

Evolution à long terme des patients atteints de méningite

DES-C « Pathologie Infectieuse et Tropicale »

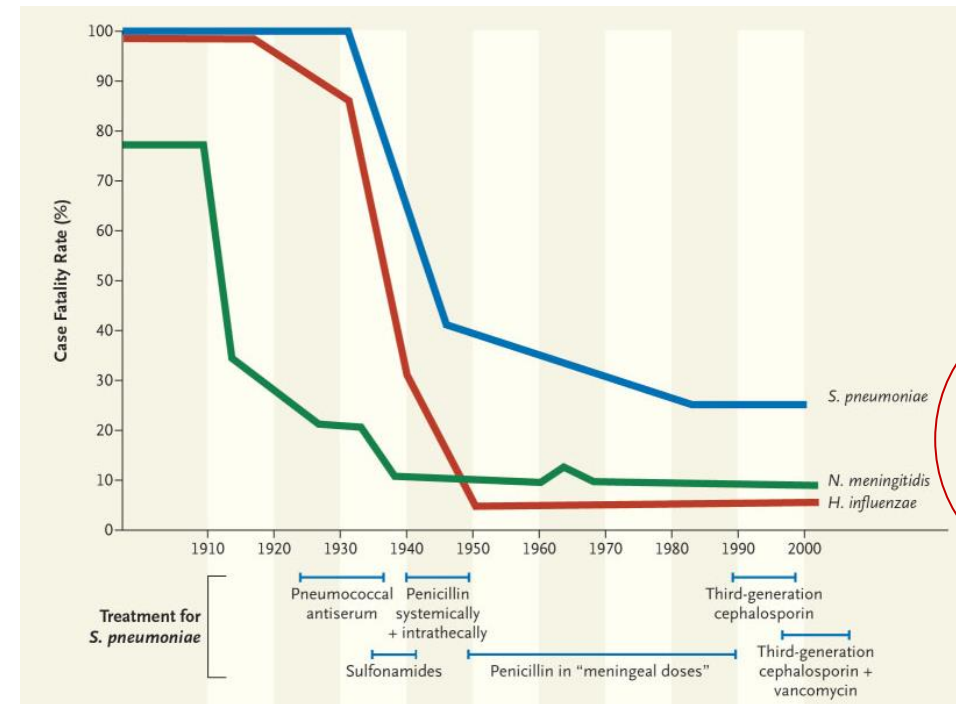
Sarah Tubiana

27/03/2023



Méningites bactériennes

- Pathologie rare ≈ 2 cas / 100 000 PA
- Mortalité élevée
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Listeria monocytogenes*
 - *Haemophilus influenzae*

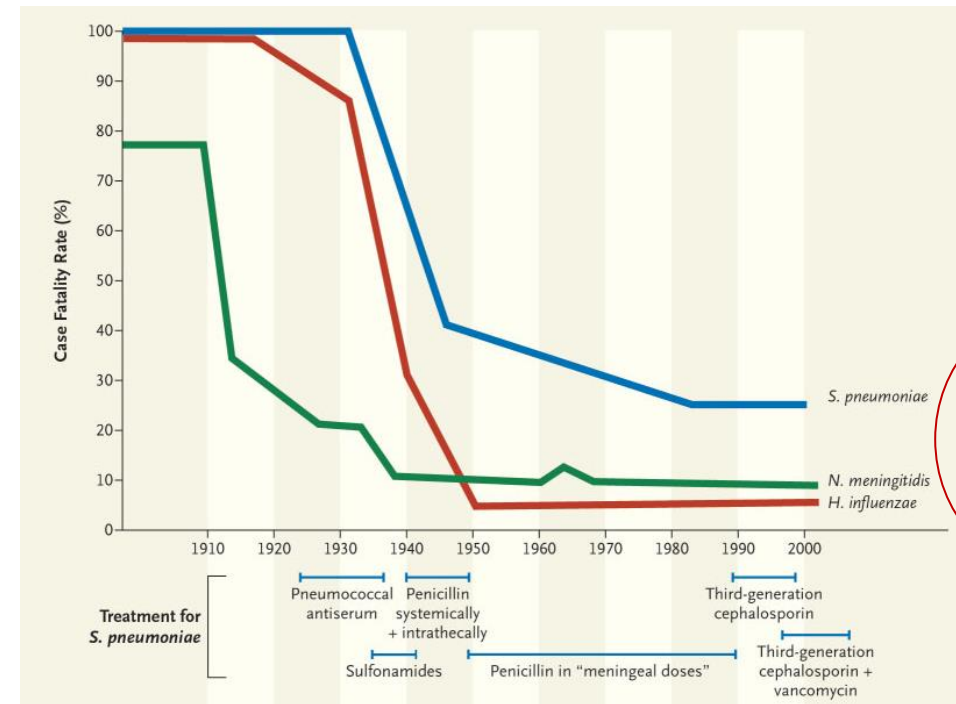


20-30%

5-10%

Méningites bactériennes

- Pathologie rare \approx 2 cas / 100 000 PA
- Mortalité élevée
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Listeria monocytogenes*
 - *Haemophilus influenzae*



• Séquelles

- Hypoacousie
- Séquelles neuropsychologiques
- Déficit neurologique focal

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>
	22%-27%	5%
	32%	32%
	10-30%	5%

Cohorte nationale Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'Adulte (COMBAT)

Objectifs

- Identifier les déterminants du **décès intra-hospitalier ou du handicap en fin d'hospitalisation** des méningites bactériennes de l'adulte
- Décrire les **caractéristiques épidémiologiques** des méningites bactériennes communautaires de l'adulte, **leur évolution** et leurs liens avec le statut vaccinal de l'adulte et de son entourage
- Analyser les **déterminants des séquelles psycho-sensorielles** et de la non reprise de l'activité professionnelle à **12 mois**

Cohorte COMBAT

Plan expérimental

Cohorte nationale observationnelle prospective

Centres

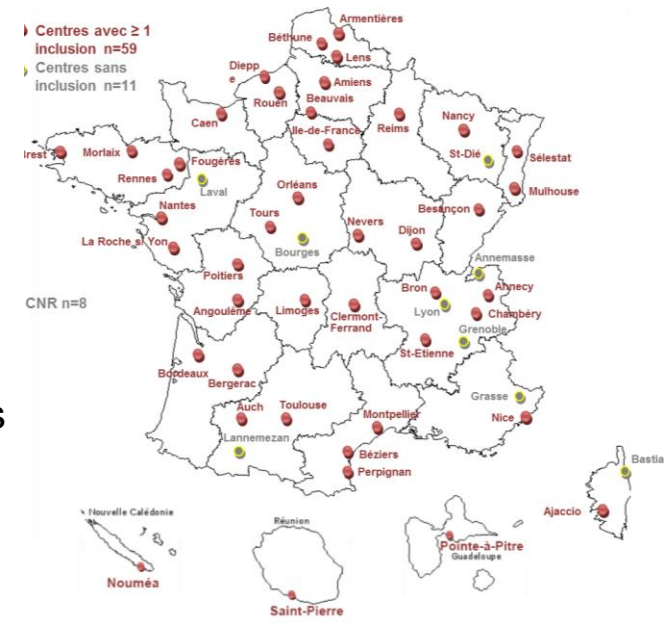
69 centres hospitaliers + 8 CNR

Population d'étude

Méningites bactériennes communautaire chez l'adulte ≥ 18 ans

Suivi

Recueil données intra-hospitalières (cliniques, biologiques et thérapeutiques) et évolutives de suivi (suivi téléphonique M1, M12, consultation M12)



Cohorte COMBAT

Plan expérimental

Cohorte nationale observationnelle prospective

Centres

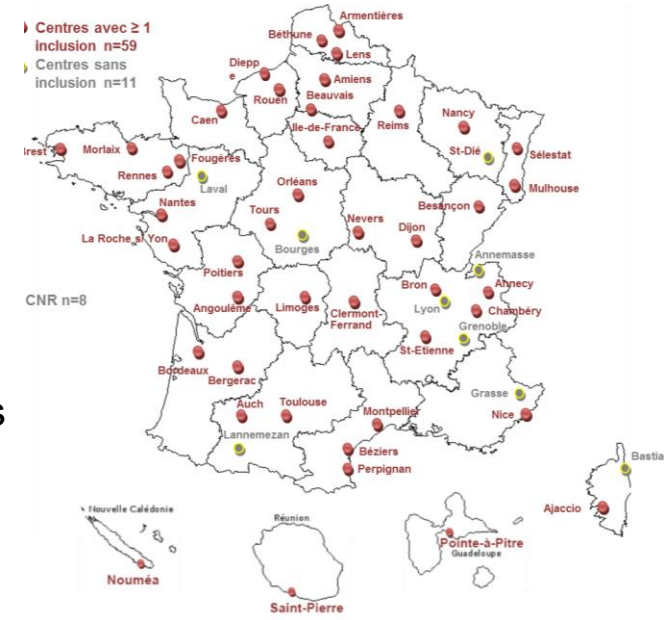
69 centres hospitaliers + 8 CNR

Population d'étude

Méningites bactériennes communautaire chez l'adulte ≥ 18 ans

Suivi

Recueil données intra-hospitalières (cliniques, biologiques et thérapeutiques) et évolutives de suivi (suivi téléphonique M1, M12, consultation M12)



	N=533 pts
Age (Médiane [IQR])	58.4 [42.0-68.5]
Sexe Ratio H/F	1.2
≥ 1 Facteur de risque IIP	353 (67.0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	280 (53.8%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	111 (21.3%)

Déterminants du décès intra-hospitalier ou du handicap en fin d'hospitalisation

- Rankin modifié + décès (en fin d'hospitalisation)

Rankin + décès	N=533
Données renseignées	500

6 – Décès intra-hospitalier

90

(18.0%)

Déterminants du décès intra-hospitalier ou du handicap en fin d'hospitalisation

- Rankin modifié + décès (en fin d'hospitalisation)

Rankin + décès	N=533	
Données renseignées	500	
0 - Aucun symptôme	168	(33.6%)
1 - Pas d'incapacité en dehors des symptômes	107	(21.4%)
2 - Handicap faible	54	(10.8%)
3 - Handicap modéré	40	(8.0%)
4 - Handicap modérément sévère	27	(5.4%)
5 - Handicap majeur	14	(2.8%)
6 - Décès intra-hospitalier	90	(18.0%)

275 (55.0%)

225 (45.0%)

Déterminants du décès intra-hospitalier ou handicap en fin d'hospitalisation :

Modèle final (N=472)

Variables	OR	95% Wald Confidence Limits	p-value
Age	1.04	(1.02 1.05)	0.0001
Sexe M vs F	1.84	(1.18 2.88)	0.0077
Insuffisance rénale chronique	6.00	(1.57 22.96)	0.0089
Signes neurologiques de localisation	3.74	(2.39 5.85)	<0.0001
Céphalées/raideur nuque/nausées vomissements	0.46	(0.28 0.75)	0.0017
CIVD	5.48	(2.12 14.19)	0.0005
Identification du micro-organisme			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> vs <i>Neisseria meningitidis</i>	3.72	(1.81 7.63)	0.023
Autres vs <i>Neisseria meningitidis</i>	3.19	(1.41 7.21)	0.0876

Déterminants du décès intra-hospitalier ou handicap en fin d'hospitalisation :

Modèle final (N=472)



Variables	OR	95% Wald Confidence Limits	p-value
Age	1.04	(1.02 1.05)	0.0001
Sexe M vs F	1.84	(1.18 2.88)	0.0077
Insuffisance rénale chronique	6.00	(1.57 22.96)	0.0089
Signes neurologiques de localisation	3.74	(2.39 5.85)	<0.0001
Céphalées/raideur nuque/nausées vomissements	0.46	(0.28 0.75)	0.0017
CIVD	5.48	(2.12 14.19)	0.0005
Identification du micro-organisme			
<i>Streptococcus pneumoniae vs Neisseria meningitidis</i>	3.72	(1.81 7.63)	0.023
<i>Autres vs Neisseria meningitidis</i>	3.19	(1.41 7.21)	0.0876

- Tableau évocateur à l'origine d'une prise en charge hospitalière rapide

- Corticothérapie : facteur protecteur dans modèle décès J30

Sous-analyses par microorganisme à visée explicative

- Analyse multivariée dans le sous-groupe pneumocoque (N=231)

Variables	OR	95% Wald Confidence Limits	p-value
Age	1.03	(1.01 1.05)	0.0061
Diabète	2.99	(1.11 8.00)	0.0297
 Délai 1 ^{ers} symptômes / PL initiale	1.11	(1.00 1.22)	0.0500
 Otite ou sinusite	0.38	(0.20 0.74)	0.0044
Protéïnorrhée g/L	1.01	(1.00 1.01)	0.0377
Signes neurologiques de localisation	3.73	(1.94 7.17)	0.0001

- Importance de la prise en charge pré-hospitalière
- Infection de contiguïté versus septicémie

Complications cérébrovasculaires à la phase initiale et facteurs associés (N=472)

	n (%)
Cerebrovascular complications	128/506 (25.3%)
Definite (Clinique + imagerie)	32/128 (25.0)
Probable (Clinique)	96/128 (75.0)
Focal vascular lesion	112/128 (87.5)
Motor impairment and / or cerebellar syndrome	74/128 (57.8)
Visual impairment	10/128 (7.8)
Sensitivity impairment	12/128 (9.4)
aphasic disorder	44/128 (34.4)
Pyramidal syndrome	5/128 (3.9)
Radiological signs of CVC	
Abnormal imaging on CT scan or MRI	32/433 (7.4)
Intracerebral hemorrhage	6/433 (1.4)
Ischemic stroke	27/433 (6.2)
Cerebral thrombosis	2/433 (0.5)

- **CVC fréquentes lors de la phase initiale**

Complications cérébrovasculaires à la phase initiale et facteurs associés (N=472)

	n (%)
Cerebrovascular complications	128/506 (25.3%)
Definite (Clinique + imagerie)	32/128 (25.0)
Probable (Clinique)	96/128 (75.0)
Focal vascular lesion	112/128 (87.5)
Motor impairment and / or cerebellar syndrome	74/128 (57.8)
Visual impairment	10/128 (7.8)
Sensitivity impairment	12/128 (9.4)
aphasic disorder	44/128 (34.4)
Pyramidal syndrome	5/128 (3.9)
Radiological signs of CVC	
Abnormal imaging on CT scan or MRI	32/433 (7.4)
Intracerebral hemorrhage	6/433 (1.4)
Ischemic stroke	27/433 (6.2)
Cerebral thrombosis	2/433 (0.5)



	Patients with CVC (N=128)	Patients without CVC (N=378)	P-value of bivariate analysis	Multivariable odds ratio [95% CI]	P-value of multivariable analysis
Demographic data					
Age, years (Median, IQR)	62 (51-72)	56 (38-67)	<0.001	1.01 [1.00 – 1.03]	0.03
Male	70/128 (55.0%)	205/378 (54.0%)	1.00		
Predisposing conditions, comorbidities					
Otitis/sinusitis	41/128 (32.0%)	106/366 (28.9%)	0.57		
Pneumoniae	17/128 (13.2%)	35/366 (9.6%)	0.24		
Immunocompromised state*	39/128 (30.5%)	90/372 (24.2%)	0.15		
Symptoms on presentation					
Altered mental status	109/127 (85.8%)	245/369 (66.4%)	<0.001	2.23 [1.21-4.10]	0.01
Blood chemistry tests					
Leukocyte count (10 ³ cells/mm ³)	14.9 (8.6 - 20)	15.3 (9.1 – 21.5)	0.41		
Indexes of inflammation in the CSF					
Leukocyte count (cells/mm ³)	1105 (250-4050)	1760 (367-5700)	0.14		
Protein (g/l)	5.7 (3.0 – 8.4)	3.9 (2.0 – 6.3)	<0.001		
CSF: blood glucose ratio (mmol/l)	0.2 (0.05 – 1.6)	0.8 (0.1 – 2.55)	0.03		
Intra-hospital complication in the first 48 hours					
Seizure	22/126 (17.5%)	29/368 (7.9%)	0.004	1.90 [1.01-3.52]	0.04
Extensive necrotic purpura	8/128 (6.2%)	40/369 (10.8%)	0.16		
Disseminated intravascular coagulation	8/127 (6.3%)	25/365 (6.8%)	1.00		
Adjunctive dexamethasone					
Administered before antibiotic initiation	13/127 (10.2%)	40/367 (10.9%)			
Administered at the same time as antibiotics	50/127 (39.4%)	130/367 (35.4%)			
Administered after antibiotic initiation	29/127 (22.8%)	96/367 (26.2%)	0.84		
No dexamethasone administered	35/127 (27.6%)	101/367 (27.5%)			
Microorganisms					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	78/124 (62.9%)	187/369 (50.7%)			
<i>Neisseria meningitidis</i>	17/124 (13.7%)	94/369 (25.5%)	<0.001		
Other microorganisms*	29/124 (23.4%)	88/369 (23.8%)			

- **CVC fréquentes lors de la phase initiale**
- **Rôle du terrain et de la présentation clinique**
- **Non mise en évidence de l'effet des CTX**
- **Manque de puissance, Pb de temporalité ?**
- **Importance du suivi des patients après leur sortie**

Quelle évolution à long terme pour les patients ?



Sortie d'hôpital

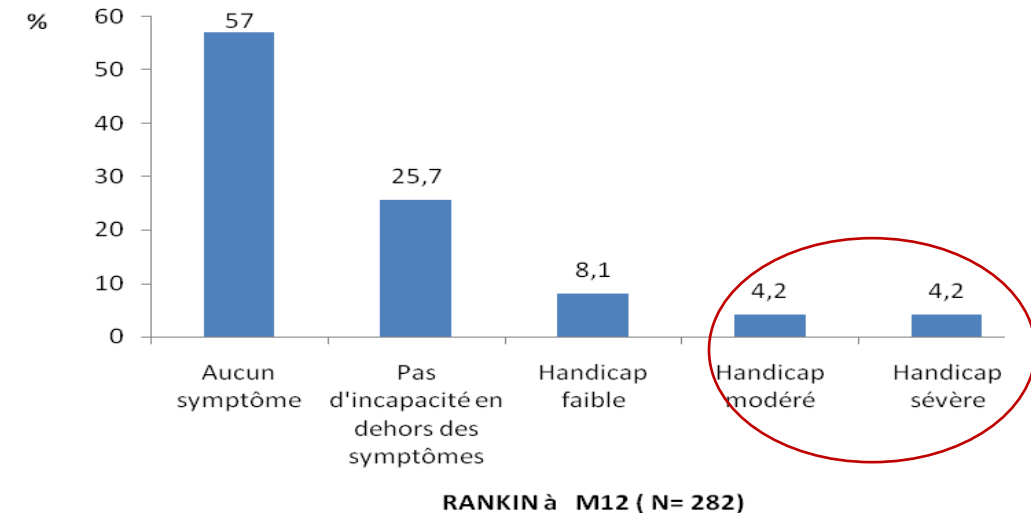


M12

Quelle évolution à long terme pour les patients ?

Handicap
physique

Suivi COMBAT M12 pour 284 / 439 (65%) pts survivants
43 % des pts avec symptômes / handicap M12 (Rankin)
→ 1/10 avec handicap modéré à sévère
→ Pneumocoque > méningocoque



Quelle évolution à long terme pour les patients ?

31 % avec symptômes dépressifs à M12 (CES-D)

→ Pneumocoque ≈ Méningocoque

Handicap
physique

Symptômes
dépressifs



Déterminants associés aux symptômes dépressifs M12

Determinants of 12-month **depressive symptoms** in adults with community-acquired bacterial meningitis, COMBAT

Facteurs associés aux symptômes dépressifs M12

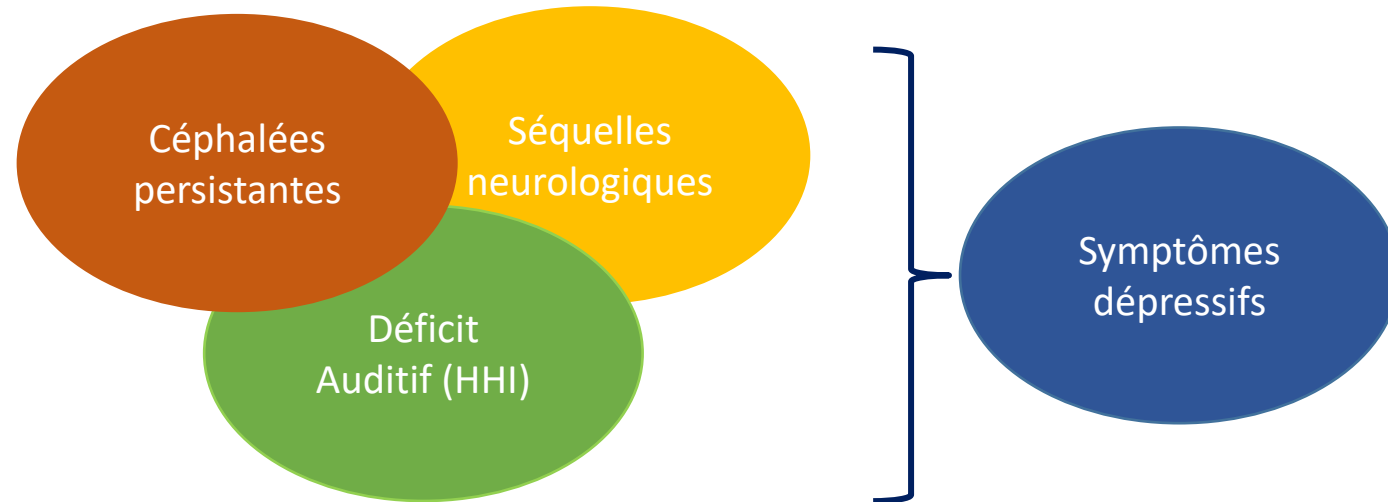
Multivariate analysis (N=246)		
	aOR[95%CI]	p-value
Background characteristics		
Sex		
Male	Ref	
Female	0.97 [0.48-1.96]	0.939
Age	0.97 [0.94-1.00]	0.054
Social professional categories		
Executives ¹	Ref	Ref
Employees ²	0.71 [0.22-2.24]	0.556
Students	0.86 [0.17-4.32]	0.850
Retired	1.08 [0.28-4.20]	0.910
Unemployed	1.12 [0.25-4.89]	0.885
Health status		
Chronic diseases	/	/
Cancer	/	/
Alcohol abuse	/	/
Active smoking	1.26 [0.60-2.64]	0.546
Undernutrition	/	/
Recurrent meningitis	/	/
Clinical course		
Admission in ICU	/	/
Seizures	2.00 [0.83-4.80]	0.122
Coma	/	/
Neurological damage	/	/
12-month follow-up		
GOS		
Favourable outcome	Ref	Ref
Unfavourable outcome	7.70 [3.75-15.80]	<0.001
Headache		
No headache	Ref	Ref
Headache before meningitis but not at 12 months	0.46 [0.17-1.27]	0.133
Incident headache at 12 months	3.39 [1.41-8.13]	0.006
Persistent headache before meningitis and at 12 months	1.04 [0.38-2.81]	0.937
Hearing impairment		
No hearing impairment	Ref	Ref
Hearing impairment	3.18 [1.32-7.63]	0.010

Déterminants associés aux symptômes dépressifs M12

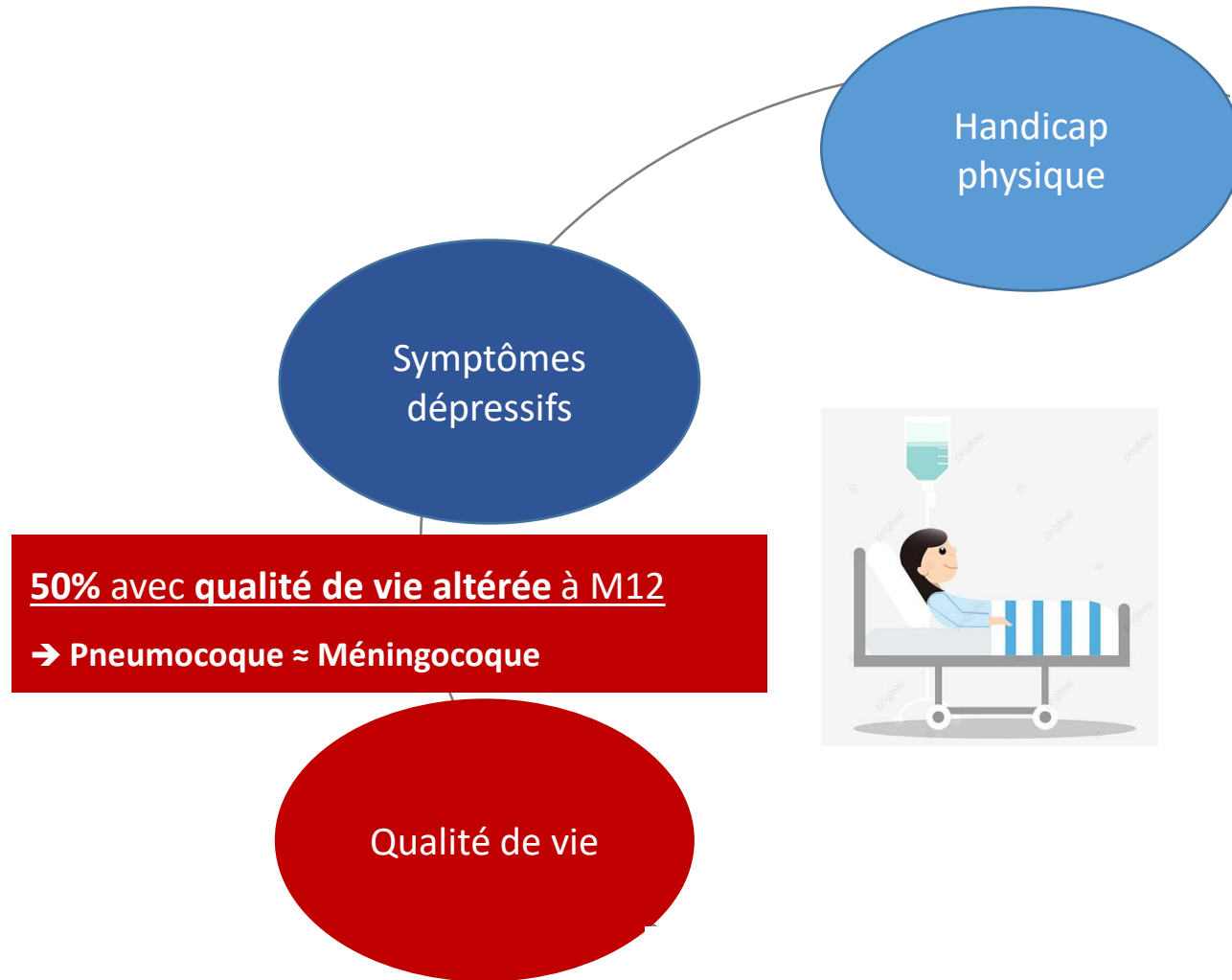
Determinants of 12-month **depressive symptoms** in adults with community-acquired bacterial meningitis, COMBAT

Multivariate analysis (N=246)		
	aOR[95%CI]	p-value
Background characteristics		
Sex		
Male	Ref	
Female	0.97 [0.48-1.96]	0.939
Age	0.97 [0.94-1.00]	0.054
Social professional categories		
Executives ¹	Ref	Ref
Employees ²	0.71 [0.22-2.24]	0.556
Students	0.86 [0.17-4.32]	0.850
Retired	1.08 [0.28-4.20]	0.910
Unemployed	1.12 [0.25-4.89]	0.885
Health status		
Chronic diseases	/	/
Cancer	/	/
Alcohol abuse	/	/
Active smoking	1.26 [0.60-2.64]	0.546
Undernutrition	/	/
Recurrent meningitis	/	/
Clinical course		
Admission in ICU	/	/
Seizures	2.00 [0.83-4.80]	0.122
Coma	/	/
Neurological damage	/	/
12-month follow-up		
GOS		
Favourable outcome	Ref	Ref
Unfavourable outcome	7.70 [3.75-15.80]	<0.001
Headache		
No headache	Ref	Ref
Headache before meningitis but not at 12 months	0.46 [0.17-1.27]	0.133
Incident headache at 12 months	3.39 [1.41-8.13]	0.006
Persistent headache before meningitis and at 12 months	1.04 [0.38-2.81]	0.937
Hearing impairment		
No hearing impairment	Ref	Ref
Hearing impairment	3.18 [1.32-7.63]	0.010

Facteurs associés aux symptômes dépressifs M12



Quelle évolution à long terme pour les patients ?



Déterminants associés à la qualité de vie M12

Determinants of 12-month impaired **physical health (WHOQOL-BREF)** in adults with community-acquired bacterial meningitis

Facteurs associés à une qualité de vie physique altérée M12

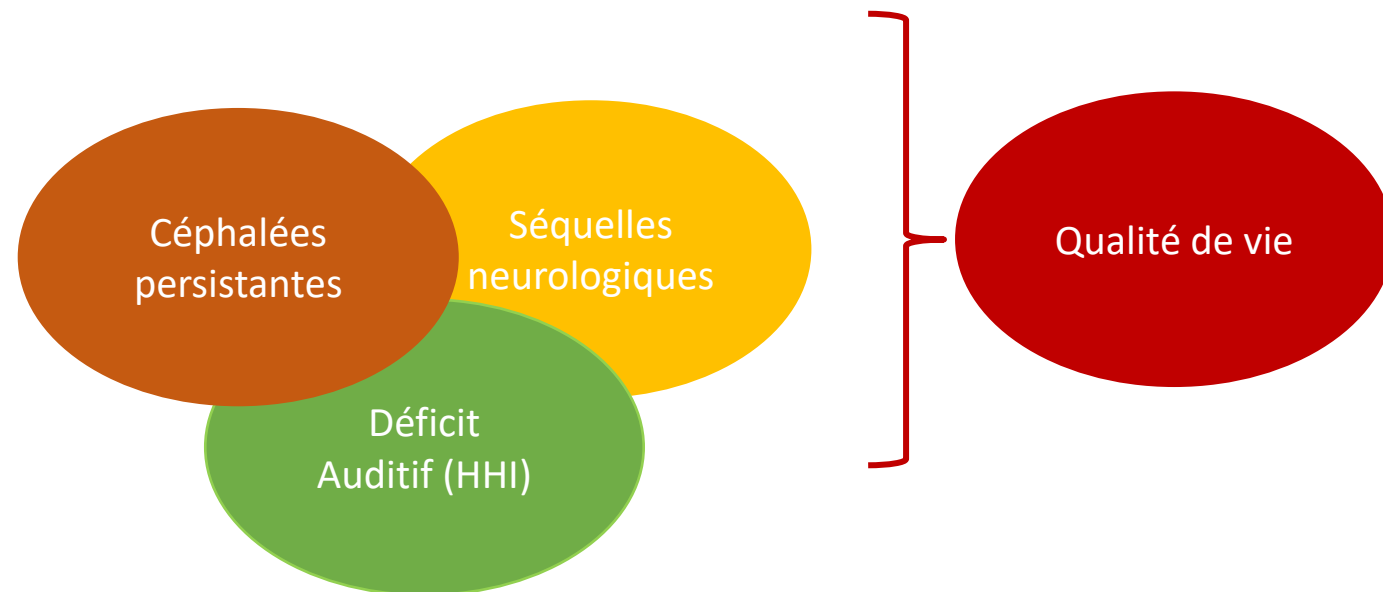
	Multivariate analysis (N=248)		
	Unstandardized coefficient	Standardized coefficient	p-value
Background characteristics			
Sex (Female)	-2.15	-0.05	0.298
Age at meningitis	-0.11	-0.09	0.226
Social professional categories			
Executives ¹	Ref	Ref	Ref
Employees ²	2.13	0.05	0.514
Students	-0.45	-0.01	0.926
Retired	-3.68	-0.08	0.329
Unemployed	-1.84	-0.02	0.672
Health status			
Chronic diseases	-2.99	-0.07	0.155
Cancer	-7.08	-0.10	0.023
Alcohol abuse	-4.77	-0.07	0.160
Active smoking	-3.89	-0.08	0.103
Undernutrition	/	/	/
Recurrent meningitis	/	/	/
Clinical course			
Admission in ICU	/	/	/
Seizures	/	/	/
Coma	/	/	/
Neurological damage	/	/	/
12-month follow-up			
GOS			
Favourable outcome	Ref	Ref	Ref
Unfavourable outcome	-28.19	-0.59	<0.001
Headache			
No headache	Ref	Ref	Ref
Headache before meningitis but not at 12 months	-4.09	-0.07	0.132
Incident headache at 12 months	-5.42	-0.10	0.043
Persistent headache before meningitis and at 12 months	-12.48	-0.21	<0.001
Hearing impairment			
No hearing impairment before	Ref	Ref	Ref
Hearing impairment prior to meningitis	-1.43	-0.03	0.576
Onset of hearing impairment since meningitis	-5.95	-0.12	0.010

Déterminants associés à la qualité de vie M12

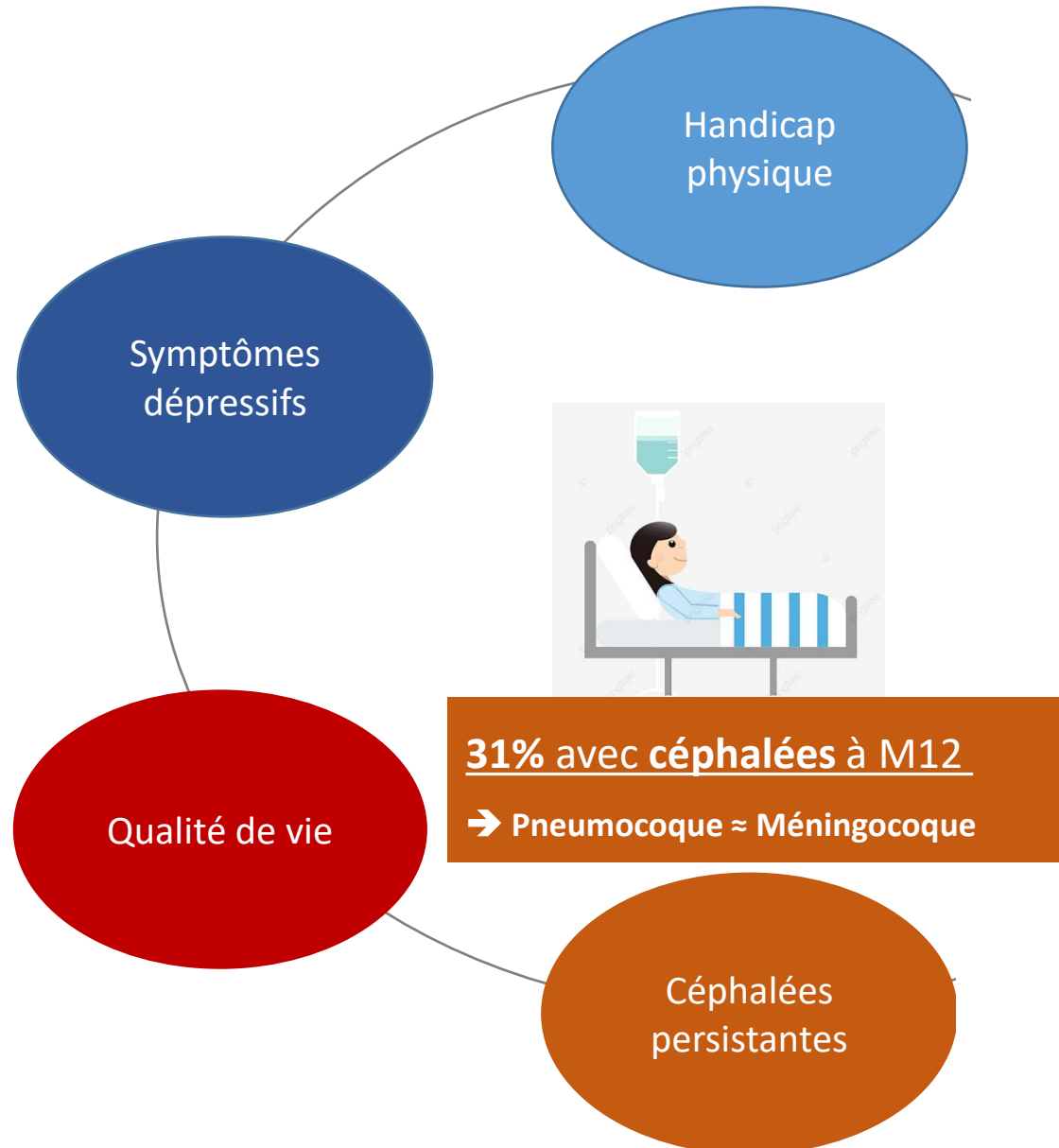
Determinants of 12-month impaired **physical health (WHOQOL-BREF)** in adults with community-acquired bacterial meningitis

	Multivariate analysis (N=248)		
	Unstandardized coefficient	Standardized coefficient	p-value
Background characteristics			
Sex (Female)	-2.15	-0.05	0.298
Age at meningitis	-0.11	-0.09	0.226
Social professional categories			
Executives ¹	Ref	Ref	Ref
Employees ²	2.13	0.05	0.514
Students	-0.45	-0.01	0.926
Retired	-3.68	-0.08	0.329
Unemployed	-1.84	-0.02	0.672
Health status			
Chronic diseases	-2.99	-0.07	0.155
Cancer	-7.08	-0.10	0.023
Alcohol abuse	-4.77	-0.07	0.160
Active smoking	-3.89	-0.08	0.103
Undernutrition	/	/	/
Recurrent meningitis	/	/	/
Clinical course			
Admission in ICU	/	/	/
Seizures	/	/	/
Coma	/	/	/
Neurological damage	/	/	/
12-month follow-up			
GOS			
Favourable outcome	Ref	Ref	Ref
Unfavourable outcome	-28.19	-0.59	<0.001
Headache			
No headache	Ref	Ref	Ref
Headache before meningitis but not at 12 months	-4.09	-0.07	0.132
Incident headache at 12 months	-5.42	-0.10	0.043
Persistent headache before meningitis and at 12 months	-12.48	-0.21	<0.001
Hearing impairment			
No hearing impairment before	Ref	Ref	Ref
Hearing impairment prior to meningitis	-1.43	-0.03	0.576
Onset of hearing impairment since meningitis	-5.95	-0.12	0.010

Facteurs associés à une qualité de vie physique altérée M12



Quelle évolution à long terme pour les patients ?



Impact et déterminants des céphalées post-méningites

- 31% de céphalées persistantes à M12
 - ⇒ 60% d'intensité modérée/sévère
 - ⇒ céphalées « incidentes » pour > 1/2

Déterminants des céphalées en analyse multivariée		
N=248 (79 avec céphalées contre 169 sans céphalées à M12)	Odds Ration (analyse multivariée)	p-value
Sexe féminin	2.75 [1.54-4.90]	0.0006
Céphalées préexistantes avant la méningite	2.38 [1.32-4.30]	0.0041
Abcès cérébral	8.32 [1.97-35.16]	0.0040
Taux élevé de PNN à la PL	1.02 [1.00-1.04]	0.0391

- **Céphalées persistantes fréquentes à M12**
- **Aucun facteur de PEC initiale identifié**

Impact et déterminants des céphalées post-méningites

- 31% de céphalées persistantes à M12
 - ⇒ 60% d'intensité modérée/sévère
 - ⇒ céphalées « incidentes » pour > 1/2

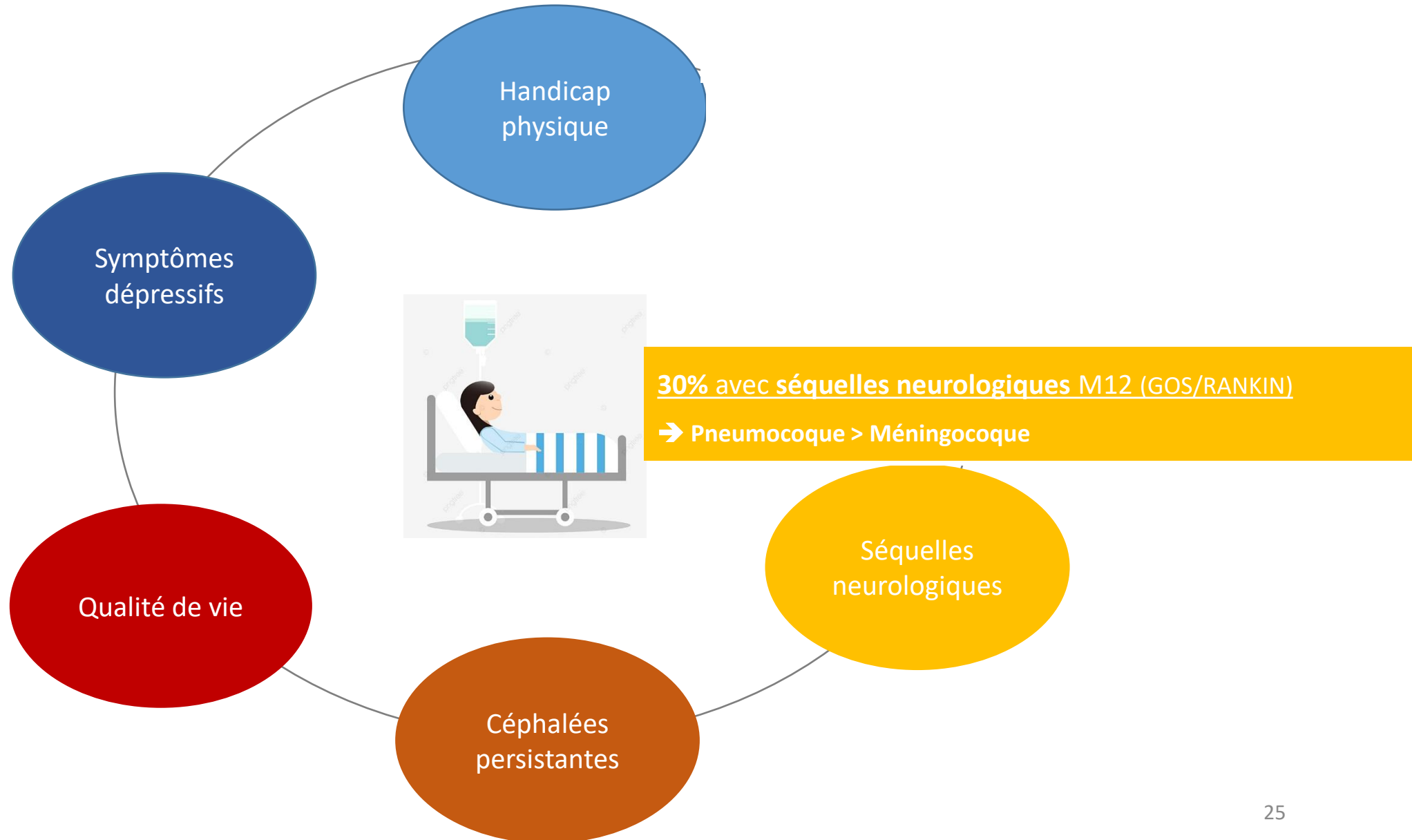
Déterminants des céphalées en analyse multivariée		
N=248 (79 avec céphalées contre 169 sans céphalées à M12)	Odds Ration (analyse multivariée)	p-value
Sexe féminin	2.75 [1.54-4.90]	0.0006
Céphalées préexistantes avant la méningite	2.38 [1.32-4.30]	0.0041
Abcès cérébral	8.32 [1.97-35.16]	0.0040
Taux élevé de PNN à la PL	1.02 [1.00-1.04]	0.0391

Evaluation à 12 mois	Patients avec céphalées à M12	Patients sans céphalées	P-value
Glasgow Outcome Scale			0.0079
5	53/83 (63.9%)	148/187 (79.1%)	
<5	30/83 (36.1%)	39/187 (20.9%)	
Rankin disability score modifié			0.0005
0	36/84 (42.9%)	125/191 (65.4%)	
1 to 5	48/84 (57.1%)	66/191 (34.6%)	
Symptômes dépressifs (CES-D score altéré)			< 0.0001
score SF-12 santé physique	45.1 [37.0-52.8] (/82)	51.3 [42.0-54.8] (/183)	0.0126
score SF-12 santé mentale	45.7 [35.9-51.8] (/82)	53.1 [42.7-56.8] (/183)	< 0.0001

GOS=Glasgow outcome scale (2=état végétatif, 3=handicap, sévère, 4= handicap modéré, 5=bonne récupération)
 Rankin disability score modifié: 0= absence of disability, 1=low disability, 2=mild disability, 3=moderate disability, 4=moderately severe disability, 5=major disability, 6=death
 CES-D score altéré : >=23 pour les femmes ; >=17 pour les hommes
 SF-12 scores: composantes physique et mentale issues de l'HQRL score (health relative quality of life), un score élevé correspond à un meilleur état de santé

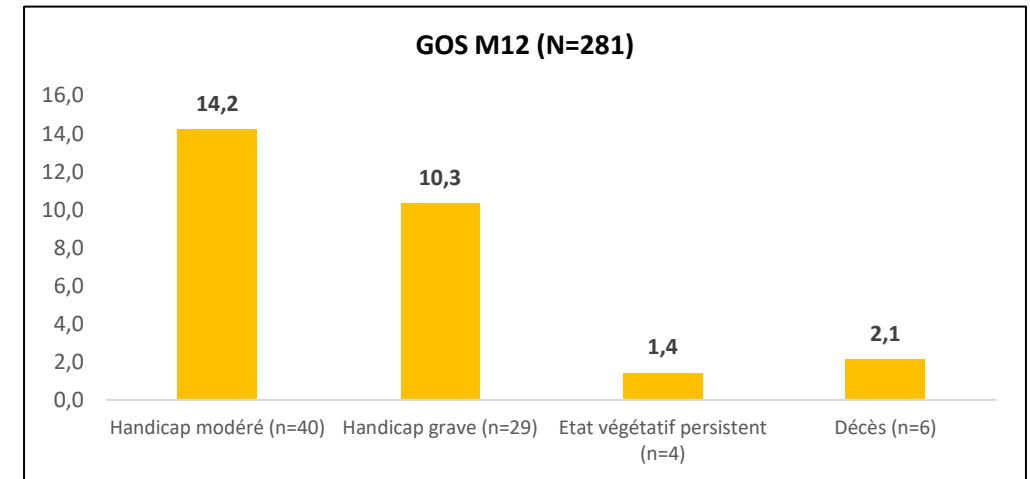
- **Céphalées persistantes fréquentes à M12**
- **Aucun facteur de PEC initiale identifié**
- **Lien avec Séquelles neurologiques/Handicap physique/Dépression**
- **Importance du suivi pour proposer traitement efficace**

Quelle évolution à long terme pour les patients ?



Déterminants associés aux séquelles neurologiques M12

Séquelles neurologiques fonctionnelles fréquentes

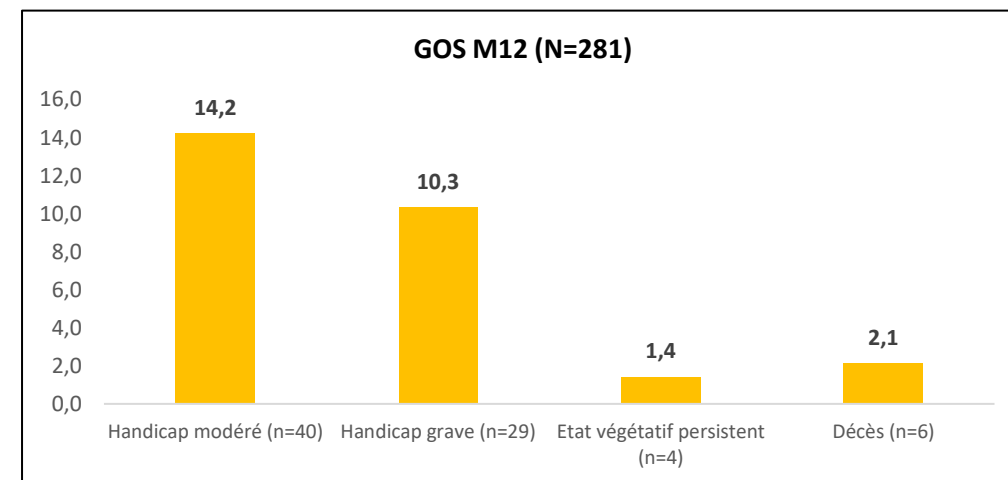


Déterminants associés aux séquelles neurologiques M12

Extrait Table 1: Factors associated with **neurological sequelae or death** at twelve months in the 281 patients of the COMBAT cohort

	Good recovery at 12 months N=197 n (%)	Neurological sequelae at 12 months or death N=84 n (%)	Univariable OR for neurological sequelae or death [95%CI]	P-value	Multivariable OR for neurological sequelae or death [95%CI]	P-value
Patients' background						
≥ 1 medical history	90 (46.4%)	51 (61.4%)	1.8 [1.1;3.1]	0.022		
≥ 1 risk factor for meningitis	119 (60.4%)	59 (71.1%)	1.6 [0.9;2.8]	0.091		
Age (years)						
18-39	60 (30.5%)	15 (17.9%)	Ref.	Ref.		
40-70	106 (53.8%)	50 (59.5%)	1.9 [1.0;3.7]	0.056		
>70	31 (15.7%)	19 (22.6%)	2.4 [1.1;5.5]	0.031		
Male sex	101 (51.3%)	44 (52.4%)	1.05 [0.6;1.7]	0.864		
Causative microorganisms						
<i>N. meningitidis</i>	61 (32.1%)	10 (12.2%)	Ref.	Ref.	Ref.	
<i>S. pneumoniae</i>	83 (43.7%)	48 (58.5%)	3.5 [1.7;7.8]	0.001	2.8 [1.3;6.5]	0.012
<i>Other microorganisms</i>	46 (24.2%)	24 (29.3%)	3.1 [1.4;7.5]	0.005	2.2 [0.9;5.8]	0.087
In-hospital evolution						
Headache	41 (21.5%)	15 (19.7%)	0.9 [0.5;1.7]	0.767		
Epileptic seizures	4 (2.1%)	1 (1.3%)	0.7 [<0.1;5.0]	0.739		
Gait or balance disturbance	30 (15.6%)	21 (27.3%)	2.0 [1.1;3.8]	0.033		
Sensory disorders or deficits	4 (2.1%)	1 (1.3%)	0.7 [<0.1;5.1]	0.744		
Language Disorders	5 (2.6%)	8 (10.7%)	4.4 [1.4;15.4]	0.012		
Memory disorders	24 (12.6%)	14 (19.7%)	1.7 [0.8;3.5]	0.161		
Behavioral disorders	3 (1.6%)	10 (13.5%)	9.4 [2.7;45.0]	<0.001	5.91 [1.6;28.4]	0.012
Personality disorders	3 (1.6%)	3 (4.1%)	2.7 [0.5;16.0]	0.260		
RANKIN at discharge	40 (21.1%)	37 (47.4%)	3.4 [1.9;6.0]	<0.001	2.3 [1.2;4.4]	0.008
Initial treatment						
Dexamethasone Use	138 (99.3%)	57(95.0)	0.2 [0.1;1.3]	0.090		

Séquelles neurologiques fonctionnelles fréquentes



Facteurs associés aux séquelles neurologiques M12

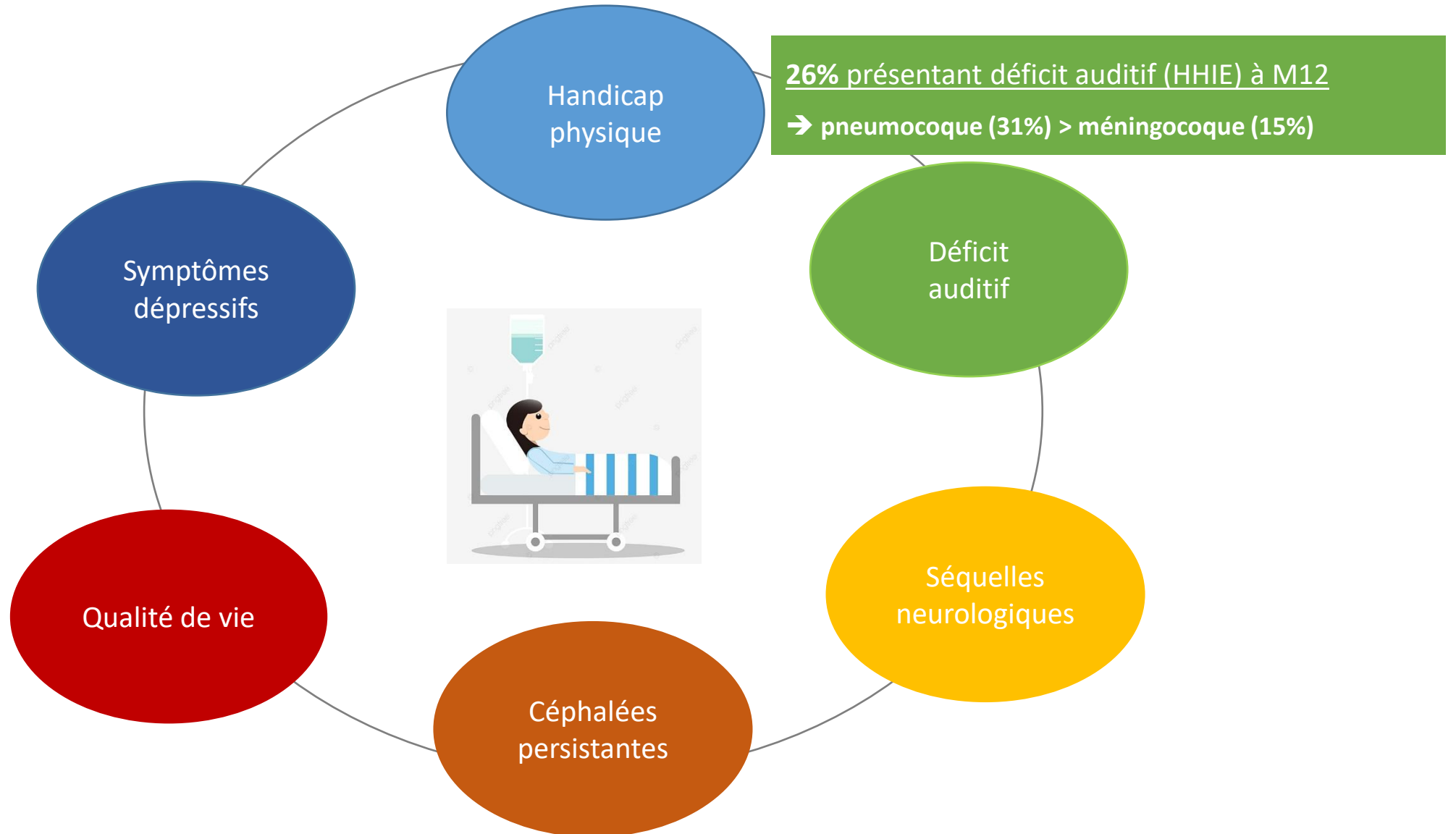
- **Microorganisme *S.pneumoniae* ++**
- **Handicap physique/ tr comportement en fin d'hospitalisation**
- **Non mise en évidence de l'effet des CTX (Puissance ?)**

Efficacité des corticoïdes dans les méningites bactériennes

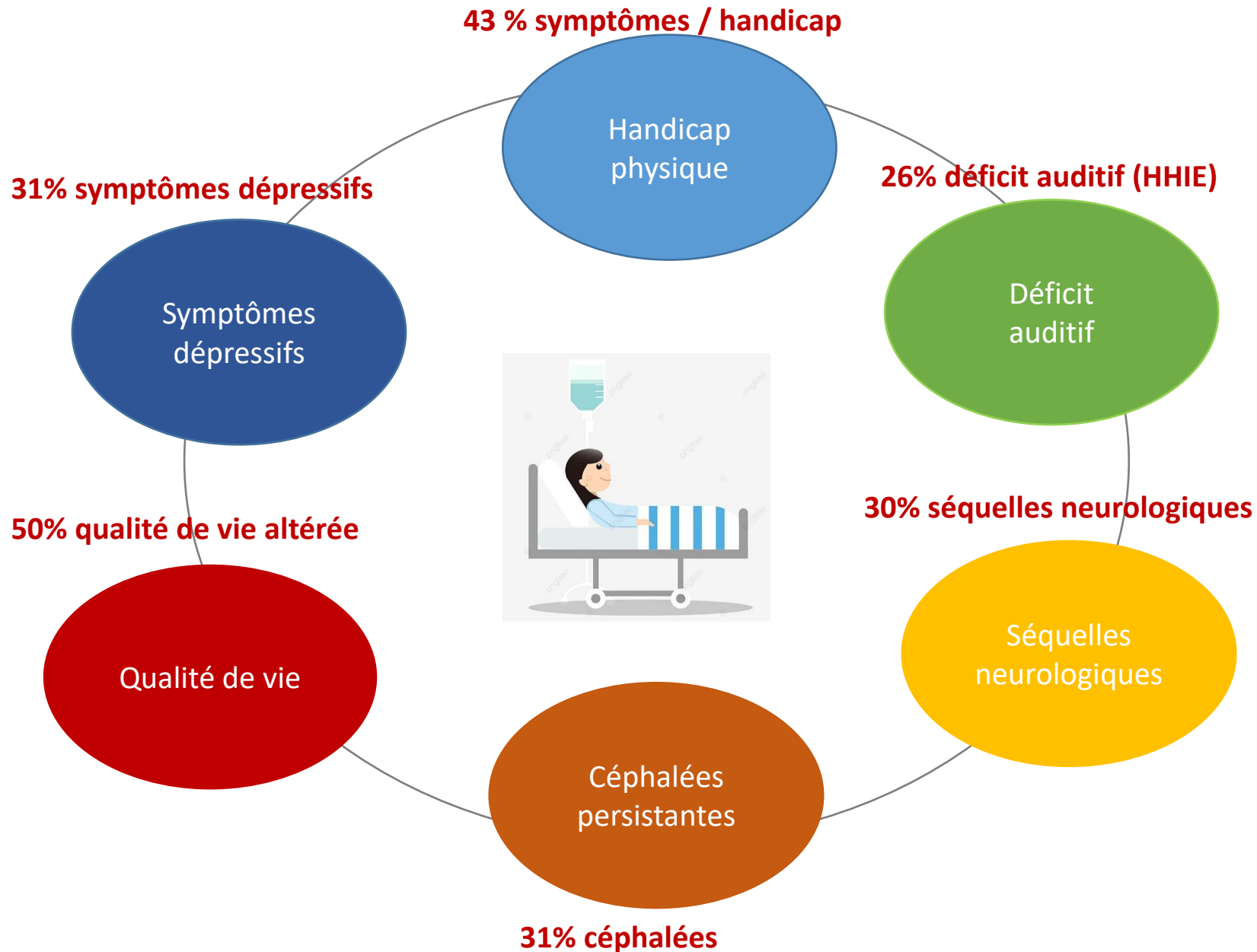
(Méta-analyse Cochrane 2015)

	N	Mortalité	Séquelles neurologiques <u>précoces</u>	Perte auditive	Effets secondaires
Tout microorganisme chez tout patient	4121	Absence de réduction significative RR : 0,90 (IC 95% : 0,80–1,01)	Réduction significative RR : 0,83 (IC95% : 0,69-1,00)	Réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,63-0,87)	Pas d'augmentation significative sauf rechute fébrile RR : 1,27 IC95% (1,09-1,47)
Age (Adulte)	1517	Absence de réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,53-1,05)	Absence de réduction significative RR : 0,72 (IC95% : 0,51-1,01)	Réduction significative RR : 0,74 (IC95% : 0,56-0,98)	
<i>S. pneumoniae</i>	1132	Réduction RR : 0,84 (IC95% : 0,72-0,98)			

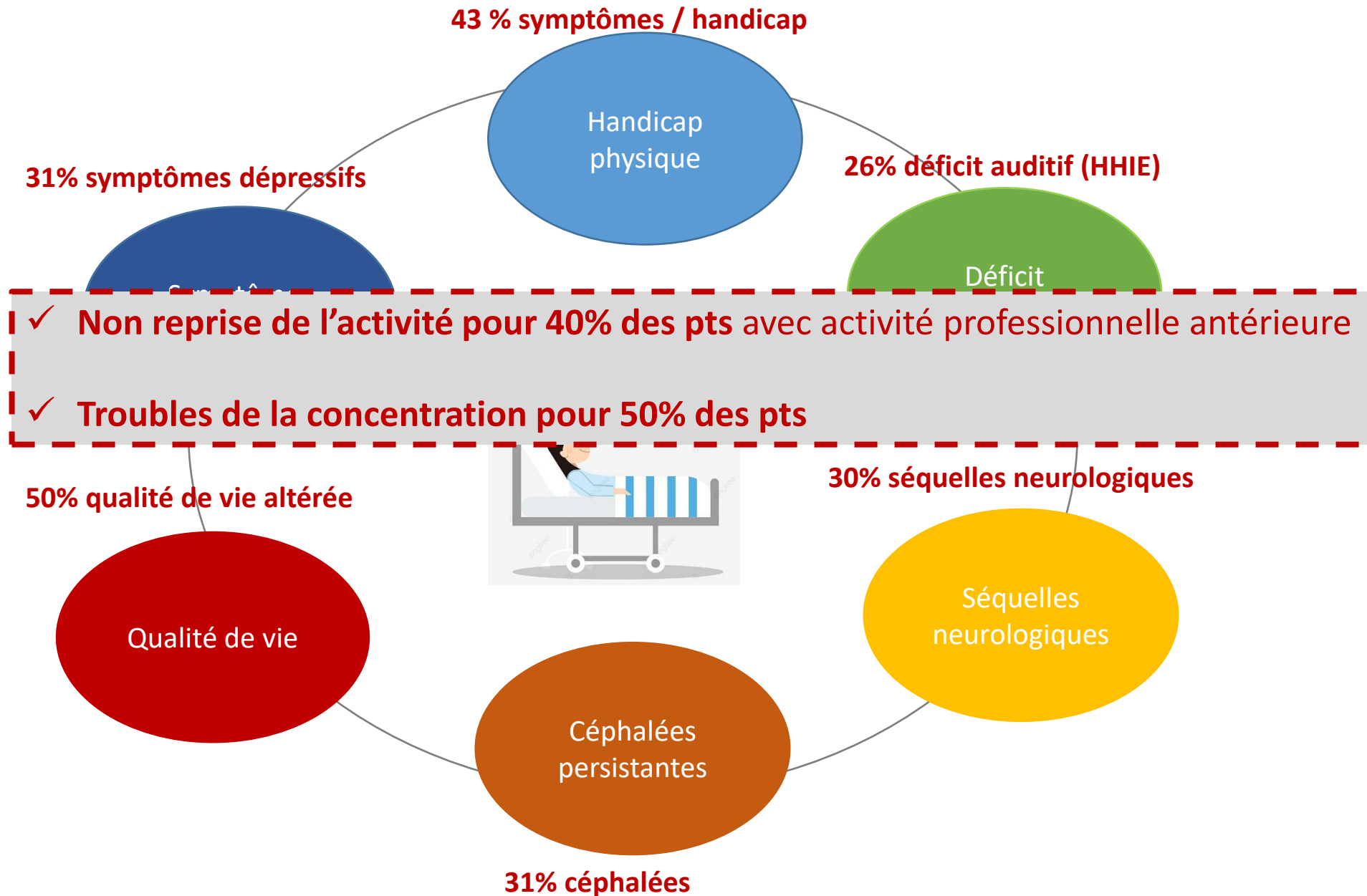
Quelle évolution à long terme pour les patients ?



A M12 chez les survivants d'une méningite bactérienne



A M12 chez les survivants d'une méningite bactérienne



Quel suivi pour quels patients ?



Sortie d'hôpital



M12

Recommandations de suivi dans les 12 mois suivant la sortie de l'hôpital

Céphalées
persistantes

Rechercher des céphalées persistantes (chez les femmes++))

⇒ *Traitements symptomatiques, avis neurologique*

Symptômes
dépressifs

Rechercher une dépression

⇒ *Consultation spécialisée psychologue*

Amélioration
Qualité de vie

Déficit
auditif

Evaluer cliniquement l'audition/test auditif adapté à l'âge (*S. pneumoniae* ++)

Si hypoacousie profonde, craindre une ossification cochléaire débutante

⇒ consultation ORL

Recommandations de suivi dans les 12 mois suivant la sortie de l'hôpital

Handicap
physique

Evaluer les **séquelles physique et symptômes persistants** (*S. pneumoniae* ++)

⇒ *Consultation de rééducation fonctionnelle : psychomotricien, ergothérapeute, kinésithérapeute...*

Séquelles
neurologiques

Evaluer les **séquelles neurologiques fonctionnelles** (*S. pneumoniae* ++)

⇒ *Consultation de rééducation fonctionnelle (neuropsychologue, avis neurologique...)*

Amélioration
Qualité de vie

Synthèse – Take Home Message

Phase AIGUE

Morbi-mortalité élevée à la phase initiale

- ✓ Taux de létalité de 18%
- ✓ Seulement 1 patient sur 2 sortant sans handicap

Importance de la prise en charge initiale

- ✓ Antibiothérapie dans l'heure
- ✓ Corticothérapie large
- ✓ Algorithme diagnostic en cas de doute

⇒ cf. Actualisation Recommandations SPILF - 2018

MAIS...CE N'EST PAS LA FIN DE L'HISTOIRE

Synthèse – Take Home Message

Phase AIGUE

Morbi-mortalité élevée à la phase initiale

- ✓ Taux de létalité de 18%
- ✓ Seulement 1 patient sur 2 sortant sans handicap

Importance de la prise en charge initiale

- ✓ Antibiothérapie dans l'heure
- ✓ Corticothérapie large
- ✓ Algorithme diagnostic en cas de doute

⇒ cf. Actualisation Recommandations SPILF - 2018

LONG TERME

Séquelles à long terme FREQUENTES (25-50%)

- ✓ Auditives
- ✓ Physiques
- ✓ Neurologiques
- ✓ Psychologiques
 - ⇒ Impact ++ sur la QdV des patients et la réinsertion socio-professionnelle

Importance du suivi prolongé des patients

- ✓ Prise en charge **PLURIDISCIPLINAIRE** à long terme
- ✓ Renforcer le dépistage / prise en charge des séquelles tardives

COMBAT Study Group

Comité de pilotage restreint:

Infectiologues : X. Duval, B. Hoen

Réanimateurs : B. Mourvillier

Microbiologistes : E. Varon (CNR pneumocoque), MC. Ploy (ORP)

Méthodologiste: S Tubiana

Comité de pilotage élargi: *(comprend en plus du comité restreint les membres suivants)*

Infectiologues : F. Caron

Réanimateurs : PE. Bollaert

Statisticiens : F. Mentré, C. Laouenan

Microbiologistes : O. Gaillot (CNR haemophilus), MK. Taha (CNR méningocoque) C. Poyart (CNR streptocoque), S

Bonacorsi (CNR E. coli), F. Vandenesch (CNR staphylocoque), E. Cambau (CNR Mycobactérie), M Lecuit (CNR Listeria)

SFM : A . Gravet

ORL : B. Frachet

Neurologue : T. De Broucker

Conseil scientifique: *(comprend en plus du comité de pilotage, les membres suivants)*

InVS: D Levy Bruhl

Infectiologue: F Raffi

Soutiens: SPLIF, CMIT, SRLF, SFM, REIVAC, SFORL

Partenariats: ORP, GPIP/ACTIV, CNR,

Financements: Inserm, DRCD Ile de France, laboratoires Pfizer, SPILF

Promotion: DRCD Ile de France

Investigateurs

CABALION Jean, LEMBLE Chantal, MOOTIEN YOGANADEN Joy, GRAVET Alain, PORTEL Laurent, FABE Claude, CAZANAVE Charles, BESSEDE Emilie, DI PALMA Marie-Christine, CASSIGNARD Dominique, LAURICHESSE Henri, ILLES Gabriela, GUELON Dominique, BARADUC Régine, ROMASZKO JP, LESENS Olivier, VIDAL Magali, MROZEK Natacha, ROBIN Frédéric, PIROTH Lionel, BOZORG-GRAYELI Alexis, PECHINOT André, RAMANANTSOA Adriatsiferana, CHANTEPERDRIX-MARILLIER Vanessa, JAFFUEL Sylvain, Luc QUAESAET, TANDE Didier, BOILEAU Julien, PLESSIS Patrice, LEGRIX Céline, DEKEYSER Sophie, REVEST Matthieu, KAYAL Samer, GUIMARD Yves, BACHELIER Marie-Nadège, SUNDER Simon, LAUDAT Patrice, SUNDER Simon, LEMAIGNEN Adrien, CHAUSSADE Hélène, OGIELSKA Maja, LANOTTE Philippe, Le Brun Cécile, SUNDER Simon, LARTIGUE Marie-Frédérique, LATORRE Ynam, CHANDESRIS Christine, PRAZUCK Thierry, BURET Jennifer, GUINARD Jérôme, BRET Laurent, COUSSON Joël, NGUYEN Yohan, VERNET, GARNIER Véronique, LOUIS Fabrice, LEOTARD Sophie, CUA Eric, DEGAND Nicolas, CLAESSENS Yann-Erick, GABRIEL-SOLEAN Sylvie, HOEN Bruno, CHIROUZE Catherine, PATRY Isabelle, VITTECOQ Daniel, ESCAUT Lelia, ANGUEL Nadia, FORTINEAU Nicolas, MECHAI Frédéric, JAUREGUY Françoise, BILLARD POMARES Typhaine, GREGOIRE-FAUCHER Valérie, Frédéric FAIBIS, DIAMANTIS Sylvain, DEFARCY Astrid, FIETTE Hélène, CRONIER Pierrick, BROCAS Elsa, CHABROL Amélie, PATRAT-DELON Solène, CORMIER Philippe, BORNSTAIN Caroline, LUIZY Nelly, FLATEAU Clara, RAPP Christophe, MERENS Audrey, DELAUNE Deborah, BOUSQUET Aurore, LESPRIT Philippe, EMIRIAN Aurélie, DUVAL Xavier, ARMAND-LEFEVRE Laurence, SALMON Dominique, Solen KERNEIS, RAYMOND Josette, POYART Claire, MOULY Stéphane, JARRIN Irène, RASKINE Laurent, CAMBAU Emmanuelle, CHARLIER-WOERTHER Caroline, LECUYER Hervé, PAGE Bernard, DINH Aurélien, SOISMIER Nathalie, SIVADON-TARDY Valérie, DINH Aurélien, CLAIR Bernard, ROUX Anne-Laure, MARTINEZ Valérie, GUILLET CARUBA Christelle, BRICAIRE François, HENRY Benoit, MBADI Aurore, LAFAURIE Matthieu, CASIN Isabelle, DIEHL Jean-Luc, MICHON Adrien, VARON Emmanuelle, MEYOHAS Marie Caroline, VALIN Nadia, SEBIRE Manuela, TANKOVIC Jacques, GAUDRY Stéphane, BARNAUD Guilène, BILLARD POMARES Tiphaine, DANELUZZI Vincent, IDRI Nadia, POUPARD Marie, CORDEL Hughes, CHAPLAIN Chantal, DEVAUD Edouard, COMBAUX Danièle, BLANCHARD-MARCHE Geneviève, OZIOL Eric, DAO DUBREMETZ Anne, LE MOING Vincent, MORQUIN David, HELENE Jean-Pierre, MASSON Raphael, BRUN Michel, SAADA Matthieu, LAURENS Etienne, FRAISSE Thibaut, TOURRAND Bernadette, DENES Eric, LALANNE Benoît, ABRAHAM Bruno, SOMMABERE André, DENES Eric, PLOY Marie-Cécile, HENARD Sandrine, HADOU Tahar, ODINOTTE Andréa, ANCEL Emilie, MICHEL Gérard, CONIL Jean-Marie, SEGONDS Christine, CHALLAN-BELVAL Thibaut, MARTIN-BLONDEL Guillaume, SEGONDS Christine, GHOZZI Raouf, STEUX Roxane, ARISTA Sophie, PIERREJEAN, CANEVET Christophe, DESMARETZ JL, HOCHART Anne-Cécile, VAN GRUNDERBEECK Nicolas, LEDRU Sylvie, NGUYEN Sophie, ROYER Cecile, VUOTTO Fanny, DESCAMPS D., VERGNAUD Michel, CARON François, GUEIT Isabelle, LEMEE Ludovic, BOYER Sophie, RAFFI François, BIRON Charlotte, JUVIN Marie-Emmanuelle, VATAN Rémi, JAN Didier, GUIMARD Thomas, DIMET Jérôme, BOURDON Sandra, SCHMIT Jean Luc, SON Olivia, ROUSSEAU Florence, RICHE Agnès, GROSSET Marine, MALES Silvija, GARANDEAU, PASDELOUP Thierry, VENOT Christine, BERAUD Guillaume, GARCIA Magali, BURUCOA Christophe, ROBLLOT France, BURUCOA Christophe, SUY Florence, GAGNEUX-BRUNON Amandine, CARRICAJO Anne, FONSALE Nathalie, ADER Florence, FERRY Tristan, TIGAUD Sylvestre, ARGAUD Laurent, VANDENESCH François, ARGAUD Laurent, HERNU Romain, PLOTON Christine, STAHL Jean-Paul, EPAULARD Olivier, PELLOUX Isabelle, VITRAT Virginie, BLAND Stéphane, FORESTIER Emmanuel, LEVAST Marion, FROIDURE Marie, LEGOUT Laurence, SIFAOUI Farid, FROIDURE Marie, LEGOUT Laurence, CHALLAN-BELVAL Thibaut, SIFAOUI Farid, JACOB Xavier, CHOMARAT Monique, CASTAN Bernard, BERTEI Dominique, PARISI-DUCHENE Elisabeth, CAMUSET Guillaume, PICOT Sandrine, LACASSIN Flore, Elodie DESCLOUXCOLOT Julien, LAMAURY Isabelle, BALAVOINE Stéphanie, HOEN Bruno, MALPOTE Edith, SAROUFIM Carlo, PLASSART Claire, ROBAYDAY-VOISIN Stéphanie, MATRAY Olivier

One-Year Sequelae and Quality of Life in Adults with Meningococcal Meningitis: Lessons from the COMBAT Multicentre Prospective Study

Adv Ther 2022

Table 2 Sequelae, modified Rankin score and Glasgow outcome scale score at 12 months in surviving patients, overall and by *N. meningitidis* serogroup

Variable	All patients with follow-up at 12 months (N = 71)	Patients with known serogroup and follow-up at 12 months (N = 69)			
		B/C/Y (N = 69)	B (N = 36)	C (N = 27)	Y (N = 6)
Persistent headache					
Yes	23/70 (32.9%)	23/68 (33.8%)	13/36 (36.1%)	9/26 (34.6%)	1/6 (16.7%)
MCS (SF 12)					
Median [IQR]	50.8 [39.6–55.5]	50.9 [40.5–55.7]	51.3 [42.0–57.2]	49.7 [39.6–55.0]	53.0 [35.1–55.0]
PCS (SF12)					
Median [IQR]	53.4 [44.3–55.5]	54.1 [42.0–55.5]	52.2 [44.2–55.0]	53.5 [52.6–60.1]	54.1 [42.0–55.5]
Difficulties to concentrate (WHOQOL-BREF)					
Not at all able to concentrate	7/70 (10.0%)	7/68 (10.3%)	5/35 (14.3%)	2/27 (7.4%)	1/6 (16.7%)
A little to extremely well	63/70 (90.0%)	61/68 (89.7%)	30/35 (85.7%)	25/27 (92.6%)	5/6 (83.3%)
Satisfied with sleep (WHOQOL-BREF)					
Dissatisfied or very dissatisfied	30/70 (42.9%)	29/68 (42.6%)	15/35 (42.9%)	13/27 (48.2%)	1/6 (16.7%)
Neither satisfied nor dissatisfied	11/70 (15.7%)	11/68 (16.2%)	5/35 (14.3%)	5/27 (18.5%)	1/6 (16.7%)
Satisfied or very satisfied	29/70 (41.4%)	28/68 (41.2%)	15/35 (42.9%)	9/27 (33.3%)	4/6 (66.7%)
Resumed professional activity (among those working at baseline)					
Yes	48/55 (87.3%)	46/53 (86.8%)	22/26 (84.6%)	21/23 (91.3%)	3/4 (75.0%)
Depressive symptoms (CES-D)					
Yes	24/70 (34.3%)	22/68 (32.4%)	12/35 (34.3%)	9/27 (33.3%)	1/6 (16.7%)
Hearing loss (HHI)					
Yes*	11/71 (15.5%)	11/69 (15.9%)	2/36 (5.6%)	5/27 (18.5%)	4/6 (66.7%)
Modified Rankin score					
Score 0 or 1 (no or low disability)	67/71 (94.4%)	65/69 (94.2%)	35/36 (97.2%)	25/27 (92.6%)	5/6 (83.3%)
Glasgow outcome scale					
Good recovery	63/69 (91.3%)	61/67 (91.0%)	32/34 (94.1%)	24/27 (88.9%)	5/6 (83.3%)

*Hearing loss was the only statistically significant difference between serogroups (Fisher exact test, $p = 0.002$)

Publications étude COMBAT

Tubiana S, Varon E, Biron C, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect* **2020**; 26:1192–1200.

Duval X, Taha M-K, Lamaury I, et al. One-Year Sequelae and Quality of Life in Adults with Meningococcal Meningitis: Lessons from the COMBAT Multicentre Prospective Study. *Adv Ther* **2022**; 39:3031–3041.

Della Vecchia C, Ebah JV, Tubiana S, et al. Mid-term health-related quality of life in community-acquired bacterial meningitis survivors; the COMBAT study. *PLoS One* **2023**; 18:e0281544.

Béraud G, Tubiana S, Erpelding M-L, et al. Combined Bacterial Meningitis and Infective Endocarditis: When Should We Search for the Other When Either One is Diagnosed? *Infect Dis Ther* **2022**; 11:1521–1540.

Benadji A, Duval X, Danis K, et al. Relationship between serotypes, disease characteristics and 30-day mortality in adults with invasive pneumococcal disease. *Infection* **2022**; 50:223–233.

Akroum S, Tubiana S, de Broucker T, et al. Long-term neuro-functional disability in adult patients with community-acquired bacterial meningitis. *Infection* **2022**; 50:1363–1372.