

Une méningite compliquée

M. Wolff



Hôpital Bichat-Claude Bernard
UFR Paris Diderot, Paris 7



Tunis, 11 mars 2017

Mr B... Pierre, 49 ans (76 kg)

❖ Antécédents

- HTA
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire
- Alcoolisme: 2 l de bière/j
- Fracture du rachis (chute de 4m, d'un arbre) avec ostéosynthèse le 12/11/2016 (pas de traumatisme crânien)
- Livreur dans une pharmacie en arrêt de travail

❖ Traitements

- Fluindione (AVK): 20 mg (INR: 1,3 le 21/12)
- Enalapril: 20 mg
- Atenolol: 100 mg
- Flécaïne: 100 mg x 2

Une première phase sur 3 jours

- ❖ **Le 22/12/2016**: fatigué, nausées, vomissements, diarrhée, céphalées, arthralgies diffuses
- ❖ **Le 24/12** : visite chez le médecin traitant: grippe?
- ❖ **Le 25/12**: crise convulsive généralisée devant son épouse qui appelle le SAMU: arrivée 6h00
 - GCS: 13 (agité, confus), nuque raide, sans aucune autre anomalie neurologique
 - PA: 160/70 mmHg, FR: 28/min, FC: 110/min, SPO₂ (AA): 95%
 - Température: 39°7 C
 - Légères marbrures des genoux
 - Rien d'autre
 - Reçoit 1 g de paracétamol

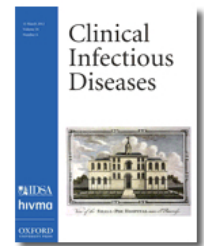
AU SAU

- ❖ Arrivée au SAU 30 minutes plus tard 6h30
- ❖ Mêmes constatations avec absence de tout autre signe neurologique que le GCS à 13
- ❖ Prélèvements sanguins usuels dont une hémoculture

Q1: quelle séquence décidez-vous?

- A. PL et si trouble ► ATB/DEX puis TDM cérébrale
- B. ATB/DXM puis TDM puis PL si hémostase OK
- C. TDM puis ATB/DXM puis PL si hémostase OK
- D. PL et si trouble ► ATB/DXM et TDM on verra après
- E. ATB/DXM puis PL puis TDM

Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture



Martin Glimåker,¹ Bibi Johansson,¹ Örjan Grindborg,¹ Matteo Bottai,² Lars Lindquist,¹ and Jan Sjölin³

Clinical Infectious Diseases® 2015;60(8):1162–9

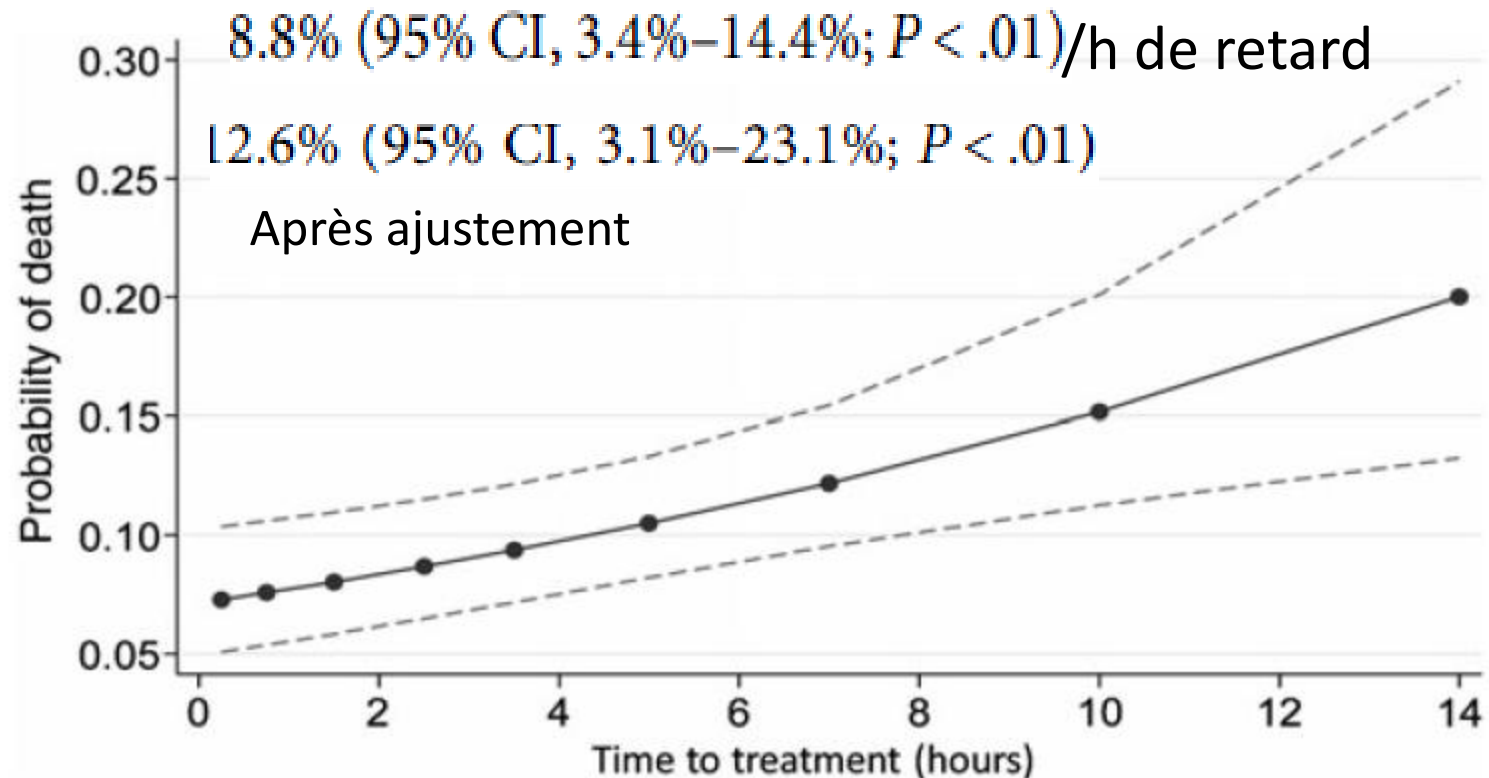


Figure 3. Probability of death related to time from admission to start of antibiotic treatment with 95% confidence intervals.

Delay between hospital admission and antibiotic administration

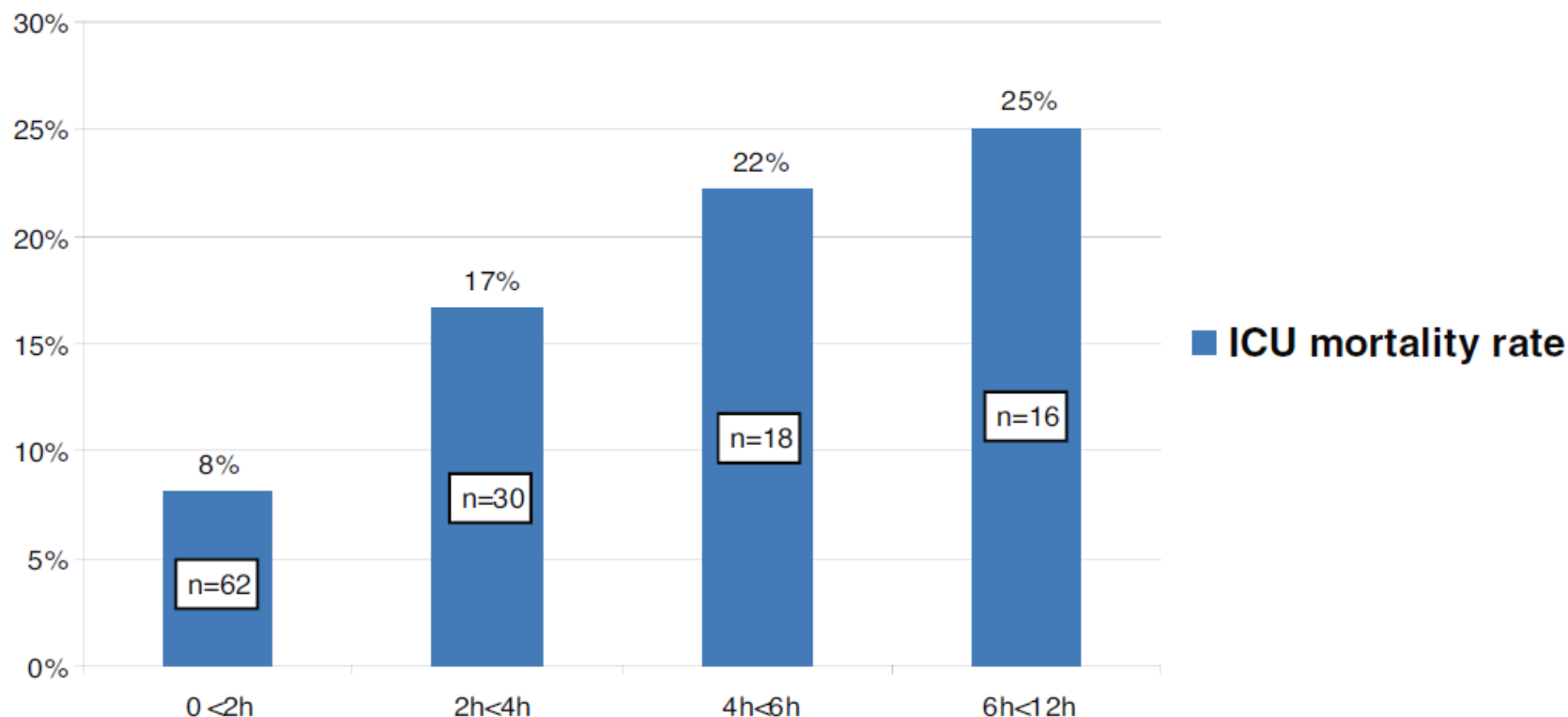
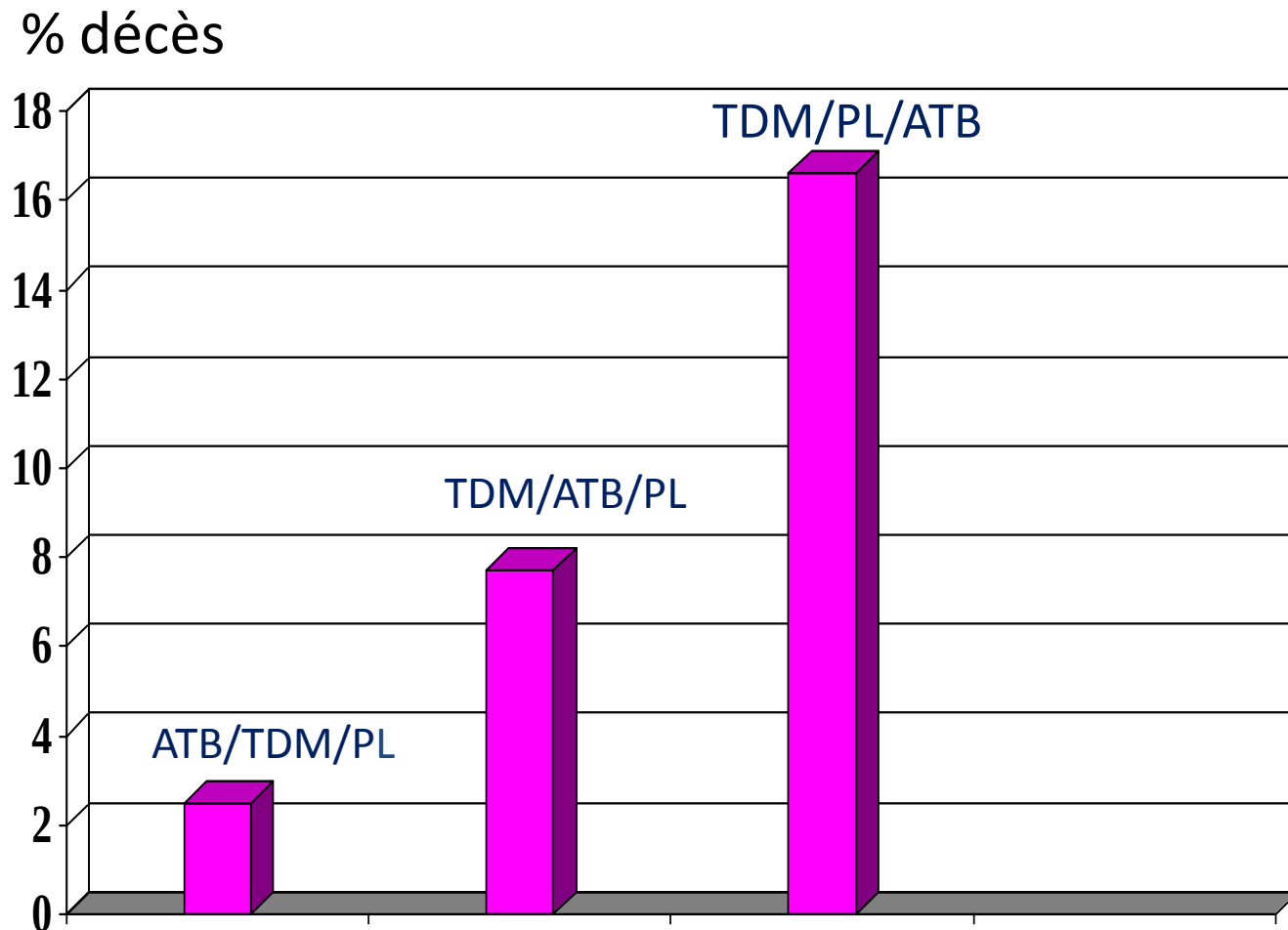


Fig. 1 Correlation between time of antibiotic administration and intensive care unit (ICU) mortality for patients admitted for bacterial

Méningites bactériennes: mortalité et séquences



ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunpova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Article published online: 7 April 2016

Grade A	It is strongly recommended to start antibiotic therapy as soon as possible in acute bacterial meningitis patients. The time period until antibiotics are administered should not exceed 1 hour. Whenever lumbar puncture is delayed, e.g. due to cranial CT, empiric treatment must be started immediately on clinical suspicion, even if the diagnosis has not been established.
---------	---

Contre-indications neurologiques à la PL

Classiques (SPILF 2008, ESCMID (2016), GB 2016, IDSA...)

- Troubles de conscience
(seuil de GCS: 8-12)
- Epilepsie récente
- Signes de localisation
- Immunodépression
- Maladie neurologique

SPILF 2017 (recommandations « imminentes »)

- Signes de localisation
- Crises épileptiques focales
et récentes
- Crises convulsives
persistantes
- Signes d'engagement
cérébral

2. Présence de signes d'engagement cérébral :

Troubles de la vigilance ET un ou plus des éléments suivants :

- anomalies pupillaires (mydriase fixée uni ou bilatérale)
- dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme)
- crises toniques postérieures
- aréactivité aux stimulations
- réactions de décortication ou de décérébration.

Contre-indications de nature NON neurologique à la PL

La PL est contre indiquée

- en cas d'infection cutanée étendue au site de ponction ;
- en cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire ;
- en cas de troubles de l'hémostase connus (hémophilie, autre coagulopathie, nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³)
- en cas de prise de traitement anticoagulant à dose efficace quel qu'il soit (héparine fractionnée ou non, antivitamine K oral ou anticoagulants oraux directs),
- en cas de saignements spontanés évoquant une CIVD

La prise d'antiagrégants plaquettaires ne contre indique pas la PL

Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture

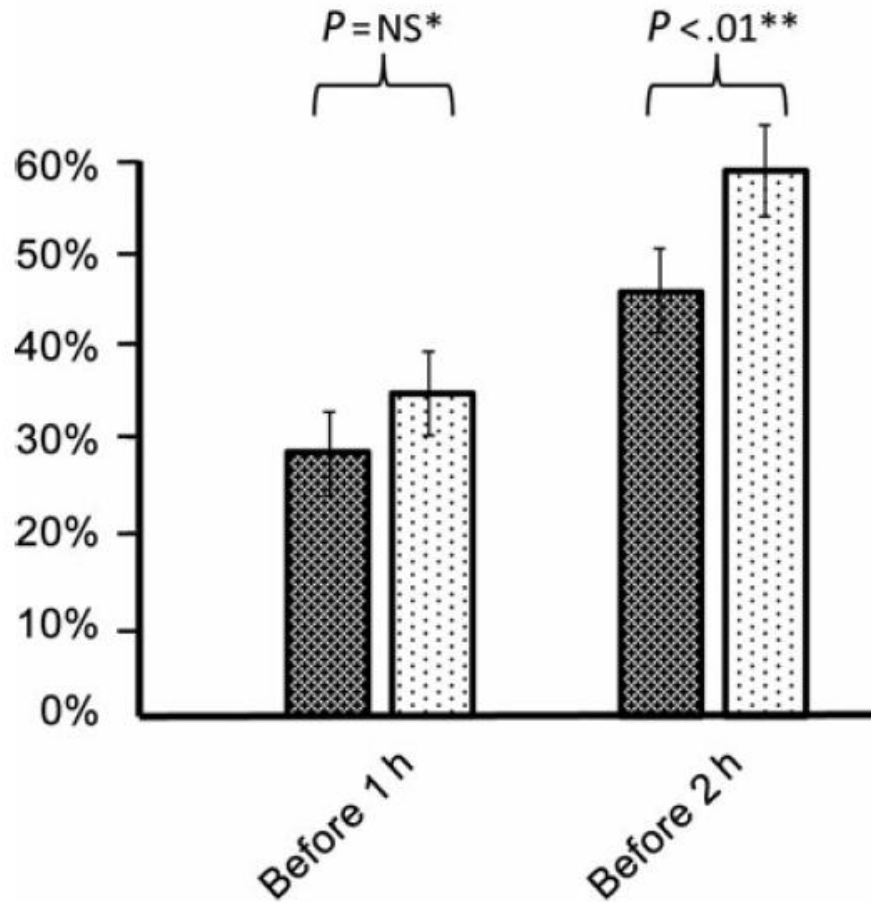
Martin Glimåker,¹ Bibi Johansson,¹ Örjan Grindborg,¹ Matteo Bottai,² Lars Lindquist,¹ and Jan Sjölin³

¹Unit for Infectious Diseases, Department of Medicine, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, ²Unit of Biostatistics, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, and ³Section of Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, Uppsala University, Sweden

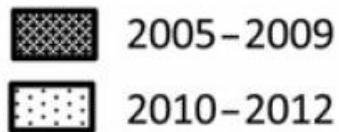
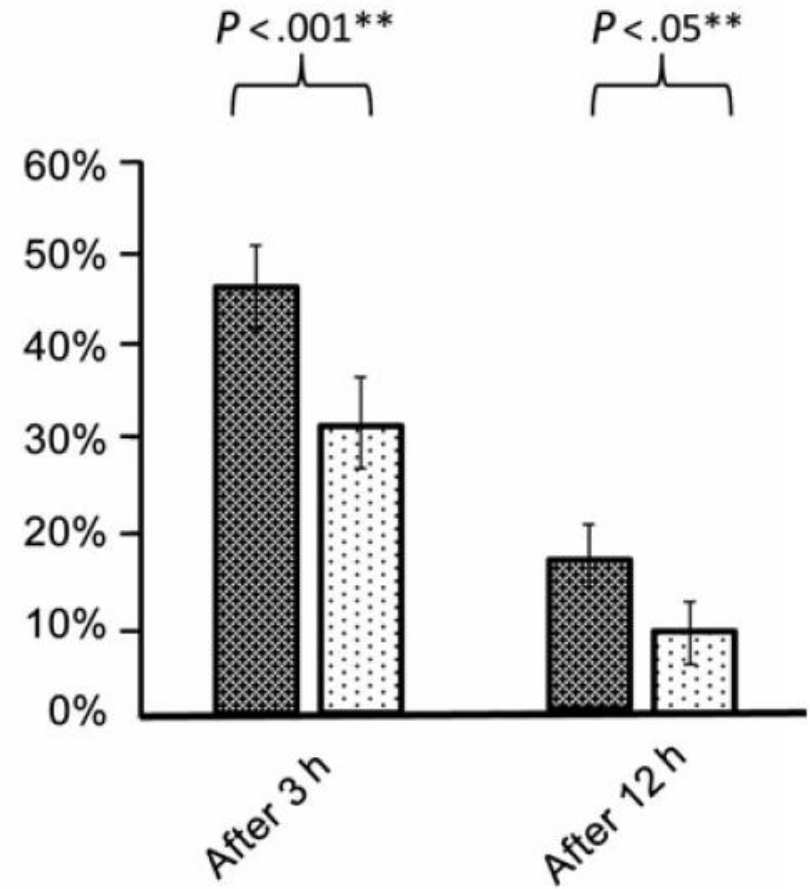
Suppression de 2 contre-indications à la PL

- ❖ Les troubles de conscience
- ❖ L'épilepsie récente

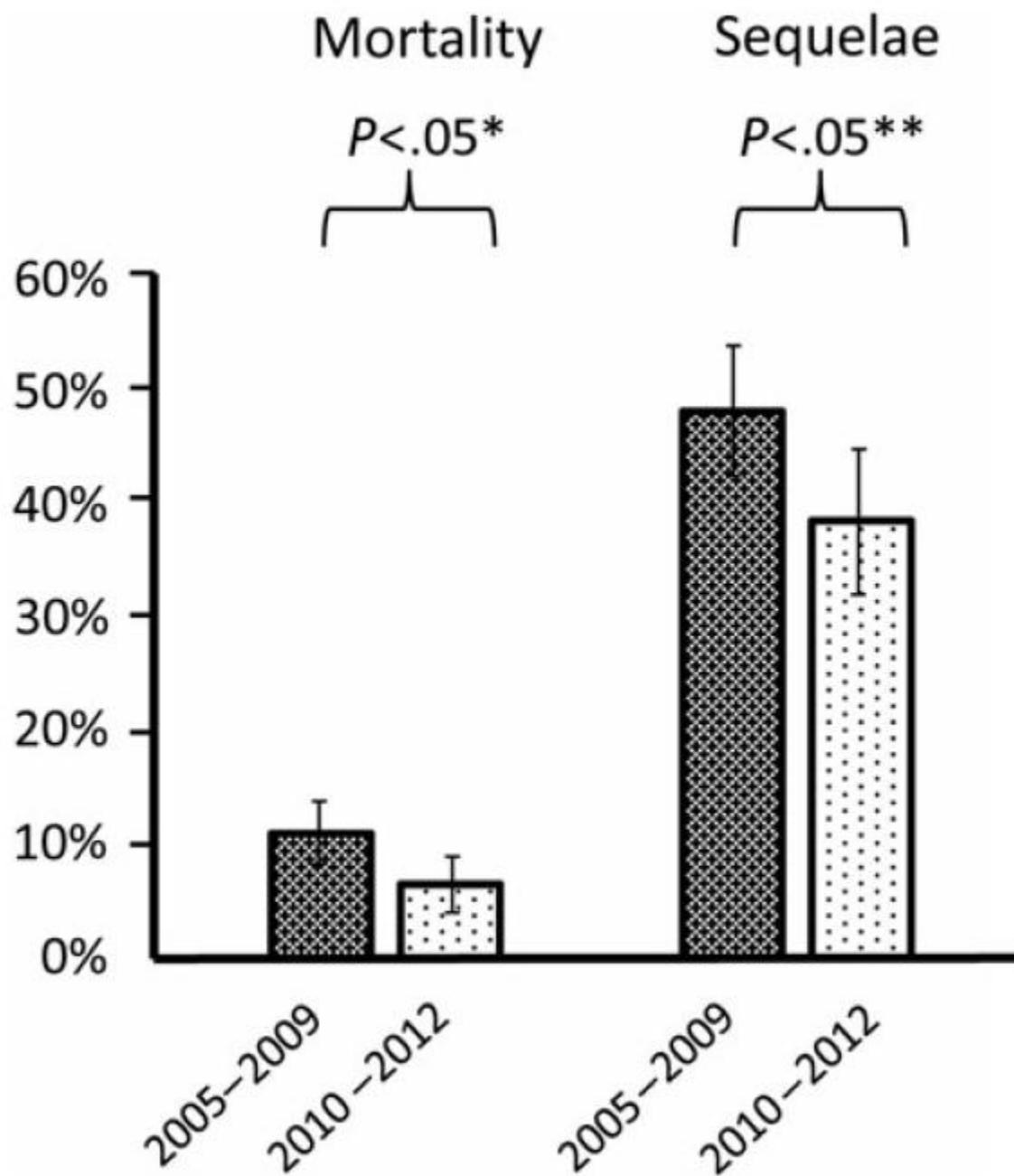
Early treatment



Delayed treatment



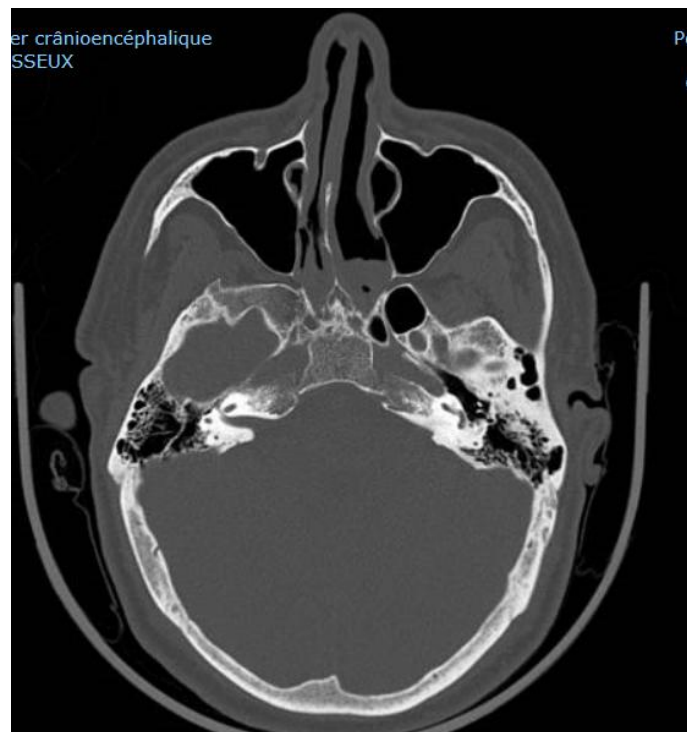
Gain de temps avant ATB: 1,2 h sur la cohorte entière





25/12/2016
 Sans IV et
 avec IV
 6h45





INDICATION :

Méningite

TECHNIQUE :

Acquisition volumique sans injection de contraste puis au temps tardif sur l'ensemble de l'encéphale.

RESULTATS :

À l'étage sous-tentorial :

Le quatrième ventricule est en place, de forme est d'aspect normal.

Absence de prise de contraste pathologique.

À l'étage sus-tentorial :

Le système ventriculaire est en place.

Absence de prise de contraste pathologique notamment absence de prise de contraste méningée.

Absence d'image de masse ou d'effet de masse.

Et ensuite

1. Ceftriaxone: 4 g en 30minutes + dexaméthasone: 10 mg IVL (7h30= H1 après arrivée)
2. Ponction lombaire à 7h45

Caractéristiques	Résultat
Aspect LCR	Hémorragique, surnageant eau de roche
Glycorachie/glycémie (mmol/L)	< 0,11/12
Protéïnorachie (g/l)	8,8
Lactate (mmol/L)	28
Hématies/mm ³	7000
Éléments/mm ³ /(%PN)	83 (88)
Examen direct	Très nombreux cocci à Gram+ en diplocoque



Le liquide cérébro-spinal doit être recueilli dans 4 tubes stériles pour analyse biochimique, microbiologique, cytologique et pour recherche bactérienne par biologie moléculaire. La quantité totale de LCS à prélever est de 2 à 5 ml chez l'adulte (40 à 100 gouttes), idéalement 2 ml (40 gouttes environ) chez l'enfant, et environ 0,5 ml pour la biologie moléculaire. La probabilité de détecter et d'isoler une bactérie dépend du volume utilisé pour l'analyse mais aussi du respect des conditions de transport et de la rapidité d'acheminement. Le tube réservé à la biologie moléculaire sera conservé congelé (-20°C ou -80°C) si son transport au laboratoire prestataire est reporté.

SPILF 2017 en cours de finalisation

Q2: quels sont chez ce malade les facteurs associés à un pronostic défavorable (Glasgow Outcome Scale: 1-4) ?

Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study



Lancet Infect Dis 2016;
16: 339–47

Merijn W Bijlsma, Matthijs C Brouwer*, E Soemirien Kasanmoentalib*, Anne T Kloek*, Marjolein J Lucas*, Michael W Tanck*, Arie van der Ende*,
Diederik van de Beek

1412 patients: FDR d'évolution défavorable (GOS: 1-4)

Variables	OR (IC95%)	p
Age > 40 ans /16-39 ans	1,55 (1,02-2,35)	0,045
Otite ou sinusite	0,74 (0,55-0,99)	0,04
Alcoolisme	1,98 (1,15-3,41)	0,013
Tachycardie	1,10* (1,03-1,17)	0,003
Score de Glasgow	0,91** (0,87-0,96)	0,00008
LCR: 100-999 / > 1000 cellules/ μ L	2,04 (1,46-2,84)	< 0,0001
Hémoculture positive (?)	1,44 (1,02-2,05)	0,04
↑CRP	1,02*** (1,01-1,03)	< 0,0001

* Par 10cps/min, ** par point, *** par 10 mg/L

Q3: antibiothérapie initiale: vous

- A. La laissez telle quelle
- B. Ajoutez la vancomycine
- C. Ajoutez la rifampicine

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzupova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Antibiothérapie initiale

Standard treatment

Reduced *Streptococcus pneumoniae*
antimicrobial sensitivity to penicillin

S. pneumoniae
susceptible to penicillin

Age >18 and <50 years

Cefotaxime or ceftriaxone plus
vancomycin or rifampicin

Cefotaxime or ceftriaxone

Age >50 years, or
Age >18 and <50 years
plus risk factors for
Listeria monocytogenes^a

Cefotaxime or ceftriaxone plus
vancomycin or rifampicin plus
amoxicillin/ampicillin/penicillin G

Cefotaxime or ceftriaxone
plus amoxicillin/ampicillin/
penicillin G

The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults[☆]

Journal of Infection (2016) 72, 405–438

Box 8. Selected countries with penicillin resistance (refer to²⁸⁶ for a complete list).

Lancet 2012

Canada
China
Croatia
Greece
Italy
Mexico
Pakistan
Poland
Spain
Turkey
USA

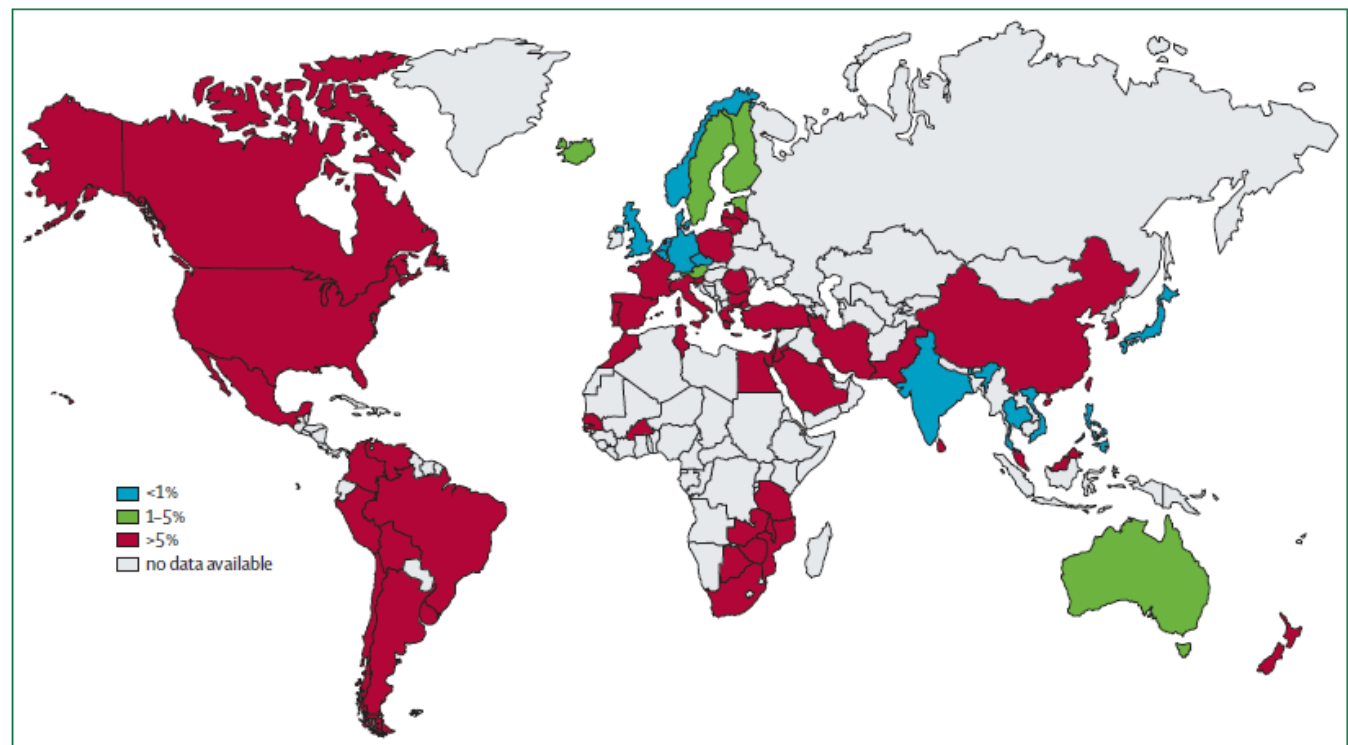


Figure: Global rates of pneumococcal penicillin resistance

Monothérapie par C3G

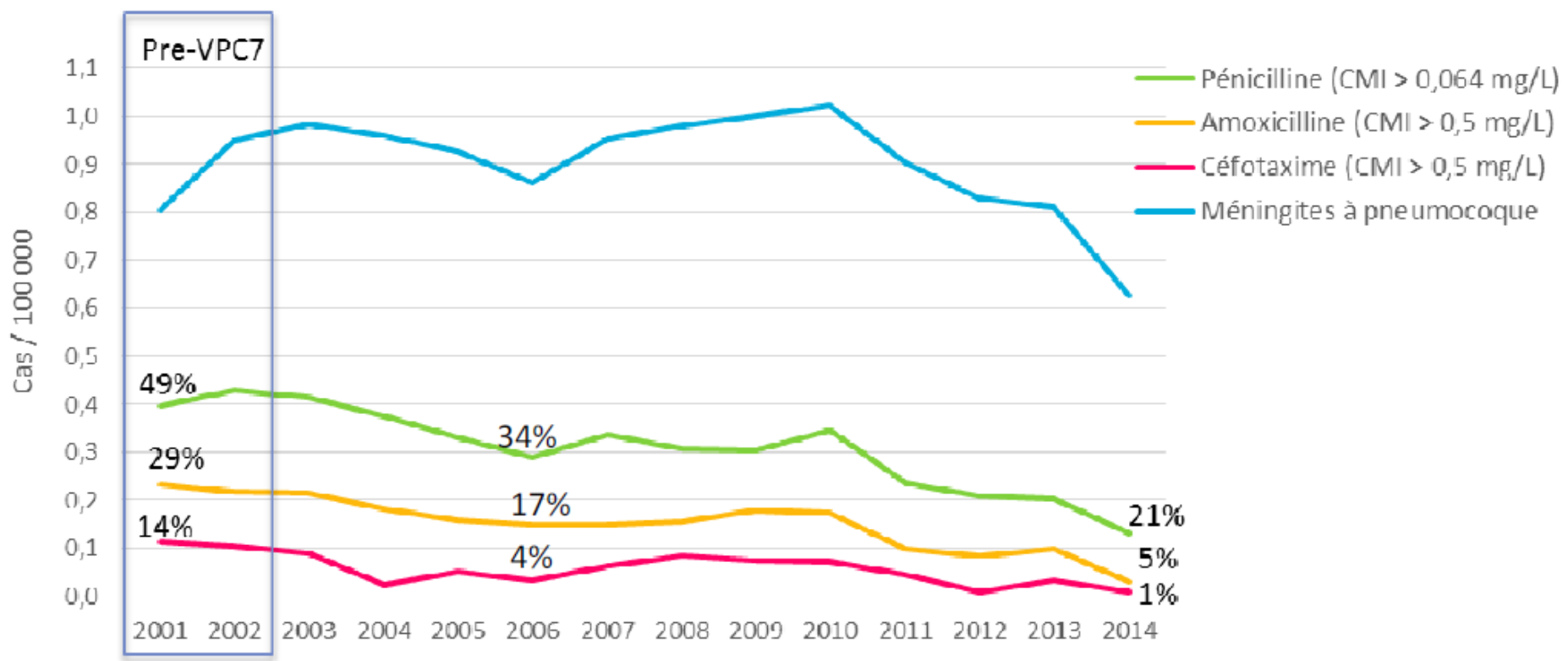
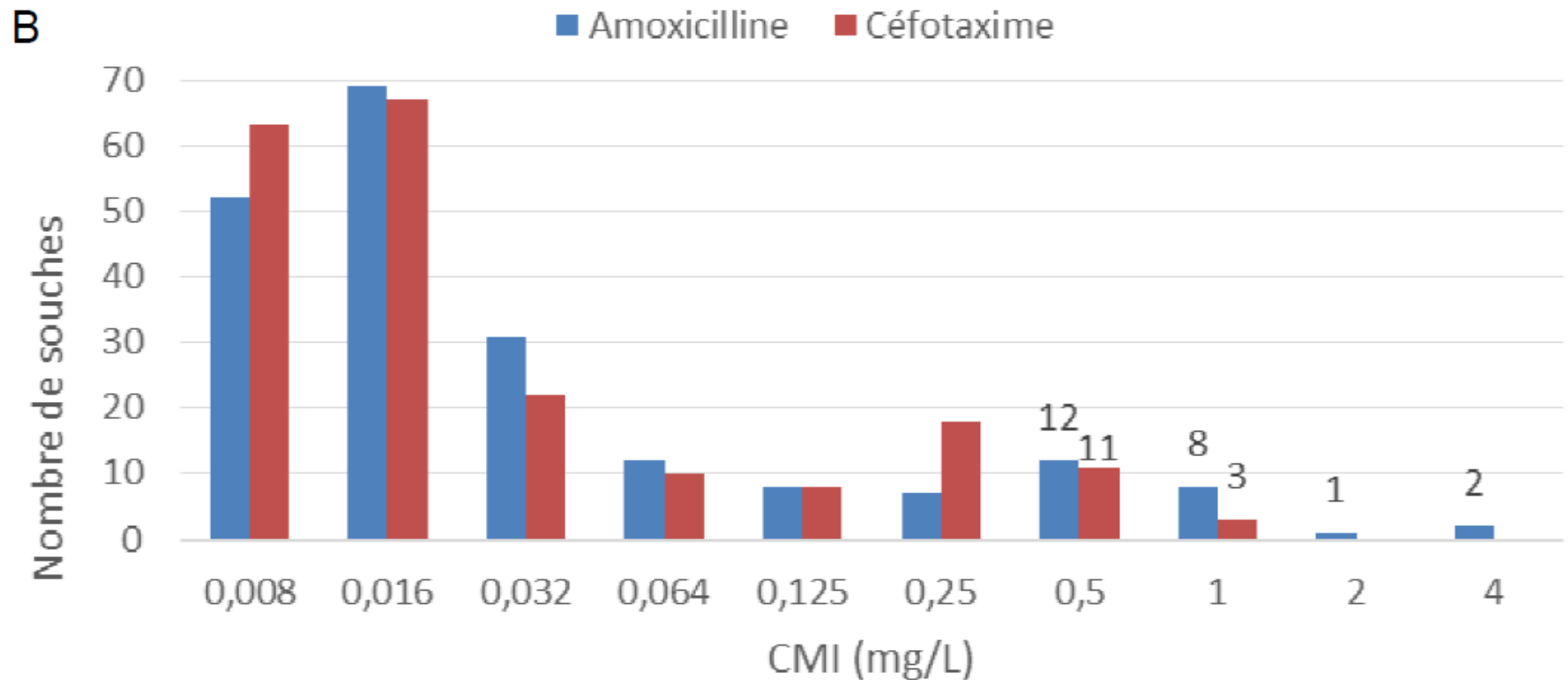


Figure 2 – Evolution du taux d'incidence des méningites à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime), France 2001-2014. La courbe bleue indique le taux d'incidence de tous les cas de méningites à pneumocoque (44).

CNR pneumocoque (E. Varon et coll.)

S. pneumoniae: CMI d'amoxicilline et de céfotaxime : France 2014



Non-susceptibility trends and serotype coverage by conjugate pneumococcal vaccines in a Tunisian paediatric population: A 10-year study

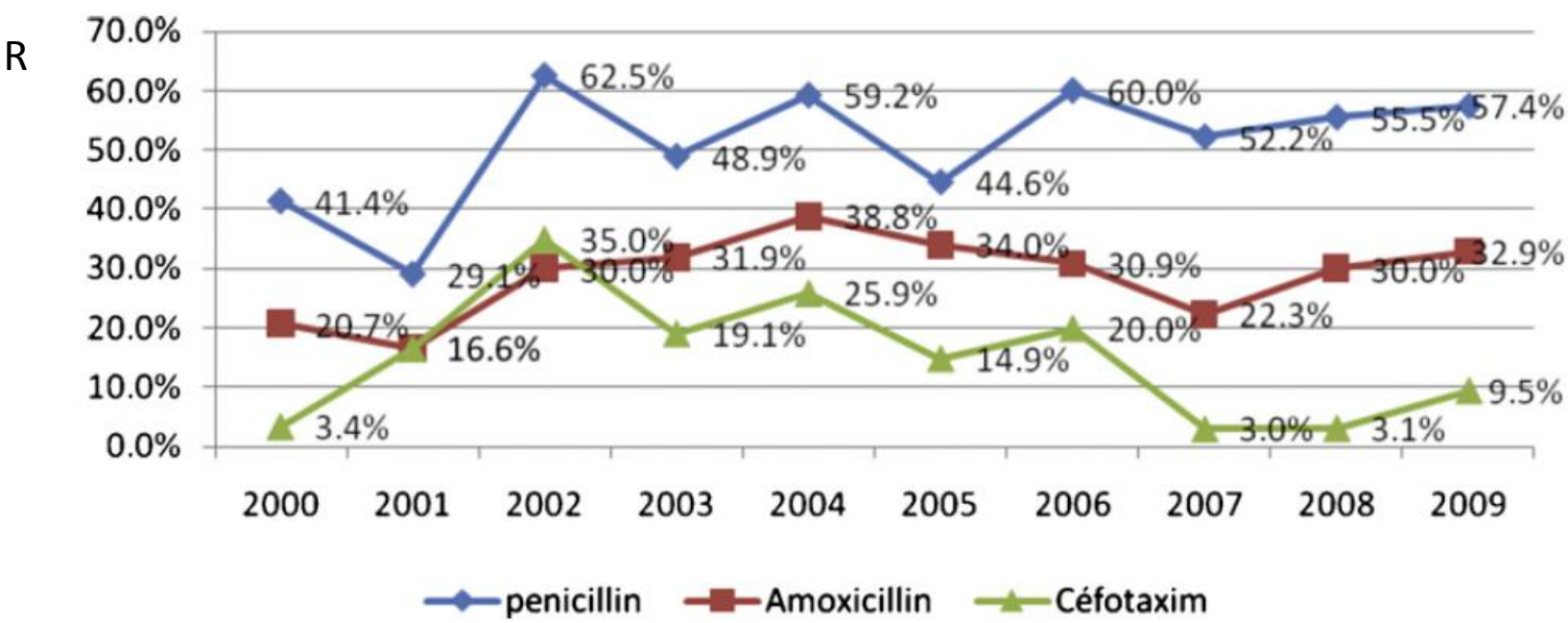
F. Charfi, H. Smaoui, A. Kechrid*

Laboratory of Microbiology, Children's Hospital of Tunis, Tunisia

2012

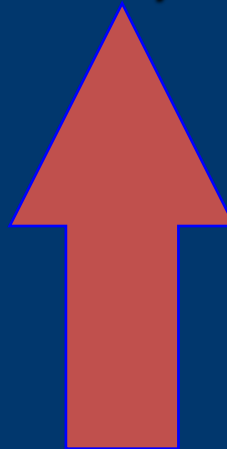
Invasive specimens (n = 200)

Specimens	Blood (n = 73)	CSF ^a (n = 99)	Other punctions ^b (n = 28)
LLR ^d 0,5-2 mg/L	25 (34.2%)	34 (34.3%)	11 (39.2%)
HLR ^e > 2 mg/L Amox/C3G	14 (19.2%)	3 (3.0%)	2 (7.1%)



Antibiothérapie des méningites purulentes

Effet bactéricide efficace (↘ à - 0,5 log
UFC/ml/h)

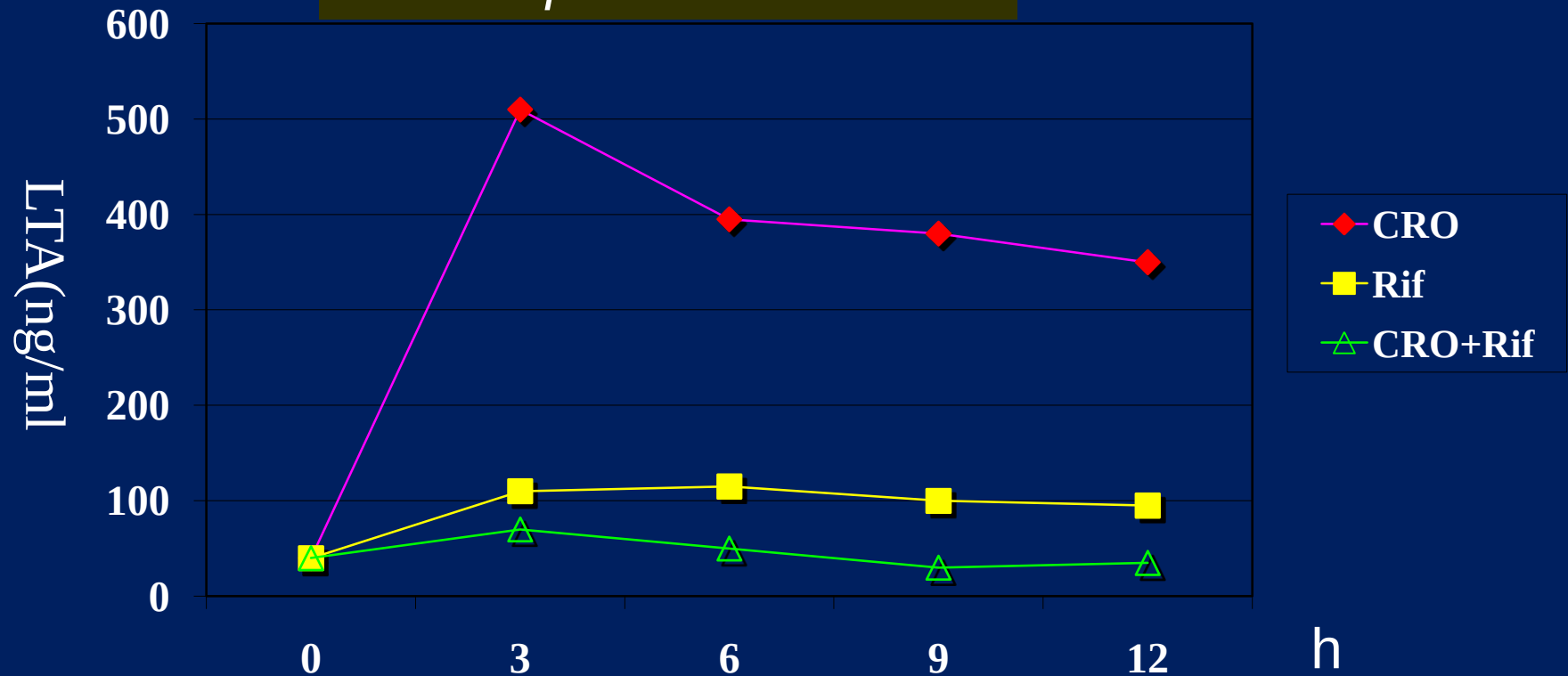


Cétotaxime à dose méningée:
[LCR] $\geq 10 \times 0,5 = 5$ mg/L

[ATB] dans LCR $> 10 \times \text{CMI}$ ($5 \times \text{CMB}$)

Libération d'acide lipoteichoic sous antibiotiques

S. pneumoniae



RESEARCH

Open Access



Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study

Cédric Bretonnière^{1,2*} , Mathieu Jozwiak^{1,3}, Christophe Girault^{4,5}, Pascal Beuret⁶, Jean-Louis Trouillet⁷, Nadia Anguel³, Jocelyne Caillon^{2,8}, Gilles Potel^{2,9}, Daniel Villers¹, David Bouteille^{2,10} and Christophe Guitton¹

Rifampin use	Non-survivors		Survivors		p Value
<i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis	n=18		n=58		
Rifampin during hospitalization	2/18	11.1 %	18/58	31.0 %	NS
Rifampin during first 48 h of hospitalization	1/18	5.6 %	15/58	25.9 %	0.097
Rifampin during first 24 h of hospitalization	0/18	0.0 %	13/58	22.4 %	0.031

Rifampicine ne sort pas en analyse multivariée comme facteur associé à la survie

Les molécules, les doses



Examen direct positif	Antibiotique	Dosage*
Suspicion de pneumocoque (cocci Gram +)	Céfotaxime	300 mg/kg/jour IV, soit en 4 perfusions, soit en administration continue avec dose de charge de 50 mg/kg sur 1 h**
	ou ceftriaxone	100 mg/kg/jour IV, en 1 ou 2 perfusions

Si vancomycine: 2 g en 2h puis 40-60 mg/kg en continu

Q4: si la DXM n'a pas été injectée en même temps que les ATB, on peut l'administrer encore jusqu' à :

- A. 3 heures après*
- B. 8 heures après*
- C. 12 heures après*
- D. 24 heures après*

* La première dose d'antibiotiques

Un focus sur CS oui ou non!

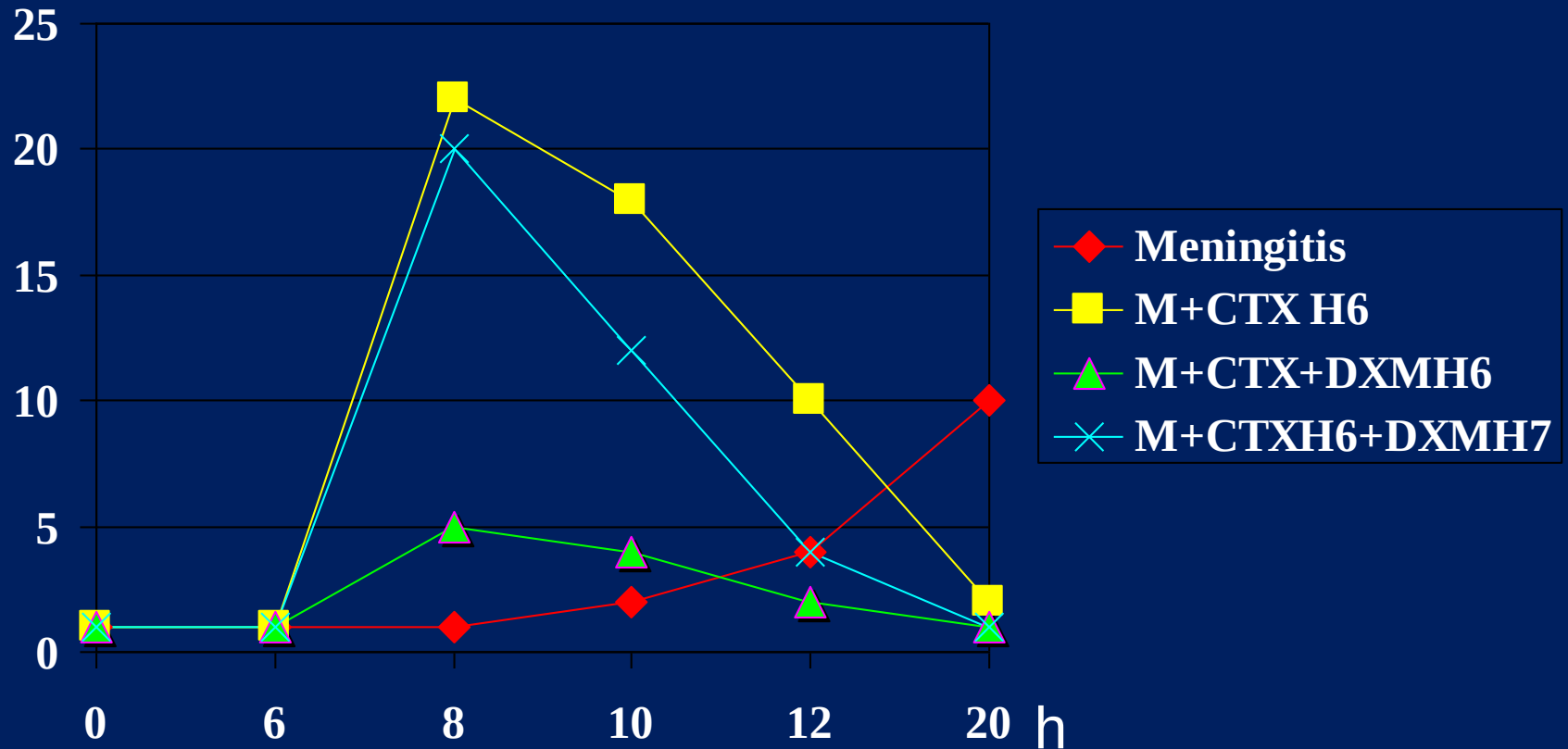
1. **Une grande méta-analyse**: 25 études randomisées (4121 méningites bactériennes dont 1517 adultes): pas de réduction de mortalité sauf méningites à pneumocoques en pays industrialisés, réduction globale des séquelles¹
2. **Deux grandes cohortes**, l'une hollandaise² (1412 adultes, OR, 0,55 (IC 95% : 0,38–0,80), l'autre danoise³ (1746 malades, mortalité des méningites à pneumocoques: 21% et 10%, sans et avec CS

¹Brouwer MC, et al: Cochrane 2015, ²Bijlsma MW, et al. Lancet ID 2016;

³Glimaker M et al. CMI 2016

H. influenzae meningitis rabbit model

TNF α (ng/ml)



Délai maximum CS après 1^{ère} dose d'antibiotiques?

- ❖ Pas d'essai dans la littérature étudiant le délai maximal d'administration des CS après le début de l'antibiothérapie
- ❖ ESCMID 2016¹: avis d'experts: délai maximum: 4 h
- ❖ UK guidelines 2016²: avis d'experts: délai porté à 12h

Premiers résultats biologiques (1)

Variables	Results(ED)
Glucose (mmol/L)	10
Urée (mmol/L)	19
Creatinine (μmol/L)	121
Sodium (mmol/L)	2,4
Protides (g/L)	88
Potassium (mmol/L)	4
Lactate (mmol/L)	1,6
Procalcitonine (ng/mL)	7
ALAT/ASAT (U/L)	94/68
Bilirubine (mg/dL)	13

Premiers résultats biologiques (2)

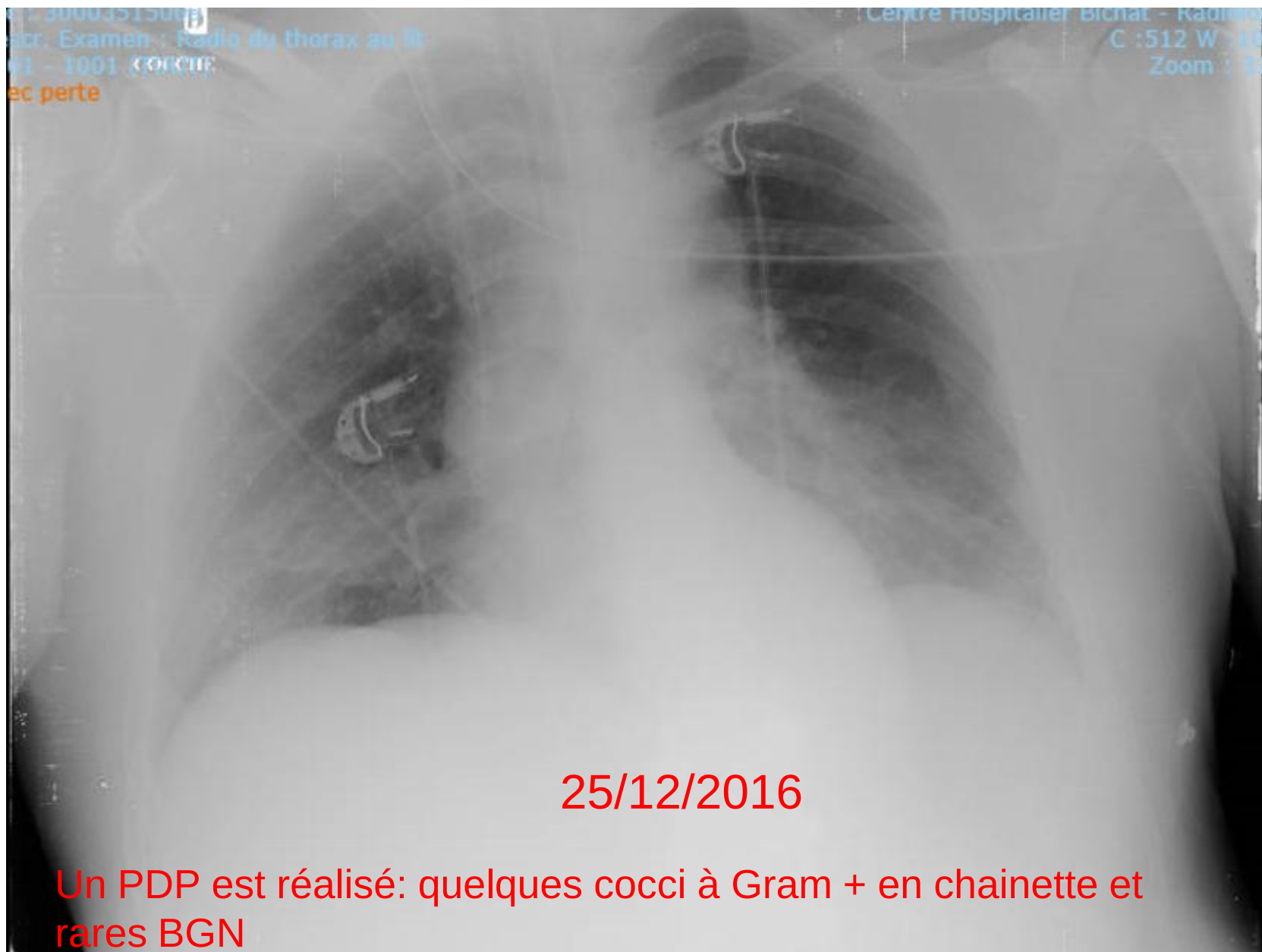
Variables	Results(ED)
Leucocytes (G/L)	10
Polynucléaires (G/L)	9
Hémoglobine (g/dL)	14,8
Plaquettes (G/L)	140
TP (%) V (%)	23/116%
Fibrinogène (g/L)	11,5
pH	7,51
PaO ₂ /PacO ₂ (3 l/O ₂) (mmHg)	78/35
CO ₂ total (mmol/L)	29
Hémocultures	En cours

Passage en réanimation (12h)

- ❖ Marbrures aux 2 membres inférieurs
- ❖ PA: 250/98/87, FC: 90/min, température: 38°7 C
- ❖ Balancement thoraco-abdominal
- ❖ Score de Glasgow: 8, nuque raide, mydriase bilatérale réactive



Intubation oro-trachéale



Q4 bis: modifiez-vous
l'antibiothérapie?

Q5: quels sont vos objectifs de neuro-réanimation « de base »?

Position de la tête	30°
PO ₂	> 60 mmHg (SPO ₂ > 94%)
PaCO ₂	35-40 mmHg
PAM	70-80 mmHg
Température	< 38°3 (éviter hypothermie)
Natrémie	138-142 mmol/L
Glycémie	< 150 mg/dL

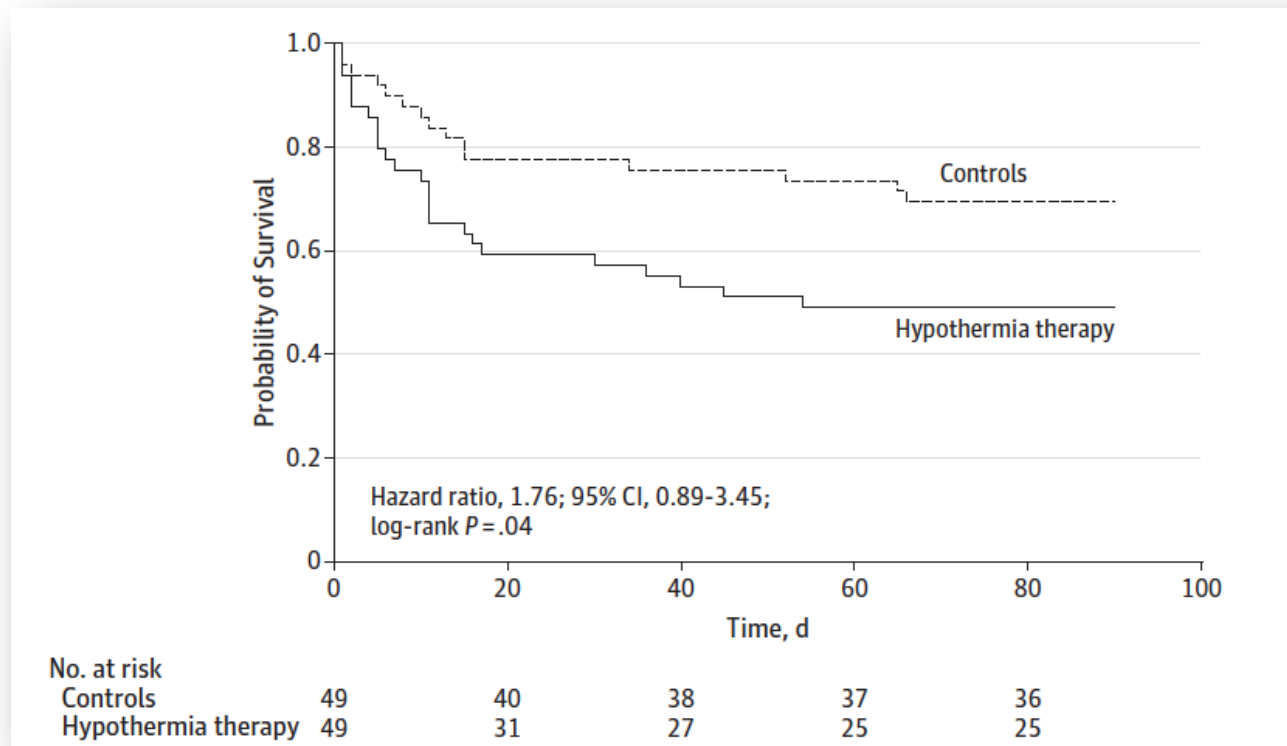
Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial

98 adult comatose patients with meningitis

RCT induced hypothermia 32-34° for 48H versus standard care

The trial was stopped early on the advice of the data and safety monitoring board after a planned interim analysis



Q6: demandez-vous un EEG ?

Seizures after acute brain injury—more than meets the eye

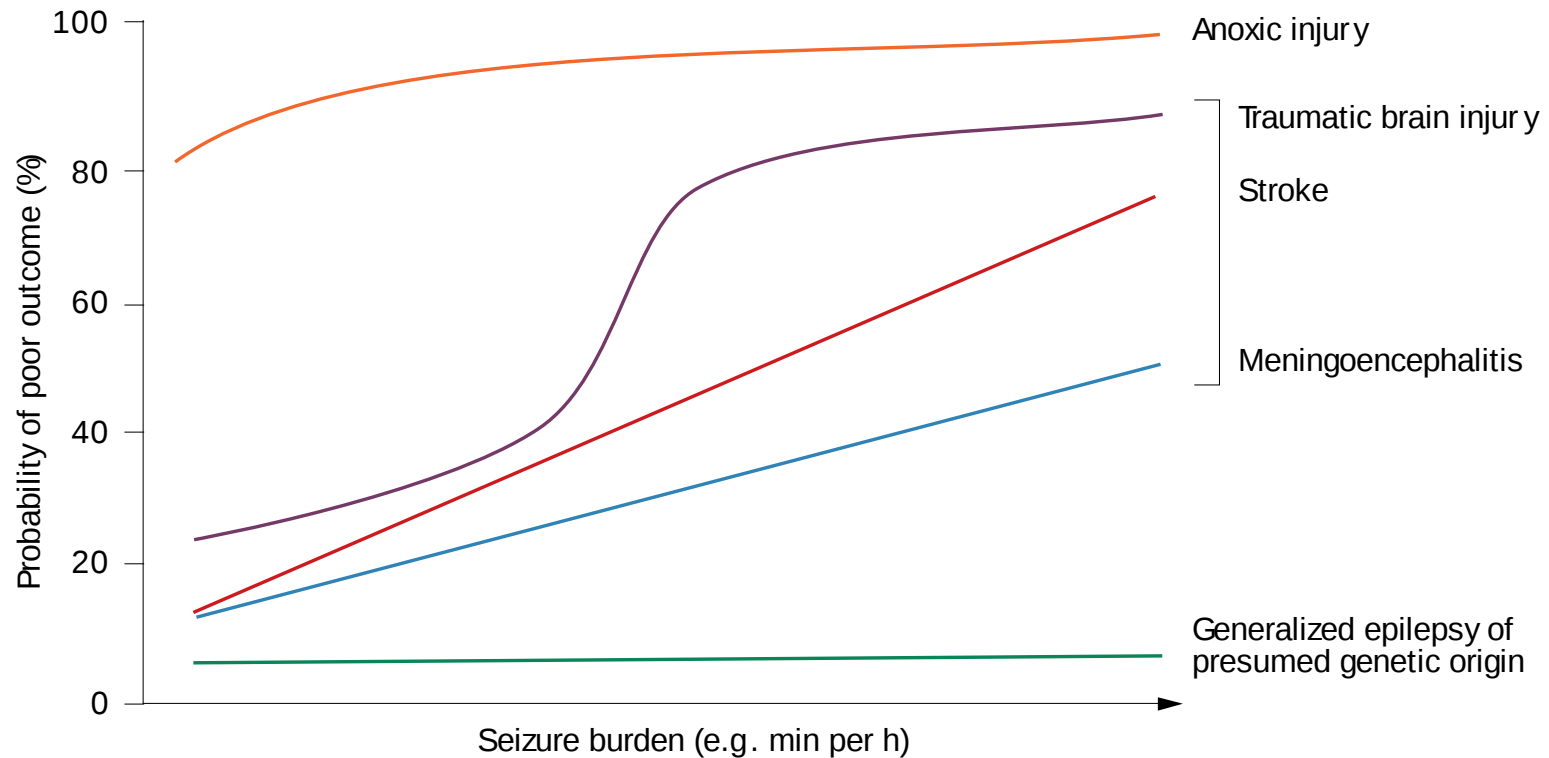


Figure 1 | Schematic illustration of potential relationships between seizure burden and outcome. The potential deleterious effects of seizures in the context of acute brain injury are likely to depend on the underlying aetiology. The probability of poor outcome might increase linearly or exponentially with increasing seizure burden, or a threshold might exist, above which seizures are harmful.

2013

Jan Claassen
Fabio S. Taccone
Peter Horn
Martin Holtkamp
Nino Stocchetti
Mauro Oddo

**Recommendations on the use of EEG
monitoring in critically ill patients: consensus
statement from the neurointensive care section
of the ESICM**

Recommendations for patients with infectious and non-infectious encephalitis

1. We recommend EEG in patients with encephalitis that are comatose or have unexplained neurological deficits to rule out NCSz (strong recommendation, low quality of evidence—grade 1C).
2. We suggest EEG in patients with encephalitis to assist with prognosis (weak recommendation, very low quality of evidence—grade 2D).

Sous sédation par midazolam + fentanyl: « activité de fond de rythme normal, rythme rapide d'origine médicamenteuse, discrète surcharge lente temporelle postérieure gauche sans figure comitiale »

Q7: pour un traitement « optimisé »
vous utilisez

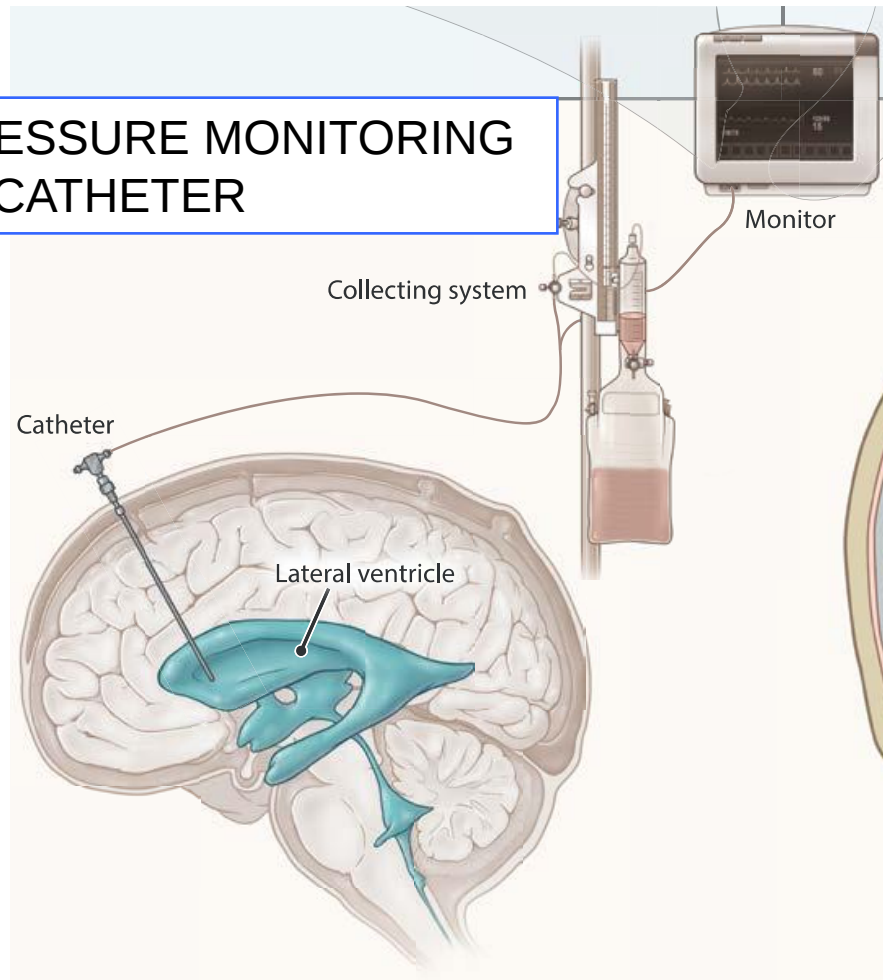
A. Le Doppler trans-crânien

B. La mesure de la PIC

C. Aucun des deux car intérêt pas démontré

Treatment of raised intracranial pressure

INTRACRANIAL PRESSURE MONITORING BY VENTRICULAR CATHETER



Reducing Intracranial Pressure May Increase Survival among Patients with Bacterial Meningitis

2004

Peter Lindvall,¹ Clas Ahlm,² Mats Ericsson,² Leif Gotheborg,³ Silvana Naredi,⁴ and Lars-Owe D. Koskinen¹

¹Department of Neurosurgery, ²Division of Infectious Diseases, Department of Clinical Microbiology, and Departments of ³Paediatrics and ⁴Anaesthesia and Intensive Care, Umeå University Hospital, Umeå, Sweden

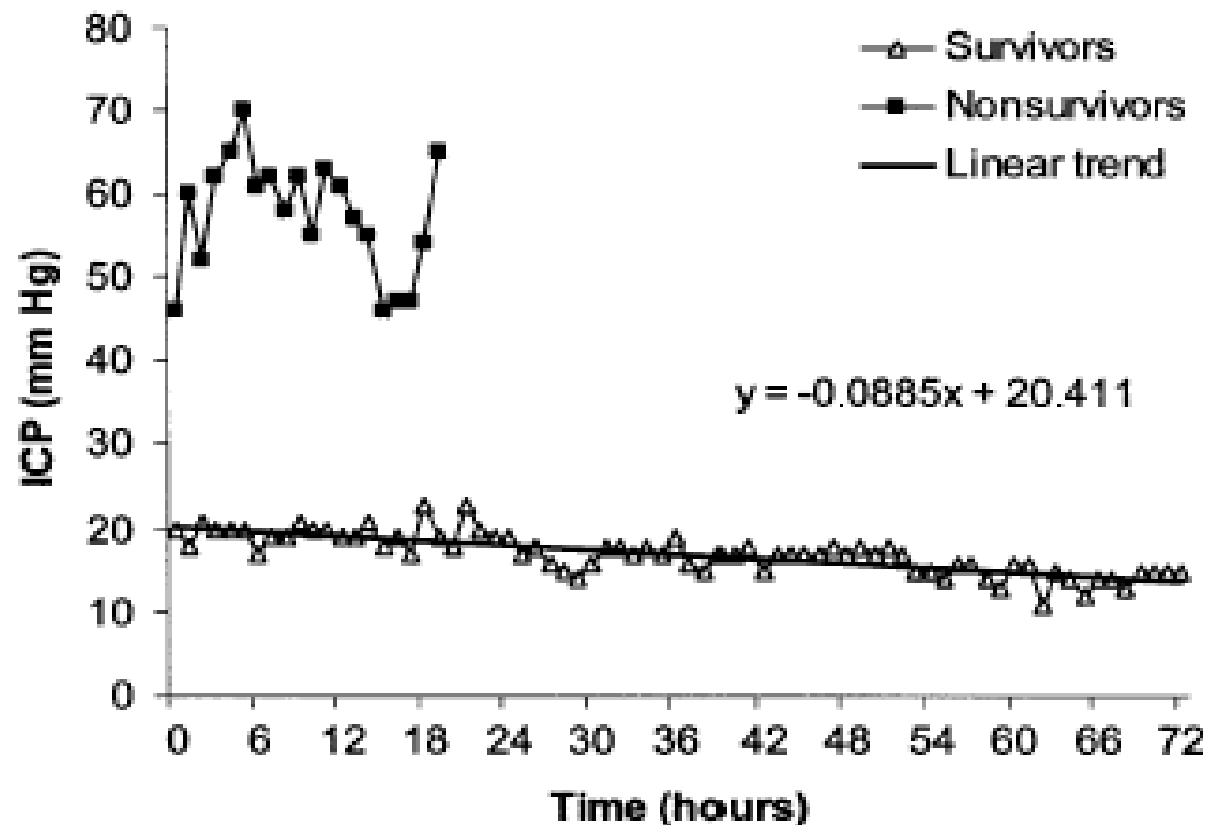
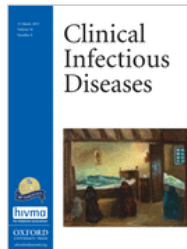


Figure 1. Mean intracranial pressure (ICP) shown for every hour for the first 72 h in 10 surviving patients and for the first 19 h in 5 nonsurviving patients.

Neuro-Intensive Treatment Targeting Intracranial Hypertension Improves Outcome in Severe Bacterial Meningitis: An Intervention-Control Study

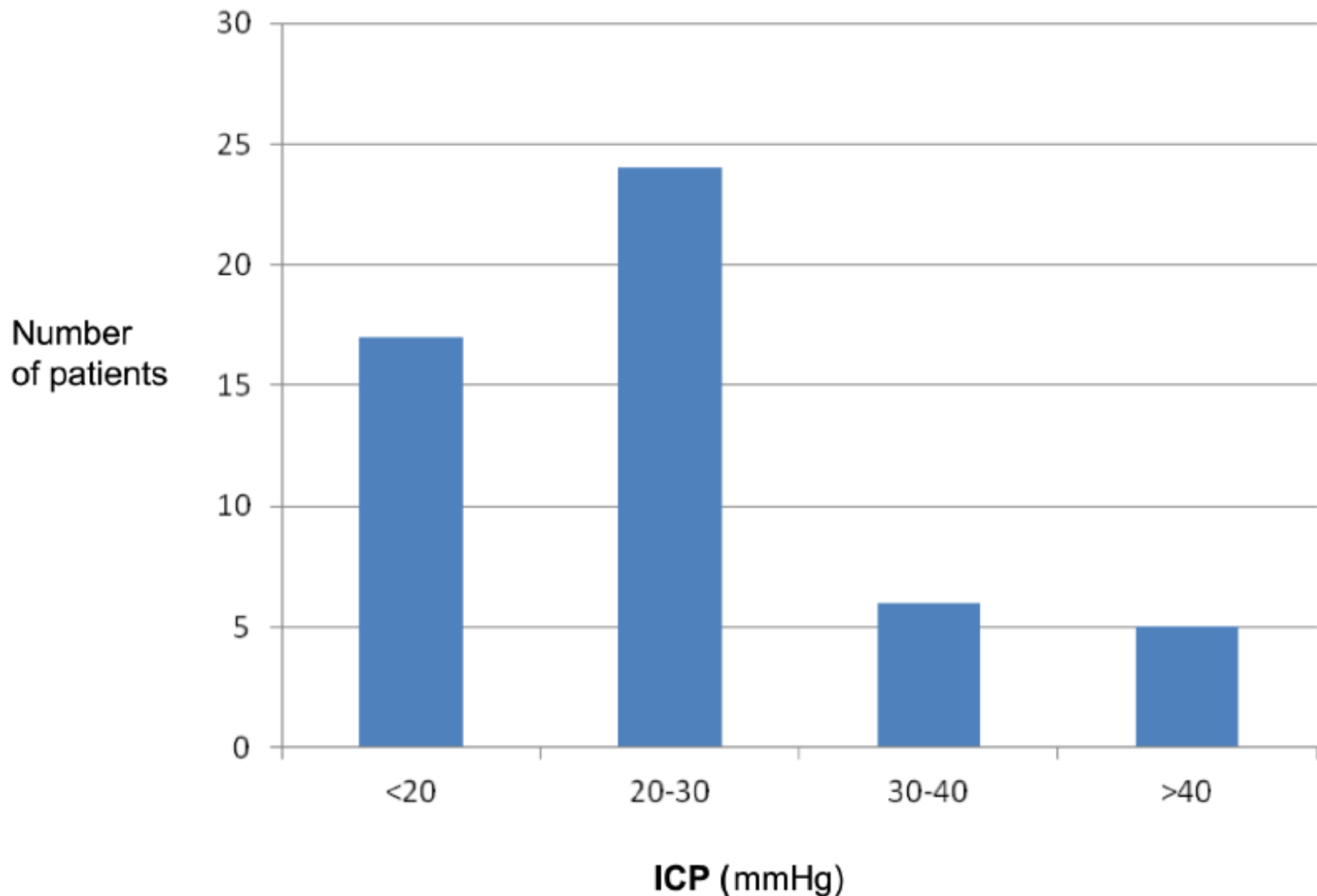
2014

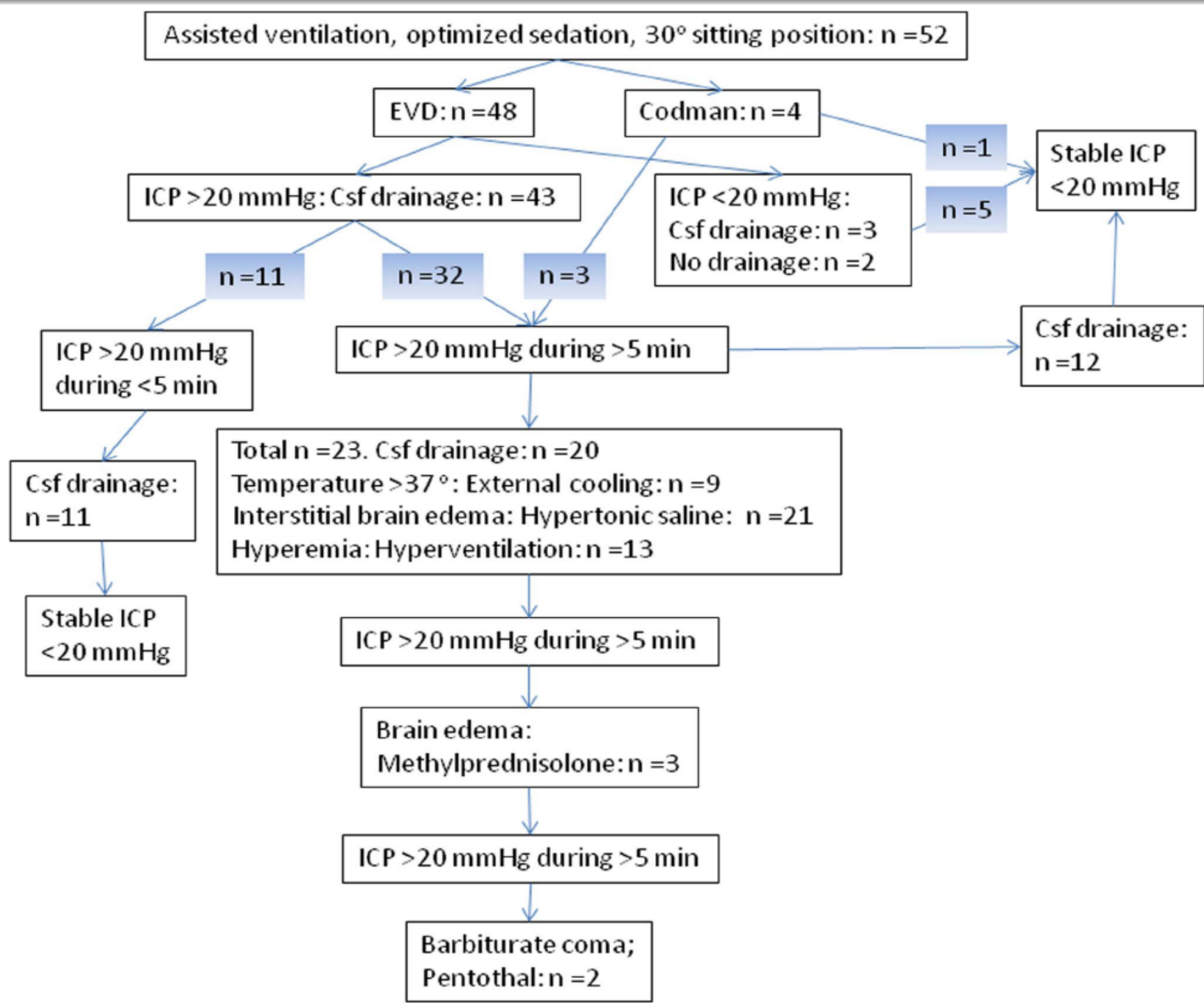
Martin Glimåker^{1*}, Bibi Johansson², Halla Halldorsdottir³, Michael Wanecek³, Adrian Elmi-Terander⁴, Per Hamid Ghatan⁵, Lars Lindquist², Bo Michael Bellander^{4*}

- 52 patients prospectively included in the intervention group
- 53 patients retrospectively included in the control group
- Age: 16-75 yrs

	Intervention group	Control group
<i>S. pneumoniae</i>	41 (79)	36 (68)
<i>N. meningitidis</i>	8 (15)	8 (15)
Other	3 (6)	9 (17)

ICP in the interventional group (>5 min)





Outcomes after 2-6 months

	Intervention	Control	p
GOS 5 + normal hearing	28 (54)	17 (32)	< 0.05
GOS 5 + impaired hearing	4 (8)	6 (11)	
GOS 2-4	15 (29)	14 (26)	
GOS 1 (death)	5 (10)	16 (30)	< 0.05

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

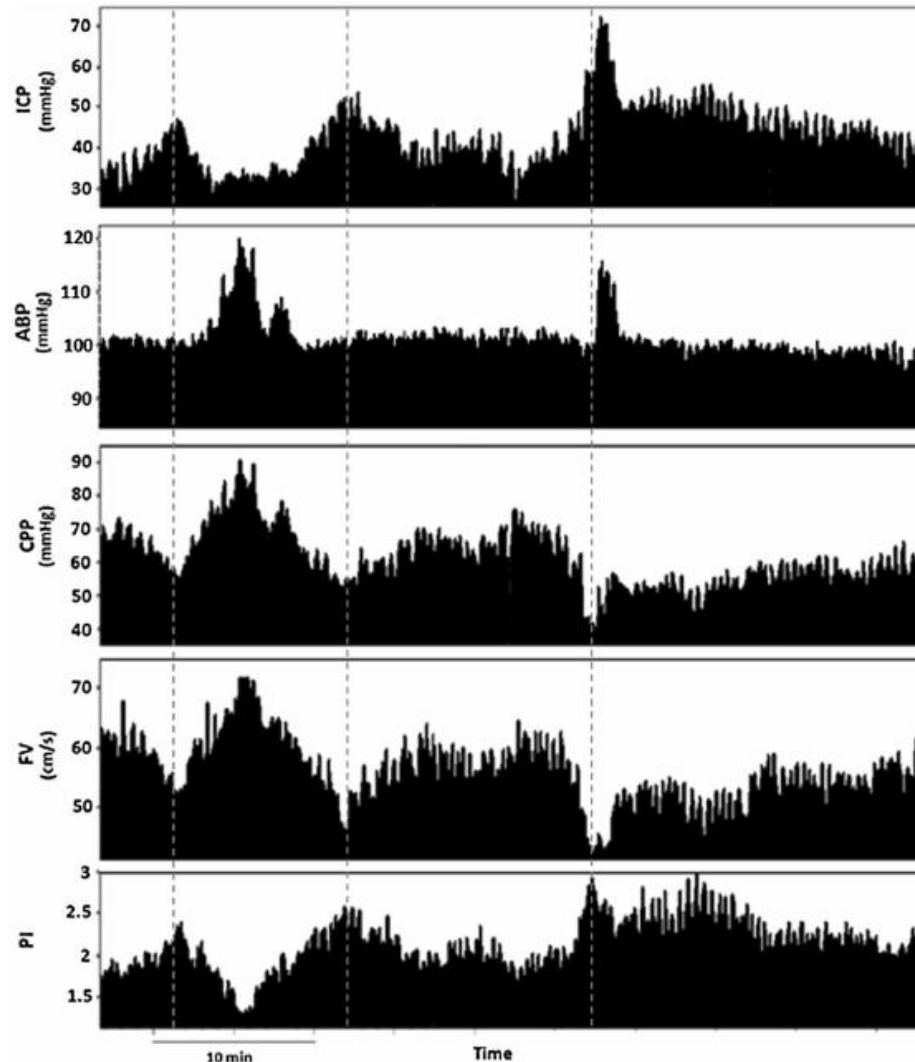
D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Article published online: 7 April 2016

Level 2 Use of intracranial pressure/cerebral perfusion pressure monitoring and treatment needs further evaluation to make a conclusive recommendation on its use in bacterial meningitis patients.

Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible?

Danilo Cardim¹ · C. Robba² · M. Bohdanowicz³ · J. Donnelly¹ · B. Cabella¹ · X. Liu¹ · M. Cabeleira¹ · P. Smielewski¹ · B. Schmidt⁴ · M. Czosnyka¹



Analyse de la littérature

Détection PIC ≥ 20 mmHg



AUC entre 0,62 et 0,92!

Ce qui a été fait

(on est toujours le 25/12/2016)

- ❖ Pas de mesure de la PIC
- ❖ Doppler trans-crânien

	Vitesse télédiastolique	IP
Droit	13	1,51
Gauche	19	2,17



Sédation profonde avec thiopental et curarisation
+ 200 ml de mannitol

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunpova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

2016

Level 1 Paracetamol (acetaminophen) use in bacterial meningitis patients did not improve outcome.

Level 3 Use of mannitol, antiepileptic drugs and hypertonic saline needs further evaluation to make conclusive recommendations on its routine use in bacterial meningitis patients.

Les 48 heures suivantes (1)

- ❖ Cultures du LCR positives à *S. pneumoniae*
- ❖ 2 hémocultures positives à *S. pneumoniae*

Molécules	CMI (mg/L)
Pénicilline G	0,016
Amoxicilline	0,016
Céfotaxime	0,012
Ceftriaxone	0,016

Antibiotique	Valeurs critiques*	
	S	R
Pénicilline G	$\leq 0,06$ mg/L	> 2 mg/L
Pénicilline G (méningites)	$\leq 0,06$ mg/L	$> 0,06$ mg/L
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	$> 0,5$ mg/L
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
Vancomycine	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
Rifampicine	$\leq 0,06$ mg/L	$> 0,5$ mg/L

* Selon CASFM-EUCAST 2016

Les 48 heures suivantes (2)

- ❖ Sédation profonde
- ❖ Pupilles intermédiaires symétriques
- ❖ Objectifs de base de neuro-réanimation atteints
(position, circulatoire, respiratoire, métabolique, température entre 36,5°C et 37°C)
- ❖ Doppler TC: IP améliorés: 0,9 des 2 côtés
- ❖ Céfotaxime: 18g en 6 injections en 30 minutes de 3 g
(clairance de la créatinine: 80 ml/min à J2): shift par amoxicilline (16 g/24h) prévu à H48 mais non fait car possible PAVM à *K. pneumoniae*
- ❖ DXM: 8 mg x 4 prévus pour 4 jours

Entre J2 et J7

- ❖ Arrêt de la curarisation (J3) et levée de la sédation
- ❖ Pas de réveil: réaction adaptée aux stimulations nociceptives sans signe de localisation
- ❖ A J7: de nouveau fébrile: entre 38°C et 39°C

Q8: quelles les sont les causes possibles?

- ❖ Infection acquise en réanimation: PAVM, sur KVC, autre?
- ❖ En rapport avec la méningite
 - Porte d'entrée non contrôlée
 - Echec microbiologique
 - Complication de la méningite
 - Echec pharmacologique
 -
- ❖ A J9: pas d'évidence pour une infection nosocomiale

Q9: vous proposez

- A. Nouvelle ponction lombaire
- B. Nouveau scanner cérébral
- C. IRM cérébrale
- D. Mesure des concentrations plasmatiques et/ou dans le LCR
des antibiotiques
- E. Echographie cardiaque
- F.



- Si l'évolution clinique **n'est pas favorable après 48-72 h** de traitement (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), le jury recommande la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intra-cérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical. En l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale expliquant l'échec, une ponction lombaire de contrôle est recommandée avec mise en culture. Un tube supplémentaire de LCS est prélevé afin de pouvoir mesurer la concentration de la C3G utilisée. Le traitement antibiotique est optimisé après avis spécialisé multidisciplinaire (infectiologue, microbiologiste) (grade C) :

SPILF 2017 en cours de finalisation

Une PL est refaite le 2/01/2017 (J9)

Caractéristiques	25/12/2016	02/01/2017
Aspect LCR	Hémorragique, surnageant eau de roche	Trouble
Glycorachie/glycémie (mmol/L)	< 0,11/12	0,8/7
Protéinorachie (g/l)	8,8	2,4
Lactate (mmol/L)	28	9,5
Hématies/mm ³	8700	50
Éléments/mm ³ /(%PN)	83 (88)	1700 (92)
Examen direct	Très nombreux cocci à Gram+ en diplocoque	Rares cocci à Gram+
Cultures	S. pneumoniae	En cours

CT scan in pneumococcal meningitis

	On admission (n=291)	Admission and clinical course (n=299)
Total number of abnormalities*	129 (44%)	167 (56%)
Brain infarction	25 (9%)	52 (17%)
Sinusitis or otitis	47 (16%)	58 (19%)
Cerebral oedema	29 (10%)	37 (12%)
Hydrocephalus	10 (3%)	14 (5%)
Cerebritis	11 (4%)	23 (8%)
Empyema or abscess	2 (1%)	7 (2%)
Intracranial haemorrhage†	1 (0%)	2 (1%)
Other abnormalities‡	23 (8%)	23 (8%)

Sinusitis or otitis 16-19%

M Weisfelt, Lancet Neurol, 2006

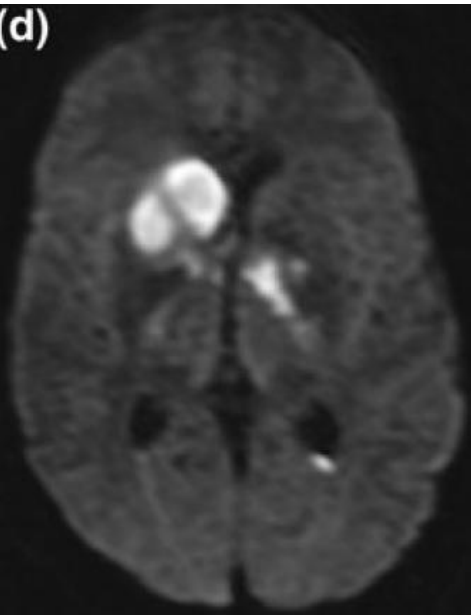
Marjolein J. Lucas
Matthijs C. Brouwer
Diederik van de Beek

Delayed cerebral thrombosis in bacterial meningitis: a prospective cohort study

11 patients/1032
(1%) sous DXM

Table 2 Clinical characteristics at time of deterioration of patients with delayed cerebral thrombosis complicating bacterial meningitis

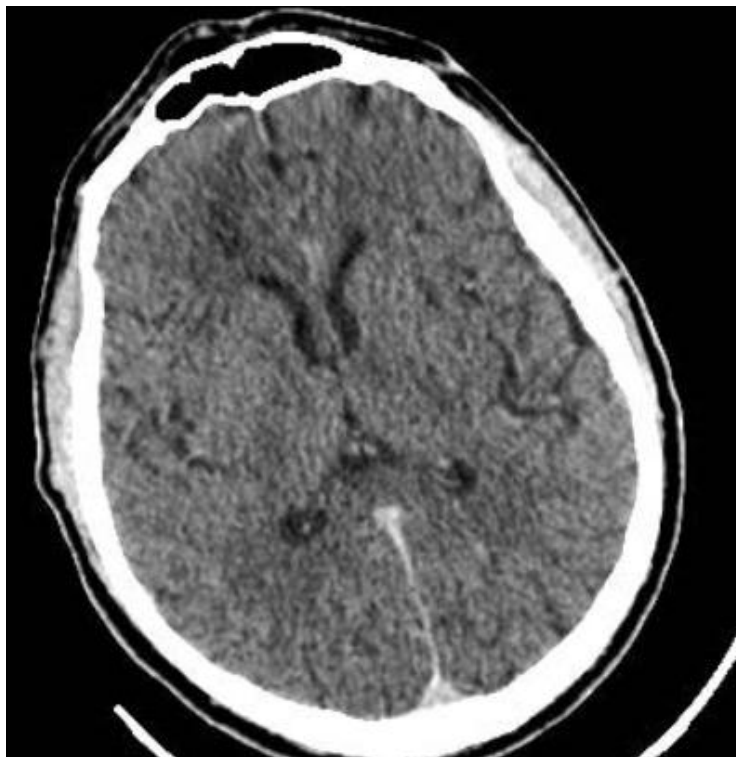
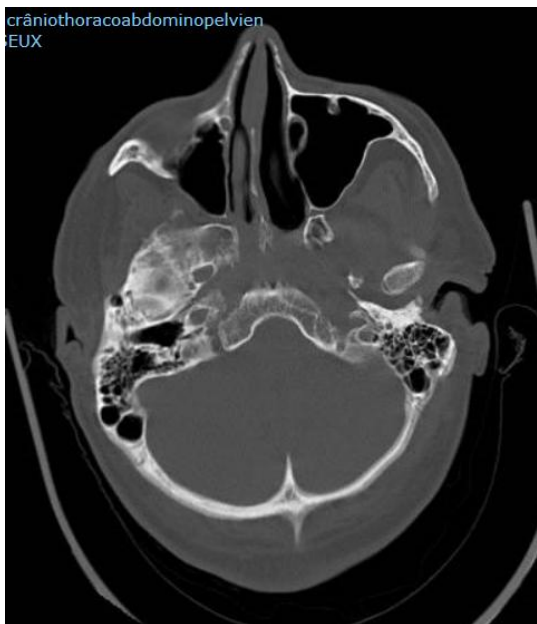
Characteristics	Current case series (<i>n</i> = 11)	Other cases in literature (<i>n</i> = 7)	Total (<i>n</i> = 18)
Days between admission and deterioration	13 (9–20)	11 (7–20)	12 (8–20)
Symptoms and signs			
Fever	3/11 (27 %)	6/7 (86 %)	9/18 (50 %)
Headache	1/11 (9 %)	4/7 (57 %)	5/18 (28 %)
Impairment of consciousness	8/11 (73 %)	6/7 (86 %)	14/18 (78 %)
Hemiparesis	9/11 (82 %)	3/7 (43 %)	12/18 (67 %)
Seizures	3/11 (27 %)	1/7 (14 %)	4/18 (22 %)
CSF indexes of inflammation ^{a,b}			
Leukocyte count (/mm ³)	1,090 (48–1,880)	166 (28–3,216)	500 (47–1,816)
Protein (g/l)	1.7 (1.3–2.4)	3.0 (1.5–7.1)	1.7 (1.5–2.9)
Glucose concentration (mg/dl)	45 (29–52)	39 (13–63)	45 (29–53)
CSF culture negative	7/7 (100 %)	5/5 (100 %)	12/12 (100 %)
Infarctions on cranial CT/MRI	11/11 (100 %)	7/7 (100 %)	18/18 (100 %)



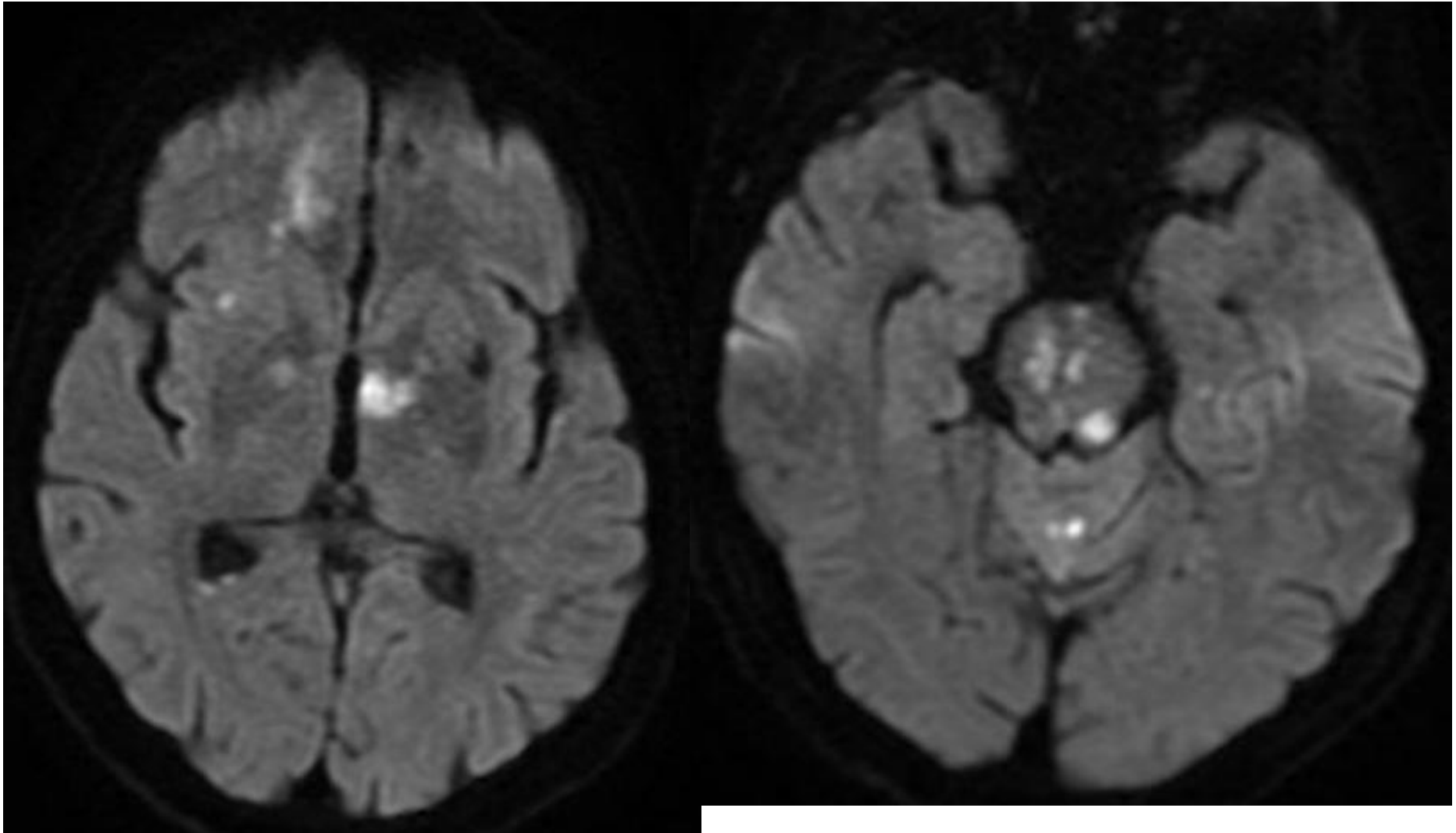
Aggravation méningite après arrêt de la DXM

- ❖ 14 cas étudiés prospectivement en France, 2015-2016
- ❖ Age moyen 57 ans (37-74 ans)
- ❖ Délai moyen après arrêt DXM: 2j (1-18):
9 avant J3 et 5 après J9
- ❖ Vascularite cérébrale: 13/14
- ❖ Anomalies du LCR « trainantes »

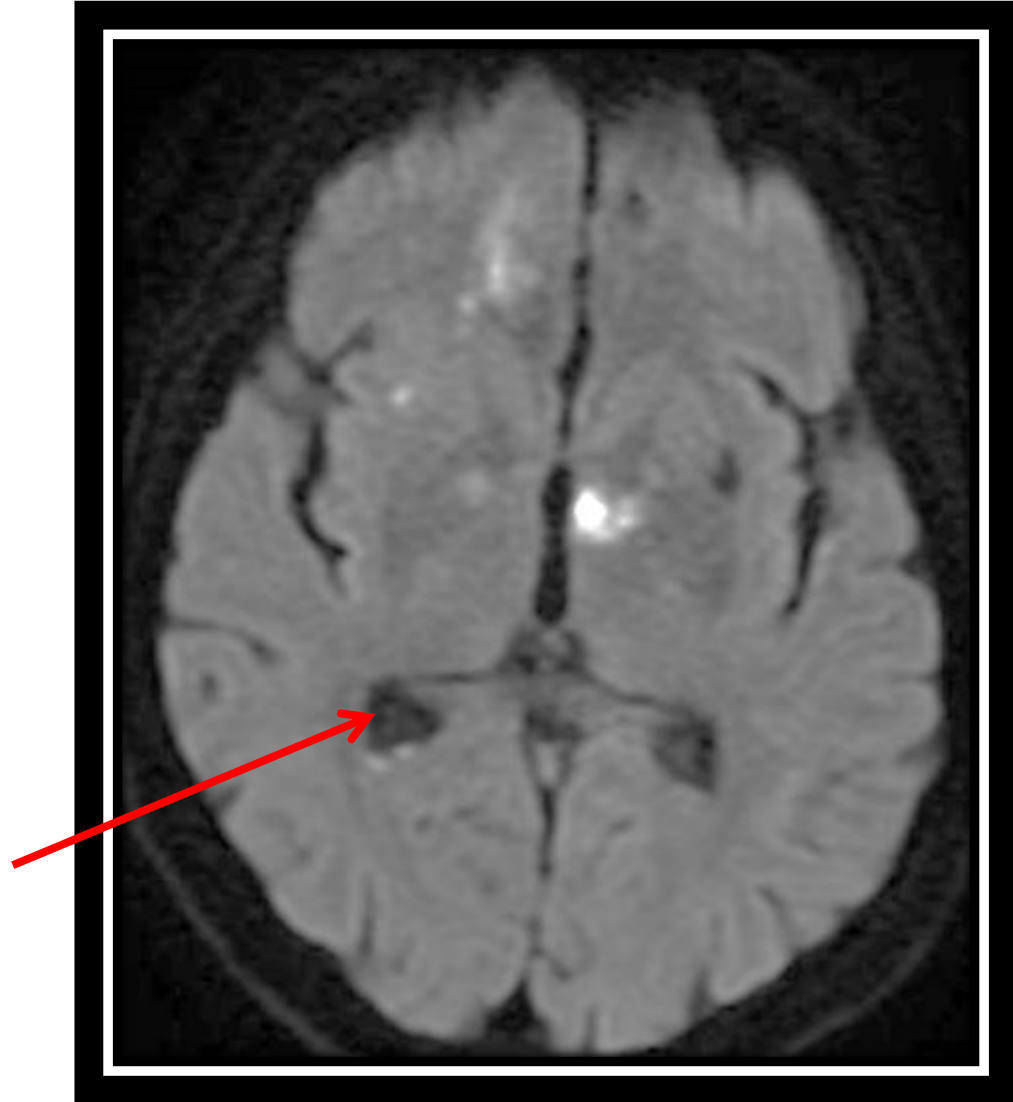
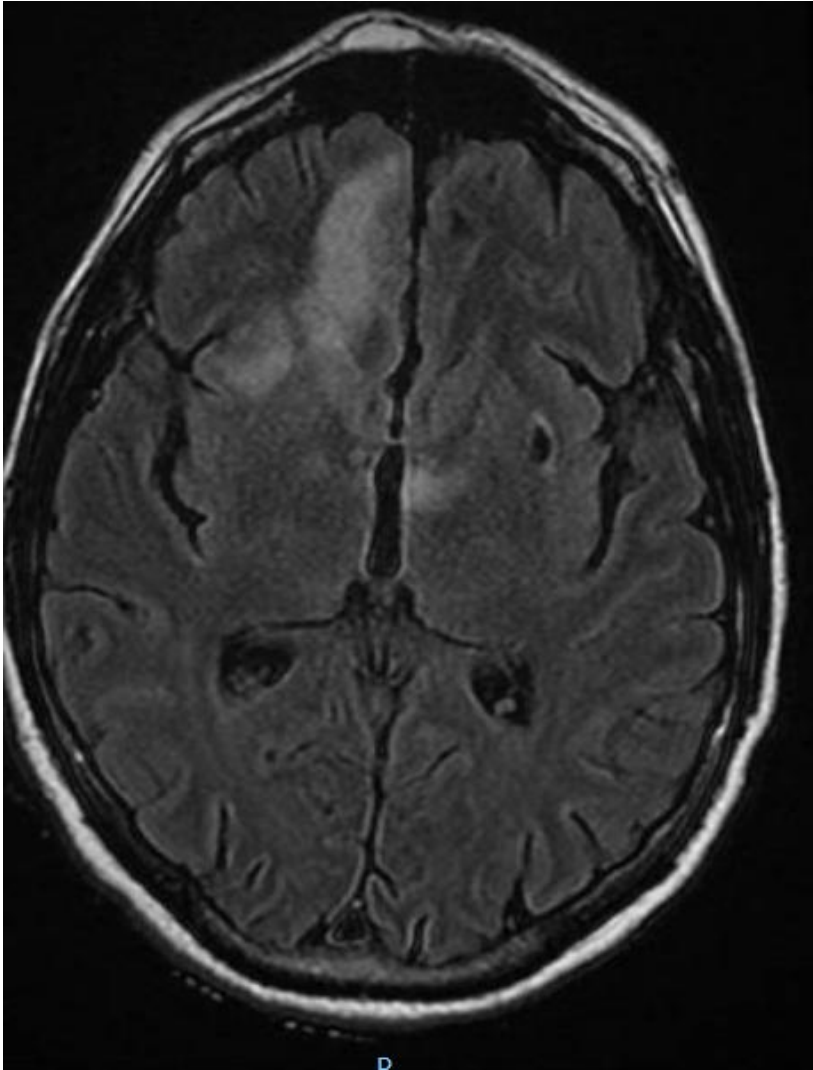
TDM du 2/01/2017



IRM du 2/01/2017



IRM du 2/01/2016



IRM du 2/01/2017

- ❖ Nombreux hyper-signaux en diffusion corticaux et sous corticaux de topographie frontale bilatérale, pariétale bilatérale, du bras antérieur de la capsule interne droite, thalamique antérieur gauche, temporale interne bilatérale mésencéphalique médiane, pontique médiane et paramédiane droite, vermienne
 - = Multiples lésions ischémiques récentes: vascularite
- ❖ Hyper-signal en diffusion au niveau des cornes occipales faisant évoquer une ventriculite

Diffuse Cerebral Intravascular Coagulation and Cerebral Infarction in Pneumococcal Meningitis

Mervyn D. I. Vergouwen · Ewout S. Schut ·
Dirk Troost · Diederik van de Beek

16 autopsied patients: GCS at admission: 10; median delay to death : 7 days (0-32)

	Infarct + (n=9)	Infarct- (n=7)	
Large artery vasculitis	0 (0)	0 (0)	>0.99 ^a
Small vessel vasculitis and/or endarteritis obliterans	4 (44)	0 (0)	0.09 ^a
Microvascular proliferation	7 (78)	3 (43)	0.30 ^a
Thrombosis			
Arterial	8 (89)	2 (29)	0.04 ^a
Venous	7 (78)	2 (29)	0.13 ^a
Number of patients with blood clotting/vessel clogging	9 (100)	5 (71)	0.18 ^a

Histopathology of bacterial meningitis

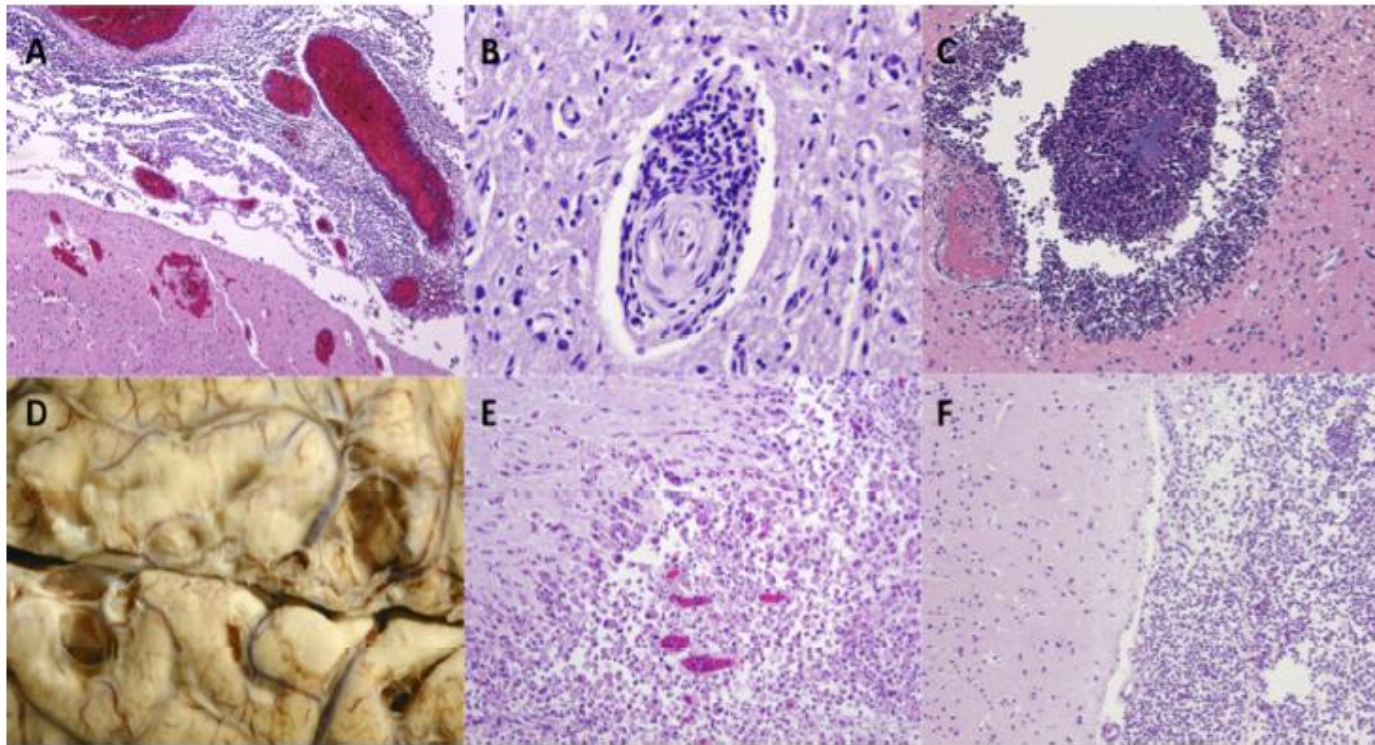


FIG. 4. Neuronal damage and histopathology in humans with pneumococcal meningitis. The images show the histopathology of patients with bacterial meningitis, including parenchymal and meningeal hemorrhages (A), neutrophilic infiltration and arteritis obliterans (B), abscess formation and venous thrombosis (C), recent infarctions (D and E), and meningitis without cortical infiltration (F).

RESEARCH

Open Access

Arterial cerebrovascular complications in 94 adults with acute bacterial meningitis

Matthias Klein*, Uwe Koedel, Thomas Pfefferkorn, Grete Zeller, Bianca Woehrl and Hans-Walter Pfister

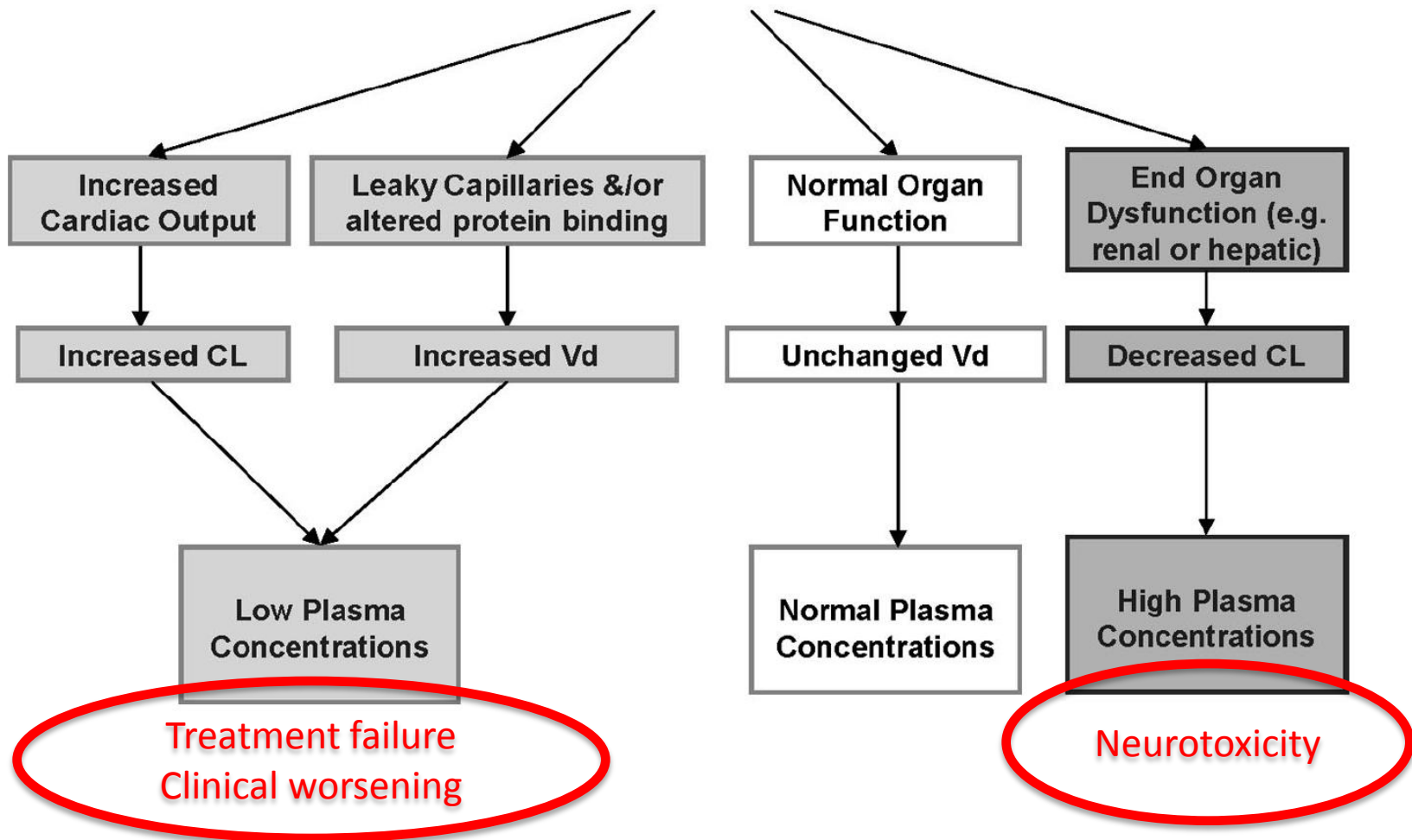
Table 2 An increase of rCBF is associated with stroke and poor outcome

	All patients	Increase in CBFv	No increase in CBFv	Odds Ratio (95% CI)	P value
Ischemic stroke	16	14	2	9.15 (1.96-42.67)	< 0.001
Glasgow Outcome Scale (GOS)*	4 (1-5)	3 (1-5)	4 (1-5)		0.029
GOS 1, 2 or 3	37	22	15	2.93 (1.23-6.98)	0.018
GOS 4 or 5	54	18	36	0.34 (0.14-0.81)	0.018
Time until discharge from ICU (days)	12 (1-112)	15 (3-112)	9 (1-59)		0.096

Un échec pharmacologique ?

Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Critical Illness



Increased clearance in critically ill patients with bacterial meningitis

25% of patients have increased clearance

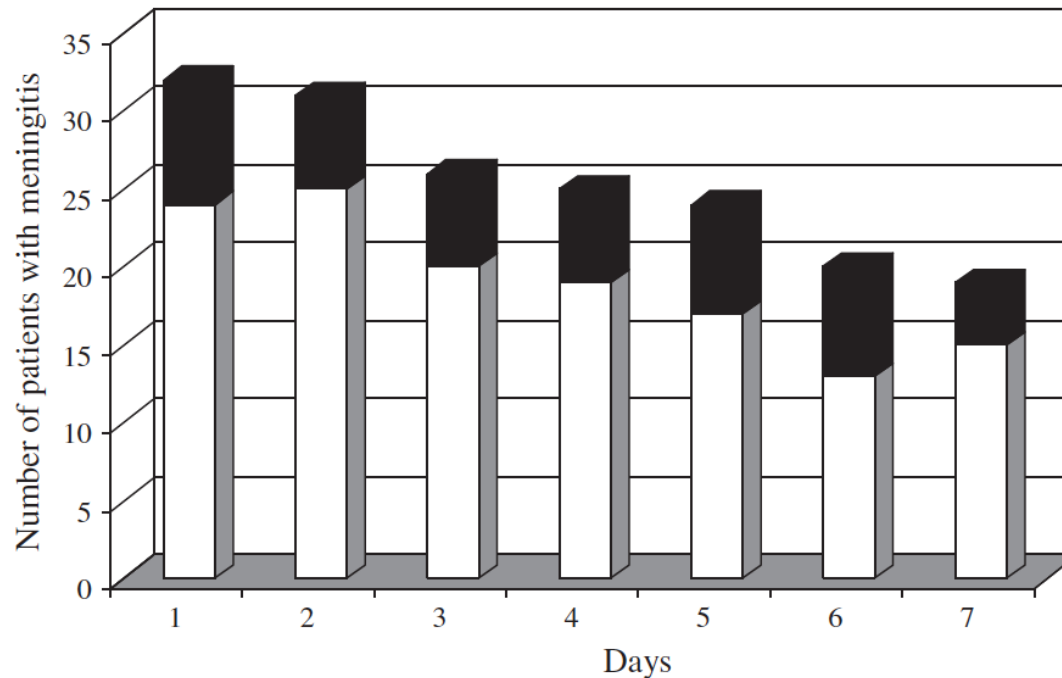


Figure 1 Evolution of the daily frequency of high CrCl in patients with community-acquired acute infectious meningitis. *Black box*, number of patients with high CrCl. *White box*, number of patients without high CrCl.

Concentrations de céfotaxime

Clearance

Creat U : 8.21 mmol/l

Plasma creatinine : 110 micromol/l

Urinary output : 1500 ml

⇒ 75 ml / mn

CTX concentration :

plasma 10 mg/l

CSF 2 mg/l (MIC x 166)

Q10: quelles les sont les causes possibles?

❖ Infection acquise en réanimation: PAVM, sur KVC, autre?

❖ En rapport avec la méningite

- Porte d'entrée non contrôlée : **non**
- Echec microbiologique: **non (cultures négatives)**
- Complication de la méningite: **oui**
- Echec pharmacologique: **non**
- Endocardite: **Non** (ETO normale)

Q11: compte-tenu de cette évolution vous

- A. Considérez qu'il faut patienter et que les choses rentreront progressivement dans l'ordre
- B. Qu'il faut poursuivre la même antibiothérapie au-delà des 10 jours habituels
- C. Changer les antibiotiques
- D. Reprendre les corticoïdes
- E. Discuter une antibiothérapie intraventriculaire

5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study

The

7

*Elizabeth Molyneux, Shaikh Qamaruddin Nizami, Samir Saha, Khanh Truong Huu, Matloob Azam, Zulfiqar Ahmad Bhutta, Ramadan Zaki, Martin Willi Weber, Shamim Ahmad Qazi, for the CSF 5 Study Group**

- ❑ Recommended duration of Rx for BM : not based on solid evidence
- ❑ Multicountry (10 hospitals, 5 countries), double-blind, placebo-controlled, randomised equivalence study

5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study

The Lancet, 2011: 377

Elizabeth Molyneux, Shaikh Qamaruddin Nizami, Samir Saha, Khanh Truong Huu, Matloob Azam, Zulfiqar Ahmad Bhutta, Ramadan Zaki, Martin Willi Weber, Shamim Ahmad Qazi, for the CSF 5 Study Group*

	5-day treatment group (n=496)	10-day treatment group (n=508)	Total	Risk difference (%; 95% CI)
Overall outcomes for all children				
Therapy successfully completed (10 days)	469 (95%)	485 (96%)	954	-0.92 (-3.6 to 1.8)
Antibiotic therapy modified after random assignment or therapy failure	17 (3%)	16 (3%)	33	0.3 (-1.9 to 2.5)
Changed diagnosis (to tuberculous meningitis)	2 (0%)	2 (0%)	4	0.009 (-0.7 to 0.7)
Adverse events to the study drug	0	0	0	..
Bacteriological failures	0	0	0	..
Another episode of meningitis	8 (2%)	13 (3%)	21	-0.95 (-2.7 to 8.2)
Relapse of meningitis	2 (0%)	0	2	-0.4 (-0.15 to 0.96)
Deaths related to meningitis only*	9 (2%)	6 (1%)	15	0.63 (-0.87 to 2.1)
Deaths due to any reason after cure (until follow-up at 6 months after enrolment)	22 (4%)	19 (4%)	41†	0.69 (-1.8 to 3.1)

Pneumococcal meningitis

	5-day treatment group (n=496)	10-day treatment group (n=508)	Total	Risk difference (%; 95% CI)
Study outcomes by cause				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	n=154	n=181	n=335	
Death due to any reason after cure (all deaths)	12	9	21	2.8 (-2.5 to 8.1)
Survival with sequelae (all)	54	72	126	-4.7 (-15.1 to 5.7)
Antibiotic therapy modified after random assignment or therapy failure	2	3	5	-0.4 (-2.9 to 2.2)

Durée de traitement



SPILF 2017 en cours de finalisation

- Les recommandations concernant la durée du traitement antibiotique des méningites à pneumocoque sont basées essentiellement sur des habitudes thérapeutiques et des avis d'experts, en l'absence d'étude randomisée. Le traitement sera interrompu au bout de 10 à 14 jours : plutôt 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 premières heures) et de pneumocoque sensible aux bêta-lactamines (CMI de la C3G utilisée $\leq 0,5$ mg/l); plutôt 14 jours en l'absence de ces deux éléments (grade B).

ORIGINAL ARTICLE

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzupova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Grade D

The committee does not recommend a short course of antibiotics in children and adults with bacterial meningitis.

Complications vasculaires

- ❖ Thromboses artérielles retardées: reprise des CS 6/11 (Lucas MJ et coll. 2013) et arrêt progressif
- ❖ Vascularites « à l'arrêt des CS » : reprise des CS 13/14 et arrêt progressif (Garcia M et coll. 2016)
- ❖ Que faire des antibiotiques ?

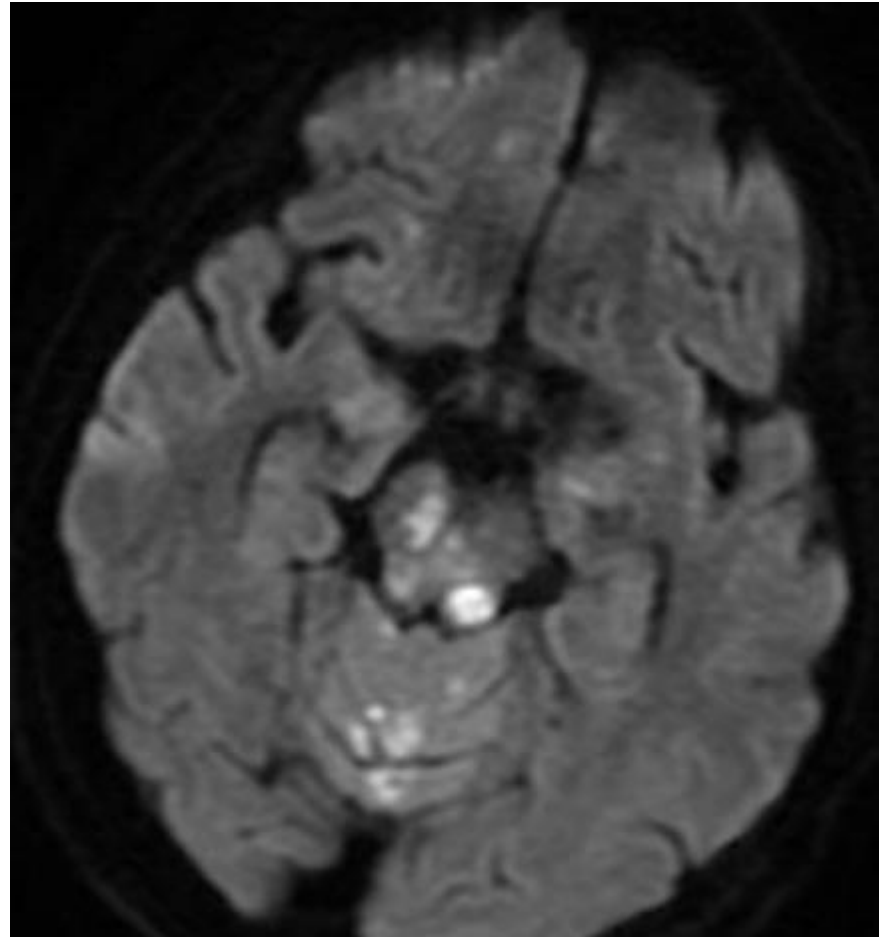
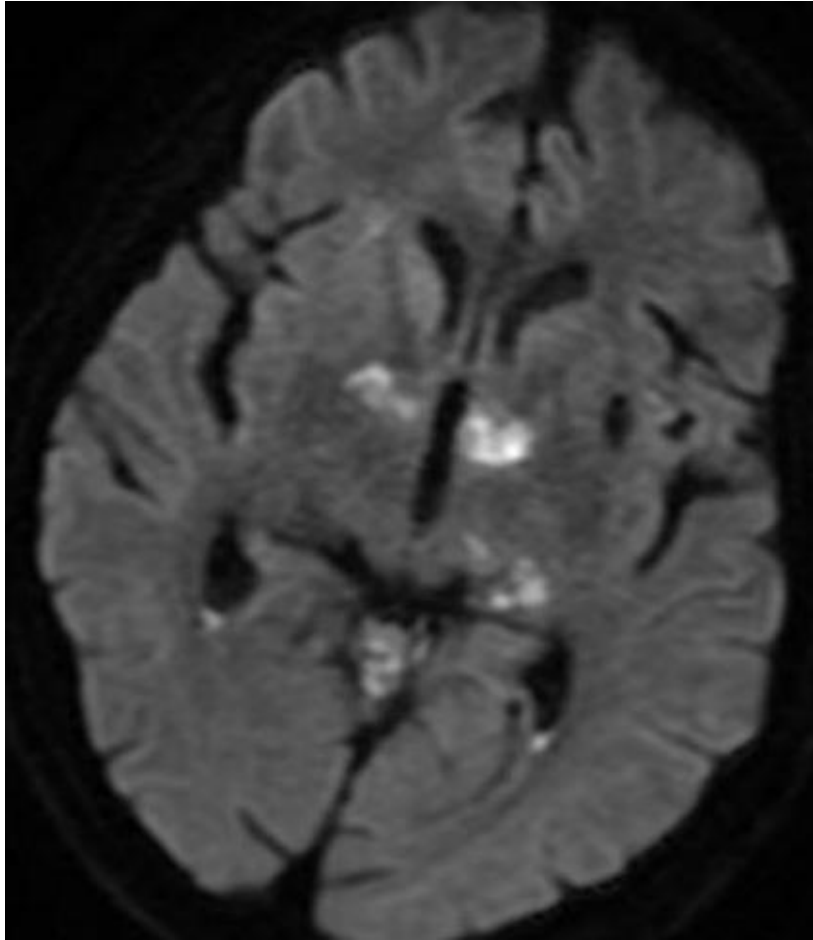
Ce qui fut fait

- ❖ Maintien du céfotaxime pour 14 jours
- ❖ Reprise CS: méthylprednisolone: 3 bolus de 500 mg puis 1 mg/kg avec décroissance progressive sur 1 mois

Evolution de J9 à J16

- ❖ Reste fébrile entre 37°5 et 39°C
- ❖ Pas de réveil
- ❖ Tétraplégie sans ROT
- ❖ Parésie du VI gauche puis III extrinsèque avec déviation vers la droite et parésie bilatérale du releveur des paupières
- ❖ Pas d'infection nosocomiale

IRM du 8/01/2017



Une PL est refaite le 8/01/2017 (J16)

Caractéristiques	25/12/2016	02/01/2017	08/01/2017
Aspect LCR	Hémorragique, surnageant eau de roche	Trouble	Un peu trouble
Glycorachie/glycémie (mmol/L)	< 0,11/12	0,8/7	4,2/7
Protéïnorachie (g/l)	8,8	2,4	1,21
Lactate (mmol/L)	28	9,5	5,7
Hématies/mm ³	8700	50	50
Éléments/mm ³ /(%PN)	83 (88)	1700 (92)	46
Examen direct	Très nbx cocci Gram+ en diplocoque	Rares cocci à Gram+	négatif
Cultures	<i>S. pneumoniae</i>	négative	négative

Et ensuite

- ❖ Trachéotomie le 18/01/2017
- ❖ Gastrostomie d'alimentation le 19/01/2017
- ❖ Réveil progressif
- ❖ Tétraparésie s'améliorant lentement
- ❖ Dé-ventilation permanente à partir du 2/02/2017
- ❖ Rééducation

Photo prise le
16/02/2017



Allergie aux bêta-lactamines

Une allergie grave aux bêta-lactamines est définie par un antécédent d'œdème de Quincke ou d'hypersensibilité immédiate de type anaphylactique. En dehors de ces deux situations exceptionnelles, l'utilisation de céfotaxime ou de ceftriaxone est recommandée. Il est à noter que l'aztreonam ne diffuse pas dans le LCS, qu'il existe un taux élevé d'allergie croisée entre les bêta-lactamines et les carbapénems. Il n'existe pas de données permettant d'établir de recommandations dans cette situation exceptionnelle. Un avis auprès d'un infectiologue doit être demandé. Il peut être proposé en cas de

- Suspicion de pneumocoque : une association de vancomycine et de rifampicine.
- Suspicion de méningocoque: lévofloxacine ou rifampicine.
- Suspicion de listériose : monothérapie par triméthoprim-sulfaméthoxazole.
- Suspicion de *H. influenzae* ou d'*E. coli* : lévofloxacine.