

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

N° : 032

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Marie-Charlotte DARRAÏDOU

Née le 16/01/1988 à Haguenau (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2016

**PERTINENCE DIAGNOSTIQUE DES SIGNES CLINIQUES
CHEZ LES PATIENTS ADULTES SUSPECTS DE MÉNINGITE
DANS LES SERVICES D'ACCUEIL ET D'URGENCE :
ANALYSE INTERMÉDIAIRE D'UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE PROSPECTIVE**

Membres du jury : **Mr le Professeur David BOUTOILLE,
Mr le Docteur Laurent BRUTUS,
Mr le Professeur Gilles POTEL,
Mr le Professeur Daniel VILLERS,**

Directeur de thèse : **Mr le Docteur Julien LORBER**

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Mr le Professeur David BOUTOILLE,
Professeur des Universités du service des maladies infectieuses et tropicales
du CHU de Nantes.

Monsieur le Docteur Laurent BRUTUS,
Médecin Généraliste, département de médecine générale de Nantes.

Mr le Professeur Gilles POTEL,
Professeur des Universités du service des urgences et du SAMU du CHU de
Nantes.

Mr le Professeur Daniel VILLERS,
Professeur des Universités du service de réanimation médicale polyvalente du
CHU de Nantes.

Merci de m'avoir accordé de votre temps précieux, de vous être rendus disponibles pour assister à ma soutenance.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Avant toutes choses,

Un grand merci aux personnes qui ont cru en moi et qui m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

A mon directeur de thèse,

Merci de m'avoir intégrée dans ce projet et merci surtout à toi pour avoir été un directeur de thèse attentif et disponible.

Merci pour ta rigueur, ton organisation, ton exigence et tes questions toujours pointues qui m'ont permis de pousser ma réflexion.

Merci d'avoir été présent dans mes moments de doute et de découragement...

Enfin merci d'avoir su décoder mes phrases trop longues et mes pensées parfois « brouillonnes » avec patience...

Mr le Docteur Cédric Bretonnière,

Merci pour ton travail et ton aide efficace pour élaborer cette multitude de tableaux.

Merci de m'avoir initiée rapidement aux statistiques et de faire en sorte de presque me les faire apprécier...

Merci de m'avoir fait découvrir une planète inconnue, le monde d'Excel avec patience et gentillesse.

Merci à toi Diane,

Pour ton organisation, ta rigueur et tout ton travail effectué sur les données.

Merci beaucoup pour ta bonne humeur et ta gentillesse qui m'ont rendu plus légères toutes ces inclusions.

Merci à l'équipe du laboratoire de virologie du CHU de Nantes de m'avoir accordé du temps pour m'aider à décrypter les données et compléter mes dossiers.

Et enfin,

Merci aux équipes des Urgences du CHU de Nantes, de Saint Nazaire et de Châteaubriant d'avoir participé si activement à l'inclusion des patients dans cette étude et tout particulièrement aux internes des Urgences de Nantes qui m'ont apporté leur aide dans l'inclusion des patients témoins.

Merci aux équipes médicales et paramédicales de Fontenay Le Comte, de Châteaubriant et de Saint Nazaire pour tout ce que vous m'avez appris et pour m'avoir permis de prendre confiance en moi.

Merci de m'avoir si chaleureusement admise dans vos équipes où régnait la bonne humeur.

Avec une pensée toute spéciale à la lointaine contrée de Fontenay Le Comte, que j'ai découvert, et qui m'a accueillie comme une deuxième famille tout au long de ma toute première année d'internat.

Merci tout particulièrement

au Docteur Jean-Marc Buia, de m'avoir transmis le goût de la Gériatrie et de m'avoir fait découvrir une autre facette du monde hospitalier. Merci d'avoir déclenché en moi ce qui devient aujourd'hui mon projet professionnel.

Merci à mes trois praticiens de Médecine Générale qui chacun, à sa façon, m'a montré différentes facettes de la Médecine Libérale.

Enfin,

Merci à l'équipe de l'hôpital de Machecoul, pour cette année passée à vos côtés.

Merci de m'avoir fait confiance à la fin de mon internat et m'avoir permis cette transition entre l'internat et ma future vie professionnelle.

Merci, à toi Véronique, pour tes enseignements et tes encouragements. Merci aussi de m'avoir aidée dans tous ces choix que j'ai eu à faire durant cette année. Je te souhaite beaucoup de satisfaction dans ton nouveau travail.

Tout d'abord merci à mes parents, merci d'avoir toujours été derrière moi et de m'avoir soutenue tout au long de ses années. Merci de m'avoir permis de faire ce que j'aime.

Merci à mon père pour le soutien indéfectible qu'il m'a apporté au cours de ces années. Un petit clin d'œil au secrétaire hors pair que tu fais ...Merci d'être aussi fier de moi, même si c'est parfois un peu trop, et même si je ne suis sûrement pas toujours à la hauteur de cette ampleur.

Merci à ma mère d'avoir rendu les choses plus simples toutes ces années, par sa présence et sa faculté à toujours trouver les mots justes. Et merci de répéter constamment que tout est toujours possible et de positiver les choses, la vie est bien plus simple comme ça.

Merci à ma grand-mère, qui, quoiqu'il arrive, fait une totale confiance dans ses petits-enfants et qui continue à me faire rire en m'appelant « sa petite doctoresse ».

Merci à Fabien, pour sa présence précieuse, son soutien sans faille et sa patience à toute épreuve sans lesquels tout aurait été plus difficile. Et merci de me faire confiance et de m'accompagner pour de nouvelles aventures ! Merci à ta famille de m'avoir si chaleureusement accueillie cette année.

Merci à mon parrain qui est toujours là sans en avoir l'air...et qui par un humour un peu détaché sait désamorcer des situations quelque peu tendues (qui ne sont bien évidemment que ponctuelles !). Merci à vous Margaux et Jules de me remettre un peu un pied dans le monde des ados...et ça fait du bien.

Merci à la famille Plüss qui a toujours laissé sa porte ouverte, même à l'improviste, pour moi, dans un endroit paisible et ressourçant qui soigne les petits maux par une glace aux citrons et une émission de France Culture...

Merci à la famille Gasnier auprès de qui j'ai grandi comme une deuxième famille. Merci à Marithé et à Patrick pour m'avoir appris à dessiner les 5 à l'endroit, les statistiques auraient été bien plus compliquées à lire sinon !

Merci à mes amies d'enfance morbihannaises d'être toujours là même si la distance nous sépare parfois,

Merci à Domitille, Estelle, Maud et Pierre-Maxime pour ces années inoubliables Brestoises qui m'ont parues si ensoleillées !

Merci à mes amis nantais avec qui j'ai partagé mes années d'internat et avec qui, j'en suis sûre, nous partagerons bien d'autres nombreuses années. Une pensée toute particulière à mes collocs fontenaisiens dans notre villa au soleil...

Merci à tous mes amis, collègues, co-internes pour tous ces bons moments partagés.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
GENERALITES.....	17
1. Épidémiologie.....	18
1.1. Généralités	18
1.2. Séquelles et mortalité.....	23
1.2.1. Mortalité	23
1.2.2. Complications aiguës.....	24
1.2.3. Séquelles	24
2. Diagnostic.....	26
2.1 Clinique.....	26
2.1.1. Un peu d'histoire de la médecine	26
2.1.2 Description des différents signes de méningites.....	28
2.1.2.1. Le syndrome méningé	28
2.1.2.2. Le syndrome encéphalique	29
2.1.2.3. Le syndrome infectieux	30
2.2. Ponction lombaire	31
2.2.1 Examen de référence	31
2.2.2 Effets secondaires	31
2.2.3 Conclusion	34
3. Thérapeutique	35
3.1 Généralités	35
3.2. Conséquences d'un retard à l'instauration du traitement	35
3.3. Conséquences d'une antibiothérapie inadaptée	38
3.3.1. Risques à l'échelle individuelle	38
3.3.2 Risques collectifs	39
4. Conclusion	42
PATIENTS ET METHODES	43
1. Objectif et critère de jugement principal	44
1.1 Choix du « gold standard »	44
1.2 Objectif et critère d'évaluation principal	45
1.2.1 Objectif principal	45
1.2.2 Critère d'évaluation principal	45
1.3 Objectif et critères d'évaluation secondaire	46
1.3.1 Objectif d'évaluation secondaire	46
1.3.2 Critères d'évaluation secondaires	46
2. Population étudiée	47
2.1 Description de la population	47
2.1.1 Population étudiée	48
2.1.2 Patients avec LCR et sans LCR ?	48
2.2 Critères d'inclusion	49
2.3 Critères de non inclusion	50
3. Méthodologie générale de l'étude	51
3.1 Généralités	51

3.2. Cahier d'observation (CRF)	51
3.3 Modalités de recrutement	52
3.3.1. Patients avec LCR	52
3.3.2. Patients sans LCR	53
3.4. Considérations éthiques	53
4. Recueil des données et analyse statistique	54
4.1. Recueil et traitement des données de d'étude	54
4.1.1. Recueil des données	54
4.1.2. Codage des données	54
4.1.3. Traitement des données	55
4.2 Analyse : description des méthodes statistiques prévues	55
RÉSULTATS	56
1. Analyse de la cohorte	57
1.1. Description générale de la cohorte	57
1.2. Motifs d'admission	60
1.3. Signes cliniques présents au domicile	61
1.4. Signes cliniques présents à l'admission	62
1.5. Corrélation entre l'hypothèse diagnostique principale et la réalisation d'une ponction lom- baire.	63
1.6. Pertinence diagnostique après examen clinique du médecin aux urgences	63
2. Pertinence diagnostique des données cliniques chez des patients adultes suspects de méningites	65
2.1. Analyse générale	65
2.2. Signes cliniques présents au domicile	66
2.3 Signes cliniques présents à l'admission	68
2.3.1. Signes fonctionnels et généraux	68
2.3.2. Signes d'irritation méningée	69
2.3.3. Troubles des fonctions supérieures	71
2.3.4. Signes d'irritation pyramidale	71
2.3.5. Anomalies du tronc cérébral	72
2.3.6. Anomalies des signes extra-neurologiques	72
2.4. Analyse critères « combinés »	73
2.4.1. Triade « raideur méningée, fièvre, céphalée »	73
2.4.2. Triade « raideur méningée, fièvre, altération de la conscience »	74
2.5. Analyse multivariée des signes présents dans les infections neuroméningées	75
3. Facteurs cliniques associés à la réalisation d'une ponction lombaire.	76
3.1. Analyse générale	76
3.2. Signes cliniques présents au domicile	77
3.3 Signes cliniques présents à l'admission	78
3.3.1. Signes fonctionnels	78
3.3.2. Signes d'irritation méningée	79
3.3.3. Troubles des fonctions supérieures	81
3.3.4. Signes d'irritation pyramidale.	81
3.3.5. Anomalies du tronc cérébral	82
3.3.6. Anomalies des signes extra-neurologiques	82
3.4. Analyse multivariée des facteurs cliniques associés à la réalisation d'une PL.....	84

DISCUSSION	85
1. Analyse générale	86
1.1. Analyse générale de la population	86
1.2. Comparaison des populations	87
2. Analyses de la pertinence des signes cliniques de méningites	89
2.1. Analyse de la performance diagnostique des signes cliniques étudiés isolément	89
2.1.1. Les signes présents au domicile	89
2.1.2. Les signes fonctionnels et généraux	90
2.1.3. Signes d'irritation méningée	91
2.1.4. Altération de la vigilance	92
2.1.5. Signes neurologiques focaux, épilepsie, anomalies du TC	92
2.1.6. Anomalies extra neurologiques	92
2.1.7. Conclusion	92
2.2. Analyse de la performance diagnostique des signes « groupés »	93
2.2.1 Triade raideur de nuque/ altération de la vigilance / fièvre	93
2.2.2 Triade raideur de nuque/ fièvre/céphalée	93
2.3. Analyse multivariée	93
2.4. Conclusion	94
3. Facteurs déterminants dans la décision de réalisation d'une ponction lombaire	95
4. Intérêts et limites de notre étude	98
4.1. Intérêts	98
4.2. Limites	99
CONCLUSION	102
BIBLIOGRAPHIE	104
ANNEXES	107
Annexe 1 CRF étude Medwatch	108
Annexe 2 Lettre d'information aux patients (étude Medwatch)	121

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1	Nombre de cas de méningites, 1994-2014, Epibac, France métropolitaine	19
Tableau 2	Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge, 2014, Epibac, France métropolitaine	20
Tableau 3	Evolution clinique, complications neurologiques et générales dans la cohorte de Van de Beek, 2004, NEJMVan de Beek)	23
Tableau 4	Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de Streptococcus Pneumoniae responsables de méningites entre 2001 et 2014	40
Tableau 5	Antécédents des patients inclus dans la cohorte	59
Tableau 6	Description des signes cliniques présents au domicile	61
Tableau 7	Signes cliniques présents à l'admission	62
Tableau 8	Performance diagnostique de l'hypothèse principale dans la décision de réalisation de la PL	63
Tableau 9	Performance diagnostique après examen clinique du médecin aux urgences	63
Tableau 10	Antécédents médicaux	65
Tableau 11	Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	66
Tableau 12	Performance diagnostique des signes fonctionnels retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	68
Tableau 13	Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	69
Tableau 14	Performance diagnostique des troubles des fonctions supérieures retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	71
Tableau 15	Performance diagnostique des signes d'irritation pyramidale retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	71
Tableau 16	Performance diagnostique des signes d'anomalie du TC retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	72
Tableau 17	Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	72

Tableau 18	Performance diagnostique de la combinaison raideur de la nuque/ fièvre/ céphalée retrouvée à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	73
Tableau 19	Performance diagnostique de la combinaison raideur de la nuque/ fièvre/ altération de la conscience retrouvée à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée	74
Tableau 20	Analyse multivariée des signes présents dans les infections neuroméningées	75
Tableau 21	Antécédents médicaux	76
Tableau 22	Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans la décision de réalisation d'une PL	77
Tableau 23	Performance diagnostique des signes fonctionnels présents à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	78
Tableau 24	Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	79
Tableau 25	Performance diagnostique des troubles des fonctions supérieures retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	81
Tableau 26	Performance diagnostique des signes neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	81
Tableau 27	Performance diagnostique des signes d'anomalie du TC retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	82
Tableau 28	Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL	82
Tableau 29	Analyse multivariée des signes présents chez les patients ayant eu une PL	84
Tableau 30	Sensibilité des signes présents au domicile retrouvés dans les différentes études	90
Tableau 31	Sensibilité des signes fonctionnels et généraux dans les différentes études	90
Tableau 32	Sensibilité et spécificité des signes d'irritation méningée dans les différentes études	91

FIGURES

Figure 1 : Fréquence des méningites à pneumocoque en 2013 (n=370) en fonction de l'âge....	21
Figure 2 : Taux de létalité en fonction de l'intervalle de temps entre l'entretien IDE d'accueil et l'injection d'antibiotiques dans la méningite bactérienne aiguë (Proulx, Q J Med05)	36
Figure 3 Fréquence relative (%) des séquences de diagnostic-traitement dans la méningite bactérienne aiguë adulte (Proulx, Q J Med 2005).....	36
Figure 4 : Stratégie globale de prise en charge d'une méningite ou d'une méningo-encéphalite.	37
Figure 5 : Description de la population de l'étude.....	45
Figure 6 : Descriptif général de la cohorte.....	57
Figure 7 : Motifs d'admission des patients inclus dans la cohorte.....	60
Figure 8 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans le diagnostic d'une infection méningée	67
Figure 9 : Performance diagnostique des signes fonctionnels retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée.....	68
Figure 10 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée.....	70
Figure 11 : Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'une infection neuroméningée.....	73
Figure 12 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans la décision de réalisation d'une PL.....	78
Figure 13 : performance diagnostique des signes fonctionnels retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.....	79
Figure 14 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.....	80
Figure 15 : Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.....	83

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
CRF	Cahier de remplissage formalisé
CRP	C-réactive protéine
IDE	Infirmier diplômé d'état
INM	Infections neuroméningées
inVS	institut de Veille Sanitaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PL	Ponction Lombar
RV+	Rapport de Vraisemblance Positif
SAU	Service d'accueil et d'urgences
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TC	Tronc cérébral
TDM	Tomodensitométrie
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les pathologies infectieuses sont des motifs de consultation très fréquents pour les médecins de premier recours que ce soit en médecine générale ou en consultation dans les services d'urgences. Les méningites bactériennes sont des pathologies infectieuses rares dont le pronostic peut être extrêmement sévère. Il est donc nécessaire de rester en alerte et vigilant pour ne pas passer à côté de cette pathologie notamment en période épidémique d'autres pathologies infectieuses qui peuvent être confondantes (ex : grippe).

Malgré des progrès sur le plan thérapeutique avec l'optimisation des traitements et l'introduction de vaccinations chez les plus jeunes, la morbi-mortalité reste encore de nos jours très élevée. De nombreuses études s'attachent à améliorer la prise en charge thérapeutique (délai d'antibiothérapie, adjonction d'autres thérapeutiques, surveillance aiguë et au long cours). Peu d'études s'attachent à la performance de l'examen clinique qui est pourtant l'élément clé qui conditionne la suite de toute la prise en charge.

Il est vraiment nécessaire d'avoir un diagnostic rapide et efficace qui doit reposer sur un examen physique et un interrogatoire complet. Le diagnostic de certitude s'appuie néanmoins sur la réalisation d'une ponction lombaire en urgence ; celle-ci confirmera le diagnostic et permettra d'isoler le micro-organisme en cause et ainsi d'affiner le traitement anti-infectieux. Pour autant, cet examen n'est pas dénué de risque, et doit être réalisé à bon escient ; aussi, seul l'examen clinique préalable doit permettre de trier les patients justifiant d'une ponction lombaire.

Peu d'études ont été réalisées sur la performance des signes cliniques de méningite et on retrouve souvent des performances faibles pour ces signes pris isolément. De plus, ces signes que l'on apprend au cours de nos études de médecine ont été décrits, pour certains, au début des années 1900. L'épidémiologie de l'époque retrouvait principalement le bacille de Koch ; ainsi, elle ne correspond plus à celle que nous pouvons retrouver de nos jours où les méningites tuberculeuses sont devenues exceptionnelles. De plus, l'accès aux soins s'est considérablement amélioré, on peut donc imaginer que les patients se présentent avec une maladie à un stade moins avancé et donc une symptomatologie plus fruste.

Les méningites virales, au pronostic le plus souvent favorable, ne peuvent être distinguées des méningites bactériennes sur les seuls éléments cliniques. Aussi, il est nécessaire de s'intéresser au diagnostic de méningite en général.

Une étude prospective multicentrique « MedWatch » évaluant la pertinence diagnostique des signes cliniques de méningite bactérienne chez l'adulte est en cours de réalisation avec pour objectif final la création d'un score d'aide au diagnostic. Nous allons vous présenter dans ce document une analyse intermédiaire des données cliniques de cette étude.

GENERALITES

1. Épidémiologie

1.1. Généralités

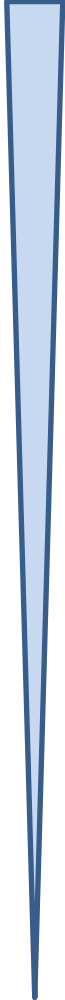
D'après les données du réseau 2014 Epibac (1), le nombre de méningites bactériennes aiguës communautaires survenues en France a été estimé aux alentours de 1000 épisodes par an. Par comparaison avec une autre maladie aux lourdes conséquences neurologiques comme les AVC ischémiques qui ont une incidence en France de 100 000 à 150 000 cas par an (2014), les méningites restent une pathologie rare.

Concernant les méningites bactériennes, l'épidémiologie et les thérapeutiques se sont modifiées depuis les quinze dernières années avec, notamment, l'introduction de nouvelles stratégies vaccinales chez l'enfant (anti-haemophilus b , antiméningococcique, anti-pneumococcique) (2).

Chez l'adulte, plus de 80% sont dues à trois bactéries majoritaires : *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Listeria monocytogenes*.

Certains signes « spécifiques » de méningite ont été décrits au 19^{ème} siècle où les méningites tuberculeuses étaient beaucoup plus fréquentes. La clinique est-elle similaire de nos jours ? Il est donc intéressant de s'intéresser à l'épidémiologie actuelle et se questionner sur la sémiologie actuelle.

Tableau 1 : Nombre de cas de méningites, 1994-2014, Epibac, France métropolitaine

	Haemophilus influenzae		Neisseria meningitidis	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus agalactiae	Listeria monocytogènes	Total
1994	169		276	489	135	76	1145
1995	87		280	538	131	64	1100
1996	77		283	497	122	70	1049
1997	60		290	573	194	54	1171
1998	49		276	556	156	51	1088
1999	48		329	479	111	56	1023
2000	45		352	533	153	57	1140
2001	59		397	476	121	25	1078
2002	37		392	566	128	50	1173
2003	51		383	589	123	42	1188
2004	52		348	576	108	44	1128
2005	64		360	565	116	52	1157
2006	47		339	529	122	48	1085
2007	42		335	592	114	64	1147
2008	47		297	611	102	51	1108
2009	52		268	627	123	75	1145
2010	45		210	644	118	49	1066
2011	52		219	571	112	58	1012
2012	71		216	526	119	75	1007
2013	53		229	517	132	69	1000
2014	43		155	401	105	78	782

La fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites varie selon l'âge, on observe, chez le jeune adulte, une nette prédominance de *Neisseria meningitidis*. Chez les 15-24 ans, on observe 88% de *Neisseria meningitidis*, 8% de *Streptococcus pneumoniae* et 4% de *Listeria monocytogènes*. A partir de 25 ans, le *Streptococcus pneumoniae* devient la bactérie majoritaire (55%), la fréquence des méningites à *Listeria monocytogènes* augmente avec l'âge (20% chez les plus de 64 ans). On observe donc des variations épidémiologiques importantes selon l'âge dans une même population adulte.

Tableau 2 : Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge, 2014, Epibac, France métropolitaine

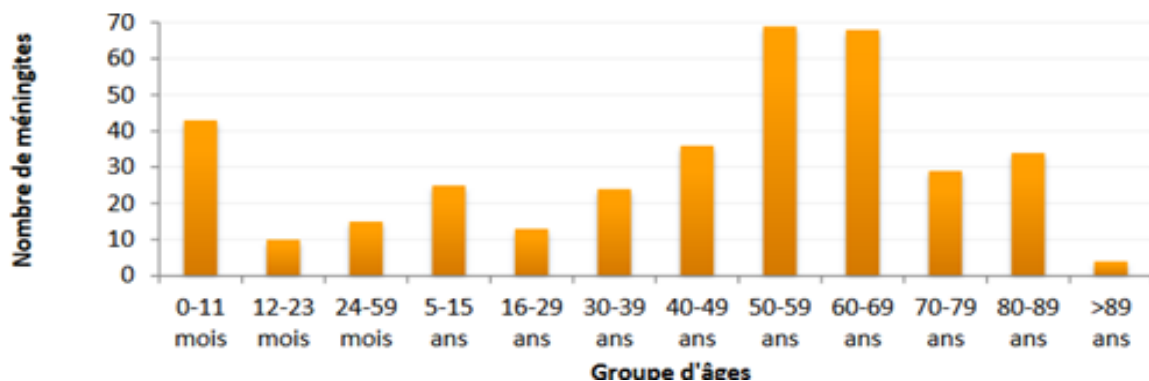
	< 2 mois	2-11 mois	1-2 ans	3-14 ans	15-24 ans	25-39 ans	40-64 ans	> 64 ans	Total
Nombre de cas estimé* †	124	122	52	93	82	103	340	263	1179
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	3	10	7	0	7	3	9	5
<i>Neisseria meningitidis</i>	10	49	67	41	88	30	16	10	28
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	32	23	50	8	55	67	59	46
<i>Streptococcus agalactiae</i>	79	16	0	0	0	3	4	2	12
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	0	0	2	4	5	10	20	9
	100	100	100	100	100	100	100**	100	100**

- *Streptococcus pneumoniae* :

Pour les infections invasives à pneumocoque, la surveillance repose sur le réseau Epibac et le réseau national de référence des pneumocoques (CNRP) (3). L'incidence des méningites à pneumocoque est en diminution : 1/100 000 habitants en 1994, 0,6 pour 100 000 en 2014(1).

En 2013, 370 cas de méningite ont été rapportés par le CNRP (3). Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges mais sont plus fréquentes chez les nourrissons de moins de six mois (trop jeunes pour être vaccinés) ou les adultes, surtout à partir de 50 ans. Depuis l'instauration du vaccin à 7 puis à 13 valences, on observe une diminution des sérotypes responsables de méningites non seulement chez les vaccinés (enfants) mais également chez les non-vaccinés pour la grande majorité (sauf sérotype 3 et 19F). On note une augmentation de certains sérotypes non vaccinaux d'un autre côté.

Figure 1 : Fréquence des méningites à pneumocoque en 2013 (n=370) en fonction de l'âge.



Pour mémoire, il est recommandé de vacciner par le vaccin anti pneumococcique conjugué 13 valences l'ensemble des enfants âgés de moins de 2 ans selon le schéma vaccinal à 2 mois d'intervalle à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois suivi d'un rappel à l'âge de 11 mois (4).

D'après une revue de la littérature de 2010 de l'*American Society of Microbiology* sur les méningites bactériennes (5), les **facteurs favorisant** une infection invasive à pneumocoque sont : les âges extrêmes, l'état d'immunosuppression (splénectomie, insuffisance rénale, VIH, alcoolisme, hypogammaglobulinémie, diabète) et les médicaments immunosuppresseurs.

On retrouve fréquemment une porte d'entrée contiguës ou à distance (60% des cas : otites, sinusites, mastoïdites et endocardites). La plupart du temps, la bactérie se propage par contiguïté (foyer ORL ou portage oro-pharyngé chez les personnes aux antécédents de brèche ostéoméningée).

- *Neisseria meningitidis*

On note, d'après le réseau Epibac, 155 méningites à *Neisseria meningitidis* en 2014 (incidence à 0,24 pour 100 000 habitants)(1).

C'est une infection à déclaration obligatoire. Chaque année, le pic d'incidence se situe à la fin de l'hiver (février-mars). Le sérotype B reste le plus fréquent.

Neisseria meningitidis est la bactérie la plus fréquente chez les jeunes, 88% chez les 15-24 ans, son incidence diminue avec l'âge, elle est de 10% chez les plus de 64 ans. En France, les recommandations sont une dose de vaccin méningococcique C conjugué pour tous les nourrissons à l'âge de douze mois. En attendant son impact terminal, la vaccination est étendue jusqu'à l'âge de 24 ans révolus(4).

Les **facteurs favorisants** sont les déficits en compléments. On note que 5 à 50 % de la population est porteuse de la bactérie au niveau du nasopharynx, la contamination est interhumaine(5). La diffusion est hématogène.

- *Listeria monocytogenes*

On retrouve en 2014, une incidence de 0,1 pour 100 000 habitants, stable depuis 1994(1), soit 78 cas en 2014. La fréquence augmente avec l'âge jusqu'à 20% des différentes méningites chez les plus de 64 ans. C'est la 3^{ème} étiologie chez l'adulte. L'incidence de *Listeria monocytogenes* a tendance à augmenter mais la forme neuroméningée reste stable(6).

La dissémination se fait par voie hématogène à partir du tube digestif. Il n'y a pas de vaccination à ce jour. Les **facteurs favorisants** retrouvés sont les âges extrêmes de vie (nourrissons âgés de moins de 1 mois et adultes supérieurs à 60 ans), l'alcoolisme, les corticoïdes, les insuffisances rénales et hépatiques, le diabète(5).

- *Haemophilus influenzae*

On note une incidence de 0,7 cas pour 100 000 habitants tous âges confondus, représentant 43 cas en 2014 alors qu'elle était de 0,91 pour 100 000 en 1992 (521 cas)(1).

La diffusion, depuis 1992, de la vaccination anti *Haemophilus* de type b a modifié l'incidence. Avant la vaccination, les méningites à *Haemophilus* étaient de 45 à 48 % de tous les cas de méningites bactériennes aux Etats-Unis(7).

A noter que depuis l'instauration du vaccin, il existe une diminution de 90% des cas d' *Haemophilus influenzae* de type b dans les pays industrialisés.

Actuellement, en France, le schéma vaccinal comporte deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de deux mois et quatre mois, suivies d'un rappel à l'âge de onze mois(4). La vaccination joue également un rôle chez les non vaccinés avec une diminution du portage de la bactérie dans le nasopharynx.

On retrouve comme **facteurs de risque** : le diabète, l'alcoolisme, la splénectomie, le traumatisme crânien, les myélomes multiples, l'immunodéficience notamment l'hypogammaglobulinémie. Les pathologies de voisinage comme les sinusites, les otites moyennes, les épiglottites ou plus à distance comme les pneumonies sont également fréquentes(5).

1.2. Séquelles et mortalité

Le pronostic des méningites bactériennes reste encore sombre d'autant plus que la prise en charge est tardive.

1.2.1. Mortalité

L'évolution naturelle d'une méningite bactérienne sans traitement est le décès. Il survient dans la majorité des cas dans les quinze premiers jours.

Les travaux de Van de Beek sur une cohorte hollandaise (8) basée sur 696 épisodes de méningites bactériennes entre octobre 1998 et avril 2002 retrouvent un taux de mortalité d'environ 21%. Cette cohorte est la plus grande cohorte réalisée dans la clinique des méningites.

Tableau 3 : : Evolution clinique, complications neurologiques et générales (Van de Beek, 2004, NEJM) (8)

Table 3. Clinical Course, Outcome, and Neurologic Findings at Discharge.*			
Characteristic	All Episodes of Meningitis (N=696)	Episodes of Pneumococcal Meningitis (N=352)	Episodes of Meningococcal Meningitis (N=257)
	number of episodes (percent)		
Clinical course			
Focal neurologic deficits	351 (50)	227 (65)	85 (33)
Seizures	107 (15)	85 (24)	12 (5)
Cardiorespiratory failure	201 (29)	134 (38)	45 (18)
Mechanical ventilation	160 (23)	109 (31)	36 (14)
Score on Glasgow Outcome Scale			
1 (death)	143 (21)	107 (30)	19 (7)
2 (vegetative state)	3 (<1)	3 (1)	0
3 (severe disability)	24 (3)	17 (5)	4 (2)
4 (moderate disability)	67 (10)	50 (14)	7 (3)
5 (mild or no disability)	459 (66)	175 (50)	227 (88)
Neurologic findings at discharge		number/number evaluated (percent)†	
Cranial-nerve palsy			
3rd nerve	7/550 (1)	6/243 (2)	0/237
6th nerve	14/550 (3)	6/243 (2)	1/237 (<1)
7th nerve	8/550 (1)	4/243 (2)	2/237 (1)
8th nerve	78/550 (14)	53/243 (22)	18/237 (8)
Aphasia	11/550 (2)	8/243 (3)	1/237 (<1)
Hemiparesis	24/550 (4)	18/243 (7)	2/237 (1)
Quadriparesis	6/550 (1)	4/243 (2)	2/237 (1)

Les bactéries en cause ont également un effet sur le taux de mortalité. Dans les travaux de Van de Beek, la mortalité est imputable dans 30% des cas au pneumocoque, 7% à *Neisseria meningitidis* et 20% pour toutes les autres bactéries.

Ce taux de mortalité est retrouvé dans d'autres travaux , estimé entre 16 et 37 % pour les méningites à pneumocoque (9) et à environ 20% par la dernière conférence de consensus de la SPILF(10).

1.2.2. Complications aiguës

L'évolution clinique des patients peut être marquée par des déficits neurologiques ou des complications systémiques. Les patients peuvent développer une altération de l'état mental, un déficit neurologique focal, une instabilité hémodynamique ou une insuffisance respiratoire.

Le décès fait suite majoritairement aux complications systémiques (défaillance cardiorespiratoire) chez les personnes de plus de 60 ans (59%) et aux complications neurologiques chez les plus jeunes (65%). On retrouve dans la cohorte hollandaise un déficit neurologique focal chez la moitié des patients, une défaillance hémodynamique dans un tiers des cas (11).

Les complications peuvent survenir à un stade très précoce, dans l'étude citée ci-dessus (8), il a été observé un coma initial dans 14% des cas, un déficit neurologique focal (aphasie, hémiplegie, paralysie d'un nerf crânien) dans 50% des cas, une épilepsie dans 15 % des cas. Le déficit neurologique focal était présent dans 30% des cas à l'admission ainsi que 5% des crises d'épilepsie.

Les complications cérébrales apparaissent fréquemment à type d'infarctus cérébral, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'hémorragies intracrâniennes (11).

Une défaillance hémodynamique peut également être retrouvée à la phase aiguë ; on retrouve une défaillance cardiorespiratoire dans 29% des cas à la phase aiguë dans la cohorte hollandaise.

1.2.3. Séquelles

Le taux de mortalité reste élevé mais le taux de séquelles est également important notamment sur le long terme. Il est estimé 30 à 52% de séquelles neurologiques chez les adultes survivants (9). Les séquelles semblent plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants(10).

Dans la cohorte hollandaise(8), 34% des patients auront une évolution défavorable, définie comme un GOS < 5, dont 13% avec des séquelles sévères ou modérées.

Dans les dernières recommandations de l'ESCMID(11), on retrouve comme séquelles les plus fréquentes chez l'adulte : l'infarctus cérébral, la perte auditive et le ralentissement cognitif. Il est estimé qu'un tiers des survivants d'une méningite bactérienne ont des séquelles persistantes.

La bactérie mise en cause joue également un rôle sur le taux de séquelles.(8) Il existe en effet six fois plus de risques IC95% [2,61 : 13,91] ($p < 0,001$) de développer

des séquelles chez un patient atteint d'une méningite par *Streptococcus pneumoniae* que par *Neisseria meningitidis*.

Sur cette même cohorte, un deuxième travail a été réalisé spécifiquement sur les méningites à pneumocoque(12). On retrouve une hypoacousie dans 22% des cas (31% légères, 21% modérées, 17% sévères, 31% profondes). Elle est unilatérale dans 1/3 des cas. L'atteinte cognitive est estimée à 27% des cas et l'examen neurologique de sortie retrouve des séquelles dans 30% des cas.

Dans la dernière conférence de consensus de la SPILF(10), le jury conclut « ***que l'amélioration du pronostic des méningites bactériennes aiguës, communautaires ne peut se faire que par une reconnaissance précoce, une prise en charge optimale de l'urgence, avec la mise en route du traitement antibiotique dans le délai le plus court possible*** ».

En d'autres termes, le diagnostic doit être aussi précoce que possible afin de débiter au plus vite une thérapeutique adaptée, ceci dans le but de diminuer une lourde morbi-mortalité imputable à une pathologie relativement rare, donc de reconnaissance difficile aux urgences ; pour ce faire, l'examen clinique doit être la pierre angulaire du bilan diagnostique.

2. Diagnostic

2.1. Clinique

Toute démarche clinique commence par un interrogatoire de qualité et un examen physique complet. La prise en charge d'une méningite notamment bactérienne est une urgence. On nous enseigne, durant nos études de médecine, les différents signes à rechercher en cas de suspicion de méningite(13)(14). Cependant l'expérience clinique montre qu'il est difficile d'affirmer ou d'infirmer ce diagnostic après un examen clinique et un interrogatoire complet(10). Il est donc important de s'intéresser à la valeur diagnostique des signes que l'on recherche dans notre pratique clinique habituelle.

2.1.1. Un peu d'histoire de la médecine ...

Les méningites sont connues depuis l'Antiquité(15). Dès le 15ème siècle Avant Jésus-Christ, Hippocrate notait dans ses observations des patients « *Si au cours d'une fièvre, le cou se tord brusquement, de sorte que le malade peut difficilement avaler et sans qu'une tumeur n'apparaisse, c'est mortel*(16). »

On retrouve également le décès d'Henry II (1519-1559), des siècles plus tard, d'une méningite après avoir subi une blessure du cuir chevelu lors d'un tournoi(15).

Le médecin britannique Thomas Willis (1621-1675) la décrit comme une maladie spécifique pour la première fois. Il est retrouvé dans les écrits une épidémie sur le continent américain en 1806 qui pourrait être d'origine bactérienne(15).

- Le signe de Kernig

Vladimir Mikhailovich Kernig (1840-1917) est né en Lettonie. Il décrit pour la première fois, le signe de Kernig en 1882 dans le journal " le St Petersburg Medizinische Wo-cherschrift " puis en 1884 (17). Pour réaliser ce signe, le patient a les hanches et les genoux en position fléchie à angle droit. Le genou est lentement étendu de façon passive par l'examineur. La limitation prématurée de ce mouvement passif par l'effet de contraction des muscles ischio-jambiers constitue un signe positif. Il a décrit, dans sa publication chez ses patients, une impossibilité d'étendre leur genou au-delà de 135 degrés.

Ce signe a été initialement décrit en position assise mais est, aujourd'hui, utilisé en position allongée. Il ne considère pas la douleur comme une composante positive du signe(18).

Une explication physiopathologique serait une réaction de protection contre la douleur déclenchée par un spasme des muscles ischio-jambiers induits par l'étirement des racines nerveuses inflammées(17).

- Le signe de Brudzinski

Josef Brudzinski (1874-1917) est un médecin polonais du début du 20ème siècle (18). Après avoir fait ses études dans une université russe, où il obtient son diplôme de médecine en 1897, Il a travaillé en Allemagne et effectué des recherches avec un pionnier dans les pathologies infectieuses infantiles Théodore Escherich(17).

Il décrit quatre signes pour le diagnostic de méningite (17):

- " the obscure cheek sign" qui est décrit par une flexion spontanée des avant-bras et des bras à la pression de la partie inférieure de la joue jusqu'à l'arcade zygomatique
- Le signe symphysaire où l'on observe à la pression de la symphyse pubienne une flexion réflexe de hanche.
- Le réflexe Brudzinski qui à la flexion passive d'un genou dans l'abdomen provoque la flexion de la hanche et du genou opposé.
- Le quatrième signe est le plus connu et plus communément appelé " le signe de Brudzinski". Il est décrit en position allongée: " l'examineur maintient une main derrière la tête du patient et l'autre sur le patient afin de l'empêcher de se relever". La positivité de ce signe est marquée par la flexion réflexe des hanches et des genoux à la flexion passive de la nuque.

L'article original (17) sur le signe de Brudzinski en 1909 retrouve une sensibilité pour le diagnostic d'infection neuroméningée de 97% et 42% pour le signe de Brudzinski et Kernig respectivement.

A noter que ces chiffres sont différents de ceux retrouvés actuellement. Ceci peut s'expliquer par une épidémiologie différente. En effet, l'épidémiologie des méningites à l'époque retrouvait majoritairement *Streptococcus pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*. Au cours des années 1800, la tuberculose atteint un sommet dans son épidémie en Europe occidentale. Elle était la plus grande cause de décès à l'époque.

D'autre part, les recherches de Brudzinski sont réalisées dans la majorité des cas dans une population pédiatrique.

A noter que l'évolution de la pathologie tuberculeuse est à développement lent. Les patients se présentaient donc initialement avec une inflammation plus importante aux cliniciens pouvant expliquer la très bonne sensibilité de ces signes dans les 1ers papiers écrits. Dans le papier initial, on retrouve 21 cas de tuberculose sur les 42 cas de méningites.

Concernant l'explication physiopathologique de ces signes(19), il est décrit beaucoup de ressemblance entre les signes de Kernig, Brudzinski et Lasègue. Ces signes sont décrits comme des combinaisons diverses de phénomènes neurologiques moteurs et sensitifs. Diverses explications physiopathologiques ont été décrites aucune ne semblent expliquer totalement le phénomène.

Une explication serait que l'inflammation des méninges et de la moelle épinière ainsi que de ses racines provoquent une tension donc des douleurs. Le patient essaie donc par tout moyen de soulager sa douleur en diminuant cette tension d'où une attitude "*en chien de fusil*" (tête rétractée, colonne vertébrale incurvée, jambes fléchies)

pour détendre l'axe rachidien. Les signes de Kernig, Brudzinski et Lasègue ont tendance à étendre cet axe d'où le déclenchement de la douleur.

2.1.2. Description des différents signes de méningites

Sur le plan clinique une méningite est l'association d'un syndrome méningé plus ou moins associé à un syndrome encéphalique et à un syndrome infectieux.

2.1.2.1. Le syndrome méningé

Il est caractérisé par une symptomatologie en rapport avec l'irritation méningée. La classique triade décrite au niveau sémiologique est « céphalée, raideur de nuque et vomissement » (14).

- Les céphalées

Elles sont fréquemment décrites souvent intenses, diffuses et continues. Elles peuvent être accentuées par le bruit (phonophobie) ou la lumière (photophobie).

Un signe décrit dans les années 90 par une équipe japonaise appelé « jolt accentuation » ou céphalée à la secousse de la tête est également un signe d'irritation méningée. On le décrit comme positif s'il existe une majoration des céphalées à la rotation horizontale rapide de la tête(20).

- La raideur de nuque

C'est un signe provoqué par la contracture des muscles para vertébraux cervicaux. A l'examen, la flexion activée par l'examineur de la tête vers le sternum provoque une résistance douloureuse et non réductible. Cette douleur est présente dans la flexion de la nuque et non dans les rotations latérales(14).

- Les signes de Brudzinski et de Kernig (décrits dans la partie précédente).
- L'hyperesthésie cutanée
- Les nausées et vomissements.

Ils sont généralement décrits « en jets » sans effort.

- A noter pour être complet, un signe « historique » décrit dans certains livres de sémiologie : la raie méningitique de Trousseau (14) ou après avoir dessiné un trait sur la peau avec une pointe mousse, on observe une raie initialement blanche puis rouge et qui tarde à disparaître.

• Performances diagnostiques des signes du « syndrome méningé »

Le syndrome méningé n'est pas spécifique des méningites, il se retrouve également dans les hémorragies méningées et dans les méningismes secondaires d'une pathologie à distance pouvant être infectieuse ou non.

Concernant les signes pris séparément, on retrouve des sensibilités et spécificités très différentes selon les études, la population étudiée, l'épidémiologie.

Pour exemple dans les travaux américains de *Thomas* (21), les sensibilités des céphalées sont à 92%, des nausées/vomissements à 70%, de la raideur de nuque à 48%. Il retrouve une spécificité pour la raideur nucale de 68%.

L'étude rétrospective de *Durand* (22), retrouve une raideur de nuque dans 88% des cas.

La cohorte hollandaise de *Van de Beek*(23) probablement la plus grande cohorte observée sur le sujet, retrouve des céphalées dans 87% de cas, des nausées dans 74% des cas, une raideur cervicale dans 83% des cas.

Dans une cohorte espagnole récente(24),on observe une raideur de nuque dans 68,9% des cas.

Concernant les céphalées à la secousse de tête, dans les papiers initiaux sortis de l'étude japonaise d'*Uchihara*(20) la sensibilité retrouvée est à 97% , la spécificité à 60%, d'autres valeurs diagnostiques moins performantes ont été décrites dans des études plus récentes (25) (26) .

Les signes de Kernig et Brudzinski ont de faibles valeurs diagnostiques dans la littérature actuelle par rapport aux écrits originaux avec une sensibilité pour les 2 signes à 9% (20).

Concernant des critères combinés, on retrouve dans une méta-analyse (16) sur 733 patients présentant une méningite bactérienne ou virale, une sensibilité à 46% pour la triade « fièvre, raideur de nuque et conscience altérée ». A noter, cependant, que 95% des patients avaient au moins deux des signes de la triade et 100% en avaient au moins un. Des sensibilités allant de 17% à 44% ont été retrouvées dans diverses études(27) ou de 21 à 51% dans une revue de la littérature américaine(28).

2.1.2.2. Le syndrome encéphalique

Associé au syndrome méningé ou isolé, peut apparaître un syndrome encéphalique dû à une inflammation de l'encéphale.

- On peut retrouver (14) :
 - Des troubles de la conscience
 - Un syndrome confusionnel
 - Des signes de localisation (déficit moteur, atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens, aphasie, mouvements anormaux)
 - Des manifestations épileptiques partielles ou généralisées pouvant aller jusqu'à l'état de mal
 - Des troubles neuro-végétatifs.

- **Performances diagnostiques.**

On retrouve des sensibilités très variables également. Dans une étude prospective espagnole(24), on retrouve la présence de troubles de la conscience dans 53,7% des cas et 6,5% de coma, des signes focaux sont présents à 14,9% des cas et les signes de comitialité dans 8,1%.

Dans la cohorte hollandaise(23), on trouve chez 7% des signes de comitialité, un Glasgow inférieur à 8 chez 8% des patients et un déficit focal dans 33% des cas.

2.1.2.3. Le syndrome infectieux

- On peut donc y retrouver (14) :
 - De la fièvre parfois associée à des frissons, des myalgies
 - Des signes extra neurologiques (pulmonaires, ORL, urinaires, digestifs et dermatologiques) notamment le purpura fulminans lié à une septicémie à méningocoque.

- **Performances diagnostiques**

Dans l'étude prospective espagnole(24), les signes extra-neurologiques sont retrouvés à 29,8%, une pneumonie dans 6,1% des cas, des anomalies ORL dans 17,9% des cas, urinaires dans 4,4% des cas, un rash dans 20,1% des cas, de la fièvre dans 94,5% des cas. La fièvre peut être présente de façon variable selon les études 84%(23), 68%(21). On la retrouve entre 84 et 97% dans une revue américaine(28).

La conférence de consensus de la SPILF(10) conclut:

- *Une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, une raideur de la nuque et, soit des céphalées, soit des troubles de la conscience.*
- *Une méningite doit être évoquée chez un patient présentant de la fièvre et des signes neurologiques de localisation et des convulsions.*
- *Une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre et un purpura, ce d'autant que sont associées des céphalées.*
- *Le diagnostic de méningite doit toujours être gardé à l'esprit chez un patient présentant des céphalées et de la fièvre sans troubles de la conscience ni raideur de la nuque ni troubles neurologiques.*

On retrouve de très variables performances diagnostiques pour les différents signes cliniques évocateurs de méningites. Les études réalisées sont très souvent rétrospectives, peu sont prospectives et souvent anciennes. La performance de ses signes est souvent évaluée sur des cohortes de patients qui ont tous eu une ponction lombaire. L'évaluation de ses signes est donc importante car elle conditionne la suite de la prise en charge et notamment sa rapidité.

2.2. Ponction lombaire

2.2.1. Examen de référence

Les méningites restent des pathologies rares. Néanmoins, les séquelles et la mortalité restent élevées. La prise en charge d'une méningite reste donc une urgence thérapeutique et diagnostique.

Les méningites sont une inflammation des méninges qui peuvent être d'étiologies variées. Les méninges sont un ensemble de trois membranes qui enveloppent l'axe cérébrospinal avec, de l'extérieur vers l'intérieur, la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

D'après l'O.M.S., la méningite est une grave infection des fines membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière, elle est, le plus souvent, causée par une infection bactérienne, virale ou fongique.

La réalisation d'une ponction lombaire est cruciale dans le diagnostic d'une méningite pour confirmation, identifier le pathogène, déterminer d'éventuelles résistances et adapter le traitement antibiotique probabiliste. **La ponction lombaire reste le « gold standard » et l'élément clé à réaliser en urgence.**

Le liquide céphalo rachidien normal a un aspect macroscopique « eau de roche », il contient moins de 5 éléments par mm^3 , a une protéinorachie entre 0.4g/L et 1.2 g/l selon les études et une glycorachie normalement au 2/3 de la glycémie. Classiquement pour les liquides céphalo-rachidiens classés comme purulents, lymphocytaires, panachés, le nombre d'éléments est supérieur à $10/\text{mm}^3$. Il est réalisé un diagnostic rapide (direct) et un ensemencement sur milieu de culture, des analyses complémentaires peuvent être réalisées selon le contexte (10).

2.2.2. Effets secondaires

Bien qu'elle soit l'un des éléments incontournables au diagnostic, la ponction lombaire ne reste cependant pas dénuée de risque.

- L'engagement cérébral

L'accident le plus grave à redouter est la survenue d'un engagement cérébral consécutif à une hypertension intracrânienne. Celle-ci peut être due soit à des déséquilibres de pression liés à un obstacle, soit à des lésions cérébrales responsables d'un effet de masse(29).

L'obstruction empêche la libre circulation entre l'espace supratentorial et le sac dural entourant la moelle épinière. Le retrait de liquide dans ces circonstances diminuerait la pression sous la tente du cervelet et aurait pour conséquence une hernie des lobes temporaux qui empièteraient sur le tronc cérébral.

L'infection neuro méningée, elle-même, peut avoir pour conséquence la formation de masses intracrâniennes (empyème subdural, abcès cérébral, infarctus cérébral, nécrose du lobe temporal dans les infections à herpès virus)(23). La création d'une hernie aurait pour conséquence une aggravation brutale de l'état de conscience, associée à des troubles neurovégétatifs pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiorespiratoire.

Le retrait de liquide peut donc majorer d'éventuels effets de masse déjà préexistants. Il est donc important de réduire ce risque. La dernière conférence de consensus relève des facteurs faisant redouter un engagement : (10)

- Déficit neurologique focal sus ou sous tentoriel
- Crises convulsives récentes
- troubles de la vigilance (Glasgow inférieur à 11)

Les contre-indications retenues sont donc (10) :

- Signe d'engagement cérébral (mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvement d'enroulement, coma).
- Troubles de l'hémostase (traitement anticoagulant efficace, saignement actif faisant suspecter un trouble majeur de l'hémostase)
- Instabilité hémodynamique

Ces conditions justifient la réalisation d'une TDM cérébral sans injection, ayant pour conséquence un retard à la réalisation de la ponction lombaire donc un retard au diagnostic de certitude d'infection neuroméningée.

Cependant, dans une étude prospective américaine (30) réalisée chez 301 patients suspects de méningite. Il a été évalué les pratiques professionnelles avec le questionnaire sur la réalisation du TDM cérébral avant la réalisation d'une ponction lombaire chez les patients suspects de méningites. Il est retrouvé que 235 scanners cérébraux ont eu lieu avant la ponction lombaire (78%). Seuls 56 scanners étaient anormaux (24%) et 11 présentaient une masse (5%). Cette étude montre que beaucoup de scanners sont réalisés avant la ponction, que tous les scanners anormaux qui contre-indiquent la ponction lombaire ont été détectés par la clinique du praticien.

Elle observe également que le délai avant de réaliser la ponction lombaire était significativement plus important chez les personnes ayant eu un TDM avant (5,3 heures vs 3,0 heures ($p < 0,001$)). La réalisation du TDM avant la ponction lombaire augmente le délai avant l'antibiothérapie, augmente le coût de la prise en charge et l'exposition aux rayonnements.

Une revue de la littérature datant de 1993 (31) permet de « dé diaboliser » le risque de ponction lombaire, elle conclut que le risque de complication associé à la ponction lombaire, même chez les patients avec un œdème papillaire, sont dix à vingt fois plus faibles que ceux de la méningite bactérienne isolée.

Le jury de la SPILF (10) considère également que : *la réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomodensitométrie (TDM), avant la ponction lombaire (PL) en cas de suspicion de méningite est une pratique trop fréquente en France.*

L'étude américaine propose également(30) une liste de facteurs significativement associés aux anomalies scannographiques :

- âge supérieur à 60 ans
- immunodépression
- antécédents de maladies du système nerveux central
- crise convulsive dans la semaine précédant l'admission
- la présence d'anomalies neurologiques (altération de la conscience, impossibilités de répondre à deux questions, paralysie oculomotrice ou faciale, anomalie du champ visuel, aphasie, paralysie d'un membre)

On retrouve un TDM normal en cas d'absence de la totalité des critères ci-dessus avec une spécificité de 97%.

- Autres effets indésirables

La ponction lombaire a d'autres risques aux conséquences non négligeables.

Le syndrome post-ponction lombaire est l'effet secondaire le plus fréquent. D'après l'International Headache Society (32) les critères définissant le syndrome post PL sont :

- maux de tête s'aggravant dans les 15 minutes dans une position assise ou debout et s'améliorant dans les 15 minutes suivant le décubitus.
- Associé à au moins un des éléments suivants (raideur de nuque, acouphènes, hypoacousie, photophobie, nausée)
- Apparition des céphalées dans les 5 jours suivant la ponction lombaire
- Résolution des céphalées spontanément en une semaine ou dans les 48 heures après un traitement efficace de la fuite du LCR (Blood patch par exemple).

On peut également noter dans les effets secondaires : douleur au point de ponction ou, plus rarement, infections (méningite très rare), saignement (hématome sous dural).

- Conséquences économiques

La ponction lombaire n'est pas un geste anodin sur le plan clinique, elle a également un coût non négligeable.

Dans une étude américaine rétrospective monocentrique (32) sur les 274 patients ayant eu une ponction lombaire : 38 (14%) ont développé des céphalées post ponction lombaire, 8 (3%) ont décrit une douleur lombaire, aucun n'a présenté d'hématome épidural . 11 ont reçu un traitement par caféine, 7 ont reçu un blood patch.

Ils ont estimé dans leur méthodologie, le prix d'un kit à PL avec aiguille coupante à 8.84 \$, un blood patch à 1500\$ et une hospitalisation en neurologie à 1209\$/jour. Ils évaluent un cout de 65 536\$ pour la réalisation des ponctions lombaires et la prise en charge de leurs complications dans ce centre sur 2 ans.

A noter dans leur discussion, les coûts indirects qui ne peuvent être comptabilisés (arrêts de travail, coûts liés aux transports sanitaires ...). Les chiffres de cette étude sont donc probablement sous-estimés.

Le coût d'une ponction lombaire est également non négligeable s'élevant à 42,30€ pour la réalisation de l'acte, d'après le code de la Sécurité Sociale, et d'environ 120€ pour une analyse habituelle(33).

2.2.3. Conclusion

La ponction lombaire reste l'élément fondamental dans le diagnostic de méningite, il est essentiel pour confirmer le diagnostic, adapter le traitement.

Le risque d'engagement cérébral est la complication la plus redoutable à éviter, elle reste cependant très rare. Les autres complications entraînent des effets secondaires et des coûts. Cependant « surtraiter » peut avoir pour conséquence des effets secondaires et des coûts supplémentaires.

Il est intéressant d'avoir un examen clinique performant et pertinent pour ne pas passer à côté d'un diagnostic aux lourdes conséquences et éviter un examen invasif. Il doit rapidement conforter le clinicien dans la réalisation d'une ponction lombaire, afin d'éviter la multiplication des examens complémentaires qui allongent la durée de prise en charge.

3. Thérapeutique

3.1. Généralités

La prise en charge thérapeutique d'une méningite bactérienne est une urgence absolue, elle a pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité. En effet, plus la stérilisation du liquide céphalo-rachidien est rapide et moins les séquelles sont fréquentes.(10)

Le choix de l'antibiotique en première intention dépend tout d'abord des données épidémiologiques :

- Prévalence des espèces bactériennes
- Profil du patient, son âge, ses caractéristiques
- Profil de résistances bactériennes

Le choix du traitement dépend également des propriétés même des antibiotiques, leur activité antimicrobienne intrinsèque, leur diffusion méningée. La pénétration des antibiotiques dans l'espace sous-arachnoïdien est la condition nécessaire pour éradiquer les bactéries du liquide céphalo-rachidien.

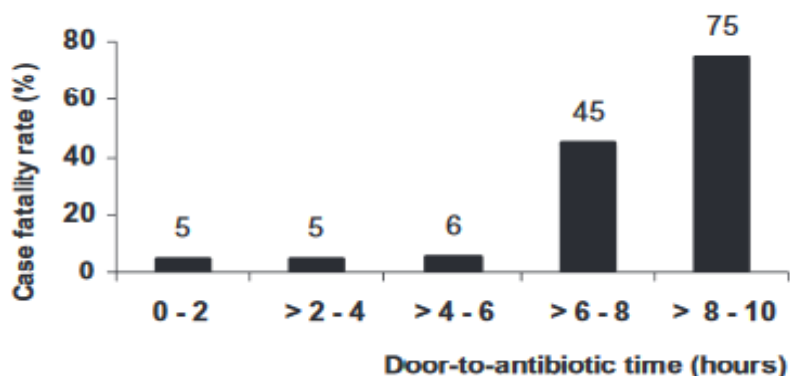
Pour la diffusion des antibiotiques, il est nécessaire d'atteindre des concentrations comprises entre 10 et 100 fois la CMI ou plus précisément entre 10 et 30 fois la CMB(10). A noter que les antibiotiques lipophiles, ceux qui ont un faible poids moléculaire et ceux qui ont une fixation protéique faible ont une meilleure diffusion dans la barrière hémato-encéphalique(13). L'inflammation méningée a également une influence sur la diffusion des antibiotiques. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont donc très importantes.

3.2. Conséquences d'un retard à l'instauration du traitement

Des études ont été réalisées pour mettre en évidence le lien entre le début de l'instauration de l'antibiothérapie et l'augmentation de la mortalité et /ou l'apparition de séquelles.

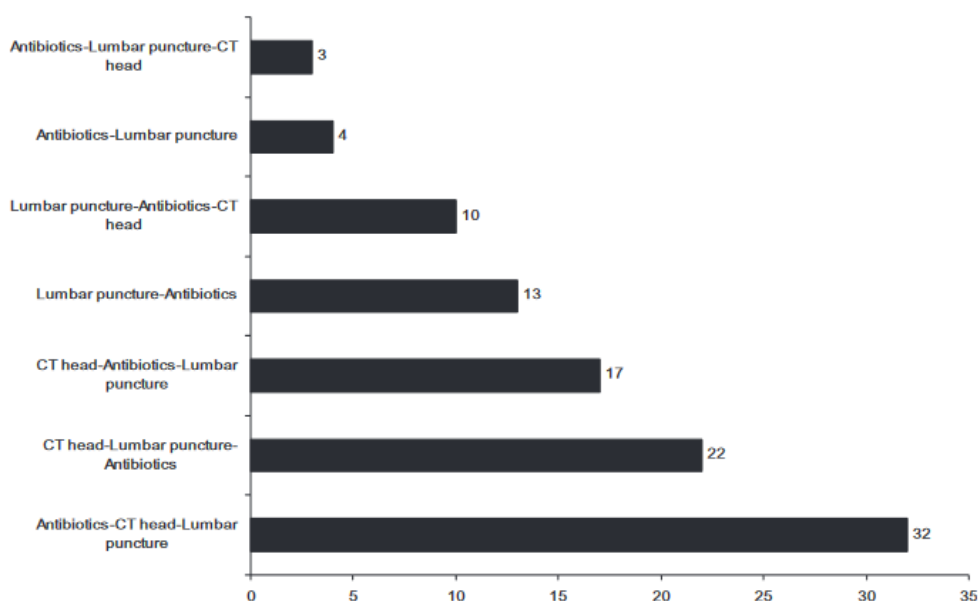
Une étude rétrospective dirigée par Proulx a été réalisée chez des patients âgés de plus de seize ans entre 1990 et 2002 (34) présentant une méningite bactérienne. Il a été calculé, pour chacun de ces patients, le temps entre le premier entretien avec l'IDE d'accueil et la première injection d'antibiotiques appropriés. Ils retrouvent dans l'analyse multivariée, qu'une administration d'antibiotiques dans un délai supérieur à six heures a un risque 8,4 fois plus élevé de décès.

Figure 2 : Taux de létalité en fonction de l'intervalle de temps entre l'entretien IDE d'accueil et l'injection d'antibiotiques dans la méningite bactérienne aiguë (Proulx, Q J Med 2005) (34)



Il est également montré dans cette même étude que le délai d'instauration du traitement dépend aussi de la séquence de réalisation des examens et de la thérapeutique.

Figure 3 : Fréquence relative (%) des séquences de diagnostic-traitement dans la méningite bactérienne aiguë adulte (Proulx QJ Med 2005)(34).



On observe que la deuxième séquence la plus fréquente est la réalisation d'un scanner cérébral puis la réalisation de la ponction lombaire et enfin l'administration d'antibiotiques. Cette séquence a 5,6 fois plus de chance d'augmenter le délai de mise en place de l'antibiothérapie à six heures qui a été démontré comme facteur de risque de mortalité. Le diagnostic de méningite ne semble donc pas si facile et nécessite pour le clinicien une confirmation par des examens complémentaires. Cette succession d'examen retarde la mise en place d'une antibiothérapie adaptée. Cette

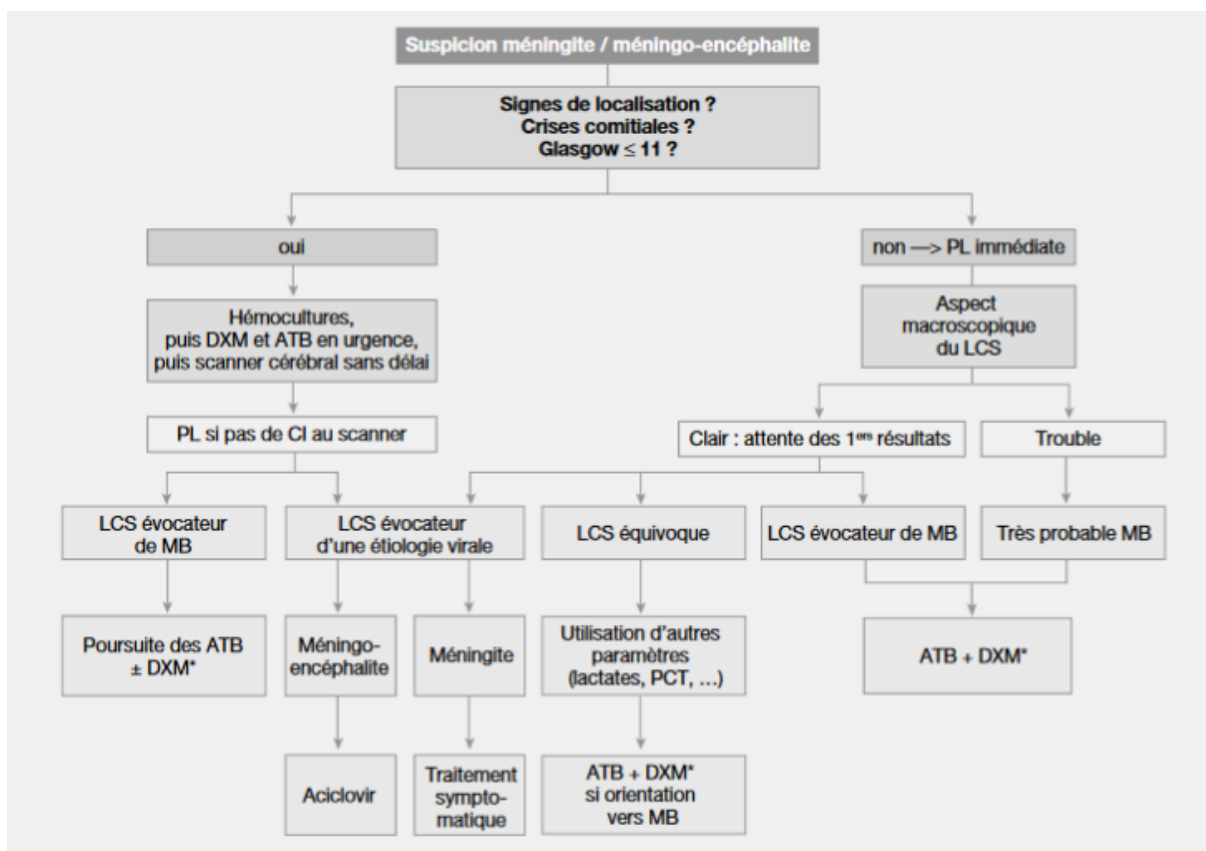
observation montre que certains cliniciens souhaitent être confortés dans leur diagnostic de méningite avant de débiter une antibiothérapie. Il est donc vraiment nécessaire de travailler sur la prise en charge diagnostique clinique des méningites.

Une autre étude hollandaise réalisée sur 187 inclusions (35) montre que le nombre de séquelles augmente de 30% à chaque heure sans traitement.

Le retard de mise en place de l'antibiothérapie n'a pas seulement un impact sur la mortalité mais également sur les séquelles à long terme. La dernière recommandation de la SPILF (2008) (10) rapporte un travail portant sur des patients hospitalisés pour des méningites à pneumocoque admis en soins intensifs. Ils observent qu'un délai de plus de trois heures entre l'admission à l'hôpital et la première injection d'antibiotiques est un facteur indépendant de la mortalité à trois mois.

La conférence de consensus(10) propose que *l'antibiothérapie doit être débutée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée en structure hospitalière, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début de la méningite (grade B).*

Figure 4 : Stratégie globale de prise en charge d'une méningite ou d'une méningo-encéphalite(13).



L'antibiothérapie doit être débutée aussi précocement que possible, un traitement empirique doit être débuté dès la suspicion clinique d'autant plus s'il est nécessaire de réaliser un TDM avant la ponction lombaire. Chez ces patients, des hémocultures

peuvent être réalisée avant l'antibiothérapie pour maximiser les chances d'identifier l'agent pathogène(11).

Il est donc très important d'évoquer le diagnostic de méningite le plus précocement possible.

3.3. Conséquences d'une antibiothérapie inadaptée

Les thérapeutiques employées ne sont pas dénuées de risques et d'effets secondaires. Il est nécessaire de rappeler que l'antibiothérapie est probabiliste, elle doit être rapidement bactéricide et est souvent injectée par voie veineuse à forte dose (en perfusion continue ou après une dose de charge). Elle peut également être associée à d'autres antibiotiques. Il existe donc des risques individuels mais également collectifs à une antibiothérapie inadaptée.

3.3.1. Risques à l'échelle individuelle

Sur le plan individuel, les principales molécules utilisées pour les méningites bactériennes sont l'amoxicilline , les céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime et ceftriaxone) , la vancomycine (10).

Les principaux effets secondaires décrits (source Vidal) sont : (36)

- Les bêta-lactamines (amoxicilline et céphalosporines de 3^{ème} génération)
 - Eruptions cutanées (allergiques, urticaire, quelques rares cas d'érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell)
 - Manifestations générales d'hypersensibilité (fièvre, réaction anaphylactoïdes)
 - Manifestations digestives (Stomatites, diarrhées, nausées, vomissements, colites pseudomembraneuses (rare))
 - Hépatobiliaires (« boue biliaire » par précipitation de sels calciques de ceftriaxone ou de rares lithiases)
 - Pancréatiques (exceptionnelles)
 - Hématologiques (hémolyse aiguë, hyper éosinophilie modérée, leuco neutropénie, thrombopénie, agranulocytose rare)
 - Rénales (altérations fonctions rénales, rares précipitations rénales) favorisées par la prise d'aminosides
 - Manifestations du système nerveux central (céphalées, vertiges), en cas de fortes doses notamment chez l'insuffisant rénal cela peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, convulsions).
 - Manifestations locales (veinite, douleur au point d'injection notamment par voie intramusculaire)
- Les glycopeptides (vancomycine)

- Réactions anaphylactoïdes (douleurs type pulsatiles, flush cutané, éruption cutanée transitoire pouvant aller jusqu'au collapsus cardiovasculaire)
- Néphrotoxicité potentialisée par la prise d'aminosides
- Ototoxicité décrite pour des concentrations plasmatiques supérieures à 70-80 mg/L
- Nausées, vomissements
- Atteintes immuno-allergiques diverses (fièvre, éruption cutanée, urticaire, érythrodermie, de rares syndromes de DRESS)
- Atteintes hématologiques parfois sévères le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement
- Endoveinite lors de l'injection intraveineuse

Pour les méningites virales à herpes , un traitement par Aciclovir peut être débuté avec également des effets secondaires (36) :

- Rares éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement
- Incidents rénaux avec augmentation de l'urée et de la créatinine (souvent après injection intraveineuse trop rapide)
- Quelques troubles neurologiques (sensation ébrieuse, confusion, hallucinations, somnolence) souvent observés en cas d'insuffisance rénale ou chez des patients à risque comme les personnes âgées par exemple.
- Troubles digestifs avec augmentation de la bilirubine ou des transaminases
- Céphalée, asthénie
- Rares lésions cutanées au point d'injection pouvant aller jusqu'à la nécrose.

3.3.2. Risques collectifs

Sur le plan communautaire, une prise non justifiée d'antibiotiques peut entraîner des phénomènes de résistance. La diminution de la sensibilité aux antibiotiques, les bêta lactamines en particulier concernent surtout *S. pneumoniae*, *N.meningitidis* et *H. influenzae*(37).

- Pneumocoque :

Dans les souches de *S. pneumoniae* isolées dans les méningites, celles de sensibilités diminuées (intermédiaires et résistantes) étaient à leur maximum au début des années 2000 avec un taux de 53 % en 2002. (3)

Tableau 4 : Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *Streptococcus pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2013 (3).

Année	n (%)								
	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2001 (n=339)	171 (50)	166 (49)	2 (0,6)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
2002 (n=323)	177 (55)	145 (45)	1 (0,3)	249 (77)	70 (22)	4 (1)	288 (89)	35 (11)	0
2003 (n=393)	227 (58)	164 (42)	2 (0,5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
2004 (n=318)	193 (61)	123 (39)	1 (0,3)	258 (81)	59 (19)	1 (0)	310 (97)	8 (3)	0
2005 (n=430)	276 (64)	154 (36)	0	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0
2006 (n=321)	213 (66)	106 (33)	2 (0,6)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
2007 (n=430)	278 (65)	152 (36)	0	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
2008 (n=380)	262 (69)	117 (31)	1 (0,3)	320 (84)	57 (15)	3 (1)	348 (92)	31 (8)	1 (0)
2009 (n=481)	335 (70)	146 (30)	0	395 (82)	83 (17)	3 (1)	445 (93)	36 (7)	0
2010 (n=394)	261 (66)	133 (34)	0	327 (83)	65 (16)	2 (1)	367 (93)	25 (6)	2 (1)
2011 (n=432)	319 (74)	105 (33)	8 (3)	385 (89)	46 (11)	1 (0)	410 (95)	21 (5)	1 (0)
2012 (n=324)	242 (75)	82 (25)	0	290 (90)	34 (10)	0	321 (99)	3 (1)	0
2013 (n=364)	273 (75)	91 (25)	0	320 (88)	42 (11,5)	2 (0,5)	349 (96)	15 (4)	0
p*	< 10 ⁻⁴			< 10 ⁻⁴			< 10 ⁻⁴		

On observe une diminution de ce nombre après la mise en place de la vaccination pneumococcique et à la diminution de prescription d'antibiotiques (campagne d'information grand public 2002 « les antibiotiques, ce n'est pas automatique ! »). En 2013, on retrouve 25% de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (0 cas de résistant). En 2002, 45% des souches étaient de sensibilité intermédiaire et 0.3% de souches résistantes. En 2013, 11% des souches sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline dont 0.5% résistante et 15% des souches sont de sensibilité diminuée au céfotaxime. Chez *Streptococcus pneumoniae*, la diminution de sensibilité aux bêta lactamines résulte de modifications des protéines de liaisons à la pénicilline (PLP).

- *Listeria Monocytogenes*

Toutes les souches ont une résistance naturelle in vitro à la céfotaxime, la clindamycine, les sulfamides, la fosfomycine(37). Elles sont toutes sensibles à l'amoxicilline.(6)

- *Haemophilus influenzae*

Dans le rapport du Centre national de référence de surveillance d'*Haemophilus influenzae* (38), 78.5% des isolats sont sensibles à toutes les bêta lactamines (sauf oxacilline résistance naturelle), 17.8% produisent une bêta-lactamase, 4.3% sont résistants à l'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique par mutation de la cible des bêtalactamines. On retrouve également un accroissement du nombre d'isolats

avec une CMI = 0.125µg/mL à la céfotaxime (6.2% en 2013 contre 1.4% en 2012). La résistance à la cefotaxime est notée comme une CMI supérieure à 0.125µg/ mL.

La mise en place d'une antibiothérapie dans une méningite bactérienne est une urgence. Néanmoins on observe encore des délais d'instauration supérieurs aux 3 heures préconisées dans la dernière conférence de consensus de la SPILF. Le diagnostic clinique est l'élément primordial de la prise en charge car il conforte le clinicien dans sa prise de décision. Il est donc nécessaire d'aider le clinicien dès la prise en charge diagnostic clinique avant les examens complémentaires.

4. Conclusion

Une étude rétrospective (39) sur 206 dossiers de patients pour lesquels la suspicion de méningite était suffisamment forte pour qu'une ponction lombaire soit réalisée, admis au Service d'Accueil des Urgences du CHU de Nantes entre les mois de janvier et de décembre 2010 sur la pertinence des signes cliniques de méningite, retrouvait également des données cohérentes avec la littérature. De cette étude ressortait 2 points essentiels :

- La faible performance diagnostique des signes cliniques pris isolément. Seuls 2 signes avaient une sensibilité supérieure à 0,9 la présence de céphalée et de nausées/vomissements à l'admission. On retrouvait une spécificité supérieure à 0,9 pour les troubles de la vigilance comme motif d'admission, la présence de purpura ou de myalgies à l'examen clinique. Tous les rapports de vraisemblance pris isolément étaient inférieurs à 3.
- La nécessité de réaliser une étude prospective bien conduite aussi exhaustive que possible (suivant un examen clinique standardisé) qui seule pourrait amener une réponse claire à la réponse posée.

Cette étude avait 2 limites : son caractère rétrospectif (perte et non-exhaustivité des données, variation interindividuelle dans la recherche et l'interprétation des signes cliniques) et d'autre part le nombre de patients.

Une étude prospective multicentrique « **Medwatch** » est alors mise en place dans 3 centres hospitaliers de Loire Atlantique en décembre 2014. 2 groupes de patients sont inclus, un groupe bénéficiant d'une ponction lombaire et l'autre ayant une clinique où des signes de méningites peuvent être recherchés sans qu'une ponction lombaire ne soit réalisée.

L'objectif principal de cette étude est la réalisation d'un score prédictif permettant d'aider au diagnostic de méningite et d'orienter au plus vite vers les examens complémentaires nécessaires.

L'étude proposée dans cette thèse, est une analyse intermédiaire des données de Medwatch. L'analyse étant intermédiaire, l'objectif principal est d'étudier la pertinence diagnostique des signes cliniques de méningites.

PATIENTS ET METHODES

1. Objectifs et critères de jugement principal

1.1. Choix du « gold standard »

Pour toute étude concernant un ou des critères diagnostiques, le choix de la valeur de référence, « gold standard » des anglo-saxons, est fondamental. Pour ce travail sur les méningites, il est important de préciser ce choix.

Lorsqu'un patient est admis aux Urgences, ce sont d'abord les signes cliniques (données de l'interrogatoire, signes généraux, signes physiques) qui font évoquer le diagnostic. Celui-ci n'est qu'exceptionnellement retenu sur ces seuls signes.

L'examen paraclinique clé est l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR), obtenu par ponction lombaire (PL). On note, dès à présent, qu'aucune étude à notre connaissance ne s'est attachée à mettre en évidence les principaux déterminants de la réalisation de cette PL : les éléments cliniques qui conduisent le clinicien à réaliser l'examen n'ont pas fait l'objet d'études jusqu'alors.

Après réalisation de la PL, l'analyse du LCR va montrer une pleïocytose (on parle également d'hypercellularité), c'est à dire un nombre anormalement élevé de cellules. Le critère habituellement retenu est : plus de 10 cellules par mm³. A cette anomalie s'associent le plus souvent une hyperprotéinorachie (taux de protéides totaux dans le LCR élevés) et une hypoglycorachie (taux de glucose dans le LCR bas).

Toutefois, cette analyse du LCR n'est pas toujours réalisée. Ainsi, chez les patients qui présentent des troubles de coagulation, le risque hémorragique fait que le praticien choisit de ne pas réaliser l'examen. De même, en cas de troubles de conscience, on peut être amené à contre indiquer l'examen du fait d'un œdème cérébral (hypertension intracrânienne). Enfin, cet examen peut ne pas apporter les informations escomptées(10) : c'est notamment le cas lorsque le LCR est « contaminé » par du sang au moment de la réalisation de la PL. Le LCR hémorragique ainsi obtenu peut alors ne pas être interprétable. A noter également, bien que cela reste exceptionnel, l'analyse du LCR, surtout si elle est réalisée très précocement, peut être prise en défaut ne montrant pas l'hypercellularité attendue par exemple alors même que le patient présente une authentique méningite. Enfin, la ponction lombaire peut ne pas être réalisée immédiatement ; la probabilité de méningite paraissant faible, le médecin peut proposer une observation en hospitalisation et ne réaliser l'examen qu'en fonction de l'évolution clinique.

La documentation étiologique, c'est-à-dire la mise en évidence de l'agent infectieux responsable (bactérie ou virus), résulte de la culture ou d'examens complémentaires du LCR (recherche d'antigènes, PCR...). Elle peut néanmoins être négative. C'est régulièrement le cas des cultures qui sont négatives en cas d'antibiothérapie préalable. Ainsi, l'agent causal peut être mis en évidence par d'autres moyens (prélèvements ORL, cutanés, hémocultures...). Il peut aussi ne pas être mis en évidence(10).

Ainsi, certaines études sur les méningites ne s'intéressent qu'aux patients chez lesquels le diagnostic a été confirmé par PL (hypercellularité par exemple) et chez lesquels un agent étiologique a été mis en évidence. Toutefois, on l'a écrit plus haut, l'agent causal n'est pas toujours identifié.

Pour cette étude sur les signes cliniques, le diagnostic retenu en fin d'hospitalisation a été retenu comme « gold standard » car il prend en compte toutes les difficultés d'analyses possibles du LCR.

1.2. Objectif et critère d'évaluation principal

1.2.1. Objectif principal

L'objectif principal est de décrire la performance diagnostique des données cliniques chez des patients adultes suspects de méningites : c'est-à-dire leur capacité à prédire le diagnostic en fin d'hospitalisation : méningite (qu'elle soit virale ou bactérienne) ou absence de méningite (autre diagnostic).

Les données cliniques couvrent les signes fonctionnels et généraux mais surtout les données de l'examen physique tant neurologique (conscience, fonctions supérieures, irritation méningée, examen du tronc cérébral, des membres et signes en faveur d'une épilepsie) que respiratoire, cutané ou ORL.

On précise ainsi pour chaque signe clinique, pris isolément, sa capacité à être présent chez les malades (sensibilité) et sa capacité à écarter les non-malades (spécificité). Les rapports de vraisemblance positifs sont également calculés. Une analyse multivariée est également réalisée afin de déterminer quel(s) signe(s) est (sont) associé(s) au diagnostic final d'infection neuroméningée.

1.2.2. Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal est le diagnostic final porté en fin d'hospitalisation : méningite (qu'elle soit virale ou bactérienne) ou absence de méningite.

En cas d'hospitalisation, le diagnostic final a été recueilli dans le compte rendu d'hospitalisation. Seul le diagnostic en rapport avec le motif d'arrivée aux urgences a été recueilli (sur une hospitalisation prolongée le patient peut présenter bien d'autres problématiques...).

1.3. Objectif et critères d'évaluation secondaire

1.3.1. Objectif d'évaluation secondaire

- Facteurs cliniques associés à la réalisation d'une ponction lombaire

Il n'existe pas de recommandation claire quant aux critères qui doivent conduire à la réalisation de la ponction lombaire en vue de l'examen de LCR. Ainsi, il apparaît intéressant d'analyser les facteurs démographiques, anamnestiques, ou retrouvés à l'examen physique, qui sont associés à la prescription et à la réalisation de cet examen par l'équipe médicale en charge.

On notera que des critères liés aux médecins entrent aussi probablement en compte dans le choix de réaliser cet examen ou non : expérience notamment du praticien. Toutefois, ces critères semblent difficilement mesurables car bien souvent c'est une équipe (de l'étudiant hospitalier, en passant par l'interne, l'assistant voire le praticien plus expérimenté universitaire ou non) qui prend en charge le patient. C'est l'expérience de cette équipe vis-à-vis des infections neuroméningées qu'il faudrait pouvoir évaluer.

1.3.2. Critères d'évaluation secondaires

- Facteurs cliniques associés à la réalisation d'une ponction lombaire

Le critère de jugement est la réalisation ou non d'une ponction lombaire aux urgences.

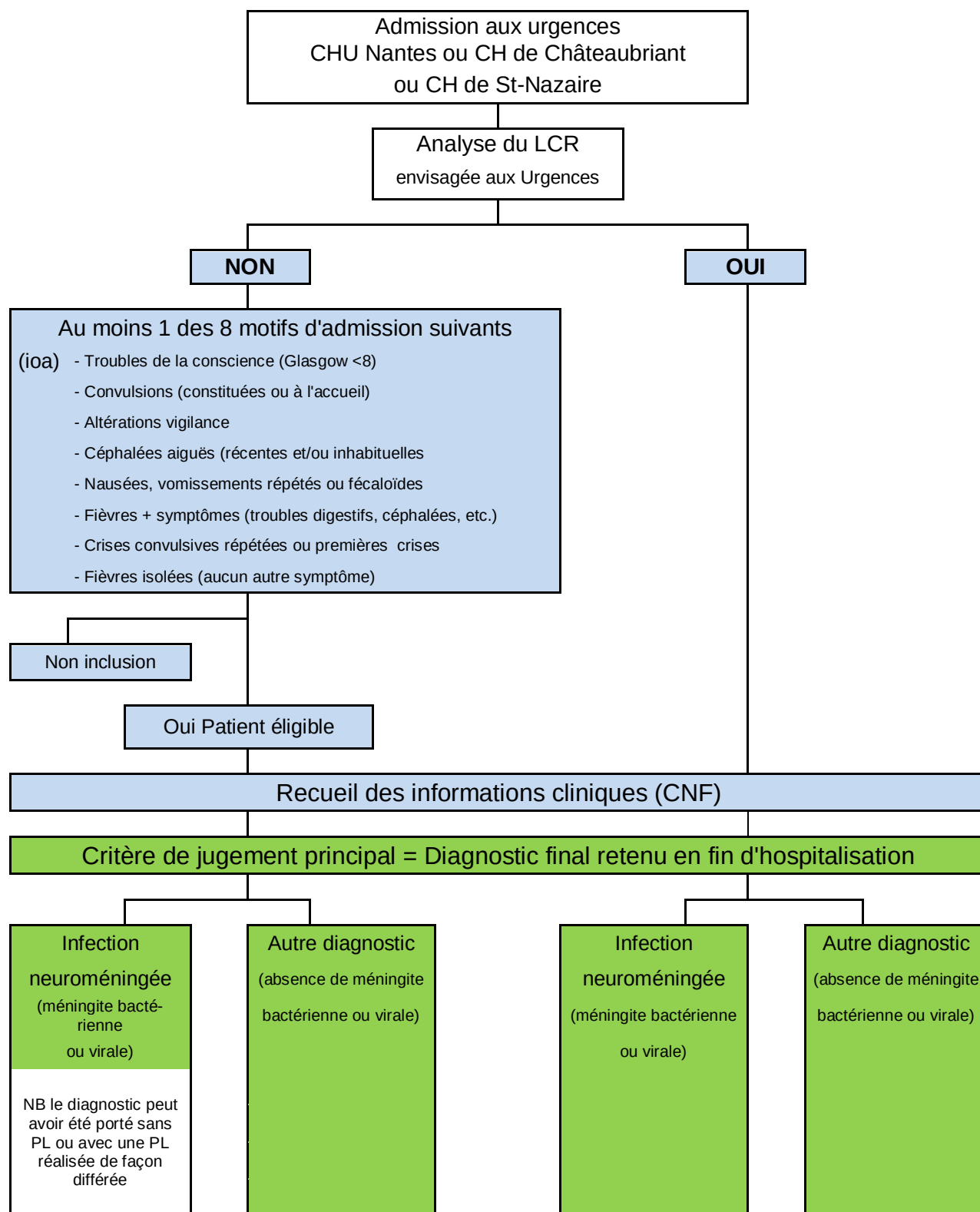
Les différentes données cliniques (anamnèse, examen général et physique) seront ainsi comparées chez deux groupes de patients : ceux chez lesquels une ponction lombaire a été réalisée et ceux chez lesquels cet examen n'a pas été réalisé. On compare l'ensemble des données cliniques (anamnèse, examen général et physique) chez les 2 groupes de patients. Tous les dossiers sont pris en compte.

L'objectif est de mettre en évidence des éléments associés à la réalisation de cette analyse du LCR et ainsi mieux décrire la démarche diagnostique clinique des praticiens.

2. Population étudiée

2.1. Description de la population

Figure 5 : description de la population de l'étude



2.1.1. Population étudiée

L'étude s'adresse à la population de patients qui consultent aux Urgences Adultes de 3 centres hospitaliers des Pays de Loire : CHU Nantes, CH Châteaubriant et CH de Saint-Nazaire.

Les SAU accueillent les adultes mais également les adolescents et jeunes adultes dès lors qu'ils ont plus de 15 ans et 3 mois. Les enfants ne sont pas inclus dans l'étude car ils présentent des tableaux cliniques différents et sont accueillis, au moins pour St-Nazaire et Nantes, dans une autre structure. Les jeunes adultes sont inclus car leur présentation clinique est similaire aux adultes, ils sont accueillis dans la même structure de soins. Sur le plan épidémiologique, ils présentent majoritairement des méningites à méningocoque, les exclure aurait sous-estimé les méningites à ce pathogène.

Les femmes enceintes sont également incluses car prise en charge dans la même structure. En effet, ces patientes sont examinées comme tout patient admis au SAU. Cet examen ne constitue aucun risque particulier ni pour la mère, ni pour le futur enfant. Il est réalisé de façon habituelle, relevant de la pratique courante. Elles représentent en outre une population particulière vis-à-vis des infections neuroméningées (agents infectieux classiques mais susceptibilité accrue pour d'autres germes ; *Listeria monocytogenes* notamment).

Enfin, bien qu'ils ne représentent pas à priori une population particulière par rapport aux méningites, les adultes sous tutelle ou curatelle sont également inclus.

Compte-tenu de l'incidence faible de ces pathologies en général, exclure certains patients, alors même que ce sont des soins courants qui sont pratiqués, semblait dommageable pour l'étude

2.1.2. Patients avec LCR et sans LCR ?

Il paraît logique de comparer les signes cliniques présents (ou absents) chez les patients ayant bénéficié d'une analyse du LCR selon deux groupes : ceux qui finalement ont une infection neuroméningée et ceux qui n'en ont pas. C'est d'ailleurs cette démarche qui a été proposée pour l'étude rétrospective(39).

Toutefois, pour étudier réellement la performance diagnostique des signes cliniques, on ne peut pas ne s'intéresser qu'aux seuls patients qui vont bénéficier d'une ponction lombaire en vue d'une analyse de LCR.

En effet, il est parfaitement logique de considérer que certains patients peuvent présenter une méningite sans avoir pour autant eu de ponction lombaire. Celle-ci peut en effet être techniquement non réalisable (configuration anatomique particulière, troubles de l'hémostase, patient agité...). Elle peut être ininterprétable (brèche vasculaire par exemple). Enfin, l'examen peut ne pas avoir été réalisé car le diagnostic aurait été manqué au SAU ou parce que le patient a été transféré très précocement (en Réanimation par exemple)...

Tous ces éléments justifient le choix du diagnostic en fin d'hospitalisation comme « gold standard » pour juger de la performance des signes cliniques. Ils posent également la question du choix des patients à inclure sans analyse de LCR.

Concernant le groupe de patient sans ponction lombaire, envisager de remplir un CRF pour tous les patients admis au SAU pendant la période de l'enquête est illusoire (65 000 passages au SAU de Nantes !) mais également peu pertinent. En effet, rechercher une raideur méningée chez un patient qui est admis pour un tableau typique d'œdème pulmonaire n'a médicalement aucun sens et sort du cadre d'une étude non interventionnelle en imposant à un patient une stratégie diagnostique ne relevant pas des soins courants!

Ainsi, afin d'identifier un échantillon de patients chez lesquels il paraît indiqué de rechercher des signes cliniques de méningites. Il est proposé, à dire d'experts, les critères IOA suivants(40) :

- troubles de la conscience
- convulsion (constatée à l'accueil)
- altération de la vigilance
- céphalée aiguë (récente et/ou inhabituelle)
- nausées et/ou vomissements répétés et/ou fécaloïdes
- fièvre et symptômes (troubles digestifs, céphalées etc. ...)
- crises convulsives répétées ou première crise
- fièvre isolée (aucun autre symptôme)

L'idée est d'inclure dans cet échantillon de patients sans LCR des sujets pour lesquels la recherche d'éventuels signes de méningites relèvent de la pratique courante. Dans ce sens, les critères d'inclusion doivent permettre d'analyser une population relativement homogène de patients. Ces critères sont établis à dire d'experts puisqu'il n'existe pas de tels critères validés dans la littérature médicale.

2.2. Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude 2 catégories de patients :

D'une part, ceux chez lesquels une ponction lombaire est réalisée et qui présentent ces critères :

- Patient de plus de 15 ans et 3 mois,
- Admission au SAU depuis moins de 6 heures,
- Réalisation d'une ponction lombaire « indication posée » (réalisation parfois non faite),
- Feuille d'information remise.

D'autre part, ceux chez lesquels il n'est pas envisagé de réaliser de ponction lombaire mais pour lesquels le tableau clinique présent à l'admission rend pertinent la recherche de signes cliniques de méningite.

Ainsi, sont inclus dans ce groupe, les patients pour lesquels les critères suivants sont réunis :

- Patient de plus de 15 ans et 3 mois,
- Admission au SAU depuis moins de 6 heures,
- Présence d'au moins un des 8 critères d'IOA :
 - troubles de la conscience
 - convulsion (constatée à l'accueil)
 - altération de la vigilance
 - céphalée aigues (récente et/ou inhabituelle)
 - nausées et/ou vomissements répétés et/ou fécaloïdes
 - fièvre et symptômes (troubles digestifs, céphalées etc. ...)
 - crises convulsives répétées ou première crise
 - fièvre isolée (aucun autre symptôme)
- Feuille d'information remise.

2.3. Critères de non inclusion

Le seul critère de non inclusion retenu pour cette étude est le fait que le patient ait bénéficié d'une intervention neurochirurgicale récente (dans le mois qui précède l'admission) car l'analyse biologique du LCR peut être différente ainsi que la présentation clinique. De plus l'épidémiologie peut également varier (pathogènes nosocomiaux).

3. Méthodologie générale de l'étude

3.1. Généralités

L'étude réalisée relève de la recherche non interventionnelle. C'est une étude observationnelle prospective. Tous les signes cliniques systématiquement recherchés sont colligés pour tous les patients pour lesquels le diagnostic de méningite est envisagé.

Les inclusions de l'étude Medwatch ont été réalisées dans 3 centres, elles ont débuté :

- A Nantes le 12/12/2014
- A Châteaubriant le 27/04/2015
- A St-Nazaire le 28/04/2015

Les inclusions ont été stoppées pour l'analyse intermédiaire le 11/03/2016.

Les inclusions ont été réalisées par l'équipe médicale prenant en charge le patient ou par un des investigateurs de l'étude Medwatch.

3.2. Cahier d'observation (CRF)

Après information et recueil de l'accord, les données de l'examen clinique sont colligées dans le cahier d'observation papier (CRF) par le praticien responsable de la prise en charge du patient.

Les éléments guidant le remplissage sont intégrés dans le CRF. Des annotations précisent au mieux des éléments qui pourraient être flous.

Ce CRF est organisé en différents chapitres (annexe1) :

- Données démographiques,
- Critères d'inclusion et de non inclusion,
- Antécédents,
- Traitement,
- Motif(s) d'admission au SAU,
- Clinique à l'admission,
- Examens complémentaires,
- Ponction lombaire,
- Devenir.

Les antécédents recueillis regroupent les données concernant une éventuelle immunodépression, des facteurs de risque de développer une infection neuroméningée, des éléments à prendre en compte pour les diagnostics alternatifs que sont les pathologies neuro-vasculaires et les migraines.

Dans le même ordre d'idée, les traitements reçus susceptibles d'influencer la présentation clinique et/ou la pathologie sont renseignés

Une part importante est consacrée aux données recueillies à l'interrogatoire du patient et/ou de ses proches : signes fonctionnels ou cliniques motivant l'admission.

Enfin, la part la plus importante du CRF est consacrée au recueil des données de l'examen clinique : signes fonctionnels, signes généraux, signes physiques présents à l'admission.

Ces derniers sont détaillés par appareil dans différents chapitres :

- Signes neurologiques :
 - Conscience, vigilance, encéphalopathie,
 - Troubles des fonctions supérieures,
 - Irritation méningée,
 - Tronc cérébral,
 - Examen des membres,
 - Epilepsie
- Signes extra-neurologiques :
 - Dermatologiques,
 - Respiratoires,
 - ORL,
 - Autres.

Là encore, à chaque fois que cela a semblé nécessaire, des annotations viennent préciser ce que l'on mesure. Ainsi, les modalités de recueil de tel ou tel signe clinique (de Kernig ou Brudzinski par exemple) sont détaillées afin que l'on puisse avoir des certitudes quant à ce qui est décrit par le clinicien examinateur. Des vidéos d'explication pour la réalisation des différents signes cliniques ont été réalisées et mises à disposition sur tous les postes informatiques de soins des praticiens des différents services concernés afin d'homogénéiser les pratiques.

3.3. Modalités de recrutement

3.3.1. Patients avec LCR

L'objectif a été d'inclure un maximum de patients pour lesquels il est décidé de réaliser une ponction lombaire en vue d'une analyse de LCR. Un « kit de PL » a été réalisé, stocké en un endroit unique avec le matériel pour la réalisation du geste, les bons pré-remplis, le CRF et la feuille d'information. Ces kits ont été mis à disposition des cliniciens afin de faciliter l'inclusion et de limiter les non-inclusions.

3.3.2. Patients sans LCR

Les patients sans LCR sont choisis parmi ceux déjà présents aux Urgences ou qui arriveraient dans les heures qui suivent l'inclusion du patient avec LCR. Inclure les patients sans LCR en parallèle des patients avec LCR est important pour respecter les éventuelles variations saisonnières.

3.4. Considérations éthiques

Le patient est informé de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe 2). Il est remis au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précise la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

Il est noté dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche.

4. Recueil des données et analyse statistique

4.1. Recueil et traitement des données de l'étude

4.1.1. Recueil des données

Les données utilisées pour ce travail sont issues du cahier d'observation utilisé pour l'étude « MedWatch ».

Ce cahier d'observation papier (CRF) (annexe1) est complété pour chaque patient. Toutes les informations requises par le protocole sont fournies dans le CRF. Celui-ci comprend les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques.

Le remplissage des CRF est sous la responsabilité du praticien des Urgences en charge du patient.

La saisie des données est réalisée dans le logiciel Sphinx, leur analyse dans le logiciel Excel.

4.1.2. Codage des données

Les identités des patients sont maintenues confidentielles.

Selon les recommandations de la CNIL, l'identification des patients s'est limitée aux seules initiales, c'est-à-dire la première lettre du nom et du prénom, le mois et l'année de naissance. Un numéro d'inclusion est attribué à l'inclusion du patient. Ces données sont les seules informations qui figurent sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettent de rattacher à posteriori le CRF au patient.

4.1.3. Traitement des données

La collecte des données cliniques repose sur la mise en place d'une base de données cliniques et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuelles en vigueur.

4.2. Analyse : description des méthodes statistiques prévues

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la médiane et les différents quartiles. Les variables catégorielles sont décrites par les fréquences des différentes modalités. Toutes ces caractéristiques sont comparées selon la survenue ou non d'une

méningite à la fin de l'hospitalisation ou selon la réalisation ou non d'une ponction lombaire.

Un test de comparaison des moyennes de Student (ou un test de Mann-Whitney-Wilcoxon si les effectifs sont plus faibles) est utilisé pour les variables aléatoires continues. Un test d'indépendance du Chi2 est utilisé pour les variables aléatoires catégorielles (avec simulation de Monte-Carlo si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5).

On précise pour chaque signe pris isolément, sa capacité à être présent chez les malades (sensibilité) et sa capacité à écarter les non-malades (spécificité). La distinction « malades-non malades » est faite par le(s) clinicien(s) en charge du patient. Il s'agit du diagnostic de méningite porté en fin d'hospitalisation. Les rapports de vraisemblance positifs sont également calculés(41).

La sensibilité d'un signe est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente. C'est le nombre de vrais positifs sur le nombre total de patients qui présentent la maladie : $Se = VP / (VP + FN)$.

La spécificité d'un signe est sa capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente. C'est le nombre de vrais négatifs sur le nombre total de patients qui ne présentent pas la maladie : $Sp = VN / (VN + FP)$

Le rapport de vraisemblance est un indice de synthèse de la performance d'un test ou d'un signe clinique. Il est indépendant de la prévalence.

Le rapport de vraisemblance positif exprime le nombre de fois où le signe est retrouvé chez les malades, par rapport aux non-malades. C'est la vraisemblance que le sujet soit malade lorsque le signe est présent : $RV = VP / FP = Se / (1 - Sp)$.

L'apport diagnostique d'un signe est d'autant plus élevé que le rapport de vraisemblance est grand. On considère généralement qu'un test diagnostique est utile si le rapport de vraisemblance est supérieur à 5.

Le seuil de 5% est retenu comme seuil de significativité.

Une analyse sur des critères « combinés » a été réalisée, reprenant les combinaisons de signes les plus classiques issus de la littérature : triade « raideur cervicale/ fièvre/céphalée » et triade « raideur cervicale/ fièvre/ altération de l'état de la conscience ».

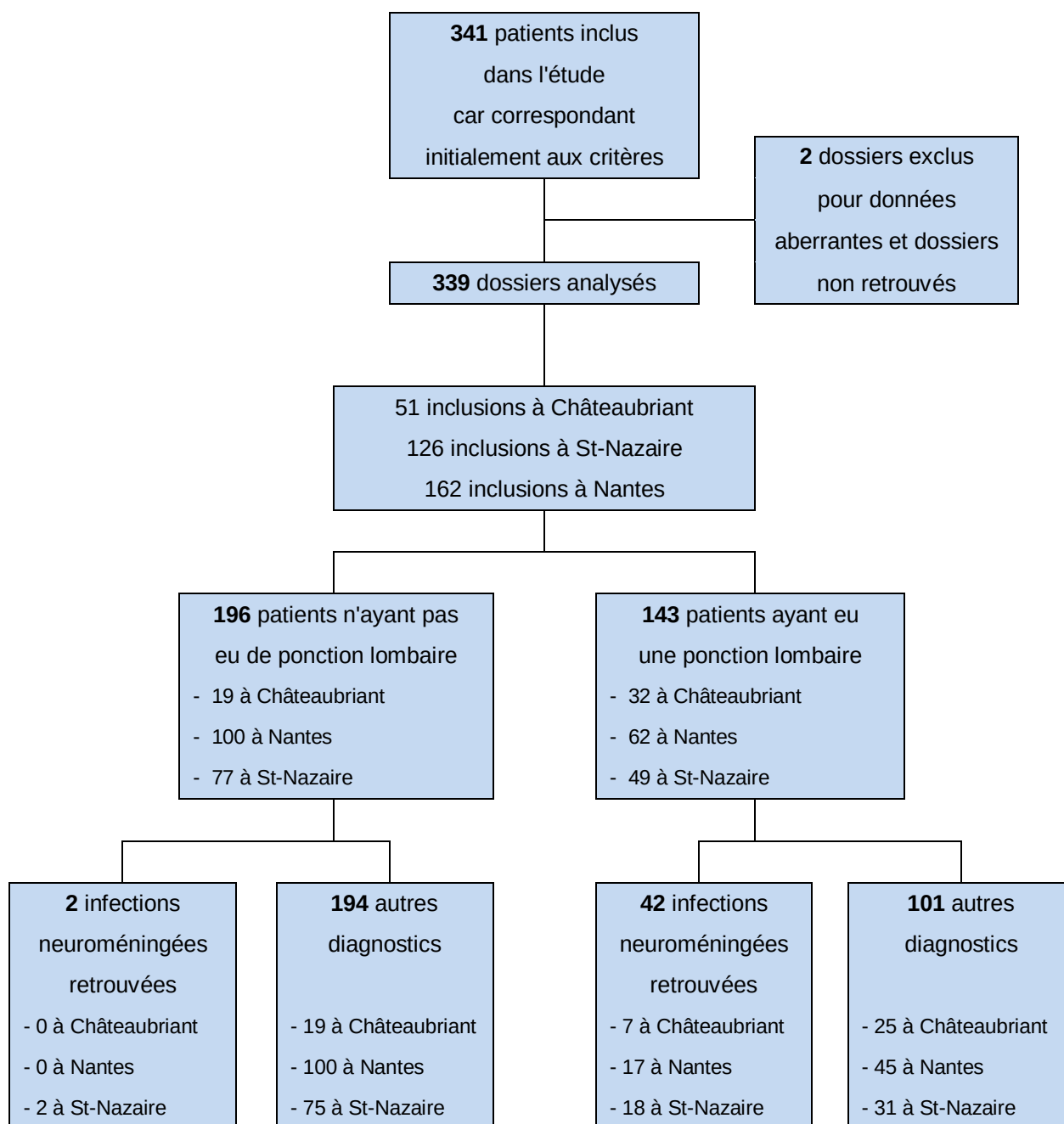
Deux analyses multivariées sont présentées. Elles sont réalisées selon le modèle de régression logistique binaire. Sont utilisées dans les différents modèles, les variables qui, en analyse univariée, ont démontré un lien statistique ($p < 0.2$) et/ou celles qui paraissent pertinentes. Différents modèles sont successivement construits. Ne sont présentés que les modèles finaux de régression logistique visant à expliquer/prédire la survenue (ou non) de deux événements : la réalisation d'une ponction lombaire au SAU et le diagnostic d'infection neuroméningée en fin d'hospitalisation.

RÉSULTATS

1. Analyse de la cohorte

1.1. Description générale de la cohorte

Figure 6 : descriptif général de la cohorte



- ❖ 341 patients ont été inclus dans la cohorte (2 ont été exclus), 196 patients sont inclus dans le groupe sans ponction lombaire et 143 dans le groupe avec ponction lombaire.
- ❖ Les patients ont été admis dans l'étude pour 4,1% (14) par un assistant, pour 62,1% (210) par un interne et pour 33,7% (114) par un PH-PUPH et pour un seul dossier il n'a été spécifié le grade du médecin.

Les inclusions de l'étude Medwatch ont été réalisées dans 3 centres, elles ont débuté :

- A Nantes le 12/12/2014
- A St-Nazaire le 28/04/2015
- A Châteaubriant le 27/04/2015

Les inclusions ont été stoppées pour l'analyse intermédiaire le 11/03/2016.

Pour l'analyse statistique, les diagnostics finaux ont été reclassés en :

- « infections neuroméningées » (méningites virales, méningites bactériennes et méningisme dans le cadre d'une infection à distance)
- « autres diagnostics »

Un sous-groupe a été créé et appelé « affections neuroméningées » comprenant les « infections neuroméningées » et les hémorragies méningées.

Seules les infections neuroméningées ont été intégrées dans l'analyse du critère de jugement principal.

La moyenne d'âge des patients de cette cohorte est de 47 ans (extrêmes 16ans à 98ans).

Tableau 5 : antécédents des patients inclus dans la cohorte

Cohorte	Effectif (%)
Immunodépression (1)	88/339 (26,0)
Brèche	
- ATCD trauma crânien	39/330 (11,8)
- Notion de brèche	5/332 (1,5)
- ATCD méningite	11/332 (3,3)
- ATCD chirurgie endonasale	9/330 (2,7)
ATCD cardiovasculaire (2)	94/339 (27,7)
Tabagisme	85/328 (25,9)
Migraine	83/321 (25,9)
Traitement	
- Immunosuppresseurs	18/334 (5,4)
- Antalgiques/AINS	219/328 (66,8)
- Antibiotiques	22/328 (6,7)

(1) Immunodépression (éthylisme, asplénie, VIH, grossesse en cours, diabète, cancer-hémopathie, maladie auto immune)

(2) ATCD cardiovasculaire : HTA, maladie cardiovasculaire.

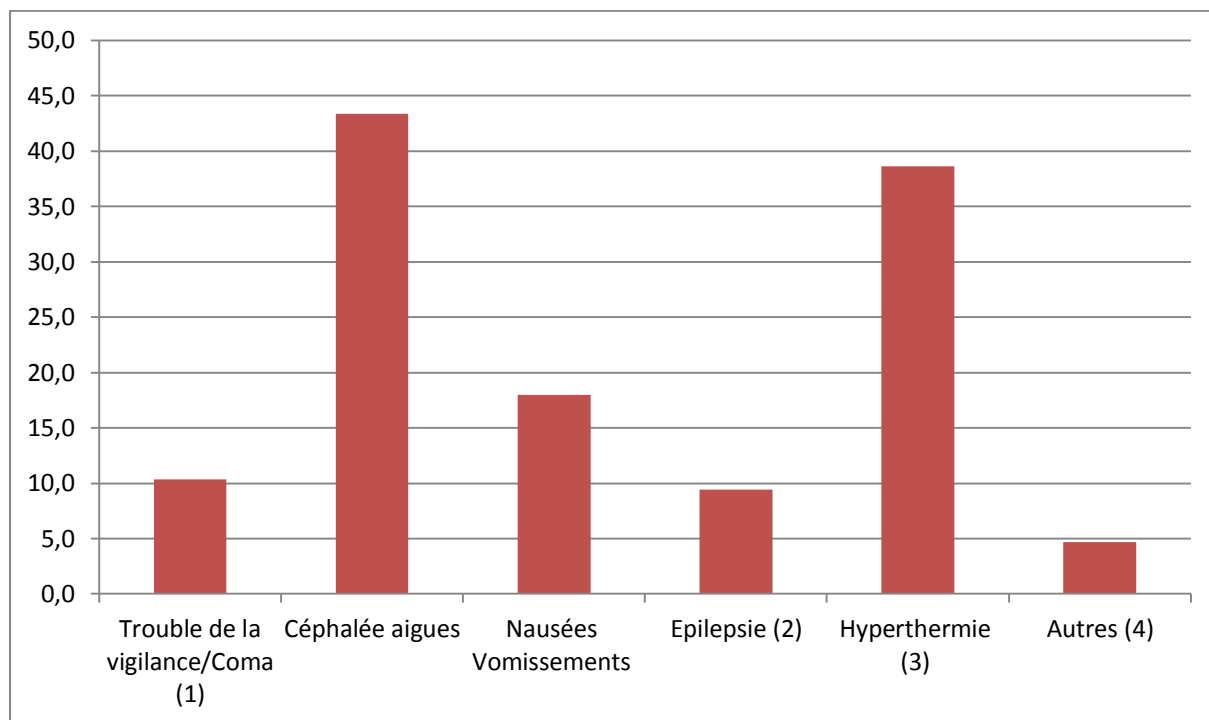
Il est intéressant de remarquer qu'il existe un quart de la cohorte qui présente des antécédents d'immunodépression, facteurs favorisant de certains pathogènes (cf. « généralités »).

25,9% des patients ont des antécédents de migraine qui peuvent présenter une symptomatologie confondante avec les méningites (vomissements, céphalées, troubles neurologiques).

Peu de patients ont pris des antibiotiques, 22 (6,7%), et la majorité (66,8%) ont pris des antalgiques ou des AINS.

1.2. Motifs d'admission

Figure 7 : motifs d'admission des patients inclus dans la cohorte



(1) *Troubles de la vigilance/coma= Troubles de la conscience et altération de la vigilance.*

(2) *Epilepsie= convulsions et crises convulsives répétées.*

(3) *Hyperthermie = fièvre + symptôme et fièvre isolée.*

(4) *Autres : aphasie récente, confusion, confusion fébrile, confusion + myoclonies des 4 membres, diplopie aiguë, dorsalgie, malaise, obnubilation, photophonophobie, vertiges.*

Les critères les plus fréquents d'admission sont les céphalées à 43,4%, l'hyperthermie à 38,6% et les nausées/vomissements à 18% des cas

1.3. Signes cliniques présents au domicile

Tableau 6 : description des signes cliniques présents au domicile.

Cohorte	Effectif (%)
Fièvre (1)	200/339 (59,0)
Céphalées	236/333 (70,9)
Nausées/vomissements (2)	194/333 (58,3)
Confusion	72/335 (21,5)
Troubles de la vigilance	54/338 (16,0)
Comitialité	32/334 (9,6)
Signes respiratoires	52/337 (15,4)
Signes ORL	55/336 (16,4)
Myalgies	67/335 (20,0)

(1) Fièvre : sensation fébrile, frissons, température supérieure à 38°

(2) Nausées/vomissements : nausées, vomissements (en jet, en lien avec la prise alimentaire)

Les céphalées sont présentes à 70,9%, la fièvre à 59% et les nausées/vomissements à 58,3%.

Des signes extra neurologiques sont également observés :

- 15,4% des patients présentent des signes respiratoires.
- 16,4% des patients présentent des signes ORL.

1.4. Signes cliniques présents à l'admission

Tableau 7 : signes cliniques présents à l'admission

Cohorte	Effectif (%)
Signes fonctionnels	
céphalées	233 / 331 (70,4)
raideur ou douleur cervicale	102 / 332 (30,7)
myalgie	83 / 332 (25,0)
hyperesthésie cutanée	10 / 326 (3,1)
photophobie	124 / 331 (37,5)
phonophobie	84 / 330 (25,5)
nausées	129 / 329 (39,2)
vomissements	46 / 333 (13,8)
Obnubilation	30 / 329 (9,1)
confusion	
DTS	58 / 319 (18,2)
DTE	44 / 320 (13,8)
propos incohérents	40 / 325 (12,3)
troubles phasiques	20 / 320 (6,3)
troubles mémoires	32 / 310 (10,3)
irritation méningée	193 / 333 (58,0)
chien de fusil	30 / 331 (9,1)
signe de Kernig	24 / 329 (7,3)
Signe de Brudzinski	7 / 329 (2,1)
Raideur de nuque	73 / 328 (22,3)
Céphalée/secousse de tête	158 / 315 (50,2)
Tronc cérébral	
anomalie oculomotricité	9 / 325 (2,8)
anomalie sensibilité face	1 / 320 (0,3)
anomalie motricité face	5 / 324 (1,5)
anomalie audition	6 / 317 (1,9)
déglutition normale	275 / 315 (87,3)
réflexe photo moteur normal	287 / 324 (88,6)
réflexe cornéen normal	216 / 251 (86,1)
réflexe oculo-cardiaque normal	49 / 72 (68,1)
Examen des membres	
Déficit moteur focal	16 / 332 (4,8)
Déficit sensitif focal	7 / 316 (2,2)
Manœuvre Barré anormale	14 / 313 (4,5)
Manœuvre Mingazzini anormale	13 / 304 (4,3)
Syndrome pyramidal	8 / 327 (2,4)
épilepsie	14 / 331 (4,2)
crise convulsive généralisée	8 / 330 (2,4)
crise convulsive partielle	6 / 328 (1,8)
état de mal	2 / 327 (0,6)
dermatologique	
anomalie examen	24 / 330 (7,3)
purpura	8 / 325 (2,5)
anomalie respiratoire	39 / 334 (11,7)
anomalie Orl	38 / 327 (11,6)

Les signes d'irritation méningée sont présents chez 58% des patients avec notamment des céphalées à la secousse de la tête à 50,2% et une raideur de nuque à 22,3%. Les signes « historiques » de méningite Kernig et Brudzinski sont très peu présents (7,3% et 2,1% respectivement) ceci tous patients confondus.

1.5. Corrélation entre l'hypothèse diagnostique principale et la réalisation d'une ponction lombaire.

Tableau 8 : performance diagnostique de l'hypothèse principale dans la décision de réalisation de la PL

		réalisation d'une ponction lombaire		
		non	oui	Total
Hypothèse diagnostique principale = infection neuroméningée	non	189	48	237
	oui	5	91	96
	total	194	139	333

A l'issue de l'examen clinique, il a été demandé au médecin des urgences si son hypothèse principale est une infection neuroméningée et s'il va réaliser une ponction lombaire. On observe qu'en cas de suspicion d'infection neuroméningée, la ponction lombaire est faite dans la majorité des cas (94%).

Elle est également réalisée dans 48 cas quand l'hypothèse principale n'est pas celle d'une infection neuroméningée.

1.6. Pertinence diagnostique après examen clinique du médecin aux urgences

Tableau 9 : pertinence diagnostique après examen clinique du médecin aux urgences

		Infection neuroméningée		
		non	oui	Total
Hypothèse diagnostique principale = infection neuroméningée	non	227	10	237
	oui	63	33	96
	total	290	43	333

La sensibilité du clinicien pour détecter le diagnostic d'une infection neuroméningée est de 76%, sa spécificité est de 78%. L'hypothèse principale a été complétée dans le CRF après un interrogatoire complet, un examen clinique et la prise des paramètres vitaux. Cette hypothèse est posée après une **analyse globale** des signes cliniques.

2. Pertinence diagnostique des données cliniques chez des patients adultes suspects de méningite

2.1. Analyse générale

Concernant les données générales, l'âge moyen dans la population avec une infection neuroméningée est de 39 ans, elle est de 47 ans dans la population sans infection neuroméningée (p 0.022).

La température moyenne est de 38.7°C dans le groupe infection neuroméningée et de 38.2°C dans l'autre groupe (p>0.05).

Les 2 groupes sont statistiquement homogènes concernant les critères hémodynamiques, respiratoires.

Tableau 10 : antécédents médicaux

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Immunodépression	10 / 44	78 / 295	23	74	0,714	0,9
Brèche						
ATCD traumatisme crânien	1 / 42	38 / 288	2	87	0,041	0,2
ATCD méningite	2 / 42	9 / 290	5	97	0,636	1,5
ATCD de chirurgie endonasale	0 / 43	2 / 287	0	97	0,612	0,0
ATCD brèche méningée	1 / 42	4 / 290	2	99	0,494	1,7
ATCD cardiovasculaire	7 / 44	87 / 295	16	71	0,071	0,5
Tabagisme	10 / 42	75 / 286	24	74	0,851	0,9
Migraine	7 / 43	76 / 278	16	73	0,138	0,6
Traitement						
Traitement immunosuppresseur	0 / 43	18 / 291	0	94	0,144	0,0
Antalgiques/AINS	25 / 42	194 / 286	60	32	0,296	0,9
Antibiotiques	4 / 43	18 / 285	9	94	0,509	1,5

Seul l'antécédent « traumatisme crânien » semble avoir une association significative avec la présence d'une infection neuroméningée.

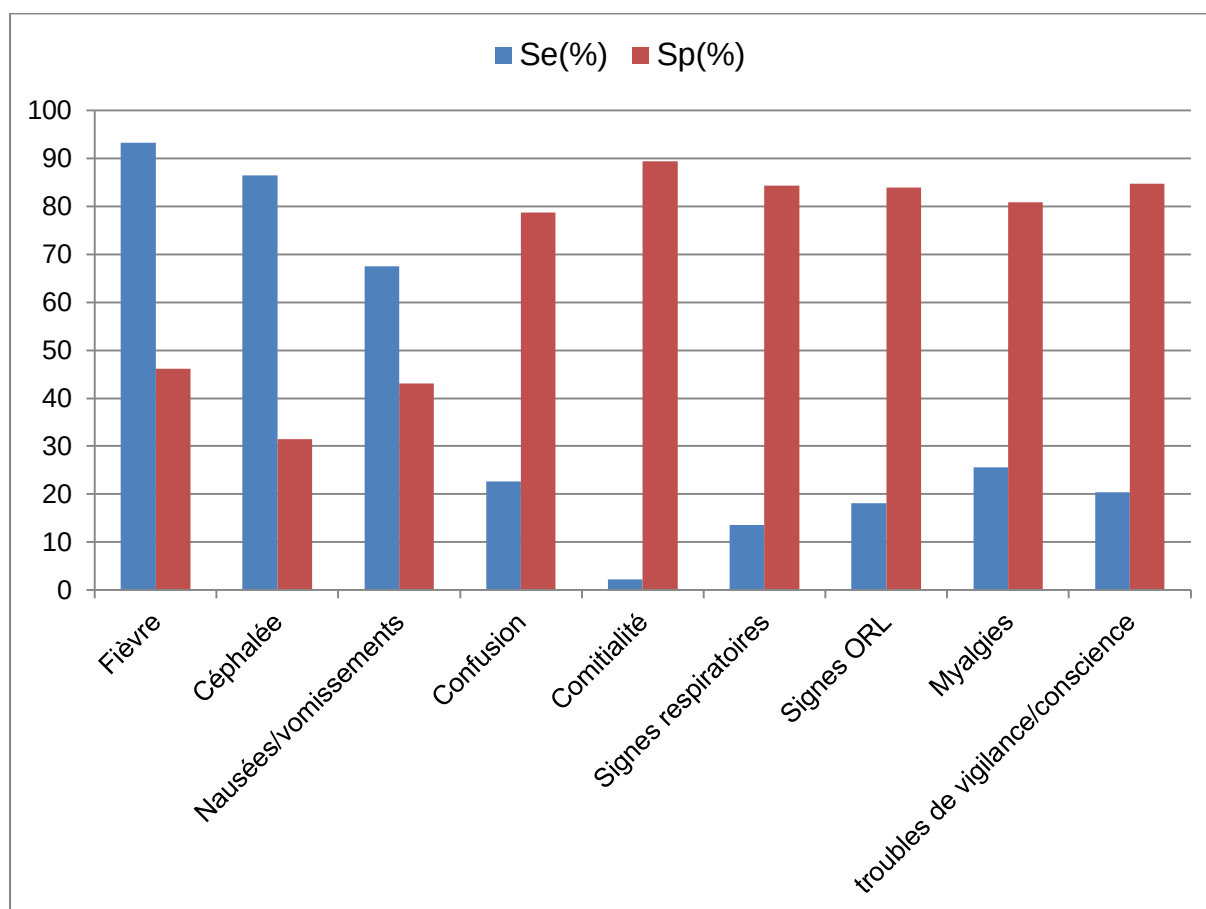
Il présente une sensibilité de 2% et une spécificité de 87%. Cependant le ratio de vraisemblance est faible à 0,2.

2.2. Signes cliniques présents au domicile

Tableau 11 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Fièvre	41 / 44	159 / 295	93	46	1,16*10⁻⁷	1,7
Céphalée	38 / 44	198 / 289	86	31	0,019	1,3
Nausées/vomissements	29 / 43	165 / 290	67	43	0,246	1,2
Confusion	10 / 44	62 / 291	23	79	0,845	1,1
Comitialité	1 / 44	31 / 290	2	89	0,098	0,2
Signes respiratoires	6 / 44	46 / 293	14	84	0,826	0,9
Signes ORL	8 / 44	47 / 292	18	84	0,668	1,1
Myalgies	11 / 43	56 / 292	26	81	0,314	1,3
Troubles de vigilance/conscience	9 / 44	45 / 294	20	85	0,381	1,3

Figure 8 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans le diagnostic d'infection neuroméningée.



La « fièvre » et les « céphalées » au domicile sont les deux critères qui présentent une sensibilité élevée (93% et 89% respectivement).

Ce sont les deux seuls signes présents au domicile qui semblent avoir une association statistique avec la présence d'une infection neuroméningée ($p < 0.05$).

Les ratios de ces signes restent peu élevés (< 1).

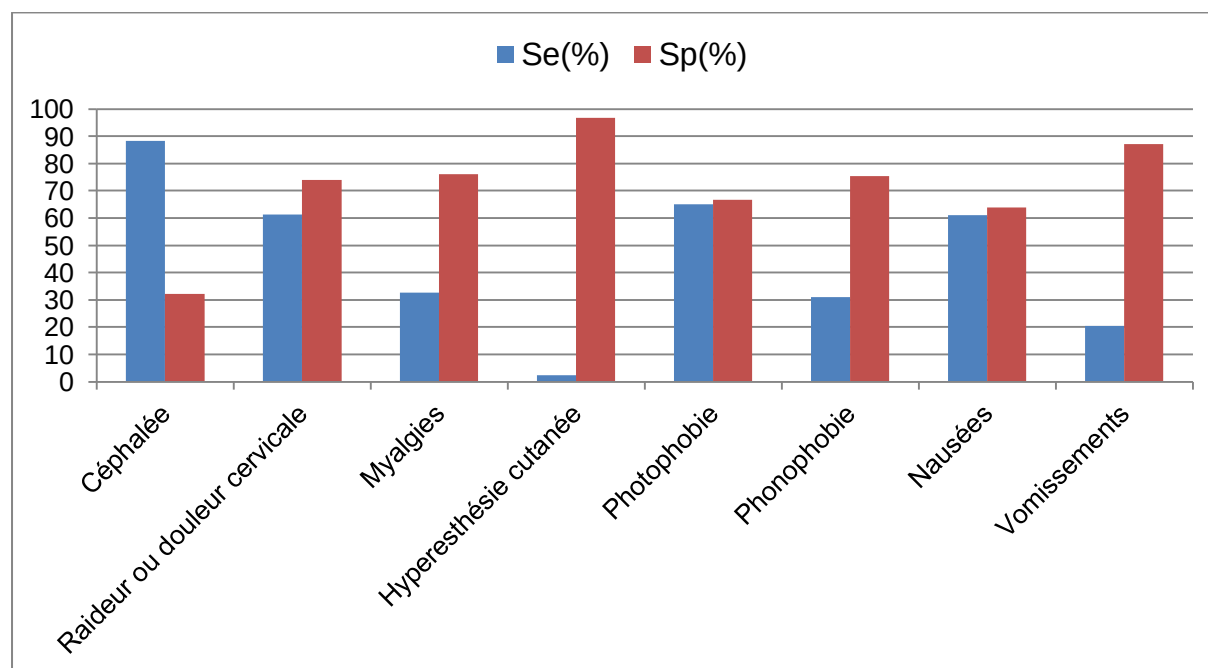
2.3. Signes cliniques présents à l'admission

2.3.1. Signes fonctionnels et généraux.

Tableau 12 : Performance diagnostique des signes fonctionnels retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Fièvre	35 / 43	125 / 279	81	55	6,05*10⁻⁶	1,8
Céphalée	38 / 43	195 / 288	88	32	0,004	1,3
Raideur ou douleur cervicale	27 / 44	75 / 288	61	74	6,57*10⁻⁶	2,4
Myalgies	14 / 43	69 / 289	33	76	0,257	1,4
Hyperesthésie cutanée	1 / 43	9 / 283	2	97	1,000	0,7
Photophobie	28 / 43	96 / 288	65	67	0,14*10⁻³	2,0
Phonophobie	13 / 42	71 / 288	31	75	0,448	1,3
Nausées	25 / 41	104 / 288	61	64	0,003	1,7
Vomissements	9 / 44	37 / 289	20	87	0,166	1,6

Figure 9 : Performance diagnostique des signes fonctionnels présents à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.



Seules les céphalées semblent avoir une sensibilité élevée (88%), la spécificité est à 32%. Le ratio de vraisemblance n'est qu'à 1,3.

Quatre critères semblent avoir un lien statistique avec la présence d'une infection neuroméningée : « céphalée », « raideur ou douleur cervicale », « photophobie » et « nausées ».

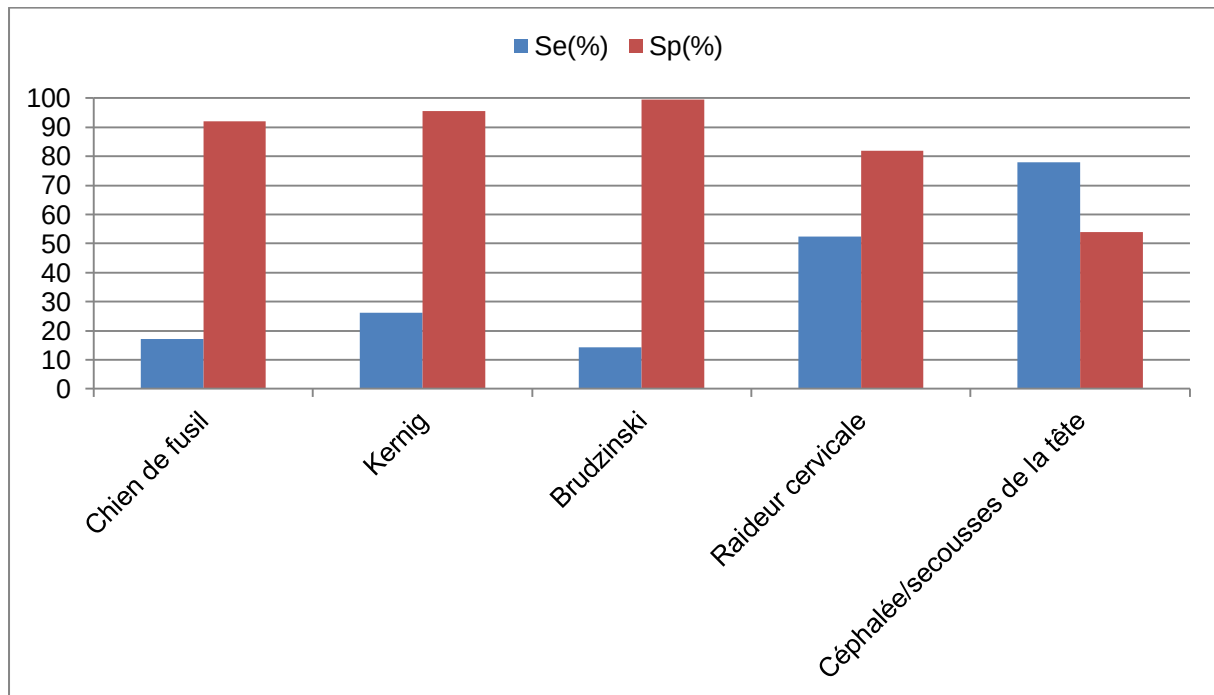
L'hyperesthésie cutanée présente une spécificité élevée à 97%, sa sensibilité est médiocre. Cependant ce signe n'a été retrouvé que chez 10 patients (2 groupes confondus).

2.3.2. Signes d'irritation méningée

Tableau 13 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
<i>Irritation méningée(1)</i>	36 / 43	157 / 290	84	46	0,2*10⁻³	1,5
Chien de fusil	7 / 41	23 / 290	17	92	0,076	2,2
Kernig	11 / 42	13 / 287	26	95	3,0*10⁻⁵	5,8
Brudzinski	6 / 42	1 / 287	14	100	1,97*10⁻⁵	41,0
Raideur cervicale	21 / 40	52 / 288	53	82	6,58*10⁻⁶	2,9
Céphalée/secousses de la tête	32 / 41	126 / 274	78	54	0,1*10⁻³	1,7
<i>Irritation méningée (SF+SP) (2)</i>	39 / 44	165 / 295	89	44	2,2*10⁻⁵	1,6

Figure 10 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.



Tous les signes d'irritation méningée semblent avoir un lien significatif avec la présence d'une infection neuroméningée.

Il est retrouvé des spécificités élevées pour la position en chien de fusil (92%), Kernig (95%) et Brudzinski (100%).

Seuls les signes « historiques », Kernig et Brudzinski ont un ratio de vraisemblance supérieur à 5. Cependant, ils sont présents chez peu de patients (7 au total pour Brudzinski sur toute la cohorte).

Le fait de présenter au moins un des 5 signes d'irritation méningée (analyse « irritation méningée ») présente une sensibilité de 84% et une spécificité de 46%.

2.3.3. Troubles des fonctions supérieures

Tableau 14 : *Performance diagnostique des troubles des fonctions supérieures retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.*

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Glasgow <15	8 / 43	54 / 289	19	81	1,000	1,00
Obnubilation	9 / 42	21 / 287	21	93	0,007	2,9
Confusion (1)	11 / 44	63 / 295	25	79	0,562	1,2
Désorientation temporelle	7 / 42	51 / 277	17	82	1,000	0,9
Désorientation spatiale	6 / 42	38 / 278	14	86	1,000	1,0
Propos incohérents	6 / 42	34 / 283	14	88	0,620	1,2
Troubles phasiques	4 / 40	16 / 280	10	94	0,293	1,8
Troubles mémoires court terme	4 / 37	28 / 273	11	90	1,000	1,1

(1) Au moins un des signes parmi désorientation temporelle, spatiale ou propos incohérents.

Le critère « obnubilation » présente une spécificité de 93% (sensibilité 21%), le ratio de vraisemblance est à 2,9.

De plus, ce signe semble avoir un lien significatif avec la présence d'une infection neuroméningée.

2.3.4. Signes d'irritation pyramidale

Tableau 15 : *Performance diagnostique des signes d'irritation pyramidale retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.*

	INM	Absence INM	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Déficit moteur	0 / 42	16 / 290	0	94	0,238	0,0
Déficit sensitif	0 / 41	7 / 275	0	97	0,601	0,0
Barré	1 / 38	13 / 275	3	95	1,000	0,6
Mingazzini	2 / 36	11 / 268	6	96	0,657	1,4
Syndrome pyramidal	1 / 40	7 / 287	3	98	1,000	1,0
Epilepsie	0 / 43	14 / 288	0	95	0,230	0,0

Aucun des signes d'irritation pyramidale ne présente de lien statistique avec la présence d'une infection neuroméningée.

De plus, ils sont présents chez peu de patients.

2.3.5. Anomalies du tronc cérébral

Tableau 16 : Performance diagnostique des signes d'anomalie du tronc cérébral retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

	INM		Absence INM		Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Anomalie oculomotricité	1	/ 41	8	/ 284	2	97	1,000	0,9
Anomalie sensibilité face	0	/ 39	1	/ 278	0	100	1,000	0,0
Anomalie audition	1	/ 39	5	/ 278	3	98	0,548	1,4
Anomalie motricité de la face	2	/ 40	3	/ 284	5	99	0,117	4,7
Déglutition normale	34	/ 39	241	/ 276	87	13	1,000	1,0
Réflexe photo-moteur normal	36	/ 41	251	/ 283	88	11	0,796	1,0
Réflexe cornéen normal	28	/ 32	188	/ 219	88	14	1,000	1,0
Réflexe oculo-cardiaque normal	12	/ 15	37	/ 57	80	35	0,358	1,2

Le critère « anomalie de la motricité de la face » a une spécificité de 99% avec un ratio de vraisemblance à 4,7. Cependant on ne le retrouve que chez 5 patients (tous groupes confondus).

Aucun des signes d'anomalie du tronc cérébral ne présente de lien statistique avec la présence d'une infection neuroméningée.

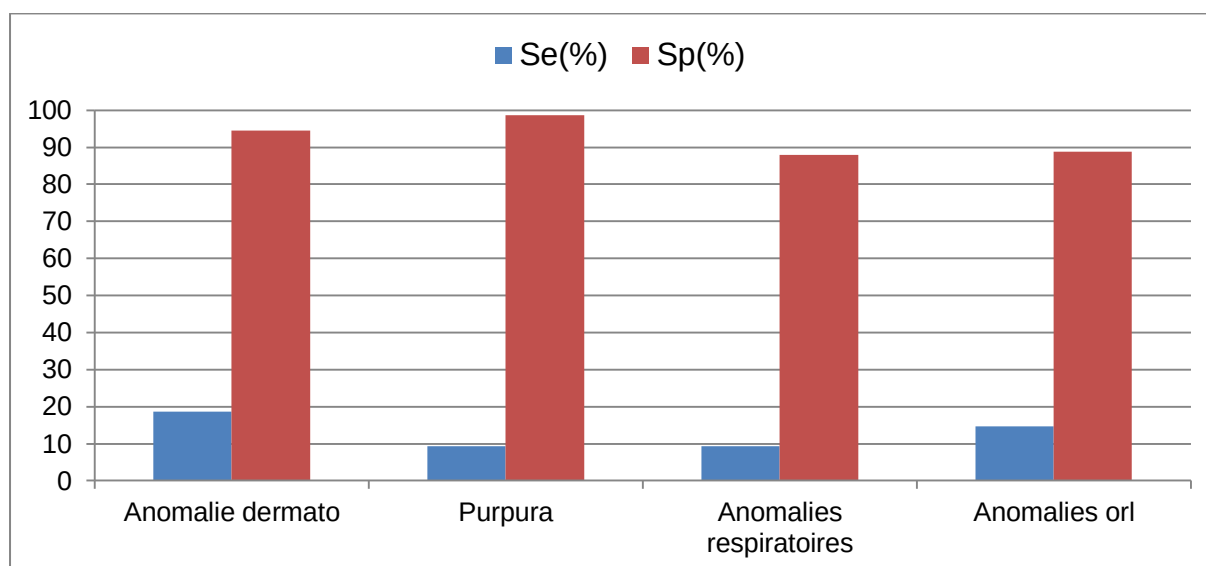
2.3.6. Anomalies des signes extra-neurologiques

Tableau 17 : Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

Signes extra-neurologiques

	INM		Absence INM		Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Anomalie dermato	8	/ 43	16	/ 287	19	94	0,006	3,3
Purpura	4	/ 43	4	/ 282	9	99	0,013	6,6
Anomalies respiratoires	4	/ 43	35	/ 291	9	88	0,800	0,8
Anomalies orl	6	/ 41	32	/ 286	15	89	0,600	1,3

Figure 11 : Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.



Les signes dermatologiques semblent avoir une spécificité élevée 94% pour les anomalies dermatologiques en général et 99% pour la présence d'un purpura avec des sensibilités faibles.

On retrouve de plus un ratio de vraisemblance à 6,6 pour la présence d'un purpura.

Ces critères dermatologiques semblent de plus avoir un lien statistique avec la présence d'une infection neuroméningée.

2.4. Analyses critères « combinés »

2.4.1. Triade « raideur méningée, fièvre, céphalée »

Tableau 18 : Performance diagnostique de la combinaison raideur de nuque/fièvre/céphalée retrouvée à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée

	Se (%)	Sp (%)	p	RV+
Patients ayant au moins 1 critère de la triade	98	16	0,0169	1,2
Patients ayant au moins 2 critères de la triade	82	60	1,74*10⁻⁷	2,0
Patient ayant les 3 critères de la triade	48	91	6,88*10⁻⁹	5,0

On observe une sensibilité de 98% d'avoir au moins un des signes de la triade chez les patients présentant une infection neuroméningée, cependant le ratio de vraisemblance est à 1,2.

Avoir les 3 critères de cette triade a une spécificité de 91% et un ratio de vraisemblance à 5 qui semble pertinent.

Plus on augmente dans le nombre de critères présents, plus la spécificité augmente et la sensibilité diminue.

Avoir un, deux ou 3 des critères de cette triade semble avoir un lien significatif avec la présence d'une infection neuroméningée.

2.4.2. Triade « raideur méningée, fièvre, altération de la conscience »

Tableau 19 : Performance diagnostique de la combinaison raideur de nuque / fièvre / altération de la conscience retrouvée à l'admission dans le diagnostic d'infection neuroméningée.

	Se (%)	Sp (%)	p	RV+
Patients ayant au moins 1 critère de la triade	93	34	$1,47 \cdot 10^{-4}$	1,4
Patients ayant au moins 2 critères de la triade	64	76	$5,09 \cdot 10^{-7}$	2,6
Patients ayant les 3 critères de la triade	11	97	0,032	3,4

On observe une sensibilité de 93% d'avoir au moins un des signes de la triade chez les patients présentant une infection neuroméningée, cependant le ratio de vraisemblance est à 1,4.

Avoir les 3 critères de cette triade a une spécificité de 97% néanmoins le ratio de vraisemblance est à 3,4.

Plus on augmente dans le nombre de critères présents, plus la spécificité augmente et la sensibilité diminue.

Avoir un, deux ou 3 des critères de cette triade semble avoir un lien significatif avec la présence d'une infection neuroméningée.

2.5. Analyse multivariée des signes présents dans les infections neuroméningées.

Tableau 20 : Analyse multivariée des signes présents dans les infections neuroméningées

	OR	IC _{95%}	p-value
Température supérieure à 37.7°C	9,9	[3,6 ; 27,4]	0,000
Confusion (obnubilation, DTS, propos incohérents)	5,9	[1,6 ; 21,3]	0,007
Céphalées	5,7	[1,2 ; 27,6]	0,031
Photophobie	3,6	[1,5 ; 9,1]	0,006
Raideur (ou douleur cervicale) ou irritation méningée à l'examen physique	2,9	[0,8 ; 10,3]	0,090
Anomalie(s) à l'examen cutané	2,7	[0,7 ; 9,9]	0,130
Vomissements depuis l'admission	1,7	[0,5 ; 5,4]	0,360
ATCD cardio-vasculaires dont HTA	0,5	[0,2 ; 1,8]	0,294
ATCD de migraine	0,4	[0,1 ; 1,0]	0,058
Antécédent de traumatisme crânien	0,1	[0,0 ; 1,1]	0,066

Les signes décrits dans les parties précédentes ont été étudiés en analyse multivariée pour retrouver les signes les plus performants dans le diagnostic d'infection neuroméningée. Toutes les données avec un $p < 0.2$ ont été inclus dans l'analyse multivariée.

Quatre signes semblent avoir une relation avec le risque d'avoir une infection neuroméningée :

- La température supérieure à 37.7°C
- La confusion (au moins un des signes dans obnubilation, DTS, propos incohérents)
- Les céphalées
- La photophobie

Les autres signes décrits dans le tableau sont non significatifs.

3. Facteurs cliniques associés à la réalisation d'une ponction lombaire.

3.1. Analyse générale

Concernant les données générales, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge : on retrouve un âge moyen de 44 ans dans le groupe ponction lombaire et un âge moyen de 48 ans dans le groupe sans ponction lombaire ($p = 0.910$).

Les 2 groupes sont statistiquement homogènes concernant les critères hémodynamiques, respiratoires.

Le seul critère des paramètres vitaux statistiquement significatif entre les groupes est la température prise à l'accueil. On observe une température significativement plus élevée dans le groupe ayant eu une ponction lombaire avec une température moyenne de 38.6°C par rapport à l'autre groupe 37.9°C ($p 0.004$).

Tableau 21 : antécédents médicaux

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Immunodépression	31 / 143	57 / 196	22	71	0,134	0,7
Brèche						
ATCD de traumatisme crânien	16 / 138	23 / 192	12	88	1,000	1,0
ATCD de méningite	5 / 138	6 / 194	4	97	0,768	1,2
ATCD de chirurgie endonasale	2 / 138	7 / 192	1	96	0,313	0,4
ATCD brèche méningée	3 / 138	2 / 194	2	99	0,653	2,1
ATCD cardiovasculaire	27 / 143	67 / 196	19	66	0,002	0,6
Tabagisme	30 / 137	55 / 191	22	71	0,201	0,8
Migraine	33 / 134	50 / 187	25	73	0,700	0,9
Traitement						
immunosuppresseur	4 / 139	14 / 195	3	93	0,138	0,4
antalgiques/AINS	85 / 135	134 / 193	63	31	0,235	0,9
antibiotiques	10 / 136	12 / 192	7	94	0,823	1,2

Seul l'antécédent cardiovasculaire semble avoir un lien significatif avec la décision de ne pas réaliser une ponction lombaire.

Cependant la sensibilité est à 19% pour cet antécédent et la spécificité à 66%, le ratio de vraisemblance est à 0.6.

On observe des spécificités élevées pour les antécédents de brèche méningée mais les ratios de vraisemblance sont peu élevés.

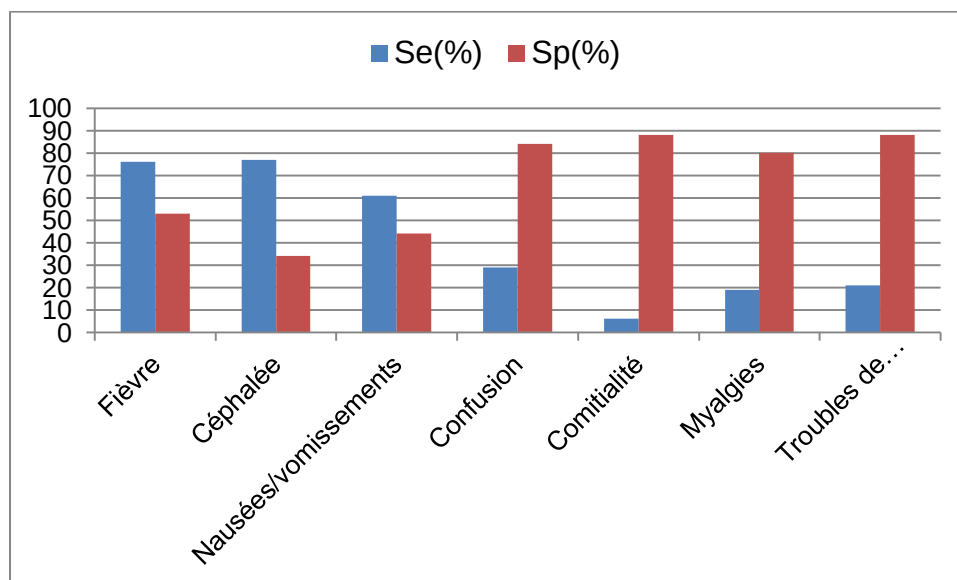
Le délai de réalisation d'une ponction lombaire varie de 0.166 heures à 36.5 heures aux urgences. La moyenne est d'environ 5 heures. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe infection neuroméningée (4.45 heures) et sans infection neuroméningée (5.10heures) (p=0.667).

3.2. Signes cliniques présents au domicile

Tableau 22 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL		absence PL		Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Fièvre	108	143	92	196	76	53	1,21*10⁻⁷	1,6
Céphalée	108	140	128	193	77	34	0,038	1,2
Nausées/vomissements	85	139	109	194	61	44	0,370	1,1
Confusion	40	140	32	195	29	84	0,010	1,7
Comitialité	8	139	24	195	6	88	0,058	0,5
Signes respiratoires	18	141	34	196	13	83	0,286	0,7
Signes ORL	27	140	28	196	19	86	0,234	1,4
Myalgies	27	139	40	196	19	80	0,890	1,0
Troubles de vigilance/conscience	30	142	24	196	21	88	0,035	1,7

Figure 12 : Performance diagnostique des signes cliniques présents au domicile dans la décision de réalisation d'une PL.



Quatre signes présents au domicile semblent avoir un lien significatif avec la réalisation d'une ponction lombaire : « fièvre », « céphalée », « confusion » et « troubles de la vigilance/conscience ».

Les troubles de la vigilance/conscience ont une spécificité élevée à 88%, cependant le ratio de vraisemblance est peu élevé à 1,7.

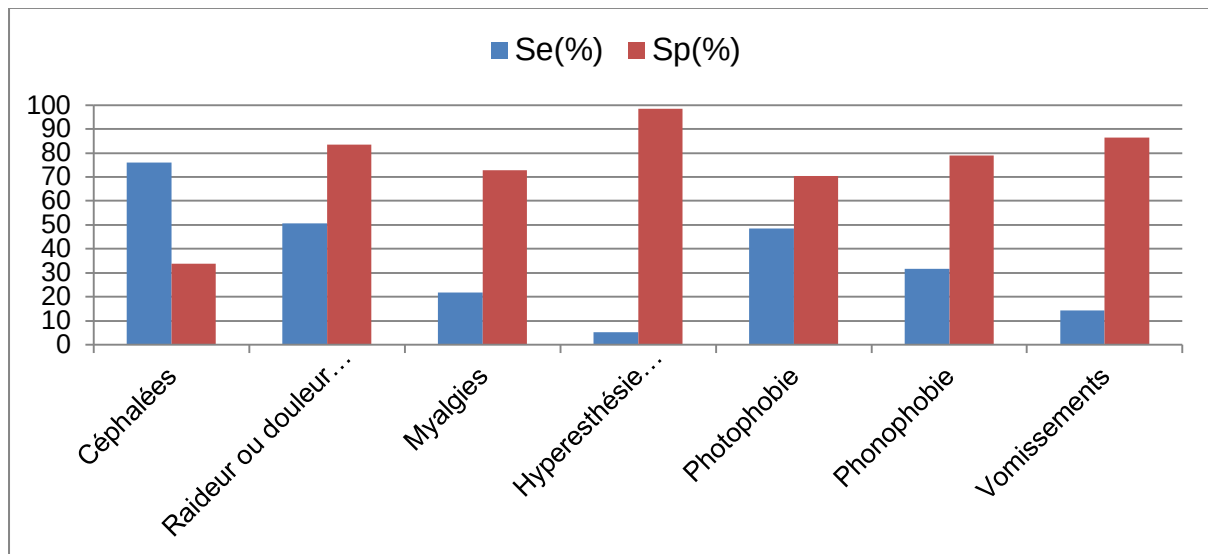
3.3. Signes cliniques présents à l'admission

3.3.1. Signes fonctionnels

Tableau 23 : Performance diagnostique des signes fonctionnels retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Céphalées	105 / 138	128 / 193	76	34	0,067	1,1
Raideur ou douleur cervicale	70 / 138	32 / 194	51	84	3,45 * 10⁻¹¹	3,1
Myalgies	30 / 137	53 / 195	22	73	0,304	0,8
Hyperesthésie cutanée	7 / 136	3 / 190	5	98	0,100	3,3
Photophobie	67 / 138	57 / 193	49	70	0,001	1,6
Phonophobie	43 / 136	41 / 194	32	79	0,040	1,5
Nausées	62 / 136	67 / 193	46	65	0,052	1,3
Vomissements	20 / 140	26 / 193	14	87	0,873	1,1

Figure 13 : Performance diagnostique des signes fonctionnels présents à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.



Trois signes fonctionnels semblent statistiquement associés à la réalisation d'une ponction lombaire : « raideur ou douleur cervicale », « photophobie » et « phonophobie ».

La spécificité de la raideur de nuque est de 84%, la sensibilité de 51%, on retrouve un ratio de vraisemblance à 3,1.

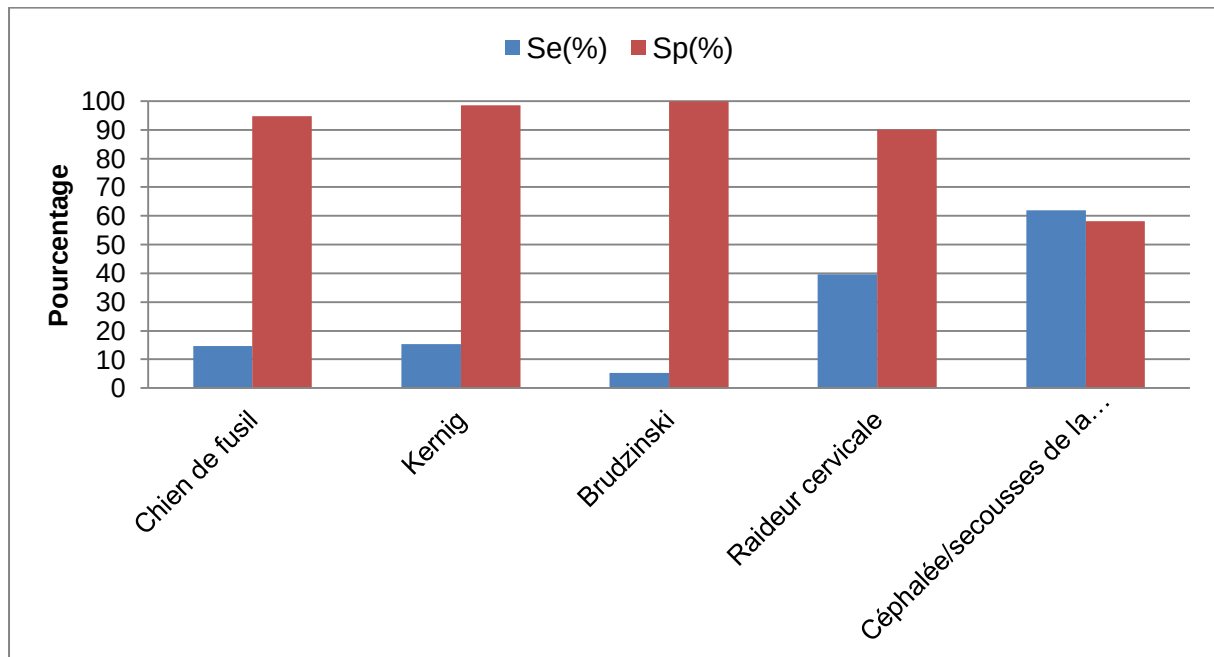
L'hyperesthésie cutanée retrouve une spécificité à 98%, un ratio de vraisemblance à 3,3, cependant le signe n'est présent que 10 patients de la cohorte.

3.3.2. Signes d'irritation méningée

Tableau 24 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Irritation méningée	102 / 138	91 / 195	74	53	$6,46 \times 10^{-7}$	2
Chien de fusil	20 / 136	10 / 195	15	95	0,003	3
Kernig	21 / 136	3 / 193	15	98	$3,2 \times 10^{-6}$	10
Brudzinski	7 / 135	0 / 194	5	100	0,002	
Raideur cervicale	54 / 136	19 / 192	40	90	$2,06 \times 10^{-10}$	4
Céphalée/secousses de la tête	80 / 129	78 / 186	62	58	0,001	1

Figure 14 : Performance diagnostique des signes d'irritation méningée retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.



Tous les signes d'irritation méningée semblent avoir un lien statistique significatif avec la réalisation d'une ponction lombaire.

Des spécificités supérieures à 90% sont retrouvées pour « la position en chien de fusil », « le signe de Brudzinski », « le signe de Kernig » et « la raideur cervicale ».

Une spécificité de 100% est retrouvée pour le signe de Brudzinski, cependant le signe n'est retrouvé que chez 7 patients de la cohorte.

On retrouve un ratio de vraisemblance à 10 pour le signe de Kernig et à 4 pour la raideur cervicale.

Présenter au moins un des cinq signes d'irritation méningée a une sensibilité de 74% et une spécificité de 53%.

3.3.3. Troubles des fonctions supérieures

Tableau 25 : Performance diagnostique des troubles des fonctions supérieures retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Obnubilation	24 / 136	6 / 193	18	97	8,33*10⁻⁶	5,7
Confusion						
Désorientation temporelle	32 / 133	26 / 186	24	86	0,027	1,7
Désorientation dans espace	25 / 133	19 / 187	19	90	0,032	1,9
Propos incohérents	25 / 135	15 / 190	19	92	0,006	2,3
Troubles phasiques	13 / 129	7 / 191	10	96	0,032	2,7
Troubles mémoires court terme	22 / 123	10 / 187	18	95	0,001	3,3

Tous les signes dans la catégorie «troubles des fonctions supérieures », semblent avoir un lien statistique avec la réalisation d'une ponction lombaire.

On retrouve une spécificité de 97% pour le signe « obnubilation », la sensibilité est faible à 18%. Par contre on note un ratio de vraisemblance à 5,7.

Les spécificités restent élevées pour tous les critères mais les ratios de vraisemblance sont inférieurs à 5.

3.3.4. Signes d'irritation pyramidale.

Tableau 26 : Performance diagnostique des signes neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Déficit moteur focal	7 / 138	9 / 194	5	95	1,000	1,1
Déficit sensitif focal	1 / 129	6 / 187	1	97	0,247	0,2
Manœuvre de Barré	8 / 127	6 / 186	6	97	0,266	2,0
Manœuvre de Mingazzini	8 / 121	5 / 183	7	97	0,146	2,4
Syndrome pyramidal	2 / 134	6 / 193	1	97	0,479	0,5
Epilepsie	4 / 137	10 / 194	3	95	0,411	0,6

Aucun des signes « d'irritation pyramidale » ne présente de lien statistique significatif avec la réalisation d'une ponction lombaire.

3.3.5. Anomalies du tronc cérébral

Tableau 27 : Performance diagnostique des signes d'anomalie du tronc cérébral retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

Anomalie du tronc cérébral	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
anomalie oculomotricité	4 / 133	5 / 192	3	97	1,000	1,2
anomalie sensibilité face	0 / 129	1 / 188	0	99	1,000	0,0
anomalie audition	4 / 127	2 / 190	3	99	0,223	3,0
anomalie motricité de la face	4 / 132	1 / 192	3	99	0,163	5,8
déglutition normale	103 / 126	172 / 189	82	9	0,024	0,9
réflexe photo moteur normal	115 / 132	172 / 192	87	10	0,594	1,0
réflexe cornéen normal	92 / 108	124 / 143	85	13	0,854	1,0
réflexe oculo-cardiaque	34 / 46	15 / 26	74	42	0,192	1,3

De façon isolée, on retrouve que la présence d'une déglutition normale a un lien statistiquement significatif avec la réalisation d'une ponction lombaire.

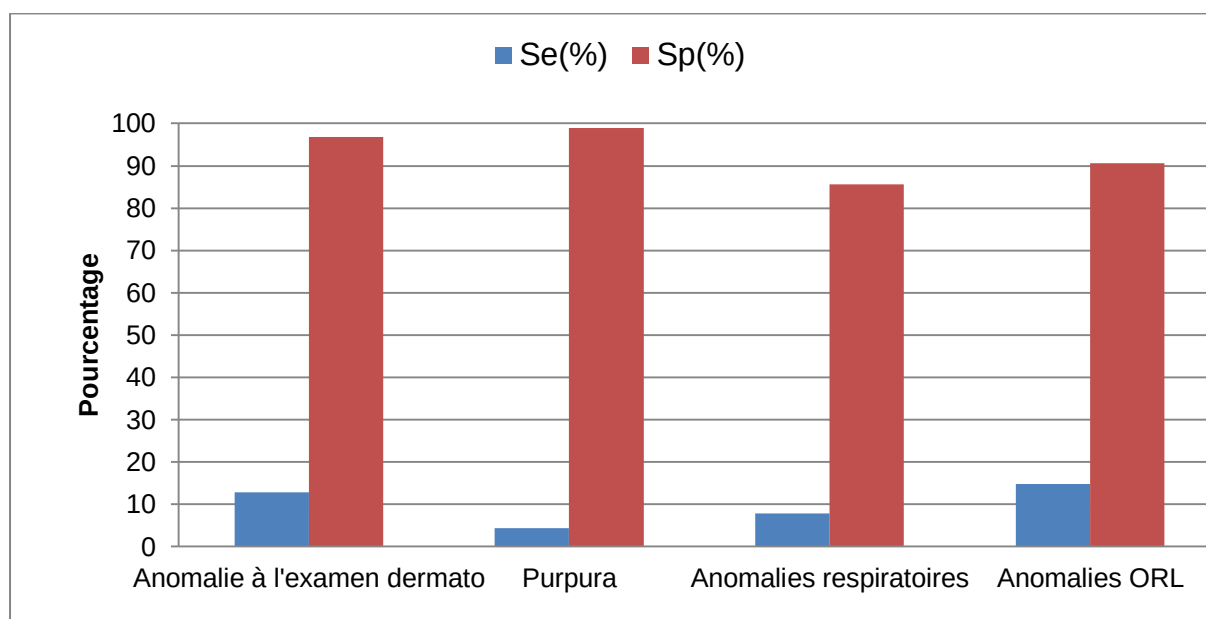
Le ratio de vraisemblance est cependant à 0.9 pour ce critère.

3.3.6. Anomalies des signes extra-neurologiques

Tableau 28: Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.

	PL	Absence PL	Se(%)	Sp(%)	p	RV+
Anomalie à l'examen dermato	18 / 140	6 / 190	13	97	0,001	4,07
Purpura	6 / 137	2 / 188	4	99	0,074	4,12
Anomalies respiratoires	11 / 139	28 / 195	8	86	0,084	0,55
Anomalies ORL	20 / 135	18 / 192	15	91	0,161	1,58

Figure 15 : Performance diagnostique des signes extra-neurologiques retrouvés à l'admission dans la décision de réalisation d'une PL.



Les spécificités des signes dermatologiques sont élevées 97 et 99 %. Les ratios de vraisemblance sont supérieurs à 4.

Seul le critère anomalie à l'examen dermatologique semble statistiquement associé à la réalisation d'une ponction lombaire.

3.4. Analyse multivariée des facteurs cliniques associés à la réalisation d'une ponction lombaire.

Tableau 29 : Analyse multivariée des signes présents chez les patients ayant eu une PL

	OR	IC _{95%}	p-value
Température supérieure à 37.7°C	6,9	[3,5 ; 13,7]	0,000
Confusion (obnubilation, DTS, propos incohérents)	6,1	[2,2 ; 16,9]	0,001
Anomalie(s) à l'examen cutané	3,9	[1,1 ; 13,1]	0,030
Raideur (ou douleur cervicale) ou irritation méningée à l'examen physique	3,4	[1,6 ; 7,1]	0,001
Photophobie	2,8	[1,3 ; 6,2]	0,010
GCS différent de 15	2,1	[0,8 ; 5,4]	NS
Nausées au moment de l'examen physique	1,5	[0,8 ; 2,8]	NS
Pouls supérieur à 89/min	1,2	[0,7 ; 2,4]	NS
Anomalie(s) à l'examen ORL	1,1	[0,5 ; 2,4]	NS
Phonophobie	1,0	[0,4 ; 2,2]	NS
Anomalie(s) à l'examen respiratoire	0,3	[0,1 ; 0,9]	0,032
ATCD cardio-vasculaires dont HTA	0,3	[0,1 ; 0,6]	0,001

Les signes décrits dans les parties précédentes ont été étudiés en analyse multivariée pour retrouver les facteurs les plus déterminants dans la décision de réaliser une ponction lombaire. Toutes les données avec un $p < 0.2$ ont été inclus dans l'analyse multivariée.

Cinq données semblent avoir une relation avec la décision du praticien de réaliser une ponction lombaire :

- Température supérieure à 37.7°C
- La confusion (avec présence d'au moins un des signes obnubilation, désorientation temporelle ou spatiale et propos incohérents)
- Anomalie à l'examen cutané
- Signe d'irritation méningée à l'examen clinique ou à l'interrogatoire (au moins un signe)
- La présence d'une photophobie

Par contre la présence d'anomalie à l'examen respiratoire et la présence d'antécédent cardio-vasculaires dont l'hypertension artérielle semblent être des éléments protecteurs et diminuent le risque d'avoir une ponction lombaire. Les autres signes décrits dans le tableau sont non significatifs.

DISCUSSION

1. Analyse générale

1.1. Analyse générale de la population

En termes de population, la moyenne d'âge de la cohorte est de 47 ans (16-98 ans). Cette moyenne d'âge est comparable à celle retrouvée dans la littérature(8) (21).

Parmi les signes cliniques anamnestiques les plus fréquents, on retrouve les céphalées aiguës, l'hyperthermie et les nausées /vomissements. On remarque que le motif d'entrée « altération de la vigilance/conscience » est très peu retrouvé, aux alentours de 10% des motifs d'inclusion, alors que ce motif est souvent décrit dans la littérature notamment dans la triade fréquemment observée « raideur de nuque/fièvre/altération de la vigilance ». On peut relever, comme explication partielle, que les patients ayant une défaillance neurologique grave, ont probablement été précocement, voire immédiatement, orientés vers une unité de soins intensifs, sans passage par les urgences ; or, ces unités n'étaient pas définies comme lieux d'inclusion.

Concernant les antécédents, il est trouvé un quart de la population qui présente une immunodépression (regroupement des antécédents d'éthylisme, asplénie, VIH, grossesse en cours, diabète, cancer, hémophilie et maladies auto-immunes). Cette proportion semble légèrement supérieure à celle retrouvée dans la littérature à 16% dans la cohorte hollandaise (8) , 11% dans une autre étude américaine (21).

Les antécédents de migraines sont peu rapportés dans les études retrouvées, ils sont de 25,9% dans notre cohorte, 10% dans les travaux de *Proulx* (34) et de 7,8% dans ceux d'une étude rétrospective espagnole(42). Cet antécédent est pourtant intéressant car pouvant présenter une symptomatologie parfois confondante avec les méningites.

Sur le plan thérapeutique, on remarque qu'une grande majorité de la cohorte a pris des antalgiques ou AINS avant l'arrivée aux urgences, pouvant modifier certains signes cliniques (douleur, hyperthermie, ...).

On remarque que seulement 22 patients de la cohorte avaient pris des antibiotiques, on peut donc supposer que la clinique observée est « initiale » et non modifiée par des thérapeutiques anti-infectieuses.

1.2. Comparaison des populations

Concernant les populations et les différents résultats retrouvés, il est difficile de comparer nos résultats avec la littérature existante. On ne retrouve, en effet, que peu d'études réellement prospectives et les populations étudiées ne sont pas toujours identiques. Il est donc **nécessaire de relativiser la comparaison** entre notre travail et les différentes études réalisées.

Certains travaux décrivent une cohorte de patients qui présentent tous une méningite bactérienne déjà diagnostiquée. Les sensibilités et spécificités ne peuvent être calculées. Seule la fréquence d'un signe sur l'effectif est calculée.

- La cohorte hollandaise de *Van de Beek*(8) (23), probablement la plus grosse étude réalisée sur les méningites, est une étude prospective entre 1998 et 2002 où tous les adultes (≥ 16 ans) présentant une méningite bactérienne avérée ont été inclus. Cependant le recrutement des patients est bien prospectif mais la revue des données est rétrospective (médecins appelés et informés du protocole pour remplir un questionnaire standardisé après le diagnostic de méningite réalisé).
- L'étude rétrospective de *Durand* (22) sur 493 patients entre 1962 et 1998 est également basée sur des adultes âgés de plus de 16 ans présentant une méningite bactérienne cependant les patients aux antécédents neurochirurgicaux et ceux présentant du matériel intraventriculaire n'ont pas été exclus.
- L'étude prospective espagnole (24) réalisée sur 29 ans en 2 périodes incluant les patients de plus de 15 ans présentant une méningite bactérienne présente les mêmes problématiques que la cohorte hollandaise (8) avec une inclusion prospective et une analyse des dossiers rétrospective (on note qu'aucun critère d'exclusion n'est signalé pour la population étudiée).
- Deux études observant les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (43) (42) présentent des populations différentes avec une proportion de troubles de la vigilance et de défaillance hémodynamiques ou respiratoires plus importante que dans la population retrouvée dans notre étude. L'étude espagnole (42) observe des patients présentant une méningite bactérienne, la française (43), des méningites strictement à pneumocoque. On observe dans l'effectif de la population des travaux de *Flores-Cordero* (42) des patients avec de lourds antécédents neurochirurgicaux qui peuvent présenter une clinique différente.

Les autres études comparent des patients qui ont tous eu une ponction lombaire (comparaison des patients présentant une méningite à ceux qui n'en ont pas), c'est-à-dire des patients pour qui la suspicion clinique est suffisamment forte pour imposer la réalisation d'une ponction lombaire afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'infection neuroméningée. Les sensibilités et spécificités peuvent être calculées. Il existe néanmoins peu d'études prospectives.

- L'étude japonaise de *Tamune*(25) , observe des patients inclus au Tokyo Metropolitan Medical Center de janvier 2007 à novembre 2012. Tous les patients

ayant eu une ponction lombaire sont inclus (sauf : PL réalisées pour une hémorragie méningée, dans un contexte traumatique, pour une suspicion de Guillain-Barré).

- L'étude rétrospective et mono centrique, réalisée au CHU de Nantes en 2011(39), présente les données de 206 patients adultes ayant eu une ponction lombaire pour suspicion de méningites (sans exclusion des antécédents neurochirurgicaux).
- L'étude mono centrique américaine prospective de *Waghdhare*(44), s'est intéressée aux patients de plus de 12 ans qui se sont présentés aux urgences pour un syndrome d'irritation méningée (fièvre, céphalée, altération de l'état de conscience, vomissements). C'est une cohorte de 190 patients.
- L'étude japonaise d'*Uchiyama* (20) sur peu de patients (54) a observé la clinique des patients inclus pour fièvre et céphalées récentes par un questionnaire standardisé avant la réalisation de la ponction lombaire (exclusion des patients présentant des troubles de la vigilance ou des déficits focaux).
- Les travaux américains de l'équipe Thomas (21) sur 301 patients sont prospectifs entre 1995 et 1999, chez des patients de plus de 16 ans qui présentaient des symptômes susceptibles d'être une méningite et qui ont eu une ponction lombaire (exclus 4 patients présentant une masse contre-indiquant la PL). Il n'y avait pas de protocole précis sur l'examen clinique, celui-ci était fonction du clinicien. Des analyses selon l'intensité de l'inflammation du liquide céphalo rachidien sont également réalisées.

En conclusion, notre étude est la seule dans la littérature à comparer 2 groupes de patients pour lesquels il est cohérent de rechercher des signes de méningite : un groupe de patients pour lesquels la suspicion clinique est suffisamment forte pour réaliser une PL, l'autre groupe de patients pour lesquels la probabilité d'infection neuroméningée est suffisamment faible pour ne pas réaliser de PL.

2. Analyses de la pertinence des signes cliniques de méningites

On retrouve une sensibilité de 76% du clinicien à détecter une infection neuroméningée évaluée par son hypothèse diagnostique principale, c'est-à-dire à l'issue de son évaluation clinique globale (prenant en compte antécédents, anamnèse, signes fonctionnels et physiques et paramètres vitaux) associée aux résultats des examens biologiques hors PL (hémogramme, paramètres inflammatoires).

Par ailleurs, 10 patients de cette cohorte présentent au final une véritable infection neuroméningée, alors que l'hypothèse diagnostique finale du clinicien aux urgences n'était pas une infection neuroméningée.

Aussi, l'évaluation globale du clinicien avant PL n'est pas suffisamment performante pour exclure le diagnostic de méningite parmi une population de patients présentant un motif d'admission faisant évoquer ce diagnostic à priori (c'est-à-dire à l'admission avant toute évaluation médicale) ; or, il paraît fondamental de ne pas « rater » ce diagnostic, finalement assez rare mais au pronostic sévère.

Il est donc important de s'intéresser à la valeur diagnostique des signes recherchés. Sont-ils performants pour nous aider à élaborer notre hypothèse diagnostique aux urgences, avant réalisation d'une PL, ceci afin de ne pas passer à côté d'un diagnostic d'infection neuroméningée, rare mais grave, mais également afin de ne pas réaliser en excès de PL, examen non dénué de conséquences.

2.1. Analyse de la performance diagnostique des signes cliniques étudiés isolément

2.1.1. Les signes présents au domicile

Peu d'études s'attachent aux signes présents au domicile, bien souvent seul l'examen aux urgences est pris en compte. Cela peut s'expliquer par le manque d'objectivité des signes au domicile : par exemple, le critère température au domicile peut être variable (modes de prise ? sensation fiévreuse ou hyperthermie réelle ? depuis quand est-elle présente ?...) ; l'évaluation de l'état de vigilance demande une échelle d'évaluation permettant une certaine reproductibilité non réalisable le plus souvent par un non professionnel.

Tableau 30 : sensibilité des signes présents au domicile retrouvés dans les différentes études

	Fièvre	céphalée	nausées/ vomissements	troubles vigilance	comitialité
	%	%	%	%	%
Notre étude 2015/16	93	86	67	20	2
Etude Machet 2001 (39)	49	70	32	4	9
Etude Thomas 2002 (21)	68	98	70	-	-

Seules les céphalées restent un signe relativement sensible au domicile. L'hyperthermie, ainsi que les troubles de la vigilance, ont, non seulement des limites importantes déjà décrites, mais leurs présences ou absences semblent disparates d'une étude à l'autre ; il convient de rappeler que la population générale étudiée dans nos travaux est différente de celles des autres travaux (groupes de patients pour lesquels il semble cohérent de rechercher des signes cliniques de méningite (avec ou sans réalisation d'une PL) dans notre étude versus groupe de patients chez qui une PL a été réalisée pour la majorité des autres études).

2.1.2. Les signes fonctionnels et généraux

De notre étude ressort que les céphalées, la raideur ou douleur cervicale, la photophobie ainsi que les nausées isolées semblent présenter un lien statistiquement significatif avec la présence d'une infection neuroméningée.

Tableau 31 : sensibilité des signes fonctionnels et généraux dans les différentes études

	fièvre	céphalée	raideur	photophobie	nausées/ vo- missements
	Se%	Se%	Se%	Se%	Se%
Notre étude 2015/16	81	88	61	65	20**
Attia 1999 (16)	85	50	-	-	30
Uchihara 2005(20)	71	27	-	-	32
Proulx*2005(34)	93	80	27	-	63
Flores-Cordero*2003 (42)	95,2	86	-	-	58**
Machet 2011(39)	82,2	93	60	72	90
Thomas 2002 (21)	70	92	48	53	-

* pourcentage de fréquence du signe (sensibilité non calculée car cohorte de méningites)

**seulement les vomissements

Les sensibilités élevées de la fièvre et des céphalées sont retrouvées dans la plupart des études. Seule la revue de littérature américaine retrouve (16) une sensibilité « poolée » pour les céphalées à seulement 50%.

Les nausées/vomissements sont variables et diffèrent parfois dans leur description (nausées ou vomissements décrits isolément ou en association).

La raideur ou gêne cervicale « comme signe fonctionnel » est rarement décrite dans la littérature, on retrouve les mêmes résultats que la précédente étude nantaise(39).

Dans notre étude ressort l'hyperesthésie cutanée avec une spécificité très élevée 97% (cependant, elle n'est présente que chez très peu de patients, 10/339).

Les rapports de vraisemblance restent faibles pour tous ces signes pris isolément.

2.1.3. Signes d'irritation méningée

Ce sont les signes classiques que l'on retrouve dans les livres de sémiologie pour décrire une méningite.

Tableau 32 : sensibilité et spécificité des signes d'irritation méningée dans les différentes études.

	Kernig		Brudzinski		Raideur cervicale		Céphalées/secousse de la tête	
	Se %	Sp %	Se %	Sp %	Se %	Sp	Se %	Sp
Notre étude 2015/16	26	95	14	100	53	82	78	54
Machet 2011(39)	8	82	18	89	60	77	-	-
Attia 1999 (16)	-	-	-	-	32	-	-	-
Thomas 2002(21)	5	95	5	95	30	-	-	-
Waghdhare 2010(44)	14	92	11	93	39	70	6	99
Tamune 2013(25)	25	75	-	-	53	74	64	43
Uchihara 2005 (20)	9	100	-	-	15	100	97	60

On retrouve des sensibilités élevées pour les signes de Kernig et Brudzinski dans notre étude comme dans la littérature. On retrouve également des rapports de vraisemblance élevés pour ces signes dans notre étude. Cependant, dans toutes les études décrites, les signes sont présents chez très peu de patients, nous incitant à relativiser la portée de ces résultats.

2.1.4. Altération de la vigilance

L'altération de la vigilance est un des signes souvent retrouvés dans la littérature, cependant, les définitions varient souvent d'un auteur à l'autre (altération du score de Glasgow, obnubilation, confusion, ...).

Dans notre étude, peu de patients présentent un trouble de la vigilance, notamment un score de Glasgow inférieur à 14.

Comme déjà évoqué, l'absence de ces signes dans notre étude peut être en partie expliquée par une orientation précoce des patients les plus graves vers une unité de soins intensifs (notamment depuis le pré-hospitalier).

2.1.5. Signes neurologiques focaux, épilepsie, anomalie du tronc cérébral

Dans notre étude, on ne retrouve aucun lien statistiquement significatif entre la présence d'un de ces signes et une infection neuroméningée.

La sensibilité des signes focaux retrouvés semble en accord avec la littérature, seule la cohorte hollandaise (8) retrouve une sensibilité plus élevée des signes focaux.

On note surtout que ces signes sont très peu présents dans notre étude.

Les anomalies du TC ont été peu étudiées dans la littérature. On retrouve des anomalies chez peu de patients et des ratios de vraisemblance très faibles dans notre étude.

2.1.6. Anomalies extra-neurologiques

Nos données concordent avec les données de la littérature. Dans notre étude, seules les anomalies dermatologiques semblent avoir une association significative avec la présence d'une infection neuroméningée, avec une spécificité élevée et un ratio de vraisemblance positif élevé également.

2.1.7. Conclusion

En conclusion, peu de signes pris de façon isolée dans notre étude, semblent avoir une association statistique avec la présence d'une infection neuroméningée :

- fièvre et céphalée au domicile
- fièvre, céphalée, gêne cervicale, photophobie et nausées à l'examen clinique
- signes d'irritation méningée
- obnubilation
- anomalies dermatologiques

De plus, tous ces signes ont des rapports de vraisemblance faibles qui nous poussent à penser qu'ils ont peu de valeur discriminante. Les ratios élevés qu'on a pu retrouver (Kernig, Brudzinski et présence d'un purpura) le sont pour des signes très rarement retrouvés.

Ces données sont en accord avec la littérature, aucune étude n'a trouvé de signes clairement discriminants.

2.2. Analyse de la performance diagnostique des signes « groupés »

2.2.1 Triade raideur de nuque/ altération de la vigilance / fièvre

La combinaison des trois signes « raideur de nuque, fièvre, altération de la vigilance » a une excellente spécificité (97%) quant au diagnostic d'infection neuroméningée. Il est vraisemblable que présenter ces trois signes simultanément rend le diagnostic d'infection neuroméningée hautement probable. Ces données sont néanmoins à relativiser car le ratio de vraisemblance est peu élevé.

On retrouve une sensibilité de 11% de présenter les 3 signes de la triade dans notre étude. Cette sensibilité semble un peu plus faible que celle retrouvée dans la littérature (16). Par contre, nous la rejoignons pour la sensibilité de présenter un seul signe (élevée dans notre étude à 93%). Ne présenter aucun signe de la triade semble rendre le diagnostic de méningite peu probable. Dans notre étude, cette donnée est néanmoins à relativiser car le ratio de vraisemblance retrouvé est faible.

2.2.2 Triade raideur de nuque/ fièvre/céphalée

Concernant la deuxième triade analysée « raideur de nuque, fièvre, céphalée » qui reprend celle de l'étude C. Machet(39), on retrouve une bonne spécificité (91%) et ratio de vraisemblance intéressant (5) lorsque les 3 signes sont présents. On remarque que la sensibilité de présenter les 3 signes est plus élevée dans cette triade que dans la précédente (48%).

Cependant les mêmes remarques s'appliquent à cette combinaison de signes que la triade étudiée précédemment.

Ces résultats nous confortent dans l'idée de construire un score clinique prédictif d'infection neuroméningée (objectif principal de l'étude Medwatch).

2.3. Analyse multivariée

De l'analyse multivariée réalisée à partir des signes cliniques semblant les plus pertinents dans notre étude, ressort 4 signes significativement associés à la présence

d'une infection neuroméningée : hyperthermie, confusion (associant obnubilation, désorientation temporo-spatiale, propos incohérents, céphalée et photophobie. On retrouve donc certains signes présents dans les triades étudiées à priori ; si la photophobie semble intéressante, la raideur cervicale ne ressort pas. Il convient de préciser que ces résultats ne sont qu'une analyse intermédiaire ne pouvant nous autoriser quelque conclusion que ce soit, sinon qu'associer des signes plus largement que les triades déjà utilisées, dans un score clinique pourrait être d'une aide clinique non négligeable, en améliorant la probabilité pré-test (pré-ponction lombaire donc) et donc d'optimiser nos décisions de réalisation d'une ponction lombaire.

2.4. Conclusion

Pour toutes ces raisons, ces résultats nous confortent quant à la pertinence de l'étude « Medwatch ». Chaque signe clinique pris isolément n'a pas une performance suffisante, comme retrouvé dans la littérature. Par ailleurs, l'association des signes les plus pertinents semble améliorer la performance diagnostique, renforçant notre conviction qu'il est possible de construire un score prédictif d'infection neuroméningée aux urgences.

3. Facteurs déterminants dans la décision de réalisation d'une ponction lombaire

Il existe peu de documentations sur les facteurs conduisant à la réalisation d'une ponction lombaire. Il n'existe pas de consensus quant à la démarche clinique amenant à réaliser une PL. La ponction lombaire est réalisée après un interrogatoire et un examen physique complet. Le clinicien se fait une opinion subjective qui sera à l'origine ou non de la réalisation d'une ponction lombaire.

La conférence de consensus de la SPILF (10) décrit la ponction lombaire comme l'élément primordial au diagnostic qui doit être réalisé le plus précocement possible.

Elle ne décrit pas d'élément clinique pour poser l'indication de la réalisation mais énonce : « *en l'absence d'un autre diagnostic, une ponction lombaire doit être discutée en particulier s'il existe un syndrome inflammatoire évocateur d'une infection bactérienne (CRP et/ou procalcitonine élevée)* ».

Le collège des enseignants en neurologie décrit les conditions(14) :

- Contre-indiquant la ponction lombaire
- Devant débuter une antibiothérapie précoce avant la ponction lombaire
- Devant réaliser une TDM cérébrale avant la réalisation de la ponction lombaire.

Mais il n'énonce pas non plus de critères précis devant conduire à la réalisation d'une ponction lombaire.

Il est donc intéressant d'observer les éléments cliniques qui conduisent le praticien à réaliser une ponction lombaire aux Urgences, ce d'autant qu'aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à ce cheminement clinique.

Dans **l'analyse univariée**, 4 signes cliniques présents au domicile semblent présenter un lien statistique avec la réalisation d'une PL ($p < 0,05$) : hyperthermie, céphalée, confusion et troubles de la vigilance. Seuls les troubles de la vigilance semblent avoir une bonne spécificité, c'est-à-dire que la présence de troubles de vigilance au domicile conduit le praticien à réaliser une PL dans 88% des cas. Pour autant, tout d'abord, les rapports de vraisemblance de chacun de ces signes sont faibles ; ensuite, comme déjà expliqué, les signes cliniques présents au domicile sont difficiles à analyser car subjectifs et peu reproductibles (mesure de la température ? sensations fébriles ? méthode d'évaluation de l'état de conscience ?). On peut tout de même supposer que ces signes orientent le praticien en l'incitant à rechercher des signes cliniques (signes fonctionnels et signes physiques) évoquant une infection neuroméningée.

Parmi les signes cliniques présents à l'admission, les signes fonctionnels ayant un lien statistiquement significatif avec le fait de réaliser une PL sont « raideur ou dou-

leur cervicale », « photophobie » ou « phonophobie ». Pour autant, aucun de ces signes ne présentent de rapport de vraisemblance intéressant.

L'hyperesthésie cutanée ne peut être analysée devant la faible proportion de patients présentant ce signe.

Concernant les signes physiques présents à l'examen clinique à l'admission, on ressort l'hyperthermie, les signes d'irritation méningée et les troubles de fonctions supérieures.

Concernant les signes d'irritation méningée, tous les signes relevés semblent statistiquement liés à la décision de réaliser une PL. Les « historiques » signes de Kernig et Brudzinski ont des spécificités élevées (88 et 100%) avec des ratios de vraisemblance positifs élevés. Il semble néanmoins nécessaire de relativiser ces chiffres car ils sont présents chez très peu de patients de la cohorte. La « raideur cervicale » est peu sensible mais très spécifique (90%) avec un ratio de vraisemblance intéressant.

Les troubles des fonctions supérieures sont également tous associés à la décision de réaliser une PL, avec une excellente spécificité pour chacun d'entre eux. Pour autant, seul l'item « obnubilation » présente un ratio de vraisemblance intéressant. Il convient de relever que la différence entre « confusion » (définie comme un *ensemble des états psychotiques caractérisés par une obnubilation de la conscience, une désorientation temporo-spatiale et, dans plus de la moitié des cas, une activité analogue au rêve, l'onirisme, Dictionnaire Médical Académique*) et « obnubilation » (*trouble déficitaire de la vigilance dominé par un engourdissement psychique, une orientation temporo-spatiale défectueuse et une perception de la réalité à travers un nuage et un écran. Ce terme est en fait assez imprécis, reste employé plutôt dans des états sub-confusionnels crépusculaires, en particulier comitiaux et dans la phase suivant la crise, Dictionnaire Médical Académique*) est difficile à établir au lit du patient.

La présence d'anomalie dermatologique semble avoir une place importante dans la prise de décision avec une spécificité à 97% et un ratio de vraisemblance à 4.

Ainsi, pris isolément, les signes cliniques conduisant à la réalisation d'une PL semblent « rassurants ». En effet, tout d'abord, ils correspondent aux critères classiquement retenus pour évoquer le diagnostic d'infection neuroméningée (13) (45) et donc conformes à « l'état de l'art » actuel. D'autre part, un état neurologique « grave », à savoir des troubles des fonctions supérieures ou l'évocation d'une méningococcémie ou pneumococcémie (traduit par les anomalies dermatologiques), conduit le praticien à évoquer, entre autres diagnostics, celui d'infection neuroméningée et à réaliser une PL.

L'analyse **multivariée** réalisée est intéressante car on se rend compte que les facteurs cliniques incitant à la réalisation d'une ponction lombaire ne sont pas exactement les mêmes que ceux prédictifs d'une infection neuroméningée. On retrouve l'hyperthermie, la raideur cervicale, la confusion qui sont des signes typiques de méningite dans l'esprit des praticiens, sans validation prospective évidente.

Les anomalies à l'examen respiratoire semblent être un facteur protecteur dans la décision de réalisation d'une ponction lombaire. Ceci semble logique, un diagnostic différentiel, par exemple une pneumopathie, peut pousser le clinicien à ne pas réaliser de ponction lombaire.

4. Intérêts et limites de notre étude

4.1. Intérêts

Peu d'études sur la pertinence des signes cliniques de méningites ont été réalisées en France. Cette étude réalisée en Loire Atlantique propose donc une épidémiologie probablement plus proche de celle auxquelles nous sommes confrontés dans notre pratique courante comparée à celles retrouvées dans les études réalisées en Nord Afrique, au Japon ou aux Etats-Unis.

De plus, il s'agit d'une étude multicentrique (CHU de Nantes et CH de Saint-Nazaire et de Châteaubriant) permettant de limiter un biais de recrutement.

L'inclusion des patients est réalisée de façon prospective, permettant de limiter les manques d'informations, les erreurs de données.

La cohorte est de 339 patients, inclus sur plus d'une année (15 mois).

Dans le traitement des données, la plupart des études réalisées antérieurement observent une cohorte de patients qui présente une méningite (la plupart du temps bactérienne). La présence ou l'absence des différents signes est calculée chez des patients chez qui le diagnostic de méningite bactérienne est déjà posé.

D'autres études comparent deux groupes, ceux avec une infection méningée et ceux qui n'en ont pas. Ils comparent des patients qui ont tous déjà eu une ponction lombaire avec une différenciation ultérieure entre les infections neuro méningées et le groupe sans infection neuro méningée. Cette approche implique des groupes différents de notre étude. En effet, les patients inclus dans ces études ont, de fait, une probabilité pré-test bien supérieure, puisque tous auront une PL. Nous avons donc trouvé intéressant de créer notre propre groupe de témoins chez qui il est utile d'évoquer le diagnostic de méningite (sur de simples critères d'admission IOA) et donc de rechercher des signes cliniques évocateurs de méningite, mais chez qui il n'a finalement pas été réalisé de ponction lombaire.

Dans notre étude, les patients sont séparés en 2 groupes, un chez qui la ponction lombaire est réalisée et un groupe témoin de patients pour qui le diagnostic de méningite a été évoqué mais pour qui la ponction lombaire n'a pas été réalisée, un diagnostic alternatif plus probable ayant finalement été retenu. Cette comparaison semble intéressante car observant deux populations cliniquement plus différentes que dans les 2 approches précédentes. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de comparaison de patients ayant eu une ponction lombaire avec un groupe témoin.

Le choix du critère de jugement principal, diagnostic en fin d'hospitalisation a permis de retrouver deux patients qui n'ont pas été inclus dans le groupe ponction lombaire et qui avaient cependant une infection neuroméningée.

Le choix de ne pas distinguer les méningites bactériennes des méningites virales est important car cliniquement il n'y a pas, à notre connaissance, moyen de les différen-

cier. Au vu de la très faible incidence et de la sévérité clinique des méningites bactériennes, l'importance est de détecter au mieux les méningites en général.

Afin d'homogénéiser les pratiques inter et intra individuelles, des CRF standardisés avec des notes explicatives sur certains points cliniques ont été conçues pour la récupération des données cliniques. Des vidéos informatives sur la réalisation de certains signes étaient également à disposition sur les ordinateurs des différents praticiens. Les CRF étaient de plus très détaillés sur le plan clinique par exemple pour les signes focaux neurologiques étaient bien décrit : déficit moteur, déficit sensitif, aphasie, déficit moteur de la face ... afin de ne pas passer à côté de certains signes cliniques.

Cette étude est de plus la première à s'intéresser aux signes qui poussent le praticien à réaliser une ponction lombaire.

4.2. Limites

Les limites principales de l'étude sont, d'une part, l'absence d'exhaustivité, illusoire, vu le grand nombre de patients se présentant aux urgences quotidiennement, vu le grand nombre de praticiens intervenants (seniors, internes, externes), pas toujours suffisamment informés du déroulement de l'étude, et, enfin, vu le grand nombre d'études en cours.

D'autre part, on note de grandes difficultés d'inclusion, la courbe des patients inclus était en deçà de nos espérances. En effet, l'étude Medwatch était initialement prévue sur un an, de décembre 2014 à décembre 2015, finalement prolongée d'une année supplémentaire. Les résultats de cette étude ne sont qu'une analyse intermédiaire sur un an, concernant 339 inclusions sur 600 prévues dans le protocole initial.

Des mesures ont été prises avant de commencer, puis des réajustements réalisés, afin de faciliter les inclusions :

- une information régulière donnée aux médecins des urgences et IDE
- une information spécifique donnée aux internes et externes à leurs arrivées aux urgences
- une news letter mensuelle adressée par courrier électronique
- des kits ponctions lombaires avec tout le matériel nécessaire, le CRF et les bons pré-remplis d'analyse pour tenter de faire gagner du temps aux praticiens
- de nombreuses annotations sur les CRF standardisés et les vidéos d'explication afin de limiter les questionnements concernant le remplissage du document
- le passage régulier dans les services d'urgences pour redonner de l'information sur l'étude.

Néanmoins l'inclusion n'a pas toujours été facile et l'exhaustivité des données n'est probablement pas au niveau de nos espérances. Tout ceci pose le questionnement

de la difficulté d'inclusion dans un protocole de recherche clinique dans le service des urgences(46) : surcharge de travail, l'indisponibilité et le turn-over importants des praticiens et des étudiants qui, eux-mêmes, sont confrontés à une hétérogénéité, une multitude de patients couplés à un impératif temporel (diagnostic, traitement et orientation rapide du patient peu compatibles avec un temps d'inclusion).

Une difficulté supplémentaire dans l'inclusion est l'apparente « lourdeur » du CRF. Celui-ci, d'apparence fastidieuse a pu freiner l'adhésion des professionnels en charge. Néanmoins, il est nécessaire de spécifier que, dans cette étude observationnelle, l'inclusion ne modifie en rien la prise en charge et ne consistait qu'à répertorier dans un CRF standardisé, des soins de pratique courante.

Par ailleurs, l'inclusion des témoins a également été rendue difficile de par les critères d'inclusion « IOA » du groupe témoin, pas aussi fréquents qu'espérés, ainsi que, et surtout, pour des raisons de choix de personnels incluant : en effet, afin de limiter la charge de travail incombant aux praticiens en charge des patients, il avait été décidé que les patients « groupe témoin » seraient inclus par l'équipe médicale de l'étude « Medwatch », or, ceux-ci n'étaient pas sur place, en permanence, rendant le rythme d'inclusion plus difficile que souhaité.

Pour autant, les courbes d'inclusion semblent suivre un profil exponentiel depuis l'arrivée des centres de Châteaubriant et St-Nazaire, en plus du CHU de Nantes. De plus, les praticiens sont de plus en plus familiarisés avec cette étude.

Enfin, notre étude n'est qu'une analyse intermédiaire d'une étude plus ambitieuse visant à établir un score clinique prédictif d'infection neuroméningée aux urgences. Aussi, aucune conclusion ne peut être extraite de notre étude, sinon des signaux encourageants (corrélation avec les données de la littérature, originalité de l'étude en cours, courbes d'inclusion croissantes ...) nous incitant à poursuivre.

CONCLUSION

Les méningites sont des pathologies infectieuses rares mais graves. La clinique enseignée lors de nos études date, pour partie, du début du siècle dernier, période où l'épidémiologie des infections neuroméningées était très différente, et n'a jamais été évaluée de façon prospective. Aussi, l'objectif de ce travail était de s'intéresser à la pertinence diagnostique de ces signes cliniques pour le diagnostic de méningite aux Urgences.

De l'examen clinique découle l'indication ou non de la réalisation d'une ponction lombaire, examen central qui permettra le diagnostic de certitude. Cet examen n'est pas dénué de conséquences : aussi, son indication doit être pertinente. S'il est impératif de ne pas rater un diagnostic d'infection neuroméningée, il est également important de ne pas réaliser de ponction lombaire à mauvais escient.

Le travail réalisé, prospectif, multicentrique, analyse intermédiaire d'une étude plus ambitieuse toujours en cours (« Medwatch »), est original par son design puisque, à la différence des différents travaux existants, comparant deux groupes de patients : l'un pour qui une ponction lombaire est réalisée afin d'affirmer ou d'éliminer le diagnostic de méningite ; l'autre, pour qui le motif d'admission poussera le clinicien à rechercher des signes cliniques de méningite, mais pour qui, à l'issue de cet examen, une ponction lombaire ne sera pas réalisée.

On retrouve, à l'instar des données existantes dans la littérature, une faible pertinence clinique des signes étudiés pris isolément. Les signes historiques, type « Kernig » ou « Brudzinski » restent très spécifiques mais sont exceptionnellement présents.

Par contre, il semble que combiner des signes cliniques choisis à priori (« raideur de nuque, fièvre, céphalée » et « raideur de nuque, fièvre, altération de la vigilance ») améliore grandement la performance diagnostique.

Ces résultats nous confortent dans l'idée de construire un score clinique prédictif d'infection neuroméningée aux urgences, objectif principal de l'étude « Medwatch » en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. EPIBAC R. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes. 2014. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>
2. Varon E. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France. *Rev Med Interne*. 2009;39:432-44.
3. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Rapport d'activité 2014. France: CNRP; 2014. Disponible sur: <http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2014.pdf>
4. Ministère de la santé, des affaires sociales, de la santé. Calendrier vaccinal 2015. 2015. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
5. Brouwer MC, Tunkel AR, Beek D van de. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467-92.
6. CNR listeria. CNR Listeria Rapport 2015. 2015. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/cnr_listeria_rapport_2015_site_web.pdf
7. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*. 16 nov 2012;380(9854):1703-11.
8. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849–1859.
9. Des Portes V. Quel suivi à long terme pour quels patients ? Séquelles des méningites bactériennes chez l'enfant et chez l'adulte : incidence, types, modes d'évaluation. *Médecine Mal Infect*. juill 2009;39(7–8):572-80.
10. SPILF. 17e conference de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). 2008. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/Meningites_consensus-long.pdf
11. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *clinical microbiology and infection*. 2016.
12. 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*. févr 2006;5(2):123-9.
13. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. Paris: Alinéa Plus; 2015,59-74.
14. Collège des enseignants de neurologie. *Neurologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016,345-62.

15. Saberi A, Syed SA. Meningeal signs: Kernig's sign and Brudzinski's sign. *Hosp Physician*. 1999;35:23–26.
16. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis? *Jama*. 1999;282(2):175–181.
17. Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR, Mazza JJ, Yale SH. Josef Brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: Signs for Diagnosing Meningitis. *Clin Med Res*. mars 2010;8(1):13-7.
18. Mehndiratta M, Nayak R, Garg H, Kumar M, Pandey S. Appraisal of Kernig's and Brudzinski's sign in meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(4):287-8.
19. Wartenberg R. The signs of Brudzinski and of Kernig. *J Pediatr*. 1 oct 1950;37(4):679-84.
20. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt Accentuation of Headache: The Most Sensitive Sign of CSF Pleocytosis. *Headache J Head Face Pain*. 1 mars 1991;31(3):167-71.
21. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis. *Clin Infect Dis*. 7 janv 2002;35(1):46-52.
22. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VSJ, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults – A Review of 493 Episodes. *N Engl J Med*. 7 janv 1993;328(1):21-8.
23. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354(1):44–53.
24. Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect*. févr 2013;66(2):147-54.
25. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, Tagashira Y, Kuki T, Nakamura M. Absence of jolt accentuation of headache cannot accurately rule out meningitis in adults. *Am J Emerg Med*. nov 2013;31(11):1601-4.
26. Jolene H. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults. *American Journal of Emergency Medicine*. 2014;32(1):24-8.
27. Lucht F. Sensibilité et spécificité des signes cliniques chez l'adulte. *Médecine Mal Infect*. juill 2009;39(7–8):445-51.
28. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis*. mars 2007;7(3):191-200.
29. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*. 16 nov 2012;380(9854):1684-92.
30. 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*. 13 déc 2001;345(24):1727-33.
31. Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *CMAJ Can Med Assoc J*. 15 mars 1993;148(6):961-5.

32. Dakka M, Warra D, Albadareen M. Headache rate and cost of care following lumbar puncture at a single tertiary care hospital. *NEUROLOGY*. 2011;(77):71-4.
33. Code de la sécurité sociale. Tarifs de la nomenclature des actes et services des médecins. Disponible sur: http://cns.lu/files/listepos/Tarifs_med_102012.pdf
34. 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*. 1 avr 2005;98(4):291-8.
35. Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. déc 2008;57(6):449-54.
36. Vidal 2016: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.
37. Ansart S. Antibiothérapie d'une méningite présumée bactérienne adulte (rationnel, modalités, durée, suivi). *Médecine Mal Infect*. juill 2009;39(7-8):629-46.
38. Gaillot O. Rapport d'activités du CNR *Haemophilus influenzae*. 2014. Disponible sur: http://biologiepathologie.chru-lille.fr/organisation-fbp/Rapport_CNR_Hi_2013_web.pdf
39. Machet C. Performance diagnostique des signes cliniques chez les patients suspects de méningite. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales; 2011.
40. Collège de médecine d'urgence des Pays de Loire. Echelle de triage. 2001. Disponible sur: http://www.cmupl.org/OLD-SITE/doc/IAO_EchTri_OG&BM_0109.pdf
41. Roy P-M, Société francophone de médecine d'urgence. Guide pratique de recherche clinique. Milon-la-Chapelle: S-éditions; 2008.
42. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-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*. 1 nov 2003;29(11):1967-73.
43. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, Scanvic A, Trouillet JL, Bedos JP, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):713-717.
44. Waghmare S, Kalantri A. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: A hospital-based diagnostic accuracy study. *clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112:752-7.
45. Hausfater P. Méningites et syndromes méningés. Lavoisier Médecine. Lavoisier; 2016,1-4.
46. Helfen S. Les essais cliniques dans le cadre des urgences. 2012. Disponible sur: http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/essais-urgences_20120405_SHN.pdf

ANNEXES



CRF - MED WATCH

**Performances diagnostiques des signes cliniques chez
les patients suspects de méningites aux Urgences.
Etude prospective bicentrique.**

Etiquette patient

Contacts :

Mme Diane Maugars (Technicienne d'Etudes Cliniques) : diane.maugars@chu-nantes.fr / DECT : 82 473
Dr Cédric Bretonnière : cedric.bretonniere@chu-nantes.fr / DECT : 87 363
Dr Julien Lorber : julien.lorber@chu-nantes.fr / DECT : 87 376
Dr Camille Machet : camille.machet@chu-nantes.fr / DECT : 82 040

Performances diagnostiques des signes cliniques chez les patients suspects de méningites aux Urgences. Etude prospective bicentrique.

Identification patient

Date d'admission (jj/mm/aaaa):

Heure d'admission (XX:XX format 24h) :

Initiale Nom:

Initiale Prénom:

Date de naissance (Mois/Année):

Inclusion

L'inclusion n'est possible qu'en cas de réponse positive à chacun des 3 items.

Date d'inclusion (jj/mm/aaaa):

Heure d'inclusion (XX:XX format 24h):

1. Admission au SAU depuis moins de 6 heures:

☐ OUI

☐ NON

2. Réalisation d'une ponction lombaire en vue de l'examen du LCR:

☐ OUI

☐ NON

OU au moins un des 8 motifs d'admission suivants (IOA):

☐ OUI

☐ NON

-Troubles de la conscience (Glasgow < 8)

☐

-Convulsion (Constatée à l'accueil)

☐

-Altération de la vigilance

☐

-Céphalées aiguës (Récente et/ou inhabituelle)

☐

-Nausées, vomissements répétés ou fécaloïdes

☐

-Fièvre + symptômes (Troubles digestifs, céphalées etc...)

☐

-Crises convulsives répétées ou première crise

☐

-Fièvre isolée (Aucun autre symptôme)

☐

-Autre:

3. Feuille d'information remise:

☐ OUI

☐ NON

Critère de non inclusion

Neurochirurgie récente (dans le mois précédent):

☐ OUI

☐ NON

EN CAS DE DONNEE MANQUANTE, NE RIEN INSCRIRE

Antécédents

Immunodépression:

Ethylisme:	☐ OUI	☐ NON
Asplénie (splénectomie, drépanocytose, myélome...):	☐ OUI	☐ NON
Infection VIH (quelque soit le stade):	☐ OUI	☐ NON
Grossesse en cours:	☐ OUI	☐ NON
Diabète:	☐ OUI	☐ NON
Cancer / hémopathie	☐ OUI	☐ NON
Maladie auto-immune	☐ OUI	☐ NON

Antécédent de traumatisme crânien: ☐ OUI ☐ NON

Notion de brèche méningée: ☐ OUI ☐ NON

Antécédent de méningite: ☐ OUI ☐ NON

Antécédent de chirurgie endo-nasale: ☐ OUI ☐ NON

ATCD cardiovasculaires:

HTA:	☐ OUI	☐ NON
Maladie cardiovasculaire:	☐ OUI	☐ NON
Tabagisme actif:	☐ OUI	☐ NON

ATCD migraine: ☐ OUI ☐ NON

Traitement

Traitement immunodépresseur au long cours: ☐ OUI ☐ NON

Traitements au cours des 24 heures précédant l'admission:

Antalgiques/AINS:	☐ OUI	☐ NON
Antibiotiques:	☐ OUI	☐ NON

¹ Consommation quotidienne supérieure ou égale à 20g d'éthanol.

² Au sens large : notion d'une cardiopathie connue quelle qu'elle soit, et/ou d'une artériopathie qu'elle soit coronarienne mais aussi localisée aux membres inférieurs, aux vaisseaux du cou, aux artères rénales...

³ Dont corticoïdes si plus de 0,5 mg/kg d'équivalent-prednisone depuis plus de 2 semaines.

Signes cliniques présents "au domicile"⁴ et qui ont amené le patient à consulter

"Fièvre":

Sensation fiévreuse:

☐ OUI

☐ NON

Frissons:

☐ OUI

☐ NON

Température mesurée à ... (°C)

Céphalées:

☐ OUI

☐ NON

Nausées:

☐ OUI

☐ NON

Vomissements:

☐ OUI

☐ NON

Si oui préciser: Lien avec la prise d'aliments:

☐ OUI

☐ NON

Vomissements "en jet":

☐ OUI

☐ NON

Confusion:

☐ OUI

☐ NON

Troubles de vigilance/conscience:

☐ OUI

☐ NON

Comitialité:

☐ OUI

☐ NON

Signes respiratoires:

☐ OUI

☐ NON

Signes ORL:

☐ OUI

☐ NON

Myalgies:

☐ OUI

☐ NON

Premier signe apparu =

Date d'apparition: (jj/mm/aaaa)

⁴ Il faut entendre « en préhospitalier » : cela peut être le domicile mais également le lieu de travail, chez des amis, la voie publique etc...

Clinique⁵ à l'admission (remplir au moment de l'examen)

Déroulement de l'examen:

Statut de l'examinateur:

- ☐ Interne
☐ assistant, chef de clinique
☐ PH, PU-PH

Facteurs confondant:

état post-critique:

☐ OUI ☐ NON

médicament sédatif:

☐ OUI ☐ NON

Signes fonctionnels:

On recherche si ces signes sont présents au moment de l'examen. Ils peuvent en effet avoir été présents au domicile puis avoir disparu... l'inverse étant également possible.

Céphalées:

☐ OUI ☐ NON

Raideur ou douleur cervicale:

☐ OUI ☐ NON

Myalgies:

☐ OUI ☐ NON

Hyperesthésie cutanée:

☐ OUI ☐ NON

Photophobie:

☐ OUI ☐ NON

Phonophobie:

☐ OUI ☐ NON

Nausées:

☐ OUI ☐ NON

Vomissements depuis l'admission:

☐ OUI ☐ NON

Signes généraux:

Température (°C):

Pouls:

Pression artérielle:

SpO2:

Nécessité d'une oxygénothérapie:

☐ OUI ☐ NON

Fréquence respiratoire: (/min)

⁵ Cet examen clinique doit être effectué dans les 6 heures qui suivent l'admission.

Données de l'examen physique:

Neurologique

Conscience, vigilance, encéphalopathie

Score de Glasgow:

Glasgow Coma Scale

yeux: (/4)

verbal: (/5)

moteur: (/6)

TOTAL: (/15)

Ouverture des yeux

• Spontanée	4 points
• A la parole	3 points
• A la douleur	2 points
• Aucune	1 point

Réponse verbale

• Orientée	5 points
• Confuse	4 points
• Inappropriée	3 points
• Incompréhensible	2 points
• Aucune	1 point

Meilleure réponse motrice

• Obéit aux ordres	6 points
• Localise la douleur	5 points
• Retrait à la douleur	4 points
• Flexion anormale	3 points
• Extension à la douleur	2 points
• Aucune	1 point

Score FOUR:

yeux: (/4)

moteur: (/4)

tronc: (/4)

respiration: (/4)

TOTAL: (/16)



Y Réponse oculaire
 4 = ouvre les yeux et suit du regard à la demande
 3 = ouvre les yeux mais ne suit pas du regard
 2 = ouverture des yeux à l'ordre à voix haute
 1 = ouverture des yeux à la stimulation nociceptive
 0 = pas d'ouverture des yeux

M Réponse motrice
 4 = activité normale, spontanée
 3 = orientée à la douleur
 2 = réponse en flexion à la douleur
 1 = réponse en extension à la douleur
 0 = pas de réponse ou état de mal myoclonique

T Réflexes du tronc
 4 = réflexes pupillaires et cornéens présents
 3 = mydriase unilatérale fixée
 2 = réflexe pupillaire ou cornéen absent
 1 = réflexes pupillaire et cornéen absents
 0 = réflexes pupillaire et cornéen et de toux absents

R Respiration
 4 = en VS, respiration régulière
 3 = ventilation de type Cheyne-Stokes
 2 = en VS, respiration irrégulière
 1 = en VC : fréquence patient > fréquence machine
 0 = en VC : fréquence patient = fréquence machine

<u>Obnubilation⁶:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Confusion:</u>		
Désorientation dans le temps:	☐ OUI	☐ NON
Désorientation dans l'espace:	☐ OUI	☐ NON
Propos incohérents:	☐ OUI	☐ NON
<u>Troubles phasiques⁷:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Troubles de la mémoire à court terme⁸:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Irritation méningée</u>		
<u>Position spontanée en "chien de fusil":</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Signe de Kernig⁹:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Signe de Brudzinski¹⁰:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Raideur cervicale¹¹:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Céphalées/Secousse de la tête¹²:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Tronc cérébral</u>		
<u>Anomalie¹³/oculomotricité:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Anomalie¹³/sensibilité de la face:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Anomalie¹³/motricité de la face:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Anomalie¹³ de l'audition:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Déglutition normale:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Réflexe photomoteur normal:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Réflexe cornéen normal:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Réflexe oculocardiaque normal :</u> (Uniquement chez les patients présentant des troubles de vigilance)	☐ OUI	☐ NON

⁶ Patient donne des réponses correctes mais lentes, avec difficulté de concentration.

⁷ Faire dénommer 4/5 objets par ex. un stylo, une montre, la trotteuse, un stéthoscope etc... et demander à quoi ils servent, comment on s'en sert.

⁸ Faire répéter les 3 mots du MMS (citron, clé, ballon) puis demander après 5 minutes de les répéter.

⁹ Kernig : Patient en décubitus dorsal, hanche fléchie à 90°. Tenter d'étendre le genou. La manœuvre est positive s'il existe, au-delà de 135° d'extension du genou, une résistance musculaire ou une douleur au niveau lombaire ou de la face postérieure de la cuisse.

¹⁰ Brudzinski : Placer le patient en décubitus dorsal. L'examineur fléchit (flexion passive) la tête du patient vers sa poitrine. Le test est positif quand la manœuvre entraîne une flexion des genoux et/ou des hanches.

¹¹ Sans réelle positivité du signe de Brudzinski, l'examineur note à la flexion de la tête, une résistance musculaire oppositionnelle.

¹² Le patient secoue sa tête horizontalement 2-3 fois/ seconde. Le test est positif si le patient signale l'exacerbation de son mal de tête par cette manœuvre.

¹³ On recherche les anomalies récentes (en lien avec la pathologie aigüe).

Examen des membres

<u>Déficit moteur focal:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Déficit sensitif focal:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Manœuvre de Barré / membres supérieurs¹⁴ anormale :</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Manœuvre de Mingazzini¹⁵ anormale :</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Syndrome pyramidal¹⁶:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Crise convulsive généralisée:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Crise convulsive partielle:</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Etat de mal¹⁷ :</u>	☐ OUI	☐ NON

Dermatologique

<u>Anomalies à l'examen :</u>	☐ OUI	☐ NON
<u>Purpura :</u>	☐ OUI	☐ NON

Respiratoire

<u>Anomalies à l'examen :</u>	☐ OUI	☐ NON
-------------------------------	------------------------------	------------------------------

ORL

<u>Anomalies à l'examen :</u>	☐ OUI	☐ NON
-------------------------------	------------------------------	------------------------------

¹⁴ Epreuve des bras tendus : les bras sont tendus à l'horizontale ; une chute progressive du membre supérieur concerné atteint le bras, parfois seulement le poignet ou les doigts.

¹⁵ Le patient en décubitus dorsal garde les cuisses fléchies et jambes maintenues à l'horizontale ; la chute progressive du membre inférieur (cuisse et/ou jambe) confirme le déficit.

¹⁶ On recherche le caractère pathologique de réflexe cutané plantaire (Babinski), une anomalie des réflexes ostéotendineux, une trépidation épileptoïde...On confirme une éventuelle anomalie à la manœuvre des bras tendus ou à celle de Mingazzini.

¹⁷ Crise continue ou succession de crises sans amélioration de la conscience sur une période de 30 minutes, OU crises continues ou subintrantes pendant au moins 5 minutes.

Conclusion et/ou hypothèses à l'issue de l'examen clinique (AVANT la PL)

Date (jj/mm/aaaa):

Heure (XX:XX format 24h):

Votre hypothèse diagnostique principale est une infection neuroméningée ?

☐ OUI

☐ NON

Cette hypothèse est formulée avant résultat de la ponction lombaire ?

☐ OUI

☐ NON

Examens complémentaires (éventuellement) réalisés aux Urgences

NFS:

Leucocytes:

heure (XX:XX format 24h):

date (jj/mm/aaaa) :

valeur : (/mm³)

PNN:

valeur : (/mm³)

Biochimie

CRP:

heure (XX:XX format 24h):

date (jj/mm/aaaa) :

valeur : (mg/L)

Procalcitonine :

heure (XX:XX format 24h):

date (jj/mm/aaaa) :

valeur : (µg/L)

Imagerie cérébrale

Réalisation :

date (jj/mm/aaaa) :

heure (XX:XX format 24h) :

Fin du recueil pour les patients pour lesquels l'indication de PL n'est pas retenue.

Ponction lombaire

Réalisation :

date (jj/mm/aaaa) :

heure (XX:XX format 24h) :

En cas de PL finalement non réalisée aux Urgences, préciser les raisons :

Echec :

☐ OUI

☐ NON

Scanner cérébral :

☐ OUI

☐ NON

PL différée en attente du TDM :

☐ OUI

☐ NON

TDM contre indiquant la PL :

☐ OUI

☐ NON

TDM montrant une étiologie pour laquelle une PL ne paraît pas indiquée :

☐ OUI

☐ NON

Anticoagulants :

☐ OUI

☐ NON

Résultats :

Aspect macroscopique :

Trouble / purulent :

☐ OUI

☐ NON

Hémorragique :

☐ OUI

☐ NON

Biochimie :

Glycorachie (mmol/L) :

Glycémie¹⁸ (mmol/L) :

Protéïnorachie (g/L) :

Lactates LCR (mmol/L) :

Lactates plasmatiques¹⁹ (mmol/L) :

Hématologie :

Nombre d'éléments figurés par mm³ :

Formule : éléments mononucléés (monocytes et lymphocytes en %) :

Polynucléaires neutrophiles (%) :

¹⁸ Glycémie veineuse (à défaut capillaire) la plus proche de la PL (idéalement dans l'heure).

¹⁹ Lactates plasmatiques les plus proches de la PL (idéalement dans l'heure).

Bactériologie :

Nombre d'éléments figurés par mm³ :

Formule : éléments mononucléés
(monocytes et lymphocytes en %) :

Polynucléaires neutrophiles (%) :

Examen direct positif :

☐ OUI

☐ NON

Si oui, résultat :

CG + :

☐ OUI

☐ NON

CG - :

☐ OUI

☐ NON

BGN :

☐ OUI

☐ NON

Bactéries gram incertain :

☐ OUI

☐ NON

Identification bactérienne²⁰ (culture,
antigènes, PCR...) :

Remarque : La probabilité que la méningite soit bactérienne peut être approchée grâce au score de Hoen accessible en ligne : http://www.chu-besancon.fr/meningite/pabm_hoen_simple.htm

Virologie :

Préciser les résultats de la (des) PCR²¹ :

HSV :

☐ OUI

☐ NON

EBV :

☐ OUI

☐ NON

Entérovirus :

☐ OUI

☐ NON

Fin du recueil pour les patients pour lesquels l'indication de PL a été retenue.

²⁰ Cette identification sera renseignée à distance de l'examen clinique.

²¹ Même remarque que précédemment... si la PCR est réalisée. On rappelle en effet que l'enquête virologique ne doit pas être systématique.

Devenir

Attention: ne pas remplir cette partie.
Elle sera complétée secondairement par un TEC.

Hospitalisation :

☐ OUI

☐ NON

Si OUI, service d'aval (préciser nom de l'unité et l'établissement) :

Date de sortie de ce service (jj/mm/aaaa) :

Diagnostic retenu en fin d'hospitalisation²² :

²² Il s'agit du diagnostic porté à propos des signes qui ont amené le patient à consulter aux Urgences par le médecin en charge du patient en hospitalisation. En effet, en cas d'hospitalisation prolongée, d'autres diagnostics peuvent avoir été portés secondairement.

NOTICE D'INFORMATION PATIENTS

**Note d'information pour la participation à la recherche
« Performances diagnostiques des signes cliniques chez les patients
suspects de méningites admis aux urgences »**

Titre abrégé : « MED Watch »

Médecin sénior responsable de l'inclusion :

Nom Prénom : _____

Médecin responsable de la Recherche :

Nom Prénom : Machet Camille
Service : Urgences CHU Nantes
Téléphone : 02.53.48.20.40

Promoteur :

Nom : CHU de Nantes
Adresse : 5, allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Principaux contacts : Secrétariat de la Direction de la recherche
Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat de la Direction de la recherche)

**Ce document est remis au patient
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Les services de Réanimation médicale et des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes effectuent une recherche concernant les signes cliniques présentés par les patients chez lesquels le diagnostic de méningite est envisagé. Il peut s'agir de signes fonctionnels – *c'est à dire ce dont se plaint le patient* - (céphalées, douleurs cervicales, nausées, vomissements...) ou de signes mis en évidence à l'examen par le médecin. L'objet de cette étude est de collecter tous ces signes et de déterminer quelle combinaison de signes permet au mieux de prédire qu'un patient donné a ou n'a pas de méningite.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec le Centre Hospitalier de Châteaubriant et le Centre Hospitalier de Saint-Nazaire.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. Le recueil des données est réalisé pendant votre passage aux Urgences et, pour ce qui est du diagnostic finalement posé, les données sont collectées soit à la sortie des Urgences (en cas de retour à domicile par exemple), soit à la fin de l'hospitalisation (par exemple si une surveillance de quelques jours s'est avérée nécessaire) ou au plus tard au 30^{ème} jour d'hospitalisation (en cas d'hospitalisation plus longue).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.

Cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).
Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Vu, le président du Jury,

A handwritten signature in dark ink, featuring a stylized 'A' or 'H' shape with a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Directeur de Thèse,

A handwritten signature in dark ink, consisting of a horizontal line with a vertical stroke crossing it, and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen de la Faculté

RESUME

Introduction : Les pathologies infectieuses sont des motifs de consultations fréquents pour les médecins. Les méningites sont des pathologies infectieuses rares dont le pronostic peut être encore extrêmement sévère. Peu d'études cliniques se sont intéressées de façon prospective à la pertinence des signes cliniques de méningite qui est pourtant l'élément clé qui conditionne la suite de toute la prise en charge.

Méthodes : Cette étude est une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle prospective multicentrique. L'objectif principal est de décrire la performance diagnostique des données cliniques chez les patients adultes suspects de méningite. Le critère de jugement principal est la présence d'une méningite comme diagnostic final porté en fin d'hospitalisation. Deux groupes de patients ont été inclus : d'une part, ceux chez qui une ponction lombaire a été réalisée, d'autre part, ceux pour qui il paraît indiqué de rechercher des signes cliniques de méningite mais pour lesquels l'indication d'une ponction lombaire n'est finalement pas retenue. La performance des signes cliniques est évaluée grâce aux sensibilités, spécificités, rapports de vraisemblance. Une analyse multivariée est réalisée.

Résultats : 339 patients ont été inclus (196 sans PL, 143 avec). 44 diagnostics d'INM ont été posés. La sensibilité du clinicien pour détecter une INM est de 76%, sa spécificité de 78%, après réalisation d'un examen clinique complet. Les signes cliniques pris isolément ne permettent pas d'affirmer ou d'exclure le diagnostic d'infection neuroméningée avec fiabilité. Seuls quelques signes ont un lien statistique avec la présence d'une INM mais sans rapport de vraisemblance satisfaisant, sauf pour des signes extrêmement rares (Kernig/Brudzinski). L'utilisation de combinaisons de signes présente d'excellentes spécificités. Certains de ces signes se retrouvent dans l'analyse multivariée.

Conclusion : Les résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature. Les signes cliniques de méningite pris isolément ont une faible valeur diagnostique. L'association de signes cliniques choisis améliore la performance diagnostique. Ces données confortent l'intérêt de poursuivre cette étude prospective avec, pour objectif, la création d'un score clinique aidant au diagnostic.

MOTS CLES:

Infection neuroméningée, signes cliniques, sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance, prospective, adulte, score clinique, urgence