

ENQUÊTE

MÉNINGITES À PNEUMOCOQUE DE L'ENFANT

Résultats d'une enquête nationale (1993-1995)

C. Olivier¹, P. Bègue², R. Cohen³, D. Floret⁴ pour le GPIIP⁵

Les méningites à *S. pneumoniae* représentaient en 1996 en France 47 % des méningites bactériennes (réseau EPIBAC), tous âges confondus, contre 32 % en 1991 [1, 2]. Elles sont au premier rang, par diminution considérable chez l'enfant de l'incidence des méningites à *H. influenzae* grâce à la vaccination pratiquée en routine. Le développement du phénomène de résistance du pneumocoque à la pénicilline et aux autres beta-lactamines a été spectaculaire dans la dernière décennie. Ces faits ont conduit, en France et aux Etats-Unis, à des recommandations [3, 4] à partir de 1996. Le traitement de première intention associé chez l'enfant de plus de 3 mois du céfotaxime 200-300 mg/kg/j en 4 perfusions quotidiennes ou de la ceftriaxone 70-100 mg/kg/j en 1 ou 2 injections intraveineuses, associés à la vancomycine 40-60 mg/kg/j en 4 perfusions de plus 60 minutes. La réévaluation clinique et une deuxième ponction lombaire sont faites à H36. L'objectif est d'éviter les échecs bactériologiques liés à la résistance aux céphalosporines de troisième génération.

Le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique a mené une enquête en France Métropolitaine sur une période donnée de trois années (1993 à 1995). Ce travail pédiatrique national a permis d'évaluer le nombre annuel de méningites à *S. pneumoniae*, d'en décrire les caractéristiques cliniques et évolutives (échecs bactériologiques, séquelles, mortalité) en regard de la progression de la résistance.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) **Le diagnostic** de méningite à *S. pneumoniae* a été retenu chez des enfants ≥ 1 mois et < 16 ans sur les résultats de la première ponction lombaire pratiquée dans un contexte évocateur de syndrome méningé fébrile. Le critère d'inclusion obligatoire était la présence de *S. pneumoniae* dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'examen direct et/ou la culture et/ou l'hémoculture.

2) **Une enquête rétrospective** conduite pendant trois années consécutives (1993 à 1995), colligeait chaque année les cas observés auprès de l'ensemble des services de pédiatrie générale et de réanimation pédiatrique des Centres Hospitaliers Universitaires, Régionaux et Généraux.

Un questionnaire postal a été rempli par un médecin référent pour chaque cas observé. Il recueillait des informations sur l'âge, le sexe, l'antibiothérapie préalable, l'atteinte clinique initiale, le germe et sa sensibilité aux antibiotiques : pénicilline G (péni), céphalosporines de 3^e génération (C3G), l'antibiothérapie initiale (délais, familles d'antibiotiques, posologies) et ses éventuelles modifications, le suivi clinique pendant l'hospitalisation, la morbidité et la mortalité.

Les résultats bactériologiques ont reposé sur les antibiogrammes communiqués par le service de bactériologie correspondant. Le test de sensibilité en usage courant utilisait le disque d'oxacilline. Un diamètre de la zone d'inhibition < 20 mm sur un disque d'un microgramme rend la probabilité de résistance à la pénicilline forte. Le test de sensibilité (bandelette E test) était pratiqué simultanément ou dès que possible. En l'absence de détermination de la CMI, les souches étaient dites sensibles aux deux antibiotiques (pénicilline G, C3G) sur le résultat du test à l'oxacilline. Pour l'interprétation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) des souches, les normes du National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS) ont été retenues pour une

comparaison facile avec les résultats internationaux. Les souches sont pénicilline G sensible (CMI $\leq 0,06$ mg/l), intermédiaire (CMI $\geq 0,12-1$ mg/l) ou résistante (CMI ≥ 2 mg/l) et cefotaxime sensible (CMI $\leq 0,50$ mg/l), intermédiaire C3G-I (CMI ≥ 1 mg/l) et résistante C3G-R (CMI ≥ 2 mg/l) (équivalent pour l'amoxicilline).

La prescription du traitement antibiotique était libre. Une deuxième ponction lombaire a été pratiquée dans tous les cas, à H36 ± 12 du début de l'antibiothérapie. Les enfants ont été suivis après leur hospitalisation pour évaluation neurologique et sensorielle (potentiels évoqués auditifs chez les nourrissons et audiométrie chez les plus grands).

RÉSULTATS

Participation et nombre de cas

En 1993, parmi 393 services contactés, 51 services (13 %) n'ont pas répondu. Il s'agissait le plus souvent (> 1 fois/2) d'une erreur de listing (services de néonatalogie, unités spécialisées). Les 342 services (pédiatrie générale et unités de réanimation pédiatrique) retenus ensuite ont répondu au moins une fois. Le taux global de réponse obtenu a été de 72 % et par année : 78 % en 1993, 60 % en 1994 et 80 % en 1995. Les hôpitaux ayant répondu étaient répartis de manière harmonieuse sur l'ensemble du territoire. Seuls 42,4 % (145/342) ont répondu les trois années de suite dont 88 % (128/145) avaient au moins un cas. Le taux de centres ayant enregistré des cas parmi les hôpitaux répondants est resté stable au fil des ans : 29 % en 1993 et 1994, 30 % en 1995. Le nombre total de cas pendant les trois années a été de 327, soit 121 en 1993, 90 en 1994 et 116 en 1995.

Caractéristiques des malades

Chaque item du questionnaire a reçu un taux de réponse ≥ 93 %. L'analyse a porté sur l'effectif global de 327 cas et sur l'échantillon par année.

Données cliniques

Quelque soit l'année, l'âge médian était à un an (extrêmes : 2 mois-15 ans 6 mois), le sex-ratio M/F à 1,4. Le **tableau 1** résume les données générales, l'anamnèse, les données cliniques initiales, l'évolution à moyen terme (mortalité, morbidité). Les enfants (85 %) ont été revus dans les mois suivants avec un recul moyen du suivi de 5 mois (extrêmes 1 à 11 mois). Il n'y a eu pour aucune des données de différence significative entre les trois années.

Données bactériologiques

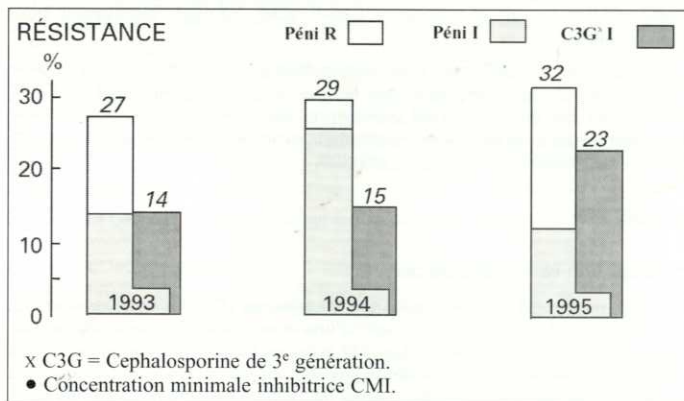
Le diagnostic a été fait sur le premier LCR à l'examen direct dans 93 % des cas et à la culture dans 95 % des cas. Les hémocultures étaient positives dans 60 % des cas. L'analyse bactériologique a porté sur les antibiogrammes communiqués (plus de 90 % chaque année). La réalisation des CMI de la pénicilline G et des C3G a progressé d'année en année avec moins de 40 % des cas en 1993 et plus de 70 % en 1995. D'année en année, le taux de souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline G et aux C3G s'est accru respectivement de 27 à 32 % et de 14 à 23 % (Fig. 1), de même leur niveau de résistance. La valeur la plus élevée de la CMI observée a été pour la pénicilline G de 2, puis 3 mg/l en 1995 et pour les C3G de 1, puis 2 mg/l en 1995. Les cas liés à des souches de *S. pneumoniae* C3G-Intermédiaires ou Résistants ne concernaient pratiquement que des enfants de moins de 4 ans en 1993 et 1994 et ont diffusé aux enfants plus âgés en 1995. Les facteurs associés de manière significative au caractère C3G-I ou R des souches étaient l'existence de brèche méningée (p 0,0002), la prise d'antibiotiques dans les semaines précédentes (p 0,003). Le serotypage insuffisamment pratiqué en 1993 et 1994 n'a pas été

1. Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Louis Mourier, 92700 Colombes.
2. Service de Consultation de Pédiatrie Générale, Hôpital Armand Trousseau, 75012 Paris.
3. Service de Microbiologie, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris.
4. Service d'Urgence - Réanimation Pédiatrique, Hôpital Edouard Hériot, 69437 Lyon.
5. GPIIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique.

Tableau 1. Données générales, cliniques ; morbidité, mortalité.
(p non significatif pour chacune de ces données).

N Cas	T 327	1993 121	1994 90	1995 116
Age moyen (Mediane) en années	3,6 (1)	3,8 (1)	3,6 (1)	3,4 (1)
Sex ratio (M/F)	1,4	1,4	1,5	1,4
Immunosuppression (%)	2,5	6	1	1
Splénectomie (%)	< 1	0	1	1
Brèche méningée (%)	11	10	11	12
Antibiotiques préalables (%)	39	37	48	35
Troubles de la conscience (%)	60	50	64	67
Convulsions (%)	24	20	24	30
Signes neurologiques en foyer (%)	10,5	12	7	13
Réanimation (%) (n moyenne Jours)	38,7 (6)	40 (6,5)	36 (7)	48 (6)
Séquelles cumulées (%)	29	28	29	29
Neurologiques (%)	15	12	13	20
Auditives (%)	22	24	18	20
Décès (%) (n)	8 (27)	6 (7)	8 (7)	11 (13)

Figure 1. Proportion de souches résistantes à la pénicilline G et aux C3G parmi les *S. pneumoniae* isolés dans les méningites de l'enfant de 1993 à 1995.



retenu. En 1995 il a été réalisé sur 45 % (52/116) des souches (Dr P. Geslin). Les souches classiques du portage naso-pharyngé (23F, 6, 14, 19) étaient les plus fréquentes (79 % : 41/52) et significativement associées au caractère C3G-I ou R (p 0,007).

Données thérapeutiques

Le traitement antibiotique initial a toujours comporté une beta-lactamine. Moins de 10 % des enfants ont reçu de l'amoxicilline (dose moyenne 200 mg/kg/j) donnée seule ou en association avec une C3G. Plus de 94 % des enfants (1993 : 97 %, 1994 : 94 %, 1995 : 99 %) ont reçu une C3G d'emblée. Les traitements reçus ont évolué dans le temps. Le nombre de traitements associés a augmenté aussi bien d'emblée qu'à un moment de l'évolution. Les doses de C3G proposées ont été croissantes. Les hautes doses de cefotaxime (≥ 300 mg/kg/j) ou de ceftriaxone (≥ 110 mg/kg/j) ont été données d'emblée en 1995 dans près de 50 % des cas (45/97 traitements détaillés). La vancomycine est restée le médicament de choix en association (9 fois/10) à doses croissantes d'année en année (en moyenne en 1993 : 43 ± 15 mg/kg/j ; en 1995 : 52 ± 17 mg/kg/j). Les autres antibiotiques proposés en association étaient la fosfomycine (dose moyenne 200 mg/kg/j) et la rifampicine (dose moyenne 20 mg/kg/j). Le traitement antibiotique a été en moyenne poursuivi 13 jours.

Facteurs liés à la résistance

Des échecs bactériologiques définis par la culture positive du LCR de la deuxième ponction lombaire (faite à H36 ± 12 après la mise en route du traitement) ont été observés en 1993 (10 cas) et 1995 (7 cas). En 1995 leur fréquence était significativement associée au caractère C3G-I ou R de la souche cultivée à partir de la première ponction lombaire (5/23 vs 2/82 pour les souches C3G-S, p 0,005). Aucun des échecs liés à ces souches n'avaient reçu initialement le traitement recommandé ultérieurement par la conférence de consensus de 1996. Dès leur mise en évidence, ce traitement a été proposé et les enfants ont tous guéri. Leur évolution (taux de mortalité, séquelles) n'a pas été différente de celle de la population générale. Aucun échec bactériologique n'a été observé parmi les méningites à *S. pneumoniae* C3G-I ou R ayant reçu d'emblée le traitement recommandé. Le cefotaxime initialement prescrit, en monothérapie à forte dose, ou à dose classique combiné à d'autres antibiotiques n'a pas exclu le risque d'échec bactériologique.

Evolution clinique (mortalité, morbidité)

Elle a été similaire (p non significatif) dans tous les cas (échecs bactériologiques inclus), que les souches soient C3G-S ou C3G-I ou R, en 1995. L'évolution des premiers jours était compliquée de désordres hydro-électrolytiques, hémodynamiques (près de 40 %). L'existence d'anomalies cliniques initiales (trouble de la conscience voire coma, convulsions, signes neurologiques : tableau 1) conduisant un tiers des enfants en réanimation, a été significativement associée (p 0,01) à la survenue de séquelles (taux global : 30 %) auditives et/ou neurologiques. La survenue de séquelles a été indépendante de l'âge ($\leq$ ou ≥ 1 an) et/ou de la sensibilité des souches aux C3G. Les décès (8 % des enfants), précoces ($\leq$ J3 : 70 % des cas), n'étaient pas liés à la résistance de la souche aux antibiotiques.

DISCUSSION

Cette enquête rétrospective a porté sur trois années (1993 à 1995). Elle était fondée sur le recueil de données hospitalières, la méningite à pneumocoque (sauf décès brutal dans un tableau foudroyant) étant toujours hospitalisée. Du fait des habitudes d'hospitalisation en France, nous n'avons retenu que les services de Pédiatrie Générale et/ou de réanimation pédiatrique. Près de trois quart des services concernés ont répondu. Leur répartition était homogène dans les provinces métropolitaines. La limite du travail en est le caractère rétrospectif et ses aléas (recueil de données incomplet...). Néanmoins, un lien probable a existé entre l'absence de données rapportées et l'absence de cas observés, pour une année donnée, compte tenu de cas signalés par un même service une autre année. L'effectif moyen annuel observé a été de 110/an. En admettant que le recueil global des données a été de l'ordre de 60 à 70 % (taux minimum), le nombre annuel vraisemblable de méningites à *S. pneumoniae* observé en France chez l'enfant de plus de 1 mois et de moins de 16 ans (période néonatale exclue) s'est situé entre 150 et 200. Le même ordre de grandeur est fourni par le réseau français EPIBAC [1, 2]. Avant l'âge de 14 ans (période néo-natale incluse) le nombre annuel a varié de 141 en 1993 à 177 en 1995. La méningite à *S. pneumoniae* touche le petit enfant. Nous trouvons un âge médian de un an. Avant l'âge de 2 ans [1, 2], l'incidence annuelle, estimée selon les années à 38-103 pour 100 000, est 5 à 10 fois supérieure à celle de la tranche d'âge 2-14 ans. Depuis 1994 [2], une légère augmentation des infections invasives à *S. pneumoniae* (méningites et bactériémies) est observée, concernant plutôt les enfants de moins de 1 an. Les méningites à pneumocoque, chez l'enfant, ont un nombre annuel stable et sont rares. Les services participants n'ont pas rencontré un cas/an pendant ces trois années.

Aux Etats-Unis [5], la même place est accordée à *S. pneumoniae* (47 % des cas tous âges confondus). La prédominance chez les enfants de moins de 2 ans est retrouvée. Alors qu'en 1986 deux tiers des enfants atteints de méningites bactériennes avaient moins de 5 ans, leur nombre a diminué de 87 % entre 1986 et 1995, tous germes confondus, dans la même tranche d'âge (période néonatale exclue).

Les caractéristiques cliniques ont été la prédominance masculine (sex-ratio stable : 1,4), la fréquence (plus de 10 %) des brèches méningées, post-traumatiques, recherchées le plus souvent à posteriori et la sévérité clinique initiale. Même si la mortalité observée (8 %) a été inférieure à ce qui est décrit tous âges confondus aux Etats-Unis (21 %) la méningite à pneumocoque est une maladie grave. Les séquelles (30 %) l'attestent. Celles-ci ont été liées non pas à la sensibilité ou la résistance du pneumocoque (p non significatif) mais à la sévérité initiale (trouble de conscience, convulsions, besoins de réanimation) (p 0,01).

La pratique des CMI s'est améliorée au cours des trois années, devant le risque reconnu par les cliniciens et microbiologistes de la résistance des souches de pneumocoque. Ceci peut avoir introduit un biais dans l'expression du phénomène de résistance. Il n'y a pas eu de disparité entre les résultats des CMI et le test à l'oxacilline.

L'évolution de la sensibilité de *S. pneumoniae* n'est pas stabilisée dans les pays Européens et Nord-Américains. La résistance aux Béta-lactamines, définie vis-à-vis de la pénicilline, s'étend à toutes les bêta-lactamines dont les C3G. Ce travail a mis en évidence le lien statistique significatif entre la prise d'antibiotiques récente et la survenue de la résistance. Le Centre National de Référence Français du pneumocoque [6] a observé un taux de résistance aux C3G comparable au nôtre, associé à une élévation du niveau des CMI. Les mêmes constats ont été faits aux Etats-Unis. Notre travail confirme la validité des recommandations de la conférence de consensus pour les souches circulant en France. Lorsque le traitement initial correspondait aux recommandations émises ultérieurement, aucun échec bactériologique n'a été noté (néanmoins, la CMI des C3G n'a pas dépassé 2 mg/l).

La reprise de ce type d'étude permettrait de suivre l'évolution de la résistance du pneumocoque, les sérotypes concernés et l'application du consensus.

Les méningites à pneumocoque de l'enfant représentent le sommet de l'iceberg de l'ensemble des situations non invasives (otite moyenne aiguë) et invasives (bactériémie, pneumopathie,...) dues à ce germe. L'amplification

persistante du phénomène de résistance dans ses deux composantes (taux de résistance et niveau de résistance) est une conséquence de la surconsommation ou de la « dys-consommation » d'antibiotiques dans la pratique courante pédiatrique. Il est indispensable d'accentuer dans les prochaines années les démarches de recommandations dans la pathologie infectieuse respiratoire de l'enfant.

Le vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique est inefficace chez l'enfant de moins de 2 ans. Les vaccins conjugués pneumococciques comportant 7, 9 ou 11 sérotypes capsulaires sont en cours d'investigation clinique ou déjà acceptés par la FDA américaine. Ils couvrent les sérotypes responsables des méningites observées et auraient par conséquent pu les prévenir. Le poids actuel de la pathologie pédiatrique liée à *S. pneumoniae* justifie pleinement la motivation pour le développement de ces vaccins.

REMERCIEMENTS

Ils sont adressés à l'ensemble des services de Pédiatrie générale et de réanimation pédiatrique du territoire métropolitain qui ont accepté ce surcroît de travail pour le recueil des données.

RÉFÉRENCES

- [1] Rapport du réseau EPIBAC 1987-1994. Evolution globale de la répartition des méningites bactériennes. Réseau National de Santé Publique 1994 : 41-45.
- [2] Synthèse du Réseau National de Santé Publique (A.C. de Benoist, V. Goulet, E. Laurent). Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques A et B en France en 1997. Bulletin épidémiologique annuel 1997 ; 2 : 155-60.
- [3] 9^e Conférence de consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse (SPILF 7 février 96 Saint-Etienne). Les méningites purulentes communautaires. Med Mal infect 1996 ; 26 : 1-8.
- [4] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997 ; 99 : 289-99.
- [5] A. Schuchat, K. Robinson, J.D. Wenger et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997 ; 337 : 970-76.
- [6] P. Geslin, R. Cohen, A. Frémaux et al. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques isolés du LCR. Med Mal Infect 1996 ; 26 : 995-1005.

ENQUÊTE DE PRÉVALENCE

ENQUÊTE DE PRÉVALENCE SUR LE PORTAGE DE BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES À L'INSTITUTION NATIONALE DES INVALIDES

B. Soullie¹, C. Soler¹, P. Hance¹, R. Migliani², B. Cannonge³, R. Teyssou¹, Y. Buisson¹

De nombreuses publications insistent sur le rôle prépondérant des hôpitaux de long séjour dans la diffusion des bactéries multirésistantes (BMR) à d'autres structures de soins [1]. En effet, les structures de long séjour cumulent de nombreux facteurs favorisant la colonisation des patients par des BMR et l'apparition d'infections nosocomiales, rendant difficile la maîtrise de la diffusion de ces microorganismes. Cependant, peu d'études épidémiologiques permettant d'évaluer l'importance de ce réservoir sont disponibles en France.

Ainsi, une enquête de prévalence du portage des BMR a été réalisée à l'Institution Nationale des Invalides (INI), structure de long séjour du Ministère des Anciens Combattants.

PATIENTS ET MÉTHODES

Tous les patients hospitalisés à l'INI le jour de l'enquête ont été inclus dans l'étude. Pour chacun de ces malades, des prélèvements par écouvillonnage des fosses nasales, des creux axillaires, et du rectum ont été réalisés. Ces échantillons ont été exploités selon les techniques de référence pour le dépistage des BMR suivantes [2] :

- * *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM),
- * Entérocoques résistants aux glycopeptides,
- * Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération,
- * bacilles à Gram négatif aérobies stricts résistants à l'imipénème ou à la ceftazidime (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, etc).

Les antibiogrammes ont été réalisés par la méthode de dilution en milieu liquide et interprétés selon les critères du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [3]. Pour les entérobactéries, la caractérisation des enzymes conférant une résistance aux bêta-lactamines a été réalisée par isoélectrofocalisation. Le typage moléculaire des souches de SARM a été effectué par RAPD [4].

Les antécédents d'isolement de BMR dans les 6 mois précédant l'enquête ont été colligés à partir des dossiers bactériologiques de chaque patient.

Enfin, un questionnaire individuel recueillant les données suivantes a été rempli par l'enquêteur : renseignements administratifs, service d'hospitalisation, modalités de prise des repas et des soins, degré d'incapacité et d'autonomie, présence d'escarres, dispositifs invasifs le jour de l'enquête, antécédents d'intervention chirurgicale pendant l'hospitalisation, antécédents d'isolement de BMR dans les 6 derniers mois, existence d'un déficit immunitaire (SIDA, diabète, corticothérapie), prescription d'anti-infectieux le jour de l'enquête et au cours des 6 derniers mois.

Les données ont été saisies anonymement, puis contrôlées et analysées à l'aide du logiciel Epiinfo 6. L'analyse statistique des facteurs associés au portage de BMR a été effectuée tout d'abord en mode univarié en faisant appel pour les variables quantitatives au test du Chi-deux de Pearson avec correction de Yates si nécessaire, puis en mode multivarié par régression logistique selon un modèle écartant successivement les variables les moins liées au portage de BMR.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

L'enquête a concerné 160 patients répartis dans 3 services d'hospitalisation : chirurgie (n = 31), rééducation (n = 51), pensionnaires (n = 78). Le sex-ratio (H/F) était de 2,9, l'âge médian de 70 ans (extrêmes : 24-99 ans). La durée moyenne d'hospitalisation était de 1308 jours et la durée médiane de 179,5 jours (extrêmes 0-12560 jours). Les autres caractéristiques non liées au portage de BMR ne seront pas détaillées.

Prévalence du portage de BMR

Le nombre de malades porteurs d'au moins une BMR le jour de l'enquête était de 44 soit un **taux de prévalence globale de 27,5 pour 100**.

Ce taux de prévalence était de 28,8 pour 100 (44/153) chez les patients hospitalisés depuis plus de 2 jours.

Au total, 56 BMR ont été isolées chez 44 patients, 32 patients étant porteurs d'une seule BMR (72,7 %) et 12 (27,3 %) hébergeant deux BMR.

Ces isolats provenaient de prélèvements rectaux (46,4 %), nasaux (39,3 %) et axillaires, principalement représentés par SARM et *P. aeruginosa* (Tab. 1). 15 entérobactéries ont été isolées, 5 d'entre elles produisaient une bêta-lactamase à spectre étendu et 10 présentaient une hyperproduction de leur céphalosporinase.

1. Laboratoire de Biologie Médicale, Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, BP 302, 00446 Armées.
2. Service de Médecine des Collectivités, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 00498 Armées.
3. Laboratoire de Biologie, Institution Nationale des Invalides, Boulevard des Invalides, 75007 Paris.