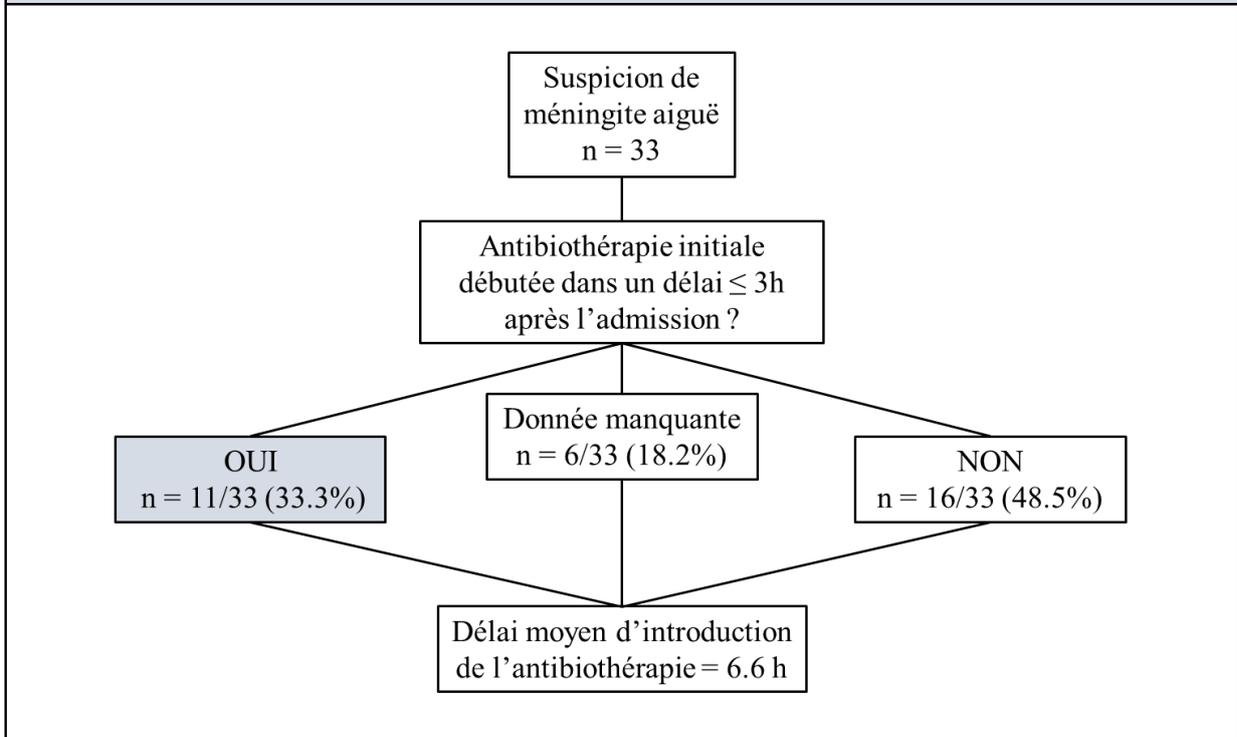
Degré d'urgence de l'antibiothérapie initiale :

Selon la conférence de consensus, l'antibiothérapie doit être débutée au plus tard dans les 3 heures et idéalement dans l'heure qui suit l'admission dans la structure hospitalière, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé des symptômes de méningite.

- Le taux d'adéquation à cette recommandation est présenté dans la Figure 14.
- Le délai moyen d'introduction de l'antibiothérapie initiale était de 6.6 heures, tous patients confondus. Dans l'analyse par sous-groupe, ce délai moyen était de 3.2 heures

pour les patients ayant eu une PL d'emblée, versus 10.6 heures en cas d'imagerie cérébrale avant la PL.

Figure 14 : Respect du délai d'introduction de l'antibiothérapie initiale



Indication de l'antibiothérapie avant la PL :

Les indications retenues par le jury de la conférence pour l'administration de l'antibiothérapie initiale avant la PL diagnostique sont ; un délai estimé avant la prise en charge hospitalière > 90 minutes, la présence d'un purpura fulminans ou d'une contre-indication à la PL (instabilité hémodynamique, risque élevé d'engagement cérébral, anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant à dose efficace ou suspicion clinique de trouble majeur de l'hémostase).

- Un tiers des patients de la cohorte ont reçu la 1^{ère} dose d'antibiotique intra-hospitalière avant la PL diagnostique. 90.9% d'entre eux présentaient au moins l'un des critères suscités.
- Un tiers seulement (n=5) des patients ayant eu un scanner cérébral avant la PL a bénéficié d'une antibiothérapie avant l'imagerie.

Choix de l'antibiothérapie de 1^{ère} intention :

- Tous les patients dont l'examen direct du LCR mettait en évidence un cocci Gram + (n=12) ont reçu de la Ceftriaxone IV. Dans 50% des cas seulement la Ceftriaxone était administrée en monothérapie et avec posologie ≥ 100 mg/kg/j, conformément aux recommandations. En cas de bithérapie (non recommandée), les molécules associées étaient l'amoxicilline (n=2), la vancomycine (n=1) et la gentamicine (n=1).
- Tous les patients dont l'examen direct du LCR retrouvait un cocci Gram négatif (n=4) ont reçu de la Ceftriaxone IV en monothérapie à posologie ≥ 75 mg/kg/j, conformément aux recommandations.
- Le seul patient présentant un bacille Gram + à l'examen direct du LCR a reçu de l'Amoxicilline et de la Gentamicine IV en 1^{ère} intention.
- Parmi les patients dont l'examen direct du LCR était négatif (n=13), 7 individus présentaient au moins un argument en faveur d'une listériose. Conformément aux recommandations de la conférence de consensus, 3 de ces 7 patients (soit 42.8%) ont reçu une trithérapie IV initiale associant C3G, Amoxicilline et Gentamicine à doses adaptées. Parmi ceux n'ayant pas de facteur de risque connu de listériose, 2 patients seulement ont reçu de la Ceftriaxone en monothérapie avec un posologie ≥ 100 mg/kg/j, tel que recommandé.
- Au total 16 patients sur 33 (48.5%) ont reçu une antibiothérapie de 1^{ère} intention conforme aux recommandations (molécule et posologie).

3.2.4. Corticothérapie

Indication de la corticothérapie :

La conférence de consensus retient, pour justifier l'administration d'une corticothérapie IV, les indications suivantes ; méningite bactérienne à pneumocoque ou méningocoque, diagnostic présumé de méningite bactérienne sans preuve microbiologique mais avec décision d'introduire un traitement antibiotique probabiliste (par exemple en cas de réalisation d'une imagerie avant la PL, devant un LCR non encore analysé mais franchement purulent macroscopiquement, où en cas d'examen direct du LCR négatif avec des critères cytologiques et biochimiques évoquant une méningite bactérienne).

- Au sein de la cohorte, 86.2% des patients chez qui une corticothérapie était indiquée ont effectivement bénéficié de ce traitement.

Molécule choisie et voie d'administration :

- Tous les patients ayant reçu une corticothérapie ont été traités par Dexaméthasone IV, conformément aux recommandations.

Timing de l'administration des corticoïdes :

Selon la conférence de consensus, la 1^{ère} injection de corticoïdes doit avoir lieu immédiatement avant ou de façon concomitante à la 1^{ère} injection d'antibiotique.

- La chronologie était conforme à cette recommandation chez 59.3% des patients de la cohorte ayant reçu des corticoïdes.

Posologie et durée du traitement :

La conférence recommande l'usage de Dexaméthasone à la posologie de 40mg/jour pour une durée de 4 jours.

- La posologie et la durée de traitement était conformes aux recommandations chez 60% des patients traités par corticoïdes.

3.2.5. Modalités de prise en charge ultérieure

Modalités et durée de l'antibiothérapie après la phase initiale :

Méningites à pneumocoque :

La conférence de consensus recommande une durée totale de traitement comprise entre 10 à 14 jours.

- La durée de traitement était conforme aux recommandations chez 61.5% (n=8) des patients survivants atteints de méningite à pneumocoque.

Méningites à méningocoque :

La durée totale de traitement recommandée est comprise entre 4 et 7 jours.

- Cette durée était respectée pour 57.1% (n=4) des patients atteints de méningites à méningocoque et non décédés.

Méningites à Listeria :

En cas de méningite à Listeria, le jury recommande un traitement par amoxicilline pour une durée de 21 jours au moins, associé, les 7 premiers jours à la gentamicine.

- Les 2 patients survivants traités pour une méningite à listeria ont reçu un schéma antibiotique conforme à cette recommandation.

Méningite à E. coli :

Le seul patient atteint de méningite à E.coli a été traité par une C3G IV pendant au moins 21 jours, tel que recommandé.

Indication d'imagerie cérébrale :

La conférence de consensus retient comme indications à l'imagerie cérébrale ;

- L'apparition de signes neurologiques nouveaux (majoration des céphalées, convulsions, troubles moteurs, troubles visuels...).
 - La persistance inexplicée après 48 à 72 heures de traitement de fièvre, de troubles de la conscience ou de céphalées importantes.
 - L'identification d'un agent pathogène autre que pneumocoque ou méningocoque.
 - La présence de facteurs évocateurs de brèche ostéo-durale (Antécédent de traumatisme crânien important surtout s'il récent, antécédent de neurochirurgie, chirurgie hypophysaire ou de chirurgie ORL dans certains cas, méningites récidivantes, notion de rhinorrhée ou otorrhée de LCR).
- Au sein de la cohorte, 95.5% des patients présentant au moins l'un des critères suivants ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM).

Indication des PL de contrôle :

Le jury recommande la réalisation d'une PL de contrôle en cas d'évolution clinique défavorable après 48 à 72 heures de traitement, en l'absence d'anomalie expliquant cet échec, ou en cas de méningite à bactéries inhabituelles.

- Au sein de la cohorte, seuls 40% des patients atteints de méningite à un germe atypique et 62.5% des patients présentant une évolution défavorable sans explication évidente, ont bénéficié d'une PL de contrôle à 48-72h.

Recherche et prise en charge de la porte d'entrée :

- 79.3% des patients qui ont survécu à la méningite ont bénéficié d'un examen ORL avant leur sortie d'hospitalisation, conformément aux recommandations de la conférence de consensus.

Suivi au décours de la méningite bactérienne :

Avant la sortie d'hospitalisation :

- Comme recommandé, tous les patients ayant survécu à la méningite ont bénéficié d'un examen neurologique avant leur sortie d'hospitalisation. Tous les patients atteints de

méningite à pneumocoque ou à *H. influenzae* ont également fait l'objet d'une consultation ORL avec tests auditifs, à la recherche d'une hypoacousie séquellaire.

A 1 mois de la sortie :

Le suivi clinique à un mois ne fait pas partie des données recueillies dans le CRF.

Jusqu'à 1 an après l'épisode de méningite :

Le jury recommande l'usage d'échelles de qualité de vie, d'une échelle de dépression et la surveillance des capacités adaptatives, afin de repérer et distinguer les séquelles cognitives, sensorielles et la dépression.

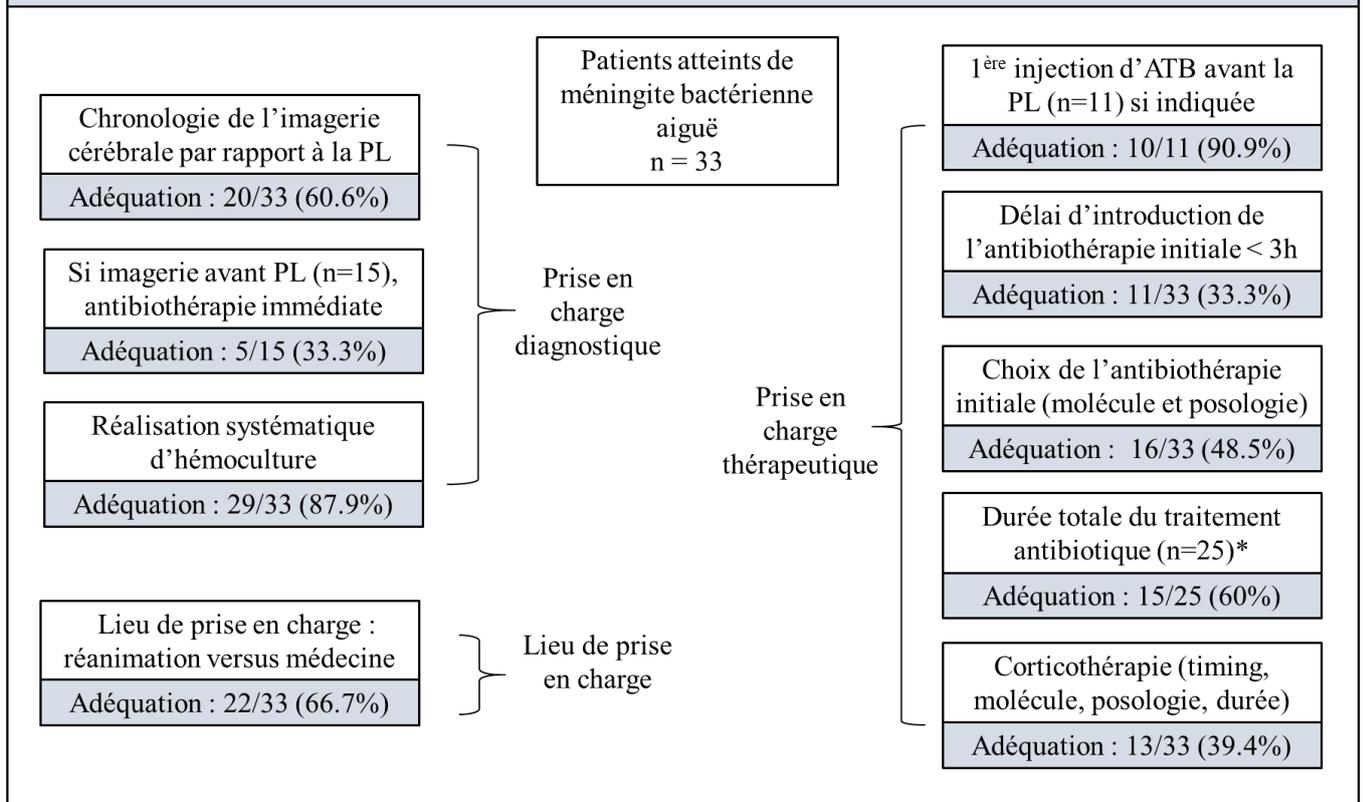
Parmi les 29 patients survivants à l'épisode de méningite :

- 89.7% ont bénéficié d'un suivi à un an (clinique et/ou téléphonique) et 72.4% d'un examen clinique neurologique à M12.
- 65.5% des patients ont fait l'objet d'un dépistage des troubles de l'humeur (échelle CESD-R),
- 82.8% d'un dépistage des troubles cognitifs (score BREF et/ou IQCODE et/ou MMSE),
- 72.4% d'un dépistage des troubles sensoriels (score HHI),
- Enfin 75.9% d'une évaluation de leur qualité de vie (score WHOQOL BREF et/ou SF12 et/ou MRDS).

3.2.6. Figure récapitulative

La Figure 15 résume le taux d'adéquation entre la prise en charge des méningites bactériennes de l'adulte au CHU de Nantes et les recommandations de la conférence de consensus de 2008.

Figure 15 : Taux d'adéquation entre la prise en charge des méningites bactériennes de l'adulte au CHU de Nantes et les recommandations de la conférence de consensus de 2008.

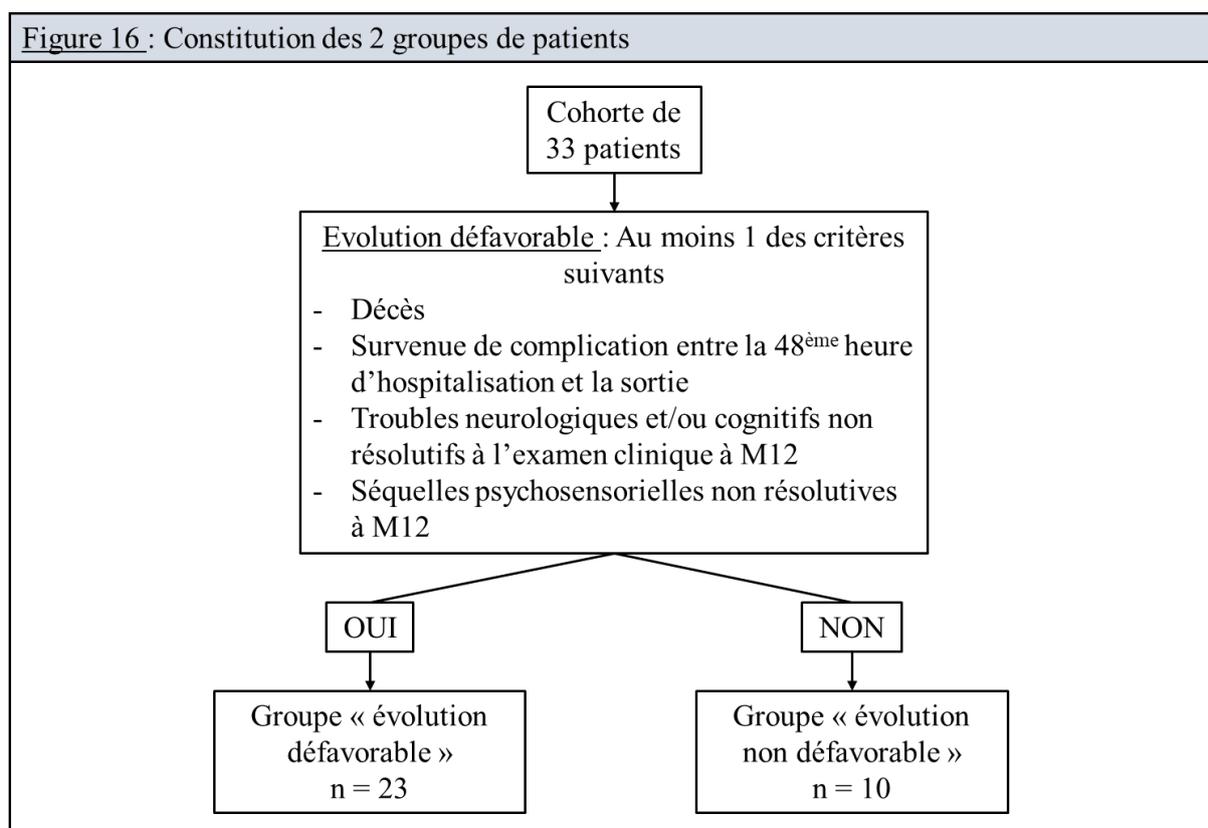


* = sans tenir compte des 4 patients décédés en cours d'hospitalisation, ni des méningites à pathogènes pour lesquelles il n'existe pas, dans la conférence de consensus, de recommandation concernant la durée d'antibiothérapie.

3.3. Objectif secondaire : Recherche de facteurs pouvant être liés à l'évolution défavorable de certains cas de méningite

3.3.1. Constitution des 2 groupes de patients

Le mode de répartition et l'effectif des 2 groupes de patients étudiés ici est décrit Figure 15. Le groupe « évolution défavorable » représentait 69.7% de l'ensemble de la cohorte, contre 30.3% pour le groupe « évolution non défavorable ».



3.3.2. Résultats

Terrain :

Tableau 8 : Risque relatif d'évolution défavorable en fonction du terrain et des comorbidités

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p-value
Âge \geq 65 ans	1.21	[0.15 – 7.90]	1
Sexe féminin	0.37	[0.06 – 2.20]	0.24
Lieu de résidence > 50 km du CHU de Nantes	∞	[0.65 - ∞]	0.07
Immunosuppression	∞	[0.34 – ∞]	0.27

	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p-value
Dénutrition	2.22	[0.18 – 126.33]	0.64
Obésité	0.21	[0.03 – 4.60]	0.24
Méningites récidivantes	0.48	[0.01 – 41.52]	1
Brèche ostéoméningée	0.17	[0.01 – 1.58]	0.14
Ethylisme chronique	7.45	[0.73 – 392.66]	0.09
Hépatopathie chronique	2.22	[0.18 – 126.33]	0.64
Tabagisme actif	1.19	[0.02 – 1.43]	0.1
Pathologie cardiaque ou pulmonaire chronique	0.71	[0.06 – 10.31]	1
Diabète	0.45	[0.03 – 7.42]	0.58
Cancer	∞	[0.09 - ∞]	0.54
Autre maladie chronique	1.71	[0.22 – 21.95]	0.68

Présentation clinique :

La présence de signes de gravité à la phase initiale était associée à un risque plus élevé d'évolution défavorable (OR = 13.21 avec IC 95% [1.06 – 749,79] et p-value = 0.02).

Prise en charge initiale :

Tableau 9 : Risque relatif d'évolution défavorable en fonction de la prise en charge initiale			
	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P value
Imagerie cérébrale avant PL	2.9	[0.5 – 23.1]	0.25
1 ^{ère} injection d'ATB > 3h après l'admission	1.25	[0.18 – 8.33]	1
1 ^{ère} injection d'ATB administrée avant la PLID	1.24	[0.20 – 9.46]	1
Posologie du traitement ATB initial inférieure aux recommandations	∞	[0.93 - ∞]	0.04
Durée totale du traitement ATB inférieure aux recommandations	0.86	[0.04 – 56.10]	1
Examen direct du LCR négatif sur PLID	0.32	[0.04 – 1.88]	0.24
Pas de corticothérapie	2.44	[0.22 – 131.09]	0.64
Admission en SI ou réanimation	1.52	[0.19 – 10.62]	0.67

Caractéristiques de la méningite :

Tableau 10 : risque relatif d'évolution défavorable en fonction des caractéristiques de la méningite			
	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p-value
MB à pneumocoque	4.18	[0.63 – 48.82]	0.13
Cellularité > 3000/mm ³ à la PLID*	1.76	[0.30 – 13.29]	0.7

* Cut off choisi par rapport à la cellularité moyenne observée dans la cohorte

4. DISCUSSION

La population étudiée dans ce travail de thèse était constituée de 33 patients atteints de méningite bactérienne aiguë et pris en charge au CHU de Nantes.

Il s'agissait d'une population d'âge moyen (54.6 ans en moyenne), comparable à cet égard à celle de la cohorte nationale COMBAT, et constituée en majorité d'hommes (sex ratio de 2 *versus* 1.2 pour la cohorte nationale).

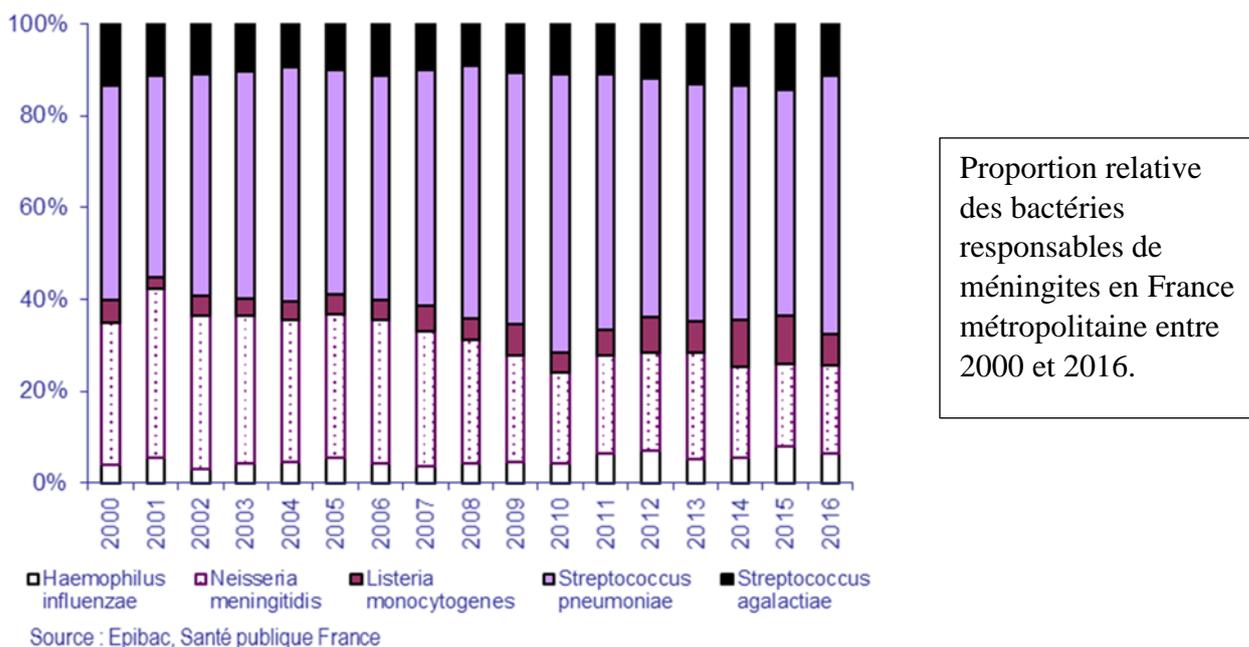
Le taux de couverture vaccinale envers les principaux pathogènes responsables de méningite était très faible au sein de notre population (27.3% pour le pneumocoque, 3% pour l'*Haemophilus influenzae* et 0% pour le méningocoque), les patients ayant probablement échappé aux campagnes de vaccination du fait de leur statut d'adultes au moment de la diffusion de ces vaccins, entre 1992 et 2010.

L'existence de comorbidités concernait plus de 80% de nos patients, contre 67% des patients de la cohorte nationale. La proportion d'individus présentant un facteur d'immunosuppression et la proportion d'éthyliques chroniques, notamment, y étaient plus élevées (39% *vs* 16% et 30% *vs* 16%).

L'épidémiologie bactérienne au sein de notre cohorte nantaise était comparable aux données nationales, qu'il s'agisse des données de la cohorte COMBAT ou de Santé publique France pour l'année 2016 (13).

Tous âges confondus, le pathogène le plus fréquent était le pneumocoque (43% *vs* 54% *vs* 53%) suivi par le méningocoque (24% *vs* 21% *vs* 25%) puis, en proportions moindres, par les streptocoques sp non pneumocoques (9% *vs* 7% *vs* 10%), *Listeria* (9% *vs* 6% *vs* 6%) et *Haemophilus influenzae* (6% *vs* 5% *vs* 6%) (13).

L'analyse par classe d'âge montrait, chez les jeunes adultes, une nette prédominance du méningocoque qui arrivait ensuite, entre 40 et 65 ans, en 2nde position loin derrière le pneumocoque. Au-delà de 65 ans, les données nantaises différaient quelques peu de l'épidémiologie nationale, retrouvant en tête les streptocoque sp et *Listeria*, suivis de peu par le pneumocoque, le méningocoque et *E. coli*, tous trois à égalité. Compte-tenu du faible nombre de patients dans la catégorie « 65 ans et plus » de la cohorte nantaise (9 patients seulement), cette différence semblait cependant peu significative.



Comme au niveau national, le sérotype le plus représenté dans les méningites à méningocoque était le sérotype B. Sa proportion était toutefois plus importante dans notre étude, de l'ordre de 75% (*versus* 52% des infections invasives à méningocoque en France en 2016) (12,27,28).

Le taux de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, estimé à 29% dans notre cohorte, s'approchait lui aussi des données nationales du CNRP, confirmant la diminution d'incidence des souches de PDSP observée en France depuis les années 2000 (14).

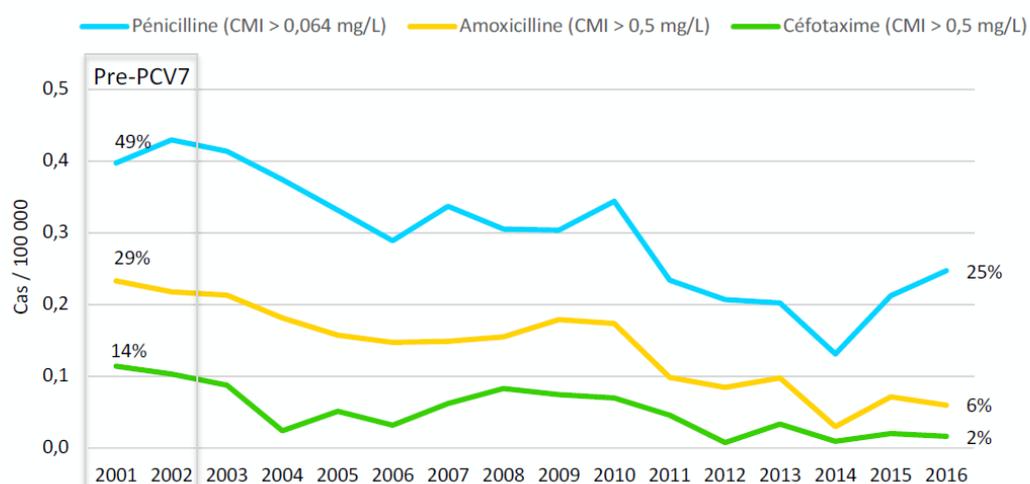


Figure 35 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2016. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

La présentation clinique des cas de méningite étudiés dans notre travail était, elle aussi, proche des données de la littérature (3,29,30). La prévalence de la triade clinique « fièvre + raideur nucale + céphalées ou troubles de conscience » était de 39% dans notre étude, quand D. van de Beek décrit une prévalence de 44% dans l'un de ses articles publié en 2004, à propos d'une cohorte nationale de 696 patients atteints de méningites bactériennes aux Pays-Bas (3). 82% de nos patients présentaient au moins 2 des 3 éléments de la triade contre 95% dans l'étude hollandaise. La prévalence, à l'admission, des déficits neurologiques focaux était relativement faible au sein de notre population (15%), et celle des convulsions (15%) relativement élevée.

Au-delà de la présentation clinique, qui permet l'identification des cas suspects, l'examen clé du diagnostic positif des méningites bactériennes demeure la ponction lombaire, qui doit être réalisée le plus rapidement possible une fois le diagnostic évoqué. Certaines situations cliniques peuvent contre-indiquer cette procédure tandis que d'autres nécessitent la réalisation préalable d'un scanner cérébral. Le but de l'imagerie est d'éliminer une lésion intra-cérébrale avec effet de masse ou des signes d'engagement qui contre-indiqueraient la PL, dont le risque théorique est l'engagement cérébral.

Si tous les patients de la cohorte nantaise ont en effet bénéficié d'une ponction lombaire, le délai moyen (6 heures) entre l'admission hospitalière et la réalisation de cette PL était long. Dépassant largement le délai maximum d'une heure recommandé dans l'actualisation 2018 de la conférence de consensus française (31), et plus long que le délai décrit dans d'autres études, comme celle d'Hasbun publiée en 2001. Dans cette étude prospective, menée aux USA sur une population de 301 patients adultes suspects de méningite aiguë, le délai moyen entre l'admission aux urgences et la réalisation de la PL était de 5.3 heures pour les patients ayant eu une imagerie cérébrale avant la PL, et de 3 heures pour ceux ayant bénéficié d'une PL d'emblée (versus 9.8 heures et 2.9 heures dans notre étude) (32). Plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer ce délai relativement plus long dans notre étude. Contrairement à la cohorte d'Hasbun, constituée de patients admis aux urgences pour une suspicion clinique de méningite aiguë, nos patients pouvaient présenter des tableaux cliniques plus ou moins typique de méningite bactérienne puisque l'inclusion dans notre étude reposait sur la mise en évidence de la méningite, indépendamment de la présentation clinique à l'admission. D'autres diagnostics qu'une méningite aiguë pouvaient ainsi être évoqués à la phase initiale, retardant l'indication et la réalisation de la PL. Une large part de nos patients ayant eu une imagerie cérébrale avant la PL, l'accessibilité au scanner, qui diffère d'un établissement de santé à l'autre, a également pu influencer le délai de réalisation de la PL. Notons enfin que parmi les 8 patients dont le LCR

fut prélevé au-delà de 6 heures après l'admission (représentant 24% de notre cohorte), 4 présentaient initialement une contre-indication temporaire à la PL sous forme d'instabilité hémodynamique et/ou respiratoire, ou d'anomalie à l'imagerie cérébrale.

Autres constats, la proportion de patients ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale avant la PL était élevée dans notre étude (46%), et la recommandation d'une antibiothérapie immédiate dans ce cas de figure rarement respectée (1/3 des cas seulement). Ces constats, largement partagés par d'autres travaux (3,32–36) ont poussé certains auteurs à s'interroger sur la pertinence de quelques-unes des indications d'imagerie cérébrale avant la PL(37), indications qui diffèrent d'ailleurs d'une société savante à l'autre (26,38–40). Des pays comme la Suède en 2009 ou la France en 2018 (31), ont révisé leurs recommandations nationales de prise en charge des méningites bactériennes afin de mieux cibler les patients nécessitant une imagerie en 1^{ère} intention et d'éviter un recours trop large au scanner cérébral. En effet, il manque dans la littérature des évidences fermes concernant certaines des contre-indications à la PL d'emblée (3,41–45), tandis que le recours banalisé à l'imagerie cérébrale avant la PL ne semble pas sans conséquence. Plusieurs études décrivent un retard à la mise en route de l'antibiothérapie dans cette situation (32,33,41). Une étude rétrospective publiée par Glimäker en 2015 et menée sur 394 patients adultes atteints de méningite bactérienne, montrait une association significative entre retard thérapeutique et mortalité (8.8% de mortalité supplémentaire par heure de délai de traitement, voire 12.6% après ajustement des facteurs de confusion)(41). Dans cette même étude, la séquence scanner cérébral-PL était associée en moyenne à un retard de traitement d'1,6 heures. L'auteur considérait d'ailleurs cette séquence comme un facteur de risque d'évolution défavorable (mortalité et séquelles chez les survivants) bien que l'augmentation de mortalité liée à cette séquence ne soit pas statistiquement significative après ajustement des facteurs de confusion. Une autre étude rétrospective de Glimäker, publiée en 2018, montrait cette fois une diminution significative de la mortalité (4% vs 10%) et une augmentation des cas d'évolution favorable (62% vs 43%) si la PL était pratiquée d'emblée chez les patients adultes atteints de méningite bactérienne (46).

Notre étude, constituée d'un très petit échantillon de patients, n'a pas retrouvé d'association significative entre évolution défavorable et réalisation d'un scanner cérébral avant PL. Nous constatons seulement un délai moyen « admission-antibiotique » plus long dans le groupe d'individus ayant eu une imagerie cérébrale avant PL (9,8 heures versus 2,9 heures dans le groupe avec PL d'emblée).

Dans notre étude, l'adéquation aux recommandations nationales était moyenne (61%) en ce qui concerne le respect des indications ou non-indications d'imagerie cérébrale avant PL, mais plutôt meilleure que dans d'autres travaux (34,46). Étonnamment ce qui faisait diminuer le taux d'adéquation n'était pas une utilisation du scanner outrepassant les recommandations (puisque 87% des scanners réalisés étaient indiqués), mais au contraire un recours trop peu fréquent à l'imagerie (30% des patients ayant une indication au scanner n'en bénéficiaient pas). En effet le pourcentage élevé de scanners réalisés avant la PL (46%), n'atteignait pas le pourcentage plus élevé encore (61%) de patients ayant une indication théorique d'imagerie cérébrale avant PL, selon les recommandations de 2008. En supprimant, tel que le recommande la SPILF en 2018, les troubles de conscience isolés de la liste des indications d'imagerie cérébrale, le pourcentage de patients éligibles au scanner avant PL n'était plus que de 24% au sein de notre cohorte. Le taux d'adéquation globale à ces nouvelles recommandations restait stable, à 61%. Mais avec une tendance inversée puisque cette fois le manque d'adéquation était lié uniquement à un recours trop fréquent au scanner cérébral (avec 53% de scanners réalisés sans indication). Ces résultats suggèrent que les nouvelles recommandations pourraient réduire de manière importante le recours au scanner cérébral avant la PL si elles sont appliquées. De nouvelles études seront nécessaires pour évaluer l'adéquation des pratiques à ces nouvelles recommandations et pour juger leur impact pronostique chez les patients suspects de méningites bactériennes (en termes de délai de traitement, de complications post-PL, de mortalité...).

Concernant l'analyse du LCR, nos résultats semblent souligner l'intérêt de la PCR en cas de négativité de l'examen direct. L'amplification génique a en effet permis d'identifier la moitié de nos cas de méningites à méningocoque alors que les résultats de la culture du LCR et du sang étaient négatifs. De nombreuses études ont évalué l'intérêt de cet examen dans le diagnostic des méningites bactériennes et rapportent une bonne sensibilité, variable d'un micro-organisme à l'autre (79-100% par exemple pour le pneumocoque, 91-100% pour le méningocoque) et surtout une excellente spécificité quel que soit le pathogène (23,47,48). Dans notre étude, la PCR sur le LCR, recommandée par la conférence de consensus de 2008 en cas de négativité de l'examen direct, n'a pourtant été réalisée dans cette indication que dans 39% des cas. Il s'agit peut-être d'une méconnaissance, de la part des cliniciens, de l'intérêt, des indications ou des conditions de réalisation de la PCR, qui nécessite une quantité suffisante de LCR.

Bien qu'il soit recommandé par la conférence de consensus chez les patients suspects de méningite bactérienne, le dosage des lactates dans le LCR était lui aussi relativement rare dans

notre cohorte (1/3 des patients seulement). Des études ont rapporté son intérêt pour distinguer les méningites bactériennes des autres types de méningites aiguës, notamment virales (47,49,50). Sa sensibilité semble moins bonne cependant en cas d'antibiothérapie préalable, et des lactatorachies élevées seraient également retrouvées dans d'autres pathologies du SNC (encéphalite herpétique, convulsions...) (51).

Outre l'analyse du LCR, certains examens sanguins peuvent contribuer au diagnostic des méningites bactériennes.

Le dosage de la PCT par exemple, recommandé en France chez les patients suspects de méningite, présente une bonne sensibilité et spécificité pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales (52,53). Encore une fois le recours à cet examen était limité dans notre étude, ne concernant que 21% de l'effectif.

En revanche l'adéquation à la conférence de consensus était bonne quant à la réalisation systématique d'hémocultures, effectuée chez 88% des patients avec un taux de positivité de 64% (tous pathogènes confondus). Chez 6 d'entre eux (18%), les hémocultures ont permis l'identification du pathogène responsable de la méningite alors que la culture du LCR était négative. Dans la littérature, le taux de positivité des hémocultures varie en fonction du micro-organisme (75% environ pour le pneumocoque, 40 à 60% pour le méningocoque, 50 à 90% pour l'*Haemophilus influenzae*) (7).

L'adéquation de la prise en charge thérapeutique à la conférence de consensus était également moyenne.

Comme celui de la PL, le délai d'introduction de l'antibiothérapie était trop long ; 6,6 heures en moyenne (avec une médiane de 3,7 heures) entre l'admission hospitalière et la 1^{ère} dose d'antibiotique là où la conférence de consensus recommande une administration dans un délai maximum de 3 heures (respecté chez 1/3 de nos patients seulement), et idéalement dans l'heure suivant l'admission.

Cette recommandation, repose sur un certain nombre d'études, d'abord expérimentales puis cliniques, montrant un lien entre la précocité du traitement antibiotique et le pronostic à court et à long terme des méningites bactériennes. Des données expérimentales chez l'animal, datant des années 80-90, évoquent dans les méningites à pneumocoque une cinétique rapidement progressive entre l'inoculation bactérienne et la phase critique de la maladie ou le début de la perte auditive (respectivement 12h et 17h environ) (54,55). Plusieurs études cliniques ont, quant à elles, montré une association statistiquement significative entre délai d'administration du

traitement et pronostic des méningites bactériennes (56). Dans une étude de cohorte rétrospective menée au Canada sur 123 cas de méningite de l'adulte, le délai médian de traitement était de 3.8 heures, et le délai > 6 heures était associé à risque de mortalité significatif, multiplié par 8.4 en analyse multivariée (33). Dans l'étude française d'Auburtin, publiée en 2006 et menée à partir de 156 cas de méningites à pneumocoque admis en réanimation, le délai médian entre l'admission et la 1^{ère} dose d'antibiotique était de 3 heures. Le délai de traitement > 3 heures représentait le plus solide facteur prédictif de mortalité à 3 mois (OR ajusté = 14.2 en analyse multivariée), et était associé à un risque accru de séquelles neurologiques chez les survivants (57). L'étude hollandaise de Koster-Rasmussen parvenait à des conclusions similaires en 2008 avec sa cohorte de méningites bactériennes communautaires. L'allongement du délai de traitement était un facteur de risque indépendant d'évolution défavorable avec un odds ratio de 1.09 par heure (58). Enfin l'une des études rétrospectives de Glimaker, déjà citée précédemment, décrivait en 2015 une augmentation relative de mortalité de 12.6% par heure de délai de traitement dans les méningites bactériennes communautaires (41).

Plusieurs pistes peuvent être évoquées pour expliquer, en partie, cet écart aux recommandations dans notre cohorte. Rappelons à nouveau que nous jugeons dans notre étude le délai d'introduction de l'antibiothérapie chez des patients pour qui la suspicion de méningite n'était pas forcément le motif d'admission aux urgences ni la 1^{ère} hypothèse diagnostique. Si 82% de nos patients présentaient au moins 2 des critères cliniques de l'habituelle « triade », la présentation initiale de certains d'entre eux pouvait être équivoque. Par exemple, parmi les 4 patients ayant reçu la 1^{ère} dose d'antibiotique au-delà de 12 heures après l'admission, 2 avaient été admis aux urgences pour troubles de la conscience et convulsions non fébriles. Le 3^{ème}, connu pour un éthylisme chronique, se présentait pour de la fièvre avec comme seule autre anomalie à l'examen clinique un syndrome cérébelleux. Le dernier présentait un tableau d'AVC fébrile. Un autre élément ayant probablement favorisé l'allongement du délai moyen de traitement était la rare administration de la 1^{ère} dose d'antibiotique avant l'imagerie, en cas de scanner avant la PL (1/3 seulement de ces patients, représentant eux même 46% de la population). Si la plupart des cliniciens considèrent la méningite aiguë comme une urgence diagnostique et thérapeutique, la notion de risque croissant de mortalité et de séquelles au fil des heures n'est peut-être pas si bien connue. Communiquer à l'échelle nationale et à l'échelle de chaque établissement, sur l'enjeu des délais cibles, mais aussi sur la nécessité d'une antibiothérapie probabiliste immédiate en cas d'imagerie avant la PL, pourrait être un axe d'amélioration de la prise en charge des méningites aiguës.

Concernant le choix de l'antibiothérapie initiale les résultats sont plus contrastés. *In fine* 94% des patients ont reçu, en 1^{ère} intention, une molécule antibiotique adaptée au germe finalement identifié comme responsable de leur méningite (amoxicilline et gentamicine pour les cas de *Listeria*, ceftriaxone pour la plupart des autres pathogènes...). Cependant le schéma antibiotique était adapté à l'examen direct du LCR et conforme aux recommandations dans moins de 50% des cas. L'inadéquation pouvant être liée à une posologie insuffisante (n=4), une association inutile à d'autres molécules antibiotiques (n=12), ou l'absence d'amoxicilline et/ou gentamicine dans le traitement probabiliste en cas d'examen direct négatif et de facteurs de risque de listériose (n=4).

L'autre volet important de la prise en charge thérapeutique des méningites bactériennes repose sur le traitement adjuvant par corticostéroïdes, visant à réduire l'inflammation de l'espace sous arachnoïdien et ses effets potentiellement délétères. Son bénéfice, décrit dès 1988 dans les méningites à *H. influenzae* de l'enfant (59), n'a été confirmé chez l'adulte qu'au début des années 2000. Parmi les publications notables, un essai européen de 2002 regroupant 301 adultes atteints de méningite bactérienne. Cet essai randomisé en double aveugle et contrôlé contre placebo, montrait une réduction significative de la mortalité et des cas d'évolution défavorable en cas d'administration précoce de dexaméthasone (avant ou pendant la 1^{ère} injection d'antibiotique) à la dose de 10mg/6h pendant 4 jours (22). Toutefois, l'effet sur la perte auditive et les séquelles neurologiques n'était pas significatif et le bénéfice, qui restait net pour les méningites à pneumocoque dans l'analyse par sous-groupe, n'apparaissait plus significatif pour les autres pathogènes (y compris pour le méningocoque). Compte-tenu de la controverse persistante à la fin des années 2000 autour du rôle et des indications de la corticothérapie (60), une méta-analyse incluant 25 essais randomisés a été publiée en 2013. Dans cette revue, l'administration de corticostéroïdes était associée à un taux moindre de séquelles neurologiques et auditives. La réduction de mortalité n'était en revanche observée que dans l'analyse par sous-groupe pour les cas de méningites à pneumocoque, et ne concernait pas les autres micro-organismes (61). En France, l'administration de corticoïdes est indiquée en cas de LCR trouble ou purulent, de Cocci Gram positif à l'examen direct du LCR ou d'antigènes solubles positifs pour le pneumocoque, de LCR négatif à l'examen direct si d'autres arguments biologiques en faveur d'une méningite bactérienne sont présents, enfin, en cas d'imagerie cérébrale avant la PL ou de contre-indication non neurologique à la PL. Bien qu'elle soit moins consensuelle, la corticothérapie est également recommandée en France en cas de LCR évocateur de méningite à méningocoque (31). Dans notre étude, le respect de ces indications et non indications était satisfaisant (82% des cas). En revanche, le timing d'administration du traitement n'était adéquat

que dans 59% des cas. Ce pourcentage aurait probablement augmenté en se conformant aux nouvelles recommandations 2018 de la SPLIF, qui autorisent désormais l'administration des corticoïdes jusqu'à 12 heures après la 1^{ère} injection d'antibiotiques (31). Les données des dossiers des patients n'ont cependant pas permis de calculer le taux d'adéquation à cette nouvelle recommandation, puisque seul le timing d'administration de la corticothérapie (avant/pendant/après) par rapport à la 1^{ère} dose d'antibiotique figurait dans le compte-rendu d'hospitalisation, et non l'heure d'administration.

Malgré une adéquation variable aux recommandations nationales, le pronostic de nos patients n'était pas moins bon que celui décrit dans d'autres travaux. Le taux de mortalité dans notre étude (12.1%) était comparable aux chiffres de l'étude COMBAT (16.9%) ainsi qu'aux données de la littérature, où la mortalité globale des méningites bactériennes chez l'adulte varie d'une étude à l'autre. Mortalité de l'ordre de 21% dans l'étude néerlandaise de Van de Beek publiée en 2004 (où l'usage des corticostéroïdes ne concernait que 17% de l'effectif) (3), 13% dans la cohorte canadienne de Proulx en 2005 (33), et 9.6% dans l'étude de Glimäker publiée en 2015 (41). Des taux de mortalité plus élevés sont décrits dans les études portant spécifiquement sur les méningites à pneumocoques (de l'ordre de 14 à 30%, contre moins de 10% pour les méningites à méningocoque) (3,36,62–64).

Les taux de séquelles observés dans notre étude (au moins une séquelle neurologique et/ou auditive dans 48% des cas), plus élevés en cas de méningites à pneumocoque, concordent eux aussi avec les données décrites dans d'autres travaux (2,4,41,65–67). On relève, parmi les séquelles fréquemment observées dans la littérature, la perte auditive, les déficits neurologiques focaux, les déficits cognitifs ou encore l'épilepsie (4,68,69). Les troubles cognitifs et neuropsychologiques seraient fréquents et parfois mésestimés chez les survivants (5,70), notamment chez les patients atteints de méningites à pneumocoque (27% de déficit cognitifs dans une étude de Van de Beek publiée en 2002), et seraient observés même en cas d'évolution clinique jugée favorable (avec GOS=5 à la sortie) (66). Dans certaines séries, la perte d'audition atteindrait quant à elle plus de 50% des patients survivants de méningites à pneumocoques (71). Le suivi multidisciplinaire, dont ont bénéficié la majeure partie des patients de notre cohorte dans l'année suivant l'épisode de méningite, permettait, en associant examens cliniques neurologiques, examens ORL et échelles d'évaluation cognitives/thymiques/de qualité de vie, de dépister la plupart des séquelles décrites précédemment.

Plusieurs facteurs sont identifiés dans la littérature comme prédictifs d'une mauvaise évolution clinique, et ce, même si la définition d'évolution défavorable varie d'une étude à l'autre. Parmi

ces facteurs figurent entre autres l'âge avancé (> 50 ans ou > 65 ans selon les séries) (3,36,62,64,65), la présence de comorbidités (62), le score de Glasgow bas à l'admission (3,67,72,73), le faible nombre de leucocytes dans le LCR (<500 ou <1000/mm³ selon les séries) (3,36,62,67,72,73), l'élévation de la VS (3,73), de la protéinorachie (62,73) et de la créatininémie (36,72), la thrombocytopénie (3,72), ou encore le retard à la mise en route du traitement antibiotique (33,41,56). Compte-tenu d'une taille d'échantillon trop modeste, notre étude n'a pu mettre en évidence de facteurs prédictifs et statistiquement significatifs d'évolution défavorable. Parmi les facteurs tendant à la significativité, notons l'éthylisme chronique avec un odds ratio de 7.45 (p=0.09 et IC 95% [0.73 ; 392.66]).

Au total, l'adéquation aux recommandations de la SPILF était moyenne dans notre étude. Ce constat n'est pas propre à notre travail ni au CHU de Nantes. Il est largement partagé par d'autres travaux ayant étudié l'adhérence aux guidelines nationaux ou internationaux (34,35,74,75) ou encore l'impact des nouvelles recommandations sur les pratiques de prise en charge des méningites bactériennes (76). Dans l'étude américaine de Chia, publiée en 2014, la compliance globale aux recommandations de l'IDSA, évaluée dans 3 CHU du Connecticut, était très faible (0.6%). Le recours à l'imagerie cérébrale n'était approprié que dans 54.3% des cas, et l'administration des stéroïdes et des antibiotiques n'était conforme aux recommandations que chez 7.5% et 5.6% des patients (34). Dans l'étude néerlandaise de Van de Beek, menée entre 1998 et 2000 sur 365 cas de méningites bactériennes de l'adulte, le traitement antibiotique n'était conforme aux recommandations que dans un tiers des cas (77). Enfin, dans la publication de Salazar, datant de 2017, les recommandations de l'IDSA concernant les indications d'imagerie cérébrale avant PL n'étaient pas respectées dans 60% des cas (75).

Notre étude présente de nombreuses limites. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, constituée d'un petit échantillon de patients et ne disposant pas d'une puissance suffisante pour obtenir des résultats statistiques significatifs. Certaines données, manquantes ou incomplètes, ont encore accentué ce manque de puissance pour quelques-uns de nos calculs, notamment pour l'objectif secondaire. Le caractère monocentrique de notre étude peut lui aussi apparaître comme une limite, empêchant l'extrapolation de nos résultats à plus grande échelle. Toutefois, cette unité de lieu concernant la prise en charge des patients peut être perçue comme un point fort si l'on s'intéresse à l'objectif principal de ce travail. Etudier l'adéquation d'une pratique professionnelle à une recommandation peut paraître plus pertinente à l'échelle d'un CHU qu'à l'échelle nationale. En l'absence d'effet cluster, les résultats reflètent avec plus de

vraisemblance les pratiques professionnelles au sein de l'établissement, et permettent de cibler avec plus de justesse les axes d'amélioration. Nos résultats pourraient ainsi faire l'objet d'un retour d'information ciblé à l'intention des cliniciens qui prennent en charge, au CHU de Nantes, ces patients atteints de méningite bactérienne.

La cohorte nationale COMBAT, cohorte observationnelle prospective multicentrique, représente une solide base de données qui permettra d'apporter des informations plus probantes sur les caractéristiques et la prise en charge des méningites bactériennes en France.

5. CONCLUSION

Parmi les patients de la cohorte nationale française COMBAT sur les méningites bactériennes communautaires de l'adulte, 33 ont été inclus au CHU de Nantes et constituent l'objet de cette étude. La population de la cohorte nantaise présentait des caractéristiques semblables à celle de la cohorte nationale et aux données épidémiologiques françaises en termes d'âge, de sexe, d'épidémiologie bactérienne et de présentation clinique. Seules les comorbidités étaient plus fréquentes dans notre population, en particulier l'immunosuppression au sens large et l'alcoolisme chronique. Concernant la démarche diagnostique, l'adéquation à la conférence de consensus nationale était peu satisfaisante. Bien que tous les patients aient bénéficiés d'une PL, sa réalisation était trop souvent tardive (6h après l'admission en moyenne). Les indications et non indications d'imagerie cérébrale avant la PL n'étaient respectées que dans 60% des cas, et le recours aux outils diagnostiques tels que la détection bactérienne par amplification génique, le dosage des lactates dans le LCR ou de la PCT dans le sang était trop rares. Seules les hémocultures, indiquées chez tous les patients, étaient réalisées dans près de 88% des cas. Sur le plan thérapeutique l'adéquation aux recommandations était également moyenne. Le délai moyen d'introduction de l'antibiothérapie était de 6,6 heures après l'admission, un tiers seulement des patients recevant la 1^{ère} dose d'antibiotique dans le délai maximum recommandé de 3 heures après leur arrivée. L'antibiothérapie probabiliste était conforme aux recommandations dans 48,5% des cas, et la durée totale recommandée d'antibiothérapie respectée dans 60% des cas. La corticothérapie quant à elle, n'était adéquate à tout point de vue (indication, timing, posologie et durée) que chez 39% des patients. Les résultats étaient meilleurs concernant le suivi des malades au décours de la méningite. Le dépistage des troubles auditifs était réalisé chez 79% des survivants (et atteignait 100% pour les patients atteints d'une méningite à pneumocoque ou *H. influenzae*). Le taux de dépistage des séquelles neurologiques était de 100% avant la sortie d'hospitalisation et concernait 72% des survivants à un an de l'épisode de méningite. Le dépistage des troubles de l'humeur, des troubles cognitifs et l'évaluation de la qualité de vie concernaient respectivement 65,5%, 83% et 76% des patients survivants.

Compte-tenu de la petite taille de son échantillon et donc de son manque de puissance statistique notre étude n'a pu mettre en évidence de facteurs prédictifs significatifs d'évolution défavorable. Son caractère monocentrique lui confère cependant un intérêt particulier à

l'échelle du CHU de Nantes, car elle permet d'identifier les éléments qui, dans la prise en charge des méningites bactériennes, doivent être améliorés.

REFERENCES

1. GBD_report_2004update_full.pdf [Internet]. [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
2. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
3. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849–59.
4. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect*. 2016;73(1):18–27.
5. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch C-W, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain J Neurol*. 2006 Feb;129(Pt 2):333–45.
6. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):44–53.
7. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467–92.
8. Varon E. [Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France]. *Med Mal Infect*. 2009 Aug;39(7–8):432–44.
9. McIntyre PB, O’Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet Lond Engl*. 2012 Nov 10;380(9854):1703–11.
10. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar 1;16(3):339–47.
11. Schlech WF, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA*. 1985 Mar 22;253(12):1749–54.
12. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine*. 2017 11;35(16):2034–41.
13. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d’origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Aug 23]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine->

14. CNRP2017.pdf [Internet]. [cited 2018 Aug 24]. Available from: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2017.pdf>
15. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccines Immunother.* 2016 Feb 23;12(2):277–84.
16. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005 Oct 26;294(16):2043–51.
17. Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Fouler L, Varon E, Opatowski L, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. *BMC Med.* 2016 Dec 21;14(1):211.
18. 9ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.pdf [Internet]. [cited 2018 Sep 12]. Available from: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/meningite.pdf
19. Kempf M, Varon E, Lepoutre A, Gravet A, Baraduc R, Brun M, et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Jan;21(1):35–42.
20. Roussel-Delvallez M, Vernet-Garnier V, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adults in France: evolution between 2001 and 2003. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2009 Sep;15(3):201–4.
21. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2011 Mar;17(1):31–6.
22. 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 Nov 14;347(20):1549–56.
23. Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, Matzourani R, Sioumala M, Tabaki A, et al. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 May;11(5):386–90.
24. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001 Aug 1;33(3):406–8.

25. Alonso-Tarrés C, Cortés-Lletget C, Casanova T, Domènech A. False-positive pneumococcal antigen test in meningitis diagnosis. *Lancet Lond Engl*. 2001 Oct 13;358(9289):1273–4.
26. infectiologie-meningites-bacteriennes-spilf-2008-resume.pdf [Internet]. [cited 2018 Jun 12]. Available from: <http://www.fascicules.fr/data/consensus/infectiologie-meningites-bacteriennes-spilf-2008-resume.pdf>
27. Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *J Infect*. 2017;74(6):564–74.
28. Supports d'enquête - Echecs vaccinaux d'IIM C - Cas groupés d'IIM - Questionnaire ARS et Cire / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Aug 29]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Supports-d-enquete-Echecs-vaccinaux-d-IIM-C-Cas-groupes-d-IIM-Questionnaire-ARS-et-Cire>
29. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med*. 2003 Nov 1;29(11):1967–73.
30. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):21–8.
31. Duval X. Actualisation 2018 des recommandations de la SPILF de prise en charge des méningites bactériennes communautaires de l'adulte : quoi de neuf ? *La Lettre de L'Infectiologie*. 2018 Juin 3;94–8.
32. 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 Dec 13;345(24):1727–33.
33. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2005 Apr;98(4):291–8.
34. Chia D, Yavari Y, Kirsanov E, Aronin SI, Sadigh M. Adherence to standard of care in the diagnosis and treatment of suspected bacterial meningitis. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual*. 2015 Dec;30(6):539–42.
35. Stockdale AJ, Weekes MP, Aliyu SH. An audit of acute bacterial meningitis in a large teaching hospital 2005-10. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2011 Dec;104(12):1055–63.
36. Heckenberg SGB, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):185–92.

37. Glimåker M, Lindquist L, Sjölin J, Working Party of the Swedish Infectious Disease Society for Bacterial CNS Infections. Lumbar puncture in adult bacterial meningitis: time to reconsider guidelines? *BMJ*. 2013 Jan 30;346:f361.
38. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.
39. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267–84.
40. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016 Apr 1;72(4):405–38.
41. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Apr 15;60(8):1162–9.
42. Glimåker M, Johansson B, Bell M, Ericsson M, Bläckberg J, Brink M, et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis--rationale for revised guidelines. *Scand J Infect Dis*. 2013 Sep;45(9):657–63.
43. Abulhasan YB, Al-Jehani H, Valiquette M-A, McManus A, Dolan-Cake M, Ayoub O, et al. Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis. *Neurocrit Care*. 2013 Oct;19(2):199–205.
44. Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers MES, Roosendaal SD, van der Ende A, van de Beek D. Cranial Computed Tomography, Lumbar Puncture, and Clinical Deterioration in Bacterial Meningitis: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Aug 31;67(6):920–6.
45. Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med*. 2003 Aug 1;115(2):143–6.
46. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, Naucler P. Lumbar Puncture Performed Promptly or After Neuroimaging in Acute Bacterial Meningitis in Adults: A Prospective National Cohort Study Evaluating Different Guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Jan 18;66(3):321–8.
47. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Nov 10;380(9854):1684–92.
48. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarek EB. 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 Apr;39(4):1553–8.

49. Huy NT, Thao NTH, Diep DTN, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(6):R240.
50. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect*. 2011 Apr;62(4):255–62.
51. Chow SL, Rooney ZJ, Cleary MA, Clayton PT, Leonard JV. The significance of elevated CSF lactate. *Arch Dis Child*. 2005 Nov;90(11):1188–9.
52. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 Jun;28(6):1313–6.
53. Velissaris D, Pinteá M, Pantzaris N, Spatha E, Karamouzos V, Pierrakos C, et al. The Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Meningitis: A Literature Review. *J Clin Med*. 2018 Jun 11;7(6).
54. Ernst JD, Decazes JM, Sande MA. Experimental pneumococcal meningitis: role of leukocytes in pathogenesis. *Infect Immun*. 1983 Jul 1;41(1):275.
55. Bhatt SM, Lauretano A, Cabellos C, Halpin C, Levine RA, Xu WZ, et al. Progression of hearing loss in experimental pneumococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid cytochemistry. *J Infect Dis*. 1993 Mar;167(3):675–83.
56. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H. Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: a Danish population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2016 09;16:392.
57. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2758–65.
58. Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. 2008 Dec;57(6):449–54.
59. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med*. 1988 Oct 13;319(15):964–71.
60. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008 May;26(2):281–317, viii.
61. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD004405.
62. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis*. 2005 Oct 27;5:93.

63. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):123–9.
64. Erdem H, Elaldi N, Öztoprak N, Sengoz G, Ak O, Kaya S, et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *Int J Infect Dis.* 2014 Feb 1;19:13–9.
65. Fernandes D, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, Silvestre J, Bento L, Póvoa P. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: retrospective study. *J Crit Care.* 2014 Jun;29(3):347–50.
66. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis.* 2002 Oct 1;186(7):1047–52.
67. 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 Jan;63(1):90–7.
68. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Oct;78(10):1092–6.
69. Heckenberg SGB, Brouwer MC, van der Ende A, Hensen EF, van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep;18(9):849–55.
70. Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, Müller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand.* 2000 Aug;102(2):118–23.
71. Worsøe L, Cayé-Thomasen P, Thomas Brandt C, Thomsen J, Østergaard C. Factors Associated with the Occurrence of Hearing Loss after Pneumococcal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):917–24.
72. Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava MVP, Tripathi M, Singh MB. Clinical features and independent prognostic factors for acute bacterial meningitis in adults. *Neurocrit Care.* 2010 Oct;13(2):199–204.
73. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):123–9.
74. Cullen MM. An audit of the investigation and initial management of adults presenting with possible bacterial meningitis. *J Infect.* 2005 Feb 1;50(2):120–4.
75. Salazar L, Hasbun R. Cranial Imaging Before Lumbar Puncture in Adults With Community-Acquired Meningitis: Clinical Utility and Adherence to the Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017 Jun 15;64(12):1657–62.

76. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D. Impact of an evidence-based guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Nov;22(11):928–33.
77. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Vermeulen M, Dankert J. Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Apr;49(4):661–6.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

~~Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU de Nantes~~

Monsieur le Professeur
François RAFFI

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

~~Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU de Nantes~~

Monsieur le Professeur
François RAFFI

Vu, le Doyen de la Faculté,

Madame la Professeure
Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Les méningites bactériennes aiguës communautaires de l'adulte et le CHU de Nantes : caractéristiques de la population, facteurs pronostiques et adéquation à la conférence de consensus de 2008.

RESUME

Introduction : Les méningites bactériennes aiguës communautaires restent des pathologies responsables d'une morbi-mortalité élevée, y compris dans les pays les plus développés. Elles font ainsi l'objet de nombreuses recommandations de prise en charge, de l'échelle locale à l'échelle internationale. En France, l'évolution notable de l'épidémiologie bactérienne ces 30 dernières années et l'avènement d'outils diagnostiques et thérapeutiques nouveaux ont justifié la révision des recommandations nationales, en 1997 puis en 2008. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'adéquation entre la prise en charge des méningites bactériennes de l'adulte au CHU de Nantes et les recommandations de la conférence de consensus de 2008.

Matériels et Méthodes : Cette étude observationnelle et rétrospective a été menée sur une cohorte de patients adultes, pris en charge au CHU de Nantes pour une méningite bactérienne aiguë. Ces patients ont été inclus entre 2013 et 2015, et suivis jusqu'à un an après l'épisode de méningite. Les données exploitées sont celles fournies par le CHU de Nantes pour la base de données nationale de l'étude COMBAT (Cohorte Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'AdulTe).

Résultats : 33 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 54,6 ans et le sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme. Les méningites à pneumocoque et méningocoque représentaient respectivement 43% et 24% de l'effectif. Le lieu de prise en charge (réanimation ou non) était adéquat pour 67% des patients. Une imagerie cérébrale était réalisée avant la PL dans 45,5% des cas et les indications et non indications d'imagerie cérébrale avant la PL respectées dans 60,6% des cas. Le délai moyen de réalisation de la PL était de 6 heures et celui de l'antibiothérapie initiale de 6,6 heures après l'admission hospitalière, un tiers des patients seulement recevant la 1^{ère} dose d'antibiotique dans le délai maximum recommandé de 3 heures après l'admission. La nature et la posologie de l'antibiothérapie probabiliste, ainsi que la durée totale d'antibiothérapie étaient conformes aux recommandations dans 48,5% et 60% des cas, respectivement. La corticothérapie quant à elle, n'était adéquate à tout point de vue (indication, timing, posologie et durée) que chez 39% des patients.

Conclusion : Plusieurs éléments de la prise en charge des méningites bactériennes au CHU de Nantes peuvent être améliorés afin de mieux respecter les recommandations nationales. Compte-tenu de son impact fort sur le pronostic de la maladie, l'enjeu majeur reste la réduction du délai de l'antibiothérapie probabiliste. Limiter le recours à l'imagerie cérébrale avant la PL, tel que le recommande l'actualisation 2018 de la conférence de consensus, permettra peut-être de réduire ce délai.

MOTS-CLES

MENINGITE BACTERIENNE, PONCTION LOMBAIRE, ADHESION AUX RECOMMANDATIONS.