



Article original

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DES MENINGITES BACTERIENNES CHEZ DES ENFANTS ADMIS A L'HOPITAL D'ENFANTS DE RABAT, MAROC

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC FACTORS OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN ADMITTED AT THE PEDIATRIC HOSPITAL OF RABAT, MOROCCO

EL Amrani K¹, El Hafidi N², Barkia A¹, Jroundi I³.

¹ Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies. Ministère de la Santé. Rabat, Maroc.

² Hôpital d'Enfants de Rabat. Centre hospitalier Universitaire Ibn Sina. Rabat, Maroc.

³ Unité de formation et de recherche en santé publique et médecine communautaire. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V de Rabat, Maroc.

Reçu le 06 mai 2016; accepté le 25 octobre 2016

Contact: Imane Jroundi. Email: ijroundi@um5s.net.ma

RESUME:

Introduction: Les méningites bactériennes chez l'enfant, constituent un grave problème de santé publique au Maroc. L'objectif était de décrire leurs caractéristiques cliniques et épidémiologiques chez des patients admis à l'hôpital d'enfants de Rabat et d'identifier les facteurs associés à leur létalité.

Méthodes: Ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective tous les enfants de moins de cinq ans admis pour méningite bactérienne entre 2009 et 2013. Les données cliniques et de prise en charge ont été collectées à partir des dossiers d'hospitalisation. Une analyse univariée puis multivariée par régression logistique a été réalisée pour identifier les facteurs associés au décès.

Résultats : Deux cent trente-cinq cas ont été inclus. L'âge médian était de 22 mois. La triade Fièvre-Vomissements-Raidement méningée a été constatée chez 39,5 % des enfants de plus d'un an. Les agents pathogènes identifiés étaient: N Meningitidis (12/235), S Pneumoniae (12/235), H. Influenzae (3/235). Le taux de létalité était de 19,2 % (45/235). Les variables associées au décès étaient la sévérité du tableau clinique à l'admission (OR^a = 15,39, IC95% = 3,48-68,01), la distance domicile du patient-Hôpital \geq 20 km (OR^a=8,68, IC95%=2,13-35,30), Hémoglobine \leq 9g/dl (OR^a=8,43, IC95%=1,57-45,26).

Conclusion : Cette étude souligne la gravité des méningites bactériennes dans notre contexte. Une meilleure connaissance des facteurs de mauvais pronostic pourrait contribuer à en réduire le taux de létalité.

ABSTRACT :

Introduction: Bacterial meningitis in children is a public health problem in Morocco. The objective was to describe clinical and epidemiological characteristics of patients admitted to the Hospital d'Enfants Rabat and to identify factors associated with lethality.

Methods: Were included in a retrospective cohort study all children under five admitted for bacterial meningitis between 2009 and 2013. Clinical history and patient management were collected from hospital records. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to identify factors associated with death.

Results: Two hundred and thirty five cases were included. The median age was 22 months. The triad Fever-Vomiting-meningeal stiffness was observed in 39.5% of children over a year. Identified pathogens were N. meningitidis (12/235), S. pneumoniae (12/235), H. influenzae (3/235). The case fatality rate was 19.2% (45/235). Variables associated with death were the severity of the clinical presentation on admission (OR^a = 15.39, 95% CI = 3.48-68.01), distance home patient-Hospital \geq 20 km (OR^a = 8.68, 95% CI = 2.13-35.30), hemoglobin \leq 9 g / dl (OR^a = 8.43, 95% CI = 1.57-45.26).

Conclusion: This study highlights the severity of bacterial meningitis in our context. A better understanding of poor prognostic factors would help reducing the fatality rate.

Mots clés:

Méningite bactérienne ; Enfants ; Pronostic ; Maroc.

Key-words:

Bacterial meningitis; Children; Prognosis; Morocco.

INTRODUCTION

En raison de leur létalité et des graves séquelles qu'elles peuvent engendrer, les méningites bactériennes (MB) sont des urgences cliniques et thérapeutiques, et parfois par leur caractère épidémique, elles sont considérées des urgences de santé publique (méningites méningococciques) [1]. Malgré les avancées en matière de prévention et de prise en charge, les méningites bactériennes persistent partout dans le monde, particulièrement dans les pays en voie de développement, avec une assez lourde charge en termes de morbidité et de coûts [2-4]. Les méningites bactériennes touchent tous les âges, mais le risque chez l'enfant est plus important [5,6]. Trois agents pathogènes prédominent dans les méningites bactériennes de l'enfant: *S pneumoniae*, *H. Influenzae* et *N Meningitidis* [7]. L'introduction de vaccins conjugués contre les deux premiers a permis d'en réduire considérablement l'incidence [3,8].

Plusieurs facteurs ont été décrits dans la littérature comme concourant à l'incidence et la létalité des MB : Des facteurs socio-économiques [9,10], des facteurs génétiques [11-14], l'âge, l'agent bactérien en cause, le tableau clinique à l'admission, certains paramètres cyto-chimiques du LCR [15-19], Le statut nutritionnel (Malnutrition, Déficit pondéral) et l'anémie [15, 19, 20], ainsi que la célérité de la prise en charge par une antibiothérapie efficace [21-24].

Au Maroc, malgré les progrès réalisés depuis la mise en place d'un programme national de lutte contre cette maladie, notamment grâce à l'introduction de vaccins antipneumococcique et anti *H Influenzae* (Hib) dans le Programme National d'Immunisation, l'incidence et la létalité des MB restent à des niveaux préoccupants : En 2012, 1093 cas de méningites ont été déclarés, soit une Incidence cumulée de 3,3/ 100000, dont 142 décès, soit une létalité de 12,9 %. Les enfants âgés de moins de 5 ans ont été plus lourdement affectés : 41 % du total des cas, et une Incidence cumulée : 12,8 / 100 000) et près de 45% du total des décès et un taux de Létalité = 14,1 %.

La présente étude a pour objectifs de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques des cas de méningites bactériennes chez l'enfant de 5 ans et moins et identifier les facteurs associés à la mortalité chez des patients âgés de moins de 5 ans admis dans l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER).

PATIENTS ET METHODES

Schéma de l'étude : Etude de cohorte rétrospective.

Lieu de l'étude : Hôpital d'enfants de Rabat, centre hospitalier Universitaire Ibn Sina.

Population à l'étude et définitions :

L'étude a porté sur tous les cas de méningites bactériennes d'âge inférieur ou égal à 60 mois qui ont été hospitalisés dans tous les services de l'Hôpital d'enfants de Rabat entre le 01/01/2009 et le 31/12/2013.

Les cas de méningite ont été classés en :

- Cas probable de méningite bactérienne : quand l'examen du LCR montre au moins un des éléments suivants : (i) Aspect trouble ou purulent, (ii) Leucocytes dans le LCR >100 cellules / mm³, (iii) Leucocytes dans le LCR entre 10 et 100

cellules/mm³, avec une protéinorachie élevée (>1g/l) ou une baisse de la glycorachie (<0,4 g/l), ou (iv) Une coloration de Gram positive à l'examen direct ;

- Cas probable de méningite à méningocoque, en présence d'au moins un des critères suivants : (i) Purpura en l'absence d'une autre cause apparente, (ii) Présence de diplocoques Gram-négatif à l'examen direct du LCR, (iii) Notion de cas groupés ou d'épidémie en cours ;
- Méningite bactérienne confirmée, Lorsqu'un germe est identifié dans le LCR ou le sang par culture, PCR ou antigènes solubles.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Les méningites néonatales, les méningites tuberculeuses, les méningites post opératoires et post traumatiques, les méningites compliquant une anomalie de fermeture du tube neural les méningites nosocomiales et les méningites bactériennes survenant sur terrain particulier ;
- Les cas de sorties contre avis médical ont également été exclus étant donné que l'issue de la maladie ne pouvait être déterminée.

Recueil des données

Les variables recueillies du dossier médical étaient :

- Le délai Survenue des symptômes – Antibiothérapie adéquate: défini comme étant la durée entre la date de début des signes et le démarrage d'une antibiothérapie. Ce délai pouvait, du moins en théorie, être subdivisé en 2 périodes : (i) Le délai Survenue des symptômes – Diagnostic : défini comme étant la durée en jours entre la date de survenue des symptômes et la date de diagnostic, attesté par la date d'hospitalisation à l'HER. Pour les patients référés d'autres structures, c'est le délai entre la survenue des symptômes et la date de diagnostic au niveau de ces structures attesté par la date d'hospitalisation, ou en cas de non hospitalisation la date de référence à partir de ces structures. (ii) Le Délai Diagnostic – antibiothérapie : défini par la durée en heures entre le diagnostic et le démarrage de l'antibiothérapie ;
- La distance entre la résidence du patient et l'HER mesurée sur Google Maps® (Itinéraires). Quand il n'a pas été possible de localiser avec précision le domicile du malade, c'est la distance entre l'HER et le chef-lieu de la commune de résidence qui a été considéré ;
- Signes cliniques à l'admission : la température à l'admission (Fièvre, Apyrexie ou hypothermie), convulsions, rash cutané (pétéchies ou purpura), et les troubles de conscience (Altération de la conscience ou GCS<14, Coma ou GCS<9). Le tableau clinique à l'admission a été défini comme sévère en présence d'un ou plusieurs de ces signes : Convulsions, état de choc, altération de la conscience ;
- Les Caractéristiques cytochimiques du LCR, le germe en cause ;
- Thérapeutiques administrées : L'antibiothérapie : Histoire récente d'administration d'antibiotiques par voie orale (avant diagnostic et hospitalisation) ; Traitement antibiotique par voie parentérale en guise de traitement pré-transfert ; Régime antibiotique et posologie. L'antibiothérapie a été définie comme étant adéquate si elle est administrée selon les formes et modalités prescrites par

- le Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires [10]. L'administration d'une corticothérapie par voie parentérale ;
- Caractéristiques individuelles : L'âge, et le genre, l'état nutritionnel a été évalué à travers l'indice Poids-pour-âge selon les standards de l'OMS (l'application WHO anthro version 3.2.2 a été utilisée). L'enfant a été considéré en insuffisance pondérale quand le z-score était inférieur à -1,96. A été considéré comme anémie tout taux d'hémoglobine strictement inférieur à 11 g/dl [32], et classé en anémie légère (entre 10 et 10,9 g/l), modérée (entre 7 et 9,9 g/dl) et sévère (< 7g/dl). Le statut vaccinal, particulièrement vaccination contre l'Hib et le pneumocoque a été recherché. L'issue a été définie par la survie ou décès intra hospitalier.

Les données ont été collectées sur un questionnaire standardisé, à partir des dossiers médicaux des patients, lesquels étaient identifiés à partir des registres d'admission des différents services. Tous les dossiers avec un diagnostic à l'entrée comportant les termes : (Méningite) OU (Méningite aiguë) – (Méningite bactérienne) OU (Syndrome méningé) OU (Suspicion de méningite) OU (Coma fébrile) OU (Fièvre + altération de l'état de conscience) OU (Purpura fébrile) OU (Purpura fulminans) OU (Convulsions fébriles), ont été identifiés et examinés.

Analyse de données :

Les données ont été saisies et analysées sur Epi Info 7TM version 7.1.3.3.

La population à l'étude a été décrite selon les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et l'issue de la maladie. Les variables quantitatives continues ont été décrites selon les cas par la moyenne et l'écart-type, ou la médiane et l'intervalle interquartiles. Les variables catégorielles ont été décrites par la fréquence relative (proportion) des différentes catégories.

En analyse bivariable, la population à l'étude a été répartie en 2 groupes (le groupe présentant la caractéristique étudiée, et le groupe ne la présentant pas) qui ont été comparés selon l'issue de la maladie (variable dépendante). Les variables qualitatives ont été comparées selon le test du χ^2 ou le test exact de Fisher si approprié. Les variables quantitatives ont été comparées par analyse de variances (ANOVA) ou par le test de Mann-Whitney quand approprié. Le risque de première espèce a été fixé à 5 %. L'association entre la variable dépendante et les variables indépendantes dichotomiques a été mesurée par le risque relatif (RR) et testée en utilisant le χ^2 . Les RR sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Une régression logistique a été réalisée : toutes les variables indépendantes avec une signification statistique $p < 0,2$ en analyse bivariable ont été incluses dans le modèle initial. Puis une procédure pas-à-pas descendante a été adoptée. Les Odds Ratio ajustés (OR^a) pour les variables retenues dans le modèle final ont été présentées avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Considérations éthiques

L'étude s'est déroulée après obtention de l'autorisation de la Direction du Centre Hospitalier Universitaire dont relève le HER et de l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Les données ont été collectées de façon anonyme.

RESULTATS

A partir des 1189 dossiers compatibles avec les critères de recherche pour la période 2009-2013, 235 ont été retenus (Fig.1). Selon les définitions de cas adoptées, il s'agissait de 113 Méningites bactériennes probables (48,1 %), 87 Méningites méningococciques probables (37,0 %) et 35 méningites bactériennes confirmées (14,9 %).

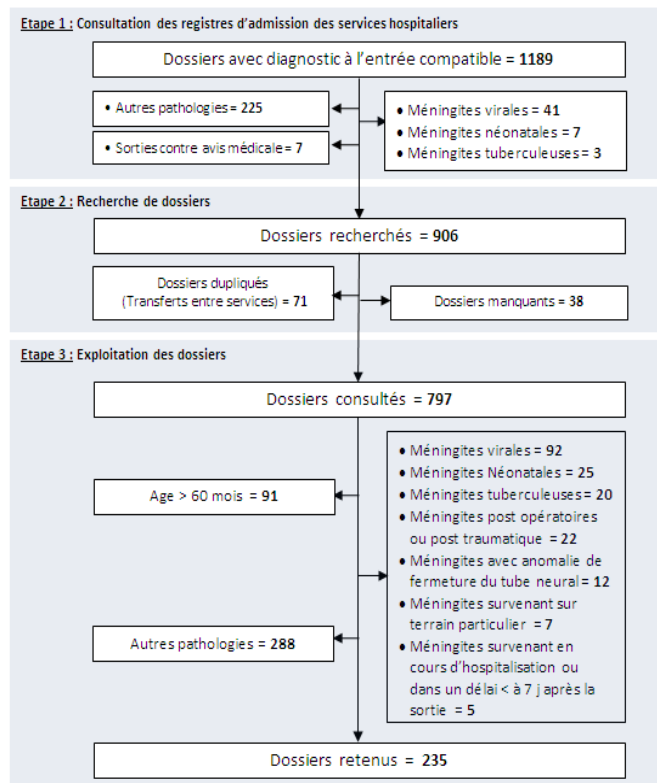


Figure 1 : Organigramme de sélection des dossiers médicaux de l'étude

Caractéristiques sociodémographiques

L'âge médian des patients était de 22 mois (7 mois – 41 mois). Une prédominance masculine a été notée (57,4 % de sexe masculin). La distance médiane entre le lieu de résidence du malade et l'hôpital d'enfants était de 13,1 km (9,5 km – 26,0 km). Environ 83,1 % des cas étaient d'origine urbaine et 73,6 % des cas ont été vus et admis directement à HER. Avant leur admission, 53,6 % des cas (126/235) ont consulté au moins une fois, dont 33,3 % (42/126) ont été référés à l'HER après la première consultation. Onze cas ont été hospitalisés dans d'autres structures hospitalières avant leur transfert à l'HER. La durée moyenne d'évolution avant hospitalisation a été de 2,09 jours (Ecart-type = 2,12 jours).

Caractéristiques anamnestiques et cliniques à l'admission

Quatre cas étaient des cas de méningite secondaires et trois cas sont survenus dans la même famille à trois années d'intervalle (Un cas en 2010, et deux cas en 2013). Le statut vaccinal par rapport à la vaccination antipneumococcique et anti-Hib n'a pu être déterminé que pour 7 cas sur les 163 qui étaient présentés comme vaccinés. Pour 24,26 % des cas, une antibiothérapie dans les dix jours précédant l'hospitalisation a été rapportée. La Beta-lactamine a été citée dans 82,9 % des cas ou le nom de la

molécule a été précisé. Les signes cliniques à l'admission sont présentés selon l'âge dans le Tableau I. Le purpura a été constaté chez 38,7 % de l'effectif total. L'insuffisance pondérale a été retrouvée chez 5,7 % des cas. Le tableau clinique à l'admission a été jugé sévère dans 36,6 % des cas. Pour l'enfant de plus d'un an, la triade Fièvre-vomissements-Raideur de la nuque a été constatée chez 39,5 % des cas, tandis que l'association fièvre-Raideur méningée a été présente dans 47,1 % des cas. Pour le nourrisson de moins d'un an, l'association fièvre-vomissements a été rencontrée dans 44,9 % des cas. La triade Fièvre-Vomissements-Bombement de la fontanelle n'a été retrouvée que dans 9,1 % des cas pour ce groupe d'âge.

Tableau I : Caractéristiques cliniques des patients à leur admission à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour Méningites bactériennes selon l'âge, 2009-2013.

	Total N = 235 n (%)	<= 12 mois N = 78 n (%)	13 à 60 mois N=157 n (%)
Température à l'admission			
Fièvre	215 (91,5)	75 (96,1)	140 (89,1)
Apyrexie	13 (5,5)	1 (1,3)	12 (7,7)
Hypothermie	7 (2,9)	2 (2,6)	5 (3,2)
Etat de conscience (n=228)			
Normale (GCS >=14)	181 (79,4)	56 (78,9)	125 (79,6)
Altérée (GCS =9-13)	36 (15,8)	11 (15,5)	25 (15,9)
Coma (GCS <=8)	11 (4,8)	4 (5,6)	7 (4,5)
Vomissements	150 (70,0)	37 (47,4)	113 (72,0)
Raideur de la nuque	91 (38,7)	11 (14,1)	80 (51,0)
Signe de Kernig	19 (8,1)	0 (0,0)	19 (12,1)
Signe de Brudzinski	19 (8,1)	1 (1,3)	18 (11,5)
Bombement de la fontanelle	-	33 (42,3)	-
Convulsions	57 (24,3)	29 (37,2)	28 (17,8)
Céphalées	-	-	57 (36,3)
Photophobie	-	-	21 (13,4)
Refus alimentaire	24 (10,3)	19 (24,3)	5 (3,2)
Diarrhée	19 (8,9)	15 (19,2)	4 (2,5)
Purpura / Pétéchies, dont :	91 (38,7)	15 (19,2)	76 (48,4)
Purpura extensif	26	4	22
Purpura nécrotique	5	1	4
Hypotonie	38 (16,2)	21 (26,9)	17 (10,8)
Etat de choc	16 (6,8)	5 (6,4)	11 (7,1)

Examens biologiques

Une ponction lombaire a été réalisée pour 207 cas (88,1 %). Le LCR était clair dans 97 cas (46,9 %), trouble dans 79 cas (38,2 %), purulent dans 3 cas (1,4 %), hématique ou hémorragique dans 13 cas (6,3 %) et non précisé pour 15 cas (7,2 %). L'examen direct réalisé pour 195 des 207 prélèvements (94,2 %) a été négatif dans 176 cas (90,3 %). La culture a été disponible pour 184 cas (88,9 % des LCR prélevés). La recherche des antigènes solubles dans le LCR a été effectuée sur 64 prélèvements de LCR (30,9 %). L'hémoculture a été demandée pour 31 cas (13,2 %). Les cas confirmés étaient dus à *N. Meningitidis* (12/35, dont 75 % du Séro groupe B), *S. Pneumoniae* (12/35), *H. Influenza* (3/35) et Autres germes (5 staphylocoques, 1 *Salmonella enteritidis*, 1 streptocoque B et 1 streptocoque non groupable). Sur l'ensemble de ces cas

confirmés, deux *S. Pneumoniae* et deux staphylocoques étaient à sensibilité diminuée à la Pénicilline, un Staphylocoque résistant aux Pénicillines A et un streptocoque résistant à la Pénicilline G. Le taux de confirmation, dans les cas où un prélèvement de LCR ou un prélèvement pour hémoculture ont été réalisés, était de 16,7 %. Ce taux était de 9,1 % (5/55) quand une antibiothérapie a été administrée antérieurement à la survenue de la maladie contre 19,3 % (30/155) quand elle ne l'était pas, mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,079$).

La numération formule sanguine, réalisée pour 81,7 % des cas a montré que 31,8 % présentaient une anémie légère, 26,6 % une anémie modérée et 1,0 % une anémie sévère.

Traitement

Un délai médian de 2 jours (1 jour – 3 jours) a été estimé entre la date du début des symptômes et le début du traitement antibiotique. Une antibiothérapie de pré transfert a été administrée chez 5 cas parmi les 20 référés pour suspicion de méningite méningococcique. Aucun traitement n'a été administré pour 8 cas de purpura fulminans en raison de l'évolution rapide vers le décès après admission. Pour 98,3 % des cas, l'antibiothérapie administrée a été jugée adéquate en termes de protocole, de posologie et de durée. Environ 85,5 % des cas ont reçu un traitement antibiotique à base d'une seule molécule. La ceftriaxone a été utilisée en première intention chez 88,5 %. Une corticothérapie a été instaurée pour 41,7 % des cas: l'Hemisuccinate d'hydrocortisone ayant été utilisé dans 93,9 % de ces cas.

Enfin, la durée moyenne d'hospitalisation a été de 9,9 jours (Ecart-type = 7,8 jours), 57 patients ont séjourné en réanimation (24,2 % des cas).

Facteurs associés à la létalité

Quarante-cinq décès ont été enregistrés, soit un taux de létalité de 19,2 %, parmi lesquels, 68,9 % (31/45) sont survenus dans les deux premiers jours de l'hospitalisation; dont 64,5 % le jour même de l'admission. En analyse bivariée (Tab. II), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre décédés et survivants dans la distribution selon le genre, le milieu de résidence, la présence d'une insuffisance pondérale, le germe en cause, l'antibiothérapie antérieure à l'admission, et l'administration d'une antibiothérapie pré transfert pour les cas suspects de méningite méningococcique référés à l'HER. De même, il n'y avait pas de différence concernant l'âge, la cytologie du LCR et les paramètres biochimiques sanguins. Les délais début des symptômes-admission et début des symptômes-début du traitement antibiotique adéquat n'étaient également pas significativement différents entre décédés et survivants. Il n'y avait également pas de différence entre référés d'une autre structure hospitalière et ceux admis directement.

Le risque de décès était deux fois plus important quand la résidence se situait au-delà de 20 km de l'HER (RR = 2,13, IC95% = 1,28-3,56). L'existence, à l'admission, de troubles de la conscience, d'un état de choc, ou la survenue de convulsions étaient associés à l'issue fatale avec des RR respectivement de 15,4 (IC95% = 7,89-29,69), 6,84 (IC95% = 4,79-9,76) et 2,08 (IC95% = 1,24-3,48). Le tableau clinique comportant au moins un de ces signes multipliait le risque de décès par plus de 17 (RR = 17,76, IC95% = 6,59-47,88). Les RR pour un taux sanguin d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl, un taux sanguin de plaquettes inférieur à $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ et une protéinorachie supérieure ou égale à 3 g/l, étaient respectivement 3,63 (IC95% = 1,78-7,42),

6,06 (IC95% = 3,16-11,60) et 4,83 (IC95% = 2,31-10,06). Une glycorachie < 0,2 a été également associée au décès (RR = 3,5 ; IC95% = 1,63-7,50). Le risque de décès était également significativement plus important pour les méningites méningococciques probables comparées aux méningites bactériennes probables (RR = 2,81 ; IC95% = 1,55-5,11). Pour la corticothérapie, l'association n'était significative que pour les méningites méningococciques probables, pour lesquelles elle a constitué un facteur protecteur (RR = 0,31; IC95% = 0,18-0,55).

Tableau II : Caractéristiques des patients admis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour méningite bactérienne selon l'issue de la maladie, 2009-2013.

Variable	N	Survivants	Décédés	p-value
Total n(%)	235	190 (80,9)	45 (19,1)	-
Variables sociodémographiques				
Genre, n(%)F				0,33
M	100	78 (78,0)	22 (22,0)	
	135	112 (82,9)	23 (17,1)	
Age en mois, med (IIQ)	235	24 (7-42)	16 (6-36)	0,77
Milieu de résidence, n(%)				0,74
Rural	38	30 (78,9)	8 (21,1)	
Urbain	192	156 (81,2)	36 (18,8)	
Région de résidence, n(%) RSZZ				0,0034
Autre	200	168 (84,0)	32 (16,0)	
	35	22 (62,9)	13 (37,1)	
Distance domicile du patient – HER en Km, n(%)				0,0039
>=20	67	46 (68,7)	21 (38,4)	
< 20	163	139 (85,3)	24 (14,7)	
Référé par une autre structure, n(%)				0,24
Oui	62	47 (75,8)	15 (24,2)	
Non	173	143 (82,7)	30 (17,3)	
Variables cliniques et para cliniques				
Durée d'évolution avant hospitalisation, moy (ET)	235	2,10 (±2,11)	2,07 (±2,21)	0,91
Valeur de la température à l'admission, med (IIQ)	206	39,0 (38,5-39,5)	38,5 (38,0-39,0)	0,0069
Etat de conscience, n(%)				<0,0001
Altérée ^a (GCS < 14)	47	11 (23,4)	36 (76,6)	
Normale	181	172 (95,0)	9 (5,0)	
Etat de choc, n(%)				<0,0001
Oui	16	1 (6,2)	15 (93,8)	
Non	219	189 (86,3)	30 (13,7)	
Convulsions, n(%)				0,0061
Oui	57	39 (68,4)	18 (31,6)	
Non	178	251 (84,8)	27 (15,2)	
Purpura, n(%)				0,0011
Oui	91	64 (70,3)	27 (29,7)	
Non	144	126 (87,5)	18 (12,5)	
Insuffisance pondérale, n(%)				0,17
Oui	13	9 (69,2)	4 (30,8)	
Non	216	181 (83,8)	35 (16,2)	
GR par mm ³ dans le LCR, med (IIQ)	123	100 (10-600)	115 (10-1750)	0,77
GB par mm ³ dans le LCR, med (IIQ)	200	325 (120-800)	172 (30-1400)	0,57
% PNN LCR		80 (50-90)	72 (50-100)	0,94
Lymphocytes LCR		30 (10-60)	35 (20-80)	0,44
Glycorachie g/l, n(%)				0,0008
< 0,2	42	31 (73,8)	11 (26,2)	
>=0,2	147	136 (92,5)	11 (7,5)	

Protéïnorrhée g/l, n(%)				<0,0001
>=3	20	12 (60,0)	8 (40,0)	
< 3	169	155 (91,7)	14 (8,3)	
Taux de plaquettes sang < 150 x 10 ³ /mm ³ , n(%)				<0,0001
Oui	23	11 (47,8)	12 (52,2)	
Non	151	138 (91,4)	13 (8,6)	
GB dans le sang x 10 ³ /mm ³ , med (IIQ)	189	13,60(3,3-5-19,56)	9,46 (6,66-13,92)	0,0028
Hémoglobine <9 g/dl, n(%)				0,0005
Oui	22	14 (63,6)	8 (36,4)	
Non	170	153 (90,0)	17 (10,0)	
Glycémie g/l, moy(ET)	152	0,96 (±0,33)	0,95 (±0,45)	0,88
Urée g/l, med (IIQ)	150	0,22 (0,16-0,29)	0,26 (0,18-0,47)	0,08
Créatinine mg/l, med (IIQ)	149	4,2 (3,8-4,9)	4,5 (3,6-6,3)	0,27
C- Reactive protein mg/l, med (IIQ)	192	59,4 (9,0-188,2)	102,0 (57,5-168,8)	0,15
Classification				
Selon la définition, n(%) MBP				0,0017
MMP	113	100 (88,5)	13 (11,5)	
MBC	87	60 (69,0)	27 (31,0)	
	35	30 (85,7)	5 (14,3)	
Selon le germe en cause, n(%)				0,87
GNI	200	160 (80,0)	40 (20,0)	
N, Meningitidis	12	11 (91,7)	1 (8,3)	
S, Pneumoniae	12	10 (83,3)	2 (16,7)	
H, Influenzae	3	3 (100,0)	0 (0,00)	
Autres germes	8	6 (75,0)	2 (25,0)	
Traitement				
Délai Début maladie – début du traitement ^b jours, med (IIQ)	224	2 (1-3)	1 (1-3)	0,97
Antibiothérapie antérieure, n(%)				0,26
Oui	57	49 (86,0)	8 (14,0)	
Non	178	141 (79,2)	37 (20,8)	
Antibiothérapie pré transfert n(%)				0,09
Oui	5	2 (40,0)	3 (60,0)	
Non	15	12 (80,0)	3 (20,0)	
Corticothérapie, n(%)				0,16
MBP				
Oui	13	10 (76,9)	3 (23,1)	
Non	100	90 (90,0)	10 (10,0)	
MMP				<0,0001
Oui	66	53 (80,3)	13 (19,7)	
Non	21	7 (33,3)	14 (66,7)	
MBC				
Oui	19	17 (89,5)	2 (10,5)	0,48
Non	16	13 (81,3)	3 (18,7)	

n(%) : Nombre (proportion) ; Med (IIQ) = Médiane (Intervalle interquartile) ; Moy (ET) = Moyenne (±Ecart-type) ; ^a : y compris les comas ; ^b : Délai survenue des symptômes-démarrage d'une antibiothérapie adéquate ; ^c : pour les 20 cas référés pour suspicion de méningite méningococcique.

En analyse multivariée (Tab. III), cinq variables indépendantes ont été retenues dans le modèle final. La sévérité du tableau clinique à l'admission a été le facteur le plus associé au décès (OR^a=15,39; IC95%=3,48–68,01). Les autres facteurs associés étaient la distance domicile du patient-HER de 20km ou plus (OR^a=8,68 ; IC95%=2,13-35,30), un taux d'hémoglobine inférieur à 9g/dl (OR^a=8,43; IC95%=1,57-45,26), une valeur de la protéïnorrhée supérieure ou égale à 3g/l (OR^a=6,73; IC95%=1,25-36,18) et l'administration d'une corticothérapie par voie parentérale (OR^a= 0,21; IC95% = 0,05-0,96).

DISCUSSION

Le taux de létalité global par méningites bactériennes chez l'enfant de moins de 5 ans hospitalisés à l'HER au cours de la période 2009-2013 a été de 19,2 %. Ce taux est plus ou moins comparable à celui rapporté en Amérique latine (13 %) entre 1996 et 2003 [34], ou à Cuba entre 1998 et 2007 (17%) [9], mais largement supérieur à celui des cas pédiatriques aux USA pour la même période (6,9 %) [8]. Le taux de létalité dans notre cohorte étant proche de celui rapporté par des études sur le pneumocoque [15,45], ceci nous laisse supposer que ce germe a été prépondérant. D'autant plus que cette hypothèse est corroborée par une étude sur la bactériologie des infections bactériennes invasives à Casablanca [46]. Le principal facteur de risque de décès par méningite bactérienne a été la sévérité du tableau clinique à l'admission : le risque de décès a été 15 fois plus important quand le malade se présentait avec des troubles de la conscience ou un état de choc ou des convulsions ($OR^a = 15,38$, $IC95\% = 3,48-68,01$). Cette association a été plus forte que celle retrouvée dans une étude dans la région de Lazio en Italie sur une série de 525 patients de tout âge, entre 1996 et 2000 ($OR^a = 8,84$, $IC95\% = 3,35-23,34$) [35]. La présence de troubles de la conscience, de convulsions ou d'un état de choc signe en effet la gravité de l'affection [30]. Une revue systématique de 31 publications portant sur les facteurs pronostiques des méningites bactériennes chez l'enfant a identifié ces 3 facteurs comme étant associés à une issue défavorable, qu'il s'agisse de décès ou de séquelles [17]. Contrairement à ce qui était attendu, et à ce qui est rapporté dans la littérature [22,27,39], il n'a pas été mis en évidence d'association des délais d'hospitalisation ou d'administration d'une antibiothérapie adéquate après le début des symptômes avec le décès. Ce résultat est similaire à celui rapporté par Perez & al. [9]. L'une des raisons possibles est que ces délais se comptent en heures, et non pas en jours comme cela a été le cas dans notre étude, vu que les données horaires sur la survenue, l'admission à l'hôpital et le démarrage de l'antibiothérapie ne sont pas consignées sur les dossiers dans la quasi-totalité des cas. L'autre raison possible est celle qui est invoquée par d'autres auteurs, et selon laquelle les délais sont plus associés à la survenue de séquelles [19,40]. Les formes de méningites bactériennes fulminantes qui aboutissent au décès en quelques heures sont impossibles à prédire et il n'existe, en l'état actuel des connaissances, aucune stratégie pour prévenir leur survenue [41], et donc les délais dans ce cas n'ont qu'une importance secondaire. En revanche, l'éloignement de la résidence du patient par rapport à l'HER a été associé au décès : Le risque de décès était multiplié par plus de 8 quand le malade résidait à une distance supérieure ou égale à 20 km, c'est-à-dire au-delà des agglomérations urbaines les plus proches (Salé et Skhirat-Témara). Ce qui laisse suggérer l'hypothèse de l'existence de problèmes d'accès aux soins de qualité, ou de conditions de vie, ou les deux. A notre connaissance, ce facteur n'a pas été décrit dans la littérature. Un taux d'hémoglobine < 9g/dl a été associé à une augmentation du risque de décès ($OR^a = 8,43$; $IC95\% = 1,57-47,26$). La même association a été décrite par Lovera D [15]. La prévalence de l'anémie dans notre cohorte (Hémoglobine < 11g/dl), située à un niveau nettement supérieur (59,4%) que celui de la population des enfants âgés entre 6 mois et 5 ans (31,5%) selon le Ministère de la santé [42], suggère la préexistence de l'anémie antérieurement à la méningite bactérienne, et sa contribution dans la létalité

observée. En effet, il est connu que le déficit en micronutriments en général, et en fer en particulier, affectent la morbidité et la mortalité par l'infection par leur effet sur le système immunitaire [47]. Dans notre étude, la corticothérapie a réduit le risque de décès de 79 %, mais l'imprécision de cette réduction du risque ($OR^a = 0,21$; $IC95\% = 0,05-0,96$ en analyse multivariée) est telle que ces résultats ne permettent pas de recommander cette pratique de manière systématique. En effet, la place de la corticothérapie dans le traitement des méningites bactériennes reste controversée. Plusieurs études [22,39,43], dont un essai clinique randomisé [34], ont constaté l'absence d'association avec le décès. Dans une méta-analyse de 25 études incluant 4121 malades [44], la corticothérapie, n'améliore le pronostic vital que dans le cas des méningites à pneumocoque. La 17ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (France) [26] la recommande pour les méningites à Pneumocoque ou à Haemophilus. Par contre, les indications de son utilisation ne sont pas précisées dans le guide de prise en charge des méningites bactériennes communautaires [30].

Tableau III : Facteurs de risque de décès par méningite bactériennes chez l'enfant admis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, 2009-2013, en analyse multivariée.

Facteur	OR ^a	IC 95%	p-value
Sévérité du tableau clinique à l'admission	15,39	3,48 – 68,01	0,0003
Distance domicile du patient – HER >= 20 km	8,68	2,13 – 35,30	0,0025
Anémie avec taux d'hémoglobine < 9g/dl	8,43	1,57 – 45,26	0,0129
Protéïnorachie >= 3g/l	6,73	1,25 – 36,18	0,0262
Administration d'une corticothérapie par voie parentérale	0,21	0,05 – 0,96	0,0447

OR^a = Odds Ratio ajusté ; (Nombre d'observations = 159)

Enfin, une protéïnorachie de plus de 3g/l a été associé à une augmentation du risque de décès ($OR^a = 6,73$; $IC95\% = 1,25-36,18$). Ce facteur, qui reflète l'intensité de l'inflammation induite par l'infection dans les espaces sous arachnoïdiens, a été rapporté dans d'autres études comme facteur de mauvais pronostic [15,18]. Dans notre étude, le taux de confirmation bactériologique a été très faible (16,7 %), sans commune mesure avec ce qui a été rapporté dans des contextes plus ou moins similaires au notre : 45 % dans une étude à Cuba [9], 65 % en Iran [33], 74 % dans une étude menée dans plusieurs pays d'Amérique Latine [34], 77 % en Italie [35], 86 % au Malawi [36] , 88 % au Portugal [37]. Un tel taux de confirmation, ne permettant pas d'apprécier la fréquence réelle des germes en cause, et encore moins le profil de sensibilité aux antibiotiques des germes en cause et ses tendances, ne peut certainement pas être expliqué par l'utilisation d'une antibiothérapie dans les dix jours ayant précédé l'hospitalisation (méningites décapitées). En dehors de la culture (utilisée pour 89 % des LCR prélevés), le recours à la recherche des antigènes solubles (31 % des prélèvements de LCR) et à l'hémoculture (pour 13 % des cas) ont été plus rares, ce qui a vraisemblablement réduit les chances d'isolement des germes en cause. L'adoption d'une définition de cas sensible paraît, dans ce contexte de défaillance de la confirmation bactériologique, justifiée. Mais cela a abouti

probablement à l'inclusion de faux cas de méningite, biaisant ainsi le taux de létalité. Dans notre étude, le purpura était présent dans 2 cas de *N. Meningitidis*, mais également pour 1 cas de *H. Influenzae*, 1 cas de staphylocoque et 1 cas de Streptocoque non groupable). La valeur diagnostique du purpura (sensibilité, valeur prédictive positive) a été faible dans ce cas, méritant la réflexion sur une révision de la définition qui est appliquée actuellement. L'atypie du tableau clinique chez l'enfant est un fait qui a été relaté par plusieurs publications [7,24,28,38], et constaté dans cette étude. Elle peut expliquer, au moins en partie, le fait que plus de la moitié des cas aient eu au moins une consultation avant leur hospitalisation. Les limites de cette étude se rapportent aux valeurs manquantes de certaines variables, soit les deux-tiers de l'effectif de la cohorte. Cela a contribué certainement à l'imprécision de l'estimation des intervalles de confiance en analyse multivariée. L'imprécision du diagnostic étiologique a constitué également une limite pour cette étude. La connaissance des germes en cause est, en effet, une information primordiale, en termes de santé publique et pour la prise en charge des cas. Les résultats de cette étude ne peuvent pas être inférés aux cas de méningites bactériennes prises en charge dans les cliniques du secteur libéral, étant donné que les malades ne sont pas forcément issus des mêmes catégories sociales et ne sont peut-être pas traités selon les mêmes protocoles, et par conséquent les déterminants de la mortalité dans ce cas peuvent être différents.

CONCLUSION

Cette étude a contribué à la documentation de la gravité du problème que représentent les méningites bactériennes et a permis d'identifier les facteurs associés à une augmentation du risque de décès chez l'enfant de moins de 5 ans admis dans un Hôpital universitaire.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

REFERENCES

1. <http://www.cdc.gov/meningitis/index.html> ; visité le 04/01/2014.
2. **Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2095–128.
3. **Brouwer M C, Tunkel A R, van de Beek D.** Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(3):467-92.
4. **Akweongo P, Dalaba M A, Hayden M H, Awine T, Nyaaba GN et al.** The Economic Burden of Meningitis to Households in Kassena- Nankana District of Northern Ghana. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e79880.
5. **Luksic I, Mulic R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I.** Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children : Assessment of the evidence. *Croat Med J*. 2013; 54(6):510-8.
6. **Liu L, Johnson H L, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J E, et al.** Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379:2151-61.
7. **Chávez-Bueno S, McCracken G H Jr.** Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52(3):795-810.
8. **Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al.** Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011; 364:2016-25.
9. **Pérez A E et al.** Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade, *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10:130.
10. **Fonseca de Souza S et al.** Bacterial meningitis and living conditions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(3) 323-8.
11. **Brouwer M C, Robert C, Van de Beek D.** Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010, 10(4):262-74.
12. **Geldoff M, Mook-Kanamori B B, Brouwer M C and al.** Genetic variation in inflammasome genes is associated with outcome in bacterial meningitis. *Immunogenetics*. 2013; 65(1):9-16.
13. **Heckenberg S G, Brouwer M C, vN de Beek D.** Bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121:1361-75.
14. **Van de Beek D.** Progress and challenges in bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; 380(9854):1623-4.
15. **Lovera D, Arbo A.** Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. *Trop Med Int Health*. 2005; 10(12):1235-41.
16. **Chávez-Bueno S, McCracken G H Jr.** Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52(3):795-810.
17. **De Jonge et al.** Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: A systematic review of prognostic studies, *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10:232
18. **Roine I, Peltola H, Fernandez J, et al.** Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1248–52.
19. **Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkaranta A, Bernardino L, Peltola H.** Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1107-10.
20. **Wall E C, Cartwright K, Scarborough M, Ajdukiewicz K M, Goodson P, et al.** High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi. *PLoS ONE*. 2013; 8(7): e69783.
21. **Miner J R, Heegaard W, Mapes A, Biros M.** Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med*. 2001; 21(4):387-92.
22. **Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN.** Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J. Infect*. 2008; 57(6):449-54.
23. **Nau R, Djukic M, Spreer A, Eiffert H.** Bacterial meningitis: new therapeutic approaches. *Expert Rev. Anti Infect Ther*. 2013; 11(10), 1079–95.
24. **Kim K S.** Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 32–42.
25. **Société Marocaine d'infectiologie pédiatrique et de vaccinologie.** Recommandations pratiques pour la prise en charge des méningites purulentes de l'enfant au Maroc, Congrès national de la SOMIPEV, Marrakech, 12-14/04/2013 ; disponible sur : www.somipev.com.

26. 17ème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse, Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). *Méd et Mal infect.* 2009; 39:175–186.
27. **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.* 2005; 98(4):291-8.
28. **Brouwer M C, Thwaites G E, Tunkel A R, Van de Beek D.** Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; 380: 1684–92.
29. **Ministère de la Santé, Maroc.** Réunion du comité national technique de lutte contre les méningites, 22 janvier 2014. La méningite au Maroc : Quelle stratégie pour réduire la létalité ?
30. **Ministère de la Santé, Maroc.** Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires, Juin 2010.
31. Circulaire ministérielle N° 165 DELM/36 (21/12/2010) et courrier de rappel N° 884 DELM/36 (07/06/2012) relatifs à l'audit médical des décès liés à la méningite.
32. **Organisation Mondiale de la Santé.** Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf, document consulté le 21/01/2014).
33. **Mahmoudi S, Zandi H, Pourakbari B, Taghi Haghi Ashtiani M, Setare hMamishi S.** Acute Bacterial Meningitis among Children Admitted into an Iranian Referral Children's Hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2013; 66:503-506.
34. **Peltola H, Roine I, Fernandez J et al.** Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:1277–86.
35. **Faustini A, Arca M, Fusco D, Perucci C A.** Prognostic factors and determinants of fatal outcome due to bacterial meningitis in the Lazio region of Italy, 1996-2000. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(2):137-44.
36. **McCormick D W, Wilson M L, Mankhambo L, Phiri A, Chimalizeni Y, Kawaza K, Denis B, Carrol E D, Molyneux E M.** Risk factors for death and severe sequelae in Malawian children 1997-2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(2): e54-61.
37. **Santos L C, Simões J, Severo M, Vazquez J, Lecour H.** Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection.* 2007; 35(6):406-13.
38. **Stockdale A J, Weekes M P and Aliyu S H.** An audit of acute bacterial meningitis in a large teaching hospital 2005–2010. *Q J Med.* 2011; 104:1055–63.
39. **Namani S, Milenkovic Z, Kuchar E, Koci R, Mehmeti M.** Mortality From Bacterial Meningitis in Children in Kosovo .*J Child Neurol.* 2012; 27(1):46-50.
40. **McIntyre P B, Macintyre C R, Gilmour R, Wang H.** A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child.* 2005; 90(4):391-6.
41. **Ratedsky M.** Fulminant bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:204–7.
42. **Ministère de la Santé, Maroc.** La stratégie nationale de la nutrition. 2011-19.
43. **Thabet F, Tilouche S, Tabarki B, Amri F, Guediche M N, Sfar M T, Harbi A, Yacoub M, Essoussi A S.** Mortalité par méningites à pneumocoque chez l'enfant. Facteurs pronostiques à propos d'une série de 73 observations. *Arch Pediat.* 2007;14(4):334-7.
44. **Brouwer M C, McIntyre P, Prasad K, Van de Beek D.** Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4;6:CD004405.
45. **Chao Y N, Chiu N C, Huang F Y.** Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis, *J MicrobiolImmunol Infect.* 2008; 41;48-53.
46. **El Mdaghri N, Jilali N, Belabbes H, Jouhadi Z, Lahssoune M, Zaid S.** Epidemiological profile of invasive bacterial diseases in children in Casablanca, Morocco: antimicrobial susceptibilities and serotype distribution. *East Mediterr Health J.* 2012; 18(11):1097-101.
47. **Bhaskaram P.** Immunobiology of mild micronutrient deficiencies. *Br J Nutr.* 2001; 85: S75-S80.
48. **El Hamdouchi A, El Kari K, Rjimati L, El Haloui N, El Mzibri M, Aguenau H, Mokhtar N.** Impact de l'enrichissement de la farine en fer élémentaire sur la prévalence de l'anémie chez les enfants en âge préscolaire au Maroc. *East Mediterr Health J.* 2010; 16(11):1148-52.
49. **Center of Disease Control and prevention.** Prevention and Control of Meningococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2013; 62(2).
50. **Haut conseil de la Santé Publique (France).** Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®, 25 Octobre 2013 (Consulter à partir de : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>).