



## PLAN

INTRODUCTION .....	1
MÉTHODES .....	5
1. Objectifs et critères de jugement .....	5
1.1. Objectif principal .....	5
1.2. Critère de jugement principal .....	5
1.3. Critères de jugement secondaires .....	5
2. Population étudiée.....	6
2.1. Description de la population.....	6
2.2. Critères d'inclusion.....	6
2.3. Critères de non inclusion .....	6
3. Méthodologie et déroulement de l'étude .....	7
3.1. Méthodologie générale .....	7
3.2. Données recueillies .....	8
4. Analyse des données .....	9
4.1. Recueil et traitement des données .....	9
4.2. Statistiques .....	10
5. Aspects administratifs et réglementaires .....	10
5.1. Justification du positionnement en Hors Recherche impliquant la personne humaine .....	10
5.2. Droits d'accès aux données et documents sources .....	10
5.3. Données informatisées et méthodologie de référence .....	10
5.4. Archivage des données sources .....	11
6. Considérations éthiques .....	11
6.1. Information du patient .....	11
6.2. Comité d'éthique .....	12
RÉSULTATS .....	13
1. Caractéristiques de la population .....	13
1.1. Critères de non inclusion .....	13
1.2. Démographie .....	14
1.3. Présentation clinique.....	15
1.4. Caractéristiques du LCR .....	15
2. Éléments de prise en charge évalués.....	17
2.1. TDM cérébrale avant la ponction lombaire .....	17
2.2. PCR Entérovirus.....	18
2.3. Antibiothérapie avant les résultats de la PL.....	18
2.4. Antibiothérape arrêtée ou non introduite après résultats.....	18
2.5. Antiviral .....	19
2.6. Score d'adéquation global .....	19

3. Autres éléments de prise en charge .....	22
3.1. Durée de traitement antibiotique .....	22
3.2. Durée de traitement antiviral .....	22
3.3. Dépistage du VIH .....	22
3.4. Autres PCR virales .....	22
3.5. Délai et lieu d'analyse de la PCR entérovirus .....	23
3.6. Avis spécialisé demandé.....	23
3.7. Hospitalisation.....	24
DISCUSSION .....	25
CONCLUSION .....	31
BIBLIOGRAPHIE.....	33
LISTE DES FIGURES .....	35
LISTE DES TABLEAUX .....	36
TABLE DES MATIERES .....	37
ANNEXES.....	I

## **INTRODUCTION**

Le terme de méningite correspond au développement d'une réaction inflammatoire dans l'espace méningé, le plus souvent d'origine infectieuse. De nombreux agents pathogènes peuvent être à l'origine de la méningite, dont le tableau de gravité est très variable. Les patients présentant un syndrome méningé fébrile sont le plus souvent pris en charge aux urgences, où l'enjeu pour les médecins est de savoir s'il s'agit d'une méningite et de différencier rapidement méningite bactérienne et virale.

L'invasion de l'espace méningé par l'agent pathogène déclenche une réaction inflammatoire locale. Cette réaction est délétère pour le parenchyme cérébral en raison de phénomènes de nécrose purulente, d'ischémie et d'hypertension intracrânienne. Elle peut ainsi engendrer des séquelles et parfois un décès (1). Les méningites virales sont les plus fréquentes avec notamment les méningites à entérovirus dont le pronostic est classiquement excellent (2-4). Les méningites bactériennes sont moins fréquentes mais plus graves ; ce sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques en raison de la mise en jeu du pronostic vital et fonctionnel (1,5,6). Les méningites bactériennes représentent, par an en France, environ 1500 cas, dont 300 décès (1,7).

La conduite à tenir dans le cadre de signes de gravité est protocolisée, fait l'objet de recommandations non remises en cause depuis 2008 (5,6,8) : instabilité hémodynamique, troubles neurologiques à type de convulsions, signes focaux, altération de la conscience. L'introduction d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre est alors urgente, associée à un traitement antiviral par ACICLOVIR en cas d'arguments pour une encéphalite, après la

réalisation d'une ponction lombaire (PL) et d'hémocultures, la mise en place d'un isolement type gouttelettes, le traitement symptomatique des différentes défaillances.

La méningite suspectée bactérienne ne pose généralement pas de problème thérapeutique aux médecins urgentistes.

En revanche la présence d'un syndrome méningé fébrile sans signes de gravité est d'orientation plus délicate, car même s'il existe des référentiels de prise en charge en France, la gravité de la méningite bactérienne fait qu'elle est facilement évoquée en première intention.

Un syndrome méningé est défini, selon le Pilly et le Collège des enseignants de Neurologie (1,7), par des céphalées intenses diffuses en casque, des nausées ou vomissements, une photophobie, une raideur de la nuque douloureuse lors de la flexion passive du rachis cervical. Selon une étude prospective menée en 2004 (9), 95% des patients avaient au moins 2 des signes cliniques parmi les céphalées (87%), la fièvre (77%), la raideur nucale (83%). Il est cependant à noter que cette étude de grande ampleur a inclus les méningites bactériennes et qu'il n'y a pas d'étude similaire pour les méningites virales.

Les caractéristiques d'un liquide céphalo-rachidien (LCR) évocateur de méningite virale selon le Pilly sont (1) : un aspect macroscopiquement clair ; une pléiocytose de plus de 5 leucocytes et généralement moins de 100 par mm<sup>3</sup> mais pouvant aller jusqu'à 1000/mm<sup>3</sup> ; une formule lymphocytaire avec plus de 50% de lymphocytes ; une protéinorachie restant inférieure à 1g/L ; une glycorachie restant supérieure à 2/3 de la glycémie.

Selon les recommandations, une administration d'antibiotiques dans le cas d'une suspicion de méningite virale n'est pas indiquée. L'objectif de santé publique actuel est à l'épargne des antibiotiques, par rapport au risque de sélection de bactéries résistantes. (10). Les différentes

molécules délivrées à fortes doses pour une diffusion méningée peuvent avoir une toxicité, engageant à éviter leur usage excessif (11). Ce sont des raisons supplémentaires de ne pas introduire d'antibiothérapie lorsque celle-ci n'est pas nécessaire. L'administration d'un traitement antiviral par Aciclovir n'a pas montré son efficacité dans les méningites virales et n'est pas non plus recommandé (1,5-8). Par ailleurs, il n'y a pas d'indication à réaliser un scanner cérébral préalablement à la ponction lombaire en absence de signes de focalisation, de troubles de vigilance, et de comitialité (1,5-8).

Les autres recommandations dans le cas des méningites virales sont la réalisation systématique d'une PCR (Polymerase Chain Reaction) pour l'Entérovirus, dont le résultat devrait être disponible sous 48 heures (3), cela étant justifié par l'argument de fréquence de ce virus et, lors d'un résultat positif, la confirmation que la méningite n'est pas bactérienne. C'est utile surtout lorsque la présentation clinique ou l'analyse du LCR n'est pas typique. Un dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est également recommandé en cas de facteurs de risque, car la primo-infection donne des méningites lymphocytaires normoglycorachiques au même titre que les méningites virales (1,5,6). Selon le terrain, une recherche de la syphilis ou de la borréliose de Lyme peut être indiquée, mais une atteinte encéphalitique y est généralement associée, plus évocatrice. L'atteinte encéphalitique indique de réaliser aussi des PCR pour l'herpès virus et le varicelle-zona virus, ce qui n'est pas forcément nécessaire pour une méningite sans signe de gravité, puisque l'on a vu que le traitement antiviral n'était pas indiqué dans ce cas. Cela permet seulement de documenter l'infection.

Selon le terrain, l'anamnèse et une hypoglycorachie lors de l'analyse du LCR, il faudra rechercher une listériose ou une tuberculose.

Au total, les éléments de prise en charge qui sont bien définis par les référentiels, dans le cadre d'un syndrome méningé sans signe de gravité, avec un LCR clair typique de méningite virale, sont :

- Pas de tomodensitométrie (TDM) cérébrale préalable à la ponction lombaire
- Réalisation de la PCR Entérovirus
- Pas d'indication à une antibiothérapie ni un traitement antiviral en première intention

**Nous émettons l'hypothèse que la prise en charge initiale aux Urgences des méningites d'allure virale peut différer des recommandations, avec un niveau de soins plus élevé que nécessaire.**

Rapport-Gratuit.com

# MÉTHODES

## 1. Objectifs et critères de jugement

### 1.1. Objectif principal

L'objectif était de comparer la prise en charge initiale aux Urgences des syndromes méningés évocateurs de méningite virale avec les recommandations.

### 1.2. Critère de jugement principal

C'était le pourcentage d'adéquation aux recommandations pour chaque patient.

Les éléments de prise en charge évalués étaient :

- Absence de réalisation de scanner cérébral avant la ponction lombaire
- Réalisation de la PCR Entérovirus
- Absence d'antibiothérapie juste après la réalisation de la ponction lombaire
- Arrêt ou non mise en place d'antibiothérapie à la réception des premiers résultats (biochimie, formule leucocytaire, examen direct)
- Absence de traitement antiviral par Aciclovir

Chaque critère comptait pour 1/5 pour le calcul de l'adéquation, avec un score qui pouvait donc aller de 0/5 à 5/5.

### 1.3. Critères de jugement secondaires

Les éléments supplémentaires recueillis, non pris en compte dans le score, étaient :

- Nombre de jours d'antibiothérapie et d'antiviral si ceux-ci avaient été introduits
- Prise d'un avis spécialisé (infectiologue ; interniste ; réanimateur ; neurologue)
- Réalisation des autres PCR virales : HSV et VZV
- Réalisation d'une sérologie de dépistage du VIH
- Durée de réception des résultats de PCR Entérovirus

- Hospitalisation (oui/non) ; son type (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD), Secteur conventionnel, Unité de Soins Continus (USC)) ; sa durée en nombre de jours.

## 2. Population étudiée

### 2.1. Description de la population

La population étudiée était extraite de la population ayant consulté au Service d'Accueil des Urgences Adultes (SAU) du Centre Hospitalier (CH) du Mans entre le 1er janvier 2015 et le 15 juillet 2019 et pour laquelle une ponction lombaire avait été réalisée pour une suspicion de méningite.

### 2.2. Critères d'inclusion

Il s'agissait des patients :

- Admis au Service d'Accueil des Urgences Adultes du Centre Hospitalier du Mans
- Agés de plus de 18 ans
- Ayant eu une ponction lombaire au cours de leur passage au SAU
- Dans le cadre d'un syndrome méningé, sans signe de gravité, défini par 2 des signes cliniques parmi les céphalées, la fièvre, la raideur de nuque.
- Dont l'analyse était compatible avec une méningite virale, à savoir une leucorachie inférieure à  $1000/\text{mm}^3$  avec plus de 50% de lymphocytes, une protéinorachie  $< 1\text{g/L}$ . Dans les cas où la leucorachie était  $< 30/\text{mm}^3$ , la formule n'étant pas réalisable, seule la protéinorachie était prise en compte.

### 2.3. Critères de non inclusion

Il s'agissait des patients :

- Présentant un terrain d'immunosuppression, quel qu'il soit : inné, chimiothérapie, VIH, asplénisme, etc.

- Ayant un antécédent de neurochirurgie ou de traumatisme crânien récent
- Ayant reçu une antibiothérapie dans les 72 heures précédant l'admission

Il y avait également ceux dont l'examen clinique orientait vers une méningite bactérienne ou une encéphalite :

- Instabilité hémodynamique signalée dans l'observation et/ou pression artérielle systolique < 90mmHg et/ou tachycardie > 130 battements par minute
- Purpura
- Troubles de conscience avec un score de Glasgow < 14
- Signes de focalisation neurologique

Et enfin ceux :

- Pour lesquels le recueil des éléments du critère de jugement principal n'était pas possible, par exemple en cas de transfert vers un autre établissement
- Sous tutelle ou protégés juridiquement
- Ayant refusé la participation à l'étude

### **3. Méthodologie et déroulement de l'étude**

#### **3.1. Méthodologie générale**

L'étude réalisée était rétrospective, observationnelle descriptive, monocentrique au Centre Hospitalier du Mans.

Une requête a été effectuée par le Laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital, permettant d'extraire tous les résultats des ponctions lombaires faites aux urgences en 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 et montrant les caractéristiques d'une méningite virale comme définies ci-dessus.

A partir du dossier informatisé sur le logiciel Orbis® Medication (AGFA HealthCare), les données anamnestiques et cliniques ont pu être récupérées pour compléter la base de données et ainsi vérifier le respect des critères d'inclusion et d'exclusion.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé à propos des études des pratiques professionnelles, la taille de l'échantillon considérée comme suffisante pour des séries homogènes était de 30 à 50 cas (12).

### **3.2. Données recueillies**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers patients informatisés du Centre Hospitalier du Mans. Elles ont été colligées de façon anonyme dans une base de données Excel 2013® (Microsoft corporation, Redmont, Wa., USA) présente sur un seul support informatique.

- Données démographiques : âge, sexe, première lettre du nom et du prénom
- Antécédents notamment neurologiques (traumatisme crânien, neurochirurgie) ; immunosuppression.
- Antibiothérapie préalable dans les 72h précédent le diagnostic
- Histoire de la maladie et examen clinique permettant de définir le syndrome méningé (céphalées, raideur méningée, photophobie, nausées ou vomissements), fièvre.
- Signes de gravité : purpura, instabilité hémodynamique (pression artérielle systolique (PAS), fréquence cardiaque (FC)), troubles de conscience (score de Glasgow), comitialité, signes de focalisation neurologique.
- Données paracliniques : nombre d'éléments dans le LCR, pourcentage de neutrophiles et lymphocytes du LCR, protéinorachie, glycorachie, culture du LCR, hémocultures, antigène pneumocoque, PCR méningocoque, PCR ARN 16s si réalisés, PCR virales entérovirus, herpès virus, varicelle-zona virus, sérologie de dépistage du VIH, TDM cérébrale.

- Thérapeutique au cours du séjour aux urgences et hospitalier : introduction d'un traitement antibiotique et /ou antiviral, sa durée, hospitalisation (type et durée), prise d'un avis spécialisé.

Les données manquantes ont été considérées comme normales (par exemple : si aucune crise convulsive n'est décrite, il sera considéré qu'il n'y a pas eu de crise convulsive). Le taux de données manquantes a été mesuré par variable.

Les données relevées dans le dossier étaient celles les plus proches de la ponction lombaire.

## **4. Analyse des données**

### **4.1. Recueil et traitement des données**

Les données ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé du Centre Hospitalier du Mans, par l'investigateur principal. Elles ont été colligées de façon anonyme dans une base de données Excel 2013® (Microsoft corporation, Redmont, Wa., USA).

Seules celles des patients ayant participé à l'étude ont été recueillies, et cela a eu lieu uniquement au Centre Hospitalier du Mans.

L'investigateur principal s'est engagé à maintenir confidentielles les identités des patients dont les données ont été recueillies.

L'utilisation des données d'un patient à des fins de recherche n'est possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage, la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

## **4.2. Statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Epi Info™ (Centers for Disease Control and Prevention, version 7.2.3.1). Tous les tests statistiques ont été réalisés de façon bilatérale, et une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. La population étudiée a d'abord été présentée : les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectif et de pourcentages avec leurs intervalles de confiance ; les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne ou médiane selon la distribution des valeurs, avec leur écart-type. Les caractéristiques des patients ont ensuite été comparées. Le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour les variables quantitatives ; et le test exact de Fisher a été employé pour les variables qualitatives.

## **5. Aspects administratifs et réglementaires**

### **5.1. Justification du positionnement en Hors Recherche impliquant la personne humaine**

Cette étude a consisté en un recueil de données à partir du dossier médical informatisé du Centre Hospitalier du Mans et était donc rétrospective sur données de santé déjà recueillies dans un contexte de soin.

### **5.2. Droits d'accès aux données et documents sources**

Les données médicales de chaque personne incluse n'ont été transmises qu'à la personne responsable de la recherche. Le recueil des données a été mené sur le logiciel Excel® 2013.

### **5.3. Données informatisées et méthodologie de référence**

Les données recueillies au cours de l'étude ont été conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Le protocole respecte la Méthodologie de Référence 004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) concernant les recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé. Ainsi il a été procédé à une information individuelle des patients dont les données ont été recueillies, comme cela est prévu dans le Règlement Général de Protection des Données (RGPD).

#### **5.4. Archivage des données sources**

L'investigateur conservera toutes les informations relatives à l'étude pendant 5 ans après la fin de l'étude.

### **6. Considérations éthiques**

#### **6.1. Information du patient**

##### **6.1.1. Information générale**

Les patients admis au Centre Hospitalier du Mans sont informés de la possibilité que leurs données de santé recueillies au cours du soin puissent être utilisées à des fins de recherche clinique dans des études observationnelles. Cette information est faite par affichage dans les services (et en particulier dans les Services d'Accueil des Urgences Adultes), dans le livret d'accueil institutionnel et sur le site web de l'hôpital. Ils sont informés que ce recueil est conforme avec la Loi Informatique et Libertés et le Règlement Général Européen sur la Protection des Données, ainsi qu'ils ont le droit de s'opposer à tout moment à l'utilisation de leurs données de santé à des fins de recherche médicale, sans avoir à justifier leur refus et que cette opposition n'aura pas de conséquence sur leur prise en charge.

### **6.1.2. Information individuelle**

Une information individuelle pour tous les patients inclus a été réalisée par le biais d'une lettre dont un exemplaire est disponible en annexe ci-dessous, avec la possibilité de refuser la participation à la recherche sans justification.

### **6.2. Comité d'éthique**

Le projet d'étude a préalablement été soumis à l'autorisation du Comité d'Éthique du Centre Hospitalier du Mans. Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à l'étude.

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques de la population

### 1.1. Critères de non inclusion

Les patients admis pour un syndrome méningé fébrile, avec une leucorachie comprise entre 5 et 1000/mm<sup>3</sup>, étaient au nombre de 73 sur la période d'inclusion.

Les antécédents correspondant à des critères de non inclusion étaient :

#### 1.1.1. Immunosuppression

Quatre patients présentaient une immunosuppression, liée à une infection au VIH pour tous les quatre.

#### 1.1.2. Neurochirurgie ou traumatisme crânien récent

Trois patients avaient un antécédent de neurochirurgie.

#### 1.1.3. Antibiothérapie préalable

Sept patients ont reçu une antibiothérapie préalablement à la ponction lombaire, généralement de l'Amoxicilline, introduite lors d'une consultation préalable en médecine générale pour un syndrome fébrile.

Au total, les patients non inclus en raison de leurs antécédents étaient au nombre de 13. En effet un patient présentait deux des critères : l'immunosuppression et une antibiothérapie préalable à la ponction lombaire.

#### 1.1.4. Caractéristiques du liquide céphalo-rachidien

Treize patients n'ont pas été inclus parce que la formule du LCR n'était pas lymphocytaire et 6 patients parce que la protéinorachie était supérieure à 1g/L.

### 1.1.5. Signes de gravité

Aucun des patients restants n'avait de purpura, de troubles de vigilance (score de Glasgow à 14 ou à 15 pour 100% d'entre eux), de comitialité, de défaillance hémodynamique (PAS > 90mmHg et FC comprise entre 50 et 130/min pour 100% d'entre eux).

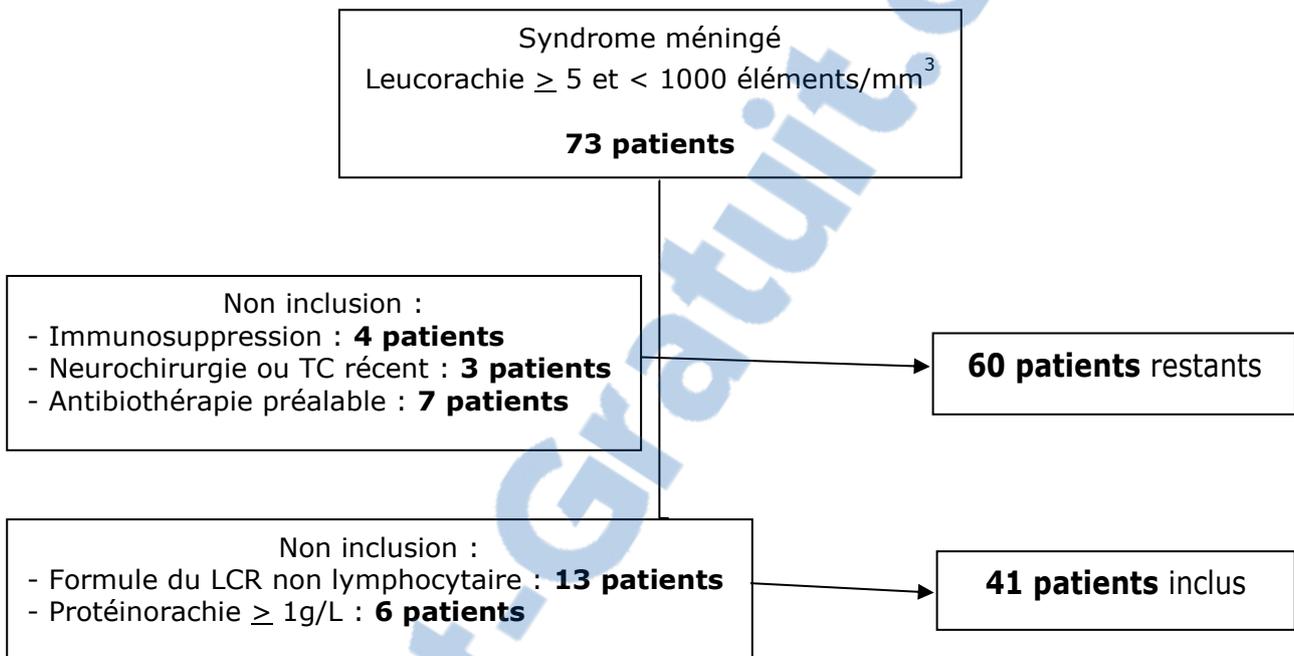


Figure 1 : Diagramme de flux.

## 1.2. Démographie

### 1.2.1. Sex ratio

Parmi les 41 patients inclus, il y avait une majorité de femmes, au nombre de 22 (54%) contre 19 hommes (46%), soit un sex ratio H/F de 0,86.

### 1.2.2. Age

La moyenne d'âge était de 38,5 ans  $\pm$  15,3 ; médiane à 34 ans.

### 1.3. Présentation clinique

Quarante patients (98%) présentaient des céphalées, 35 patients (85%) avaient de la fièvre, 17 patients (41%) avaient une raideur nucale.

Deux critères sur les 3 étaient nécessaires pour parler de syndrome méningé. Ainsi l'association de céphalées et fièvre était identifiée chez 24 patients (59%) ; l'association de céphalées et raideur de nuque était présente chez 5 patients (12%). Seul 1 patient (2%) avait de la fièvre et une raideur de nuque, sans céphalées. Pour les 11 patients restants (27%), les 3 symptômes étaient présents.

Comme autres symptômes, 24 patients (59%) présentaient une photophobie, 24 également avaient des nausées ou vomissements (*tableau I*).

### 1.4. Caractéristiques du LCR

Douze patients (29%) avaient une leucorachie comprise entre 5 et 10 éléments/mm<sup>3</sup> ; 4 patients (10%) entre 11 et 20 éléments/mm<sup>3</sup> ; 10 patients (25%) entre 21 et 100 éléments/mm<sup>3</sup> ; 12 patients (29%) entre 101 et 500 éléments/mm<sup>3</sup> ; et enfin 3 patients (7%) avaient une leucorachie > 500/mm<sup>3</sup> (*figure 2*).

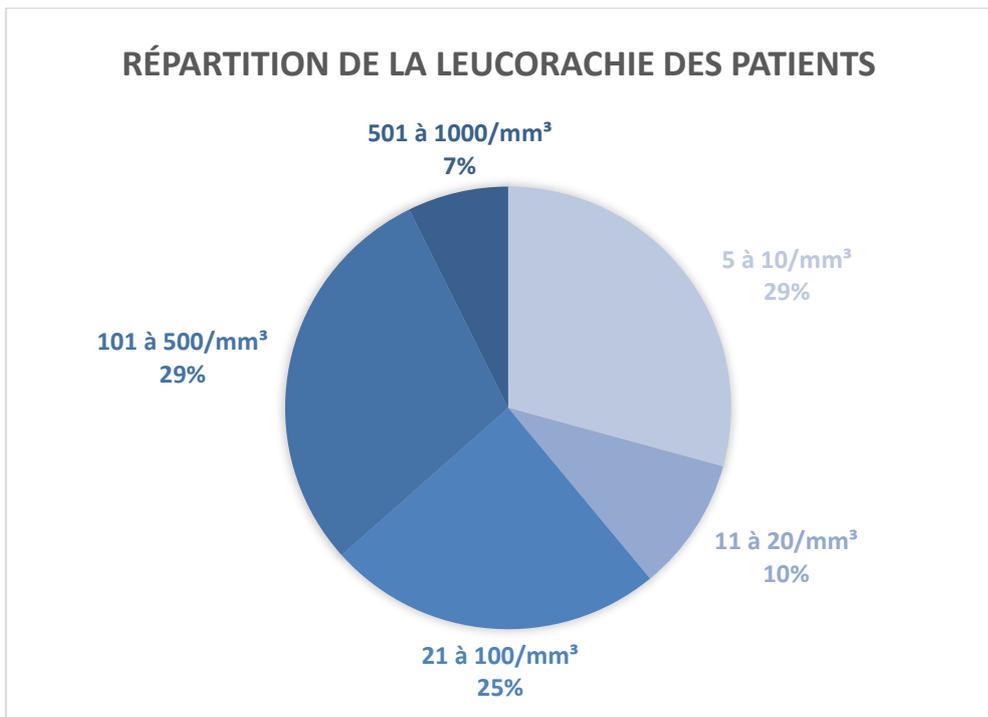


Figure 2 : Répartition de la leucorachie des patients.

Pour les patients inclus, le pourcentage de lymphocytes dans le LCR était en moyenne de 71,7 ± 14,9 %.

La protéinorachie était en moyenne de 0,54 ± 0,20 g/L (*tableau I*).

Dix méningites à Entérovirus ont été identifiées parmi les patients inclus. La leucorachie était inférieure à 100 éléments/mm<sup>3</sup> pour 5 d'entre elles et entre 100 et 500 éléments/mm<sup>3</sup> pour 4 autres. Seule 1 était associée à une leucorachie entre 500 et 1000/mm<sup>3</sup>.

Il est à noter cependant que parmi les 13 patients non inclus devant une formule non lymphocytaire, 9 avaient une PCR Entérovirus positive également.

Tableau I : Caractéristiques de la population

		<b>Total Patients</b>	
		N = 41	
<b>Démographie</b>			
-	Age	Médiane (années) $\pm$ écart type	38,5 $\pm$ 15,3
-	Sexe		
	H	19	46%
	F	22	54%
<b>Symptômes</b>			
-	Céphalées	40	98%
-	Fièvre	35	85%
-	Raideur de nuque	17	41%
-	Photophobie	24	59%
-	Nausées/Vomissements	24	59%
-	Purpura	0	-
-	Convulsions	0	-
<b>Constantes</b>			
Pression artérielle			
-	PAS $\geq$ 90mmhg	41	100%
-	PAS < 90mmhg	0	-
Fréquence cardiaque			
-	FC < 50	0	-
-	50 $\leq$ FC $\leq$ 130	41	100%
-	FC > 130	0	-
Score de Glasgow			
-	G $\geq$ 14	41	100%
-	G < 14	0	-
<b>Ponction lombaire</b>			
-	5 < Leucocytes/mm <sup>3</sup> < 100	26	63%
-	100 < Leucocytes/mm <sup>3</sup> < 500	12	29%
-	500 < Leucocytes/mm <sup>3</sup> < 1000	3	7%
-	Lymphocytes	Moyenne en % $\pm$ écart type	71,7 $\pm$ 14,9
-	Protéïnorachie	Moyenne en g/L $\pm$ écart type	0,54 $\pm$ 0,20

En absence d'indication spécifique, les résultats sont donnés en valeur absolue puis pourcentage. Le pourcentage est remplacé par un trait horizontal quand il est non applicable.

## 2. Éléments de prise en charge évalués

### 2.1. TDM cérébrale avant la ponction lombaire

Vingt-trois patients n'ont pas eu de scanner cérébral préalablement à la ponction lombaire, soit un taux de conformité de 56% (IC 95% [40% ; 71%]).

Ce taux de conformité augmentait à 61% (n = 22) pour les 36 patients ayant de la fièvre, alors qu'il était de 20% (n = 1) pour les 5 patients n'ayant pas de fièvre, mais une association de céphalées et raideur de nuque.

Cependant le lien statistique entre l'absence de fièvre et la réalisation de plus de TDM cérébrales n'a pu être établi dans cette étude avec un Odds Ratio (OR) à 6,29 (IC 95% [0,63 ; 62,1]) et  $p = 0,10$ .

## **2.2. PCR Entérovirus**

Elle a été réalisée pour 27 patients, soit un taux de conformité de 66% (IC 95% [49% ; 80%]). Elle était positive pour 10 patients. En 2015, 6 patients sur 12 ont eu une PCR Entérovirus (soit 50%) ; en 2016 3 patients sur 5 (soit 60%) ; en 2017, 12 patients sur 14 (soit 86%) ; en 2018, 4 patients sur 4 (soit 100%) ; enfin en 2019, seulement 2 patients sur 6 ont eu une PCR Entérovirus (33%) (*tableau IV*).

Si l'on considère 2 groupes d'années, en 2015-2016, 9 patients sur 17 (53%) ont eu une PCR Entérovirus ; alors qu'en 2017-2018, 16 patients sur 18 (89%) en ont eu une. Le taux de conformité pour ce critère était augmenté de façon statistiquement significative pour la deuxième période par rapport à la première période (OR = 7,11 (IC 95% [1,2 ; 41,0]) ;  $p = 0,03$ ).

## **2.3. Antibiothérapie avant les résultats de la PL**

Pour 30 patients, il n'y a pas eu d'antibiothérapie introduite avant la réception de la formule et de l'examen direct de la ponction lombaire, correspondant à un taux de conformité de 73% (IC 95% [57% ; 86%]). L'information n'était pas renseignée pour 8 patients.

## **2.4. Antibiothérapie arrêtée ou non introduite après résultats**

A la réception de la formule et l'examen direct du LCR, l'antibiothérapie a été arrêtée, ou non introduite, pour 25 patients. Cela correspondait à un taux de conformité de 61% (IC 95%

[45% ; 76%]). Il était possible de préciser que parmi ces patients, l'antibiothérapie n'a pas été introduite pour 20 d'entre eux et a été arrêtée pour 2 d'entre eux. Les données manquantes empêchaient de préciser pour les 3 derniers patients.

## 2.5. Antiviral

Il n'y a pas eu de traitement antiviral par Aciclovir mis en place pour 32 patients, soit 78% de conformité (IC 95% [62% ; 89%]).

## 2.6. Score d'adéquation global

Six patients sur les 41 (15%) avaient un score d'adéquation à 5/5 ; et aucun patient n'avait de score égal à 0.

Quinze patients (36%) avaient un score à 4/5, 9 patients (22%) avaient un score à 3/5, 9 autres (22%) à 2/5. Enfin 2 patients (5%) avaient un score à 1/5.

La médiane du score d'adéquation était de 4/5  $\pm$  1,13.

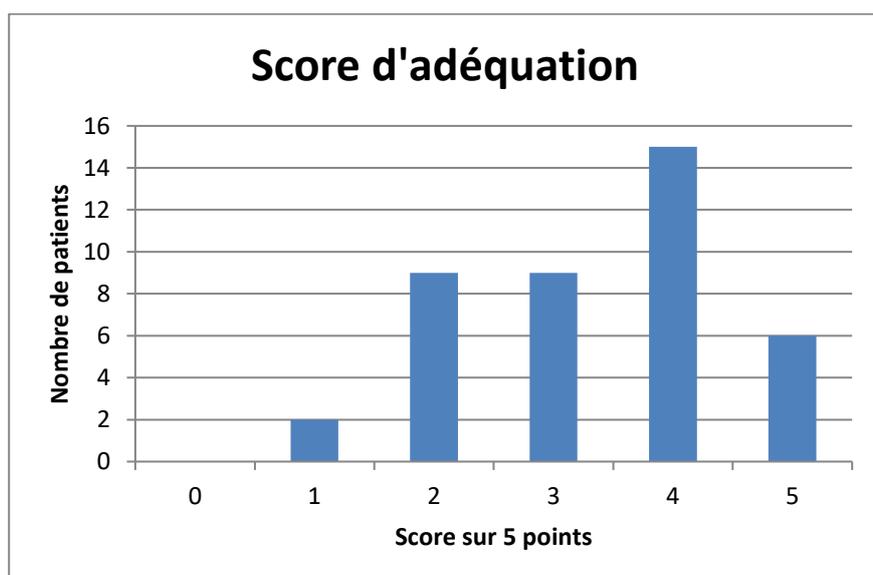


Figure 3 : Score d'adéquation global.

Si l'on détaille le score d'adéquation global en fonction des années (*tableau II*), le résultat médian était moins bon en 2015 puis restait stable de 2016 à 2019, sans qu'une association statistiquement significative soit démontrée ( $p = 0,6$ ).

Tableau II : Score d'adéquation global par année.

Année	Score d'adéquation total			Total patients N = 41
	médiane $\pm$ écart-type	minimal	maximal	
2015	2,5/5 $\pm$ 1,4	1/5	5/5	N = 12
2016	4/5 $\pm$ 0,5	3/5	4/5	N = 5
2017	3,5/5 $\pm$ 1,1	2/5	5/5	N = 14
2018	4/5 $\pm$ 1,5	2/5	5/5	N = 4
2019	4/5 $\pm$ 0,5	3/5	4/5	N = 6

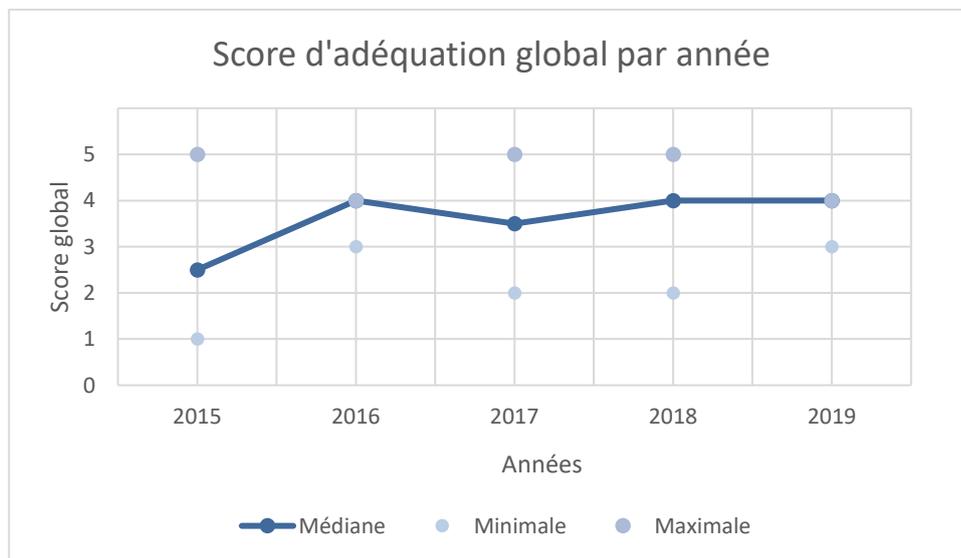


Figure 4 : Score d'adéquation global par année

Si l'on détaille le score d'adéquation en fonction de l'âge (*tableau III*) : le résultat médian était à  $4/5 \pm 1,1$  pour les patients de 18 à 50 ans alors qu'il diminuait à  $3/5 \pm 1,2$  après 50 ans. Il n'y avait cependant pas de lien significatif entre le score et l'âge ( $p = 0,63$ ).

Les hommes ( $n = 19$ ) avaient un score médian à  $4/5 \pm 1,0$  alors qu'il n'était que de  $3/5 \pm 1,1$  pour les femmes ( $n = 22$ ), différence statistiquement significative ( $p = 0,009$ ).

Le score variait peu en fonction des symptômes présentés par les patients et aucun lien statistique n'a été mis en évidence.

Tableau III : Score d'adéquation en fonction des données démographiques et cliniques.

<b>Score d'adéquation total</b>			
	Total patients N = 41	Médiane $\pm$ écart-type	p
<b>Age :</b>			
- 18/25 ans	N = 7	$4/5 \pm 1,1$	p = 0,63
- 26/50 ans	N = 25	$4/5 \pm 1,1$	
- 51/75 ans	N = 7	$3/5 \pm 1,2$	
- > 75ans	N = 2	$3/5 \pm 1,4$	
<b>Sexe :</b>			
- Hommes	N = 19	$4/5 \pm 1,0$	p = 0,009
- Femmes	N = 22	$3/5 \pm 1,1$	
<b>Symptômes :</b>			
- Céphalées	N = 40	$3,5/5 \pm 1,1$	p = 0,53
- Fièvre	N = 35	$4/5 \pm 1,1$	p = 0,02
- Raideur de nuque	N = 17	$4/5 \pm 1,0$	p = 0,53
- Photophobie	N = 24	$4/5 \pm 1,1$	p = 0,27
- Nausées / Vomissements	N = 24	$3/5 \pm 1,2$	p = 0,52

### **3. Autres éléments de prise en charge**

#### **3.1. Durée de traitement antibiotique**

Sur les 16 patients ayant reçu une antibiothérapie, la durée était comprise entre 1 et 8 jours, avec une médiane de 3 jours  $\pm$  2,76.

Les patients chez lesquels une documentation virale avait été constatée (n = 5) avaient une durée d'antibiothérapie plus longue que les autres (n = 11) : médiane respectivement de 5  $\pm$  2 jours et de 1,5  $\pm$  3,2 jours mais ce résultat n'était pas significatif (p = 0,8).

La durée d'antibiothérapie était comprise entre 1 et 6 jours pour ces patients avec une PCR Entérovirus positive alors que le délai de réception de la PCR était compris entre 4 et 14 jours avec une médiane à 9  $\pm$  4,0 jours. Dans tous les cas l'antibiothérapie a été arrêtée avant ou au moment de la réception du résultat de PCR positive.

#### **3.2. Durée de traitement antiviral**

Sur les 9 patients ayant reçu de l'Aciclovir, la durée était comprise entre 1 et 14 jours, avec une médiane de 6 jours  $\pm$  5,20.

#### **3.3. Dépistage du VIH**

Une sérologie de dépistage a été faite chez 11 patients (27%).

#### **3.4. Autres PCR virales**

La PCR Herpès virus a été réalisée chez 22 patients (54%). Il s'agissait des mêmes que ceux ayant bénéficié d'une PCR Entérovirus.

La PCR Varicelle-Zona virus a été demandée pour 15 patients soit 37%. Ils faisaient également partie des patients ayant eu une PCR Entérovirus.

### 3.5. Délai et lieu d'analyse de la PCR entérovirus

Le délai de réception du résultat de cette PCR variait notablement en fonction des années (tableau IV) :

Tableau IV : PCR Entérovirus

Année	Nombre de PCR Entérovirus (% des patients de l'année)	Délai de réception du résultat (jours)		Médiane
		minimal	maximal	
2015	6 (50%)	3	6	3
2016	3 (60%)	NR	NR	NR
2017	12 (86%)	4	18	11
2018	4 (100%)	1	3	3
2019	2 (33%)	6	6	6

NR : Donnée non renseignée

L'analyse était réalisée :

- En interne pour 9 patients, avec un délai de rendu entre 1 et 6 jours ; médiane de  $3 \pm 1,6$  jours.
- En externe pour 14 patients, avec un délai de rendu entre 4 et 18 jours ; médiane de  $12,5 \pm 4,7$  jours.

Pour les 4 derniers patients, l'information du lieu d'analyse n'a pu être recueillie.

La différence de délai de rendu des résultats entre les périodes où l'analyse était réalisée en interne ou externalisée était statistiquement significative ( $p = 0,0005$ ).

### 3.6. Avis spécialisé demandé

Un avis spécialisé a été demandé pour 19 patients (46%). Il y avait également 3 patients pour lesquels l'information n'était pas renseignée dans le dossier médical.

Pour les patients chez qui un avis a été pris, le score d'adéquation était à  $3/5 \pm 1,01$  de médiane ; et  $3,2/5$  de moyenne. Il était moins bon que le score obtenu pour la totalité des patients. Le résultat n'était cependant pas significatif avec  $p = 0,13$ .

### **3.7. Hospitalisation**

#### **3.7.1. Type**

Sur les 41 patients, 4 n'ont pas été hospitalisés, 13 ont eu une prise en charge en UHCD, 24 ont été hospitalisés en service de médecine conventionnelle. Aucun n'a nécessité de surveillance plus rapprochée en soins intensifs. Au total, 90% des patients admis ont été hospitalisés.

#### **3.7.2. Durée**

La durée d'hospitalisation en UHCD était toujours inférieure à 24 heures.

La durée d'hospitalisation en service de médecine était comprise entre 2 et 31 jours, avec une médiane de 6 jours  $\pm 6,45$ .

Sur tous les patients hospitalisés, que ce soit en UHCD ou en médecine, la durée médiane était de 4 jours  $\pm 5,98$  ; moyenne à 5,5 jours.

Les patients chez lesquels une documentation virale avait été constatée avaient une durée d'hospitalisation plus courte que les autres : médiane respectivement de  $1 \pm 2,8$  jours et de  $5 \pm 6,7$  jours ( $p = 0,05$ ).

# **DISCUSSION**

## **Forces et faiblesses de l'étude**

Cette évaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des syndromes méningés d'allure virale aux urgences a certaines limites. D'une part, elle est rétrospective. Cela entraîne des données manquantes avec un risque de biais d'information. Le dossier médical a été entièrement informatisé à partir de 2017. Certaines informations étaient plus souvent renseignées et plus faciles à retrouver dans le dossier informatisé : les valeurs des constantes, le moment de début des traitements par rapport à la ponction lombaire, leur durée. Ces informations n'étaient pas forcément retranscrites dans l'observation papier en 2015 et 2016. Notamment parfois, la durée d'hospitalisation pouvait être prolongée par la survenue d'un syndrome post-ponction lombaire, indépendant de la méningite en elle-même. Il n'était pas possible d'estimer la durée de cette prolongation pour la pondérer au résultat de durée totale, les données du dossier n'étant pas assez précises.

Le résultat des PCR virales n'a été informatisé qu'à partir de 2018, et le document papier n'a pas toujours été retrouvé dans le dossier médical, bien que l'observation clinique notifiât leur réalisation. Les PCR virales étaient parfois demandées sur le LCR secondairement en hospitalisation, sans que l'information du moment de demande soit précisée dans le dossier médical. Cela pouvait faussement allonger le délai de réception des résultats.

La présence de données manquantes dans l'étude a pu faire sous-estimer le score d'adéquation, mais en aucun cas le surestimer, puisqu'elles étaient considérées comme négatives pour chaque variable.

Par ailleurs pour limiter les biais de classement, les critères de non inclusion étaient stricts, dès lors que la présentation clinique ou le résultat de ponction lombaire pouvaient être faussés. L'établissement de ces critères s'est fait selon les données de la littérature de plusieurs études similaires (13,14). Ainsi chez les patients ayant reçu une antibiothérapie avant la ponction lombaire, il était à craindre une culture décapitée, une leucorachie diminuée masquant une méningite bactérienne. Chez les patients ayant bénéficié d'une neurochirurgie ou immunodéprimés, le risque de méningite bactérienne était également plus élevé qu'en population générale avec la possibilité d'une présentation pauci-symptomatologique.

Nous avons évité le risque de méconnaître des patients éligibles en choisissant de récupérer d'abord les résultats de toutes les ponctions lombaires avant de restreindre aux syndromes méningés ; plutôt que de se limiter aux codages faits au SAU. Ces codages ne sont pas assez précis et pas toujours exactement renseignés. Par exemple il est parfois codé le motif Céphalées pour un syndrome méningé. En recherchant uniquement les codages Méningites, des patients éligibles ne seront pas retrouvés ; mais en ajoutant le codage Céphalées, le nombre de patients identifiés est trop élevé.

D'autre part, l'étude est monocentrique. Cependant les problématiques de prise en charge des méningites virales ne sont pas exclusives à l'hôpital du Mans. Les résultats et les propositions que nous allons apporter peuvent être utiles à d'autres structures d'urgence.

### **Comparaisons à la littérature**

Concernant les caractéristiques de la population, chez les adultes dans la littérature, l'âge médian est compris entre 30 et 40 ans, et la proportion d'hommes est plus faible avec un pourcentage compris entre 43 et 50%.

Les symptômes sont de proportions semblables pour les céphalées (100% versus 98% dans notre étude), la fièvre (82 à 100% versus 85% dans notre étude). Les céphalées étaient présentes chez tous les patients car cela faisait partie des critères d'inclusion, alors que dans notre étude ils pouvaient aussi être inclus devant de la fièvre et une raideur de nuque.

La raideur de nuque était cependant moins souvent identifiée dans notre étude (47 à 71% versus 41%). Ce paramètre est opérateur-dépendant et donc davantage soumis à des variations.

La leucorachie est  $< 100/\text{mm}^3$  pour 35 à 55% des patients contre 63% dans notre étude ; entre 100 et  $1000/\text{mm}^3$  pour 41 à 60% des patients contre 36%. La protéinorachie est comprise entre 0,61 et 0,81g/L, elle était un peu plus basse à 0,54g/L dans notre étude. Ces différences de caractéristiques du LCR peuvent s'expliquer par une différence d'inclusion également, dans notre étude les formules non lymphocytaires et les protéinorachies  $> 1\text{g/L}$  n'étaient pas analysées, alors que dans certaines études comparées l'inclusion se faisait sur la documentation virale, peu importe les caractéristiques du LCR (15–18).

Concernant les résultats du score d'adéquation, par rapport à la littérature, nous notons que notre résultat est meilleur pour l'absence de scanner cérébral avant la ponction lombaire (56% contre 35% des patients) (17).

Le pourcentage de patients ne recevant pas d'antibiotiques est compris entre 20 et 60%, correspondant à une fourchette assez large, mais qui place les résultats de l'hôpital du Mans (61%) plus en adéquation avec les recommandations. Le pourcentage de patients ne recevant pas d'antiviral est entre 80 et 93% chez les enfants mais diminue à 50% chez les adultes, ce qui est également moins bon que dans notre étude (78%) (4,16).

Dans l'étude, 90% des patients étaient hospitalisés, ce qui est un peu plus élevé que dans la littérature pour des études similaires (4,16,17). La durée médiane de  $4 \pm 5,98$  jours ; et

moyenne de 5,5 jours, est équivalente aux durées relevées dans la littérature pour les syndromes méningés d'allure virale (4,15).

Au total, les caractéristiques de la population de l'étude sont globalement similaires aux données de la littérature ; alors que les résultats obtenus sont davantage en accord avec les recommandations. Cela peut s'expliquer par le fait que les principales études recensées datent d'avant 2015, la période d'inclusion de notre étude est donc plus récente. Ce constat peut d'ailleurs faire espérer que nos pratiques s'améliorent avec les années.

### **Résultats commentés**

Nous avons vu que le score d'adéquation aux recommandations pour la prise en charge des syndromes méningés sans signe de gravité au SAU a une médiane de 4/5. Ce résultat semble plutôt satisfaisant.

Il est diminué en premier lieu par la réalisation d'un scanner cérébral avant la ponction lombaire, chez 44% des patients. Cela peut être majoré lorsque la présentation clinique évoque un autre diagnostic, nous pensons notamment à l'association céphalées et raideur de nuque, sans fièvre, qui oriente premièrement sur une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA). Celle-ci sera infirmée par le scanner avant de rechercher une méningite par la ponction lombaire. Ainsi pour les 5 patients de l'étude n'ayant pas de fièvre, seul 1 n'a pas eu de scanner avant la ponction lombaire. Même si l'association entre l'absence de fièvre et la réalisation préalable d'un scanner cérébral n'a pu être montrée de façon significative dans l'étude, nous pouvons intuitivement penser que le raisonnement du clinicien s'oriente d'abord vers une HSA dans ce cas et donc conduit à plus de scanners. La marge d'amélioration du taux d'adéquation pour ce critère d'imagerie est donc probablement faible.

Le score a pu être diminué également par les données manquantes concernant l'administration d'antibiotiques dès la ponction lombaire réalisée. Pour 8 patients, l'information n'était pas renseignée et ces patients ont été considérés comme n'étant pas en adéquation. Au maximum, le taux de conformité aurait pu comprendre 38 patients soit 93% des inclus, au lieu du résultat de 73% obtenu.

Concernant la PCR Entérovirus, la recommandation de la HAS pour sa réalisation date de 2014. Ainsi dans les résultats nous avons différencié 2 groupes d'année : 2015 et 2016 par rapport à 2017 et 2018, en considérant que l'application d'une recommandation en pratique courante n'était pas immédiate. Nous avons exclu l'année 2019, car le recueil de données s'est arrêté au milieu de l'année, et il est à craindre que le pourcentage de PCR réalisées ne soit pas représentatif.

La comparaison des 2 groupes d'années montrait un lien significatif entre la réalisation de la PCR et l'année de la demande, avec une augmentation de 53 à 89%. Ce résultat est donc encourageant pour l'adéquation aux recommandations.

A propos du délai de réception des résultats de PCR.

Lorsque l'analyse est faite en externe, il faut ajouter un délai supplémentaire d'acheminement du prélèvement au laboratoire extérieur, puis un temps de traitement du résultat par le laboratoire interne avant transmission au service demandeur. Les PCR virales étaient réalisées au laboratoire de l'hôpital jusqu'à début 2016, puis transférées à l'hôpital Cochin (Paris) jusqu'à fin 2017 et à nouveau analysées en interne à partir de 2018. Cela explique les différences de durée de réception des résultats en fonction des années.

Nous avons observé que la durée d'antibiothérapie n'était pas plus courte lorsqu'il y avait une documentation à Entérovirus, ce résultat étant cependant non significatif. Il est à noter que

les 5 patients ayant une méningite à Entérovirus et ayant reçu une antibiothérapie ont été inclus en 2016 et 2017 lorsque les PCR virales étaient analysées en externe. Le délai de rendu de la PCR était à chaque fois supérieur ou égal à la durée d'antibiothérapie. Même si l'antibiothérapie n'était pas indiquée lors de la prise en charge initiale devant le tableau clinique de ces patients, on peut noter qu'elle n'a pas été poursuivie une fois la documentation virale établie.

A propos de l'hospitalisation.

Il n'est pas surprenant d'avoir un pourcentage élevé d'hospitalisations, correspondant aux recommandations de surveillance de bonne évolution clinique et d'avoir la confirmation de documentation virale.

Sur les 41 syndromes méningés inclus, seuls 29 ont finalement été considérés comme des méningites. Les 12 pour lesquels un autre diagnostic a été posé avaient tous une leucorachie comprise entre 5 et 10 éléments par  $\text{mm}^3$ . Même si le Pilly (1) donne comme limite anormale une leucorachie de 5 éléments par  $\text{mm}^3$ , nous pouvons voir que ce n'est pas un chiffre si tranché. Au Centre Hospitalier du Mans sur la période étudiée, toutes les méningites sauf une avaient au moins 10 éléments/ $\text{mm}^3$ .

Le fait qu'un autre diagnostic a été évoqué en seconde intention chez ces patients a pu biaiser la prise en charge notamment en diminuant la réalisation des PCR virales, faites pour 5 patients sur les 12, en modifiant aussi le recours à l'antibiothérapie, introduite pour 3 des patients, et l'Aciclovir, introduit pour 1 des patients. La durée d'hospitalisation a enfin pu être augmentée, montant à 31 jours pour un patient, 16 jours pour un autre et enfin 8 jours pour un troisième.

Nous avons vu également que le score d'adéquation était moins bon avec une médiane de 3/5 chez les patients ayant bénéficié d'un avis spécialisé. Ce résultat n'était cependant pas significatif. Il peut être en lien avec le fait qu'un avis est demandé chez les patients ayant une présentation clinique moins typique, ou après avoir déjà débuté la prise en charge avec des éléments faisant baisser le score d'adéquation : réalisation d'un scanner cérébral, mise en place d'une antibiothérapie.

## **CONCLUSION**

Au total, le taux d'adéquation aux recommandations pour les syndromes méningés d'allure virale pris en charge au service des Urgences de l'hôpital du Mans est plutôt satisfaisant avec une médiane de 4/5. C'est d'autant plus le cas qu'il est probablement diminué par rapport à la réalité, à cause du manque de données pour la catégorie de l'antibiothérapie dès la ponction lombaire réalisée. Il est aussi en amélioration au cours des années pour la catégorie de réalisation de la PCR Entérovirus. Il reste à améliorer la formation pour que les médecins ne débutent pas de traitement antibiotique ou antiviral probabiliste, et ne fassent pas de TDM cérébrale préalable. Ce dernier point d'amélioration est cependant limité par les présentations cliniques non fébriles évocatrices d'HSA.

Une solution pour aider les médecins urgentistes dans leur démarche diagnostique serait de suivre les recommandations que nous avons mises en avant dans cette étude pour tous les cas typiques de méningite virale, et d'avoir recours plus facilement à un avis spécialisé pour les situations où un doute diagnostique persiste.

Nous pourrions également nous aider du Bacterial Meningitis Score (BMS) (13,14,19), une règle prédictive validée en pédiatrie dans de nombreuses études multicentriques américaines et une méta-analyse. Il se compose de 5 items cliniques et biologiques, simples à renseigner. Un score égal à 0 permet de considérer que le patient est à très faible risque de méningite bactérienne. L'objet d'une future étude sera de valider ce score en population adulte pour pouvoir l'utiliser en pratique courante aux Urgences.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et tropicales. Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et chez l'enfant. MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
2. Donoso Mantke O, Vaheiri A, Ambrose H, Koopmans M, de Ory F, Zeller H, et al. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 17 janv 2008;13(3).
3. Haute Autorité de santé. Détection du génome des entérovirus dans le liquide céphalorachidien par amplification génique dans les méningites. 2014;70.
4. Patriquin G, Hatchette J, Forward K. Clinical presentation of patients with aseptic meningitis, factors influencing treatment and hospitalization, and consequences of enterovirus cerebrospinal fluid polymerase chain reaction testing. Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale. 2012;23(1):e1-5.
5. Chidiac C, Leport C, Lina B, Perronne C, Pouchain D, Quinet B, et al. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF) Président: Jean-Paul Stahl Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble. 17ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). :24.
6. Duval X. Recommandations, prise en charge des méningites bactériennes. Actualisation 2017 de la Conférence de consensus. SPILF 2017.
7. Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/meningites-meningo-encephalites-ladulte-lenfant>
8. Stahl JP et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. Médecine et maladies infectieuses. 2017;47:179-194.
9. 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. 28 oct 2004;351(18):1849-59.
10. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et tropicales. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et chez l'enfant. MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
11. Parillo S, Troillet N, Genoud D, Abbet P. Neurotoxic effects of antimicrobial agents. Rev Med Suisse. 10 oct 2012;8(357):1912-5.
12. ANAES. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. Avril 1999.
13. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. JAMA. 3 janv 2007;297(1):52-60.

14. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child*. sept 2012;97(9):799-805.
15. Giulieri SG, Chapuis-Taillard C, Manuel O, Hugli O, Pinget C, Wasserfallen J-B, et al. Rapid detection of enterovirus in cerebrospinal fluid by a fully-automated PCR assay is associated with improved management of aseptic meningitis in adult patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. janv 2015;62:58-62.
16. Archimbaud C, Ouchchane L, Mirand A, Chambon M, Demeocq F, Labbé A, et al. Improvement of the management of infants, children and adults with a molecular diagnosis of Enterovirus meningitis during two observational study periods. *PloS One*. 2013;8(7):e68571.
17. McArthur R, Edlow JA, Nigrovic LE. Validation of the bacterial meningitis score in adults presenting to the ED with meningitis. *Am J Emerg Med*. juill 2016;34(7):1265-7.
18. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. avr 2017;30(2):248-56.
19. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics*. oct 2002;110(4):712-9.

Rapport-Gratitudo

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....	14
Figure 2 : Répartition de la leucorachie des patients.....	16
Figure 3 : Score d'adéquation global. ....	19
Figure 4 : Score d'adéquation global par année.....	20

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population .....	17
Tableau II : Score d'adéquation global par année.....	20
Tableau III : Score d'adéquation en fonction des données démographiques et cliniques. ....	21
Tableau IV : PCR Entérovirus .....	23

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
MÉTHODES.....	5
1. Objectifs et critères de jugement .....	5
1.1. Objectif principal .....	5
1.2. Critère de jugement principal.....	5
1.3. Critères de jugement secondaires.....	5
2. Population étudiée .....	6
2.1. Description de la population.....	6
2.2. Critères d'inclusion.....	6
2.3. Critères de non inclusion .....	6
3. Méthodologie et déroulement de l'étude .....	7
3.1. Méthodologie générale .....	7
3.2. Données recueillies .....	8
4. Analyse des données .....	9
4.1. Recueil et traitement des données .....	9
4.2. Statistiques .....	10
5. Aspects administratifs et réglementaires .....	10
5.1. Justification du positionnement en Hors Recherche impliquant la personne humaine .....	10
5.2. Droits d'accès aux données et documents sources .....	10
5.3. Données informatisées et méthodologie de référence .....	10
5.4. Archivage des données sources .....	11
6. Considérations éthiques .....	11
6.1. Information du patient .....	11
6.1.1. Information générale .....	11
6.1.2. Information individuelle .....	12
6.2. Comité d'éthique .....	12
RÉSULTATS .....	13
1. Caractéristiques de la population .....	13
1.1. Critères de non inclusion .....	13
1.1.1. Immunosuppression .....	13
1.1.2. Neurochirurgie ou traumatisme crânien récent .....	13
1.1.3. Antibiothérapie préalable .....	13
1.1.4. Caractéristiques du liquide céphalo-rachidien .....	13
1.1.5. Signes de gravité .....	14
1.2. Démographie .....	14
1.2.1. Sex ratio .....	14
1.2.2. Age.....	14
1.3. Présentation clinique.....	15

1.4.	<b>Caractéristiques du LCR .....</b>	<b>15</b>
2.	<b>Éléments de prise en charge évalués.....</b>	<b>17</b>
2.1.	<b>TDM cérébrale avant la ponction lombaire .....</b>	<b>17</b>
2.2.	<b>PCR Entérovirus.....</b>	<b>18</b>
2.3.	<b>Antibiothérapie avant les résultats de la PL.....</b>	<b>18</b>
2.4.	<b>Antibiothérapie arrêtée ou non introduite après résultats.....</b>	<b>18</b>
2.5.	<b>Antiviral .....</b>	<b>19</b>
2.6.	<b>Score d'adéquation global .....</b>	<b>19</b>
3.	<b>Autres éléments de prise en charge .....</b>	<b>22</b>
3.1.	<b>Durée de traitement antibiotique .....</b>	<b>22</b>
3.2.	<b>Durée de traitement antiviral .....</b>	<b>22</b>
3.3.	<b>Dépistage du VIH .....</b>	<b>22</b>
3.4.	<b>Autres PCR virales .....</b>	<b>22</b>
3.5.	<b>Délai et lieu d'analyse de la PCR entérovirus .....</b>	<b>23</b>
3.6.	<b>Avis spécialisé demandé.....</b>	<b>23</b>
3.7.	<b>Hospitalisation.....</b>	<b>24</b>
3.7.1.	<b>Type .....</b>	<b>24</b>
3.7.2.	<b>Durée .....</b>	<b>24</b>
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>25</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>33</b>
	<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>35</b>
	<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>36</b>
	<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>37</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>
	ANNEXE 1 : Fiche de recueil de données.....	I
	ANNEXE 2 : Accord du Comité d'Éthique .....	II
	ANNEXE 3 : Lettre d'information pour les patients de l'étude .....	IV

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Fiche de recueil de données

### Fiche de Recueil de données

---

#### Identité

---

Initiale du Nom et du Prénom  
Age  
Sexe

#### Antécédents

---

Traumatisme crânien récent  
Neurochirurgie  
Immunosuppression

#### Données cliniques

---

Fièvre  
Céphalées  
Raideur de nuque  
Nausées/vomissements  
Photophobie  
Purpura  
Etat hémodynamique (pression artérielle et fréquence cardiaque)  
Convulsions  
Troubles de conscience (score de Glasgow)  
Signes de focalisation neurologiques

#### Données paracliniques

---

Date de réalisation de la ponction lombaire et de la biologie sanguine

Dans le LCR :

- Leucocytes / mm<sup>3</sup>
- Neutrophiles / mm<sup>3</sup>
- Lymphocytes / mm<sup>3</sup>
- Protides en g/L
- Glucose en g/L
- Antigène pneumocoque
- PCR méningocoque
- PCR entérovirus, herpès virus, VZV, ARN 16s
- Culture

Dans le sang :

- Neutrophiles / mm<sup>3</sup>
- Hémocultures
- Sérologie VIH

TDM cérébrale préalable à la ponction lombaire

Lieu de réalisation de la PCR Entérovirus  
Durée de réception du résultat de cette PCR

#### Données thérapeutiques

---

Antibiothérapie/Antiviral préalable à la ponction lombaire  
Antibiothérapie/Antiviral dès la PL réalisée  
Antibiothérapie/Antiviral poursuivi après résultats de la PL, et durée  
Hospitalisation et durée  
Prise d'un avis spécialisé

## ANNEXE 2 : Accord du Comité d’Ethique



### AVIS DU GROUPE ETHIQUE DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

Remarque générale : Le Comité d’éthique n’a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l’adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l’étude. Le Comité ne tient compte des données d’ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d’ordre éthique.

Nom du protocole	Méningite présumée virale au SAU
Investigateur principal	Dr Florine GUILLOU (interne) Dr Lionel IMSAAD (Directeur de thèse)
Lieu de l’étude	CH Le Mans
Type d’étude	Etude observationnelle rétrospective
Type patients/participants	Patient admis au SAU pour un syndrome méningé fébrile
Nombre de patients/participants prévus	50
Objectif principal	Mesurer la qualité de la prise en charge initiale au SAU des syndromes méningés fébriles évocateurs de méningite virale à partir du score d’adéquation de plusieurs critères par rapport au référentiel
Objectif secondaire	/
Documents communiqués	<input type="checkbox"/> Protocole / résumé de l’étude <input checked="" type="checkbox"/> Lettre d’information <input checked="" type="checkbox"/> Autres : fiche de projet de thèse

#### Confidentialité

Confidentialité des données	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Anonymat	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis du CEERES	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avis de la CNIL	<input type="checkbox"/> Oui / Méthodologie de référence <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : \_\_\_\_\_

**Information et recueil de non opposition**

**Lettre d'information précisant**

Titre de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
But de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Déroulement de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prise en charge courante inchangée	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de refus	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Possibilité de recevoir les résultats de l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Commentaires : \_\_\_\_\_

**Recueil de non opposition**

Recueil nécessaire	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Type de consentement	<input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Ecrit
Traçabilité dans le dossier	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

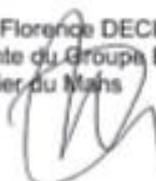
Commentaires : \_\_\_\_\_

**Conclusion**

Avis favorable	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Révision nécessaire selon commentaires	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Avis défavorable	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non

Tenu en séance le 18/07/2019

Docteur Florence DECIRON-DEBIEUVRE  
Présidente du Groupe Ethique du Centre  
Hospitalier du Mans



## ANNEXE 3 : Lettre d'information pour les patients de l'étude



### Note d'information pour la participation à la recherche

**« Méningites présumées virales au SAU – Evaluation des pratiques professionnelles »**

**Titre abrégé : « Viral meningitis - EPP »**

**Promoteur : CH Le Mans**

<b>Investigateur</b>	<b>Dr Florine Guillou</b> SAU Adultes Centre Hospitalier Le Mans 194, avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex 9 e-mail : fguillou@ch-lemans.fr Téléphone : 02 43 43 41 65
<b>Promoteur de la recherche</b>	<b>CH du Mans</b> <b>Centre de Recherche Clinique</b> 194, avenue Rubillard 72037 LE MANS Cedex 9 Contacts : Christelle JADEAU Téléphone : 02 44 71 07 81

**Ce document est remis à la personne participant à la recherche  
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier du Mans effectue une recherche visant à évaluer la qualité de prise en charge des méningites d'allure virale au Service des Urgences. Il vous sera proposé de participer à la recherche, vous aurez la possibilité d'accepter ou de refuser sans avoir à vous justifier.

Cette recherche est réalisée au sein du Service d'Accueil des Urgences

L'objectif principal est d'évaluer l'adéquation de différents éléments de la prise en charge par rapport aux référentiels. Cette recherche est réalisée à partir de données recueillies dans votre dossier médical, après votre venue aux urgences qui a eu lieu entre 2015 et 2019.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Elle est réalisée dans un but d'amélioration des pratiques médicales, au bénéfice des patients. Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche, une fois l'analyse effectuée.

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. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données personnelles, à tout moment, par l'intermédiaire du médecin dont les coordonnées se trouvent au début de ce document.

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. L'exercice de ce droit passe par un retrait de votre consentement de participation à l'étude. Les données vous concernant seront conservées pendant une durée de 5 ans à compter de la fin de l'étude.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. Pour toute réclamation relative au traitement de vos données de santé, vous pouvez saisir la CNIL.

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Les modalités de cette étude ont été soumises au Comité d'éthique qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits sont respectés. Ce comité a émis un avis favorable le 18/07/2019. L'avis favorable du Comité d'éthique ainsi que le résumé de l'étude seront envoyés à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

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.

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

Formulaire remis au patient le \_\_\_\_\_.

**Merci de conserver cette notice d'information**

**Rapport-Gratuit.com**

**Adéquation entre recommandations et prise en charge des méningites virales :  
étude rétrospective aux urgences du Centre Hospitalier du Mans**

**RÉSUMÉ**

**Introduction**

Les méningites virales bénignes sont de loin les plus fréquentes, mais semblent souvent traitées comme des méningites bactériennes étant donné l'enjeu de gravité pour les médecins urgentistes. Pourtant, il existe des recommandations de pratique clinique donnant plusieurs axes de prise en charge.

L'objectif de l'étude est de comparer la prise en charge initiale aux urgences des syndromes méningés évocateurs de méningite virale avec les recommandations.

**Sujets et Méthodes**

Une étude observationnelle rétrospective descriptive a été conduite aux Urgences du Centre Hospitalier du Mans de janvier 2015 à juillet 2019. Les adultes admis pour un syndrome méningé sans signe de gravité évocateur de méningite virale ont été inclus. Un score d'adéquation a été établi, comprenant 5 items : l'absence de scanner cérébral préalable à la ponction lombaire, la réalisation d'une PCR Entérovirus, l'absence d'antibiothérapie juste après la ponction lombaire, l'arrêt ou la non mise en place d'antibiothérapie à la réception des résultats de formule et d'examen direct, l'absence de traitement antiviral. Le critère de jugement principal était le pourcentage d'adéquation aux recommandations.

**Résultats**

Quarante-et-un patients ont été inclus, parmi lesquels il y avait un taux de conformité aux recommandations de 56% pour l'absence de scanner, 66% pour la réalisation de la PCR Entérovirus, 73% pour l'absence d'antibiothérapie juste après la ponction lombaire, 61% pour l'arrêt ou la non introduction d'antibiotiques à la réception des résultats, 78% pour l'absence de traitement antiviral. Le score d'adéquation global médian était de  $4/5 \pm 1,13$ .

**Conclusion**

Finalement, l'adéquation aux recommandations est assez satisfaisante. La formation des médecins pourrait encore être améliorée. Il serait possible aussi de guider leur démarche diagnostique en employant une règle prédictive de méningite virale, que nous validerons chez les adultes dans une prochaine étude.

**Mots-clés : méningite virale ; méningite aseptique ; service des urgences ; PCR entérovirus ; adultes**

**Adequacy between recommendations and viral meningitis management :  
retrospective study at the Emergency department of the Le Mans Hospital**

**ABSTRACT**

**Introduction**

Benign viral meningitis are by far the most common, but often appear to be treated as bacterial meningitis given the gravity issue for emergency doctors. However, there are clinical practice recommendations that provide several guidance of care. The aim of the study is to compare the initial emergency management of meningeal syndromes suggestive of viral meningitis with the recommendations.

**Methods**

A descriptive retrospective observational study was conducted at the Emergency Department of the Le Mans Hospital from January 2015 to July 2019. Adults admitted for meningeal syndrome without a sign of severity suggestive of viral meningitis were included. An adequacy score was established, comprising 5 items: the absence of a cerebral CT scan prior to lumbar puncture, the carrying out of Enterovirus PCR, the absence of antibiotherapy just after the lumbar puncture, stopping or non-introduction of antibiotic therapy upon receipt of formula results and direct examination, the absence of antiviral treatment. The main outcome measure was the percentage of compliance with the recommendations.

**Results**

Forty-one patients were included, of which there was a compliance rate of 56% for the absence of CT scan, 66% for Enterovirus PCR, 73% for no antibiotic therapy just after lumbar puncture, 61% for stopping or non-introduction of antibiotics upon receipt of the results, 78% for the absence of antiviral treatment. Median overall fitness score was  $4/5 \pm 1.13$ .

**Conclusion**

Finally, the adequacy to the recommendations is quite good. The training of doctors could be further improved, and it would also be possible to guide their diagnostic approach through the use of a clinical prediction rule of viral meningitis, which we will validate for adults in a future study.

**Keywords : viral meningitis ; aseptic meningitis ; emergency department ; enterovirus PCR ; adults**