

Les méningo-encéphalites infectieuses

Pr Sami ABDELLATIF
Réa Med Rabta

Collège de Réanimation. Sfax 11 Fev 2023

**** CSF Interpretation

Investigation	Normal	Bacterial	Viral	Tuberculous	Fungal
Opening Pressure	10-20cm	High	Normal/high	High	High/very high
Colour	Clear	Cloudy	"Gin" Clear	Cloudy/yellow	Clear/cloudy
Cells	<5	High/very high 100-50000	Slightly increased 5-1000	Slightly increased <500	Normal-high 0-1000
Differential	Lymphocytes	Neutrophils	Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
CSF/Plasma Glucose	50-66%	Low <40%	Normal	Low-very low (<30%)	Normal-low
Protein (g/l)	<0.45	High >1	Normal-high 0.5-1	High-very high 1.0-5.0	Normal-high 0.2-5.0

➤ **Incidence méningites bactériennes**

➤ **0.9 / 100 000 pays développés**

➤ **80 / 100 000 pays sous développés**

➤ **Mortalité 54%**

➤ **24% des survivants fonds des séquelles..**

Geert Meyfroidt^{1,2*}, Pedro Kurtz³ and Romain Sonnevile^{4,5}

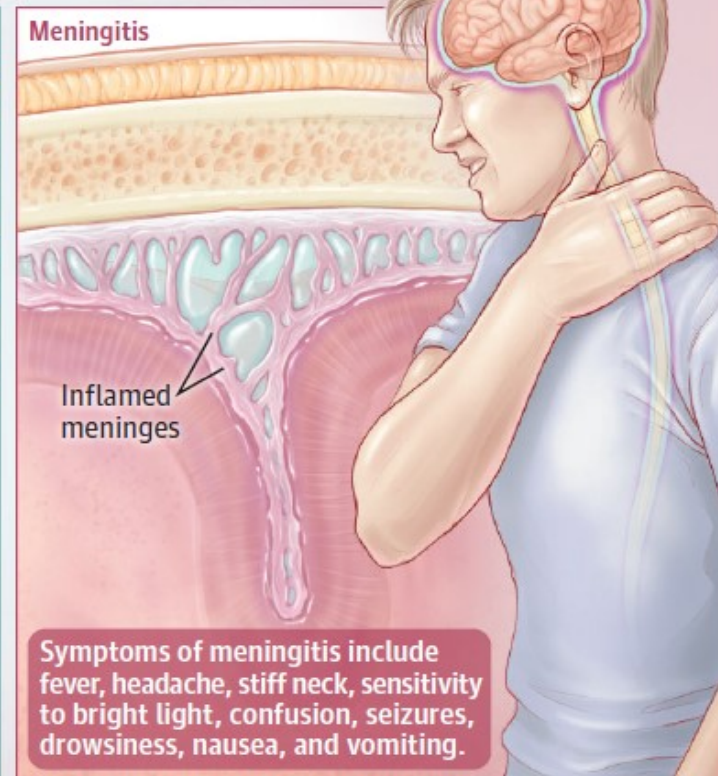
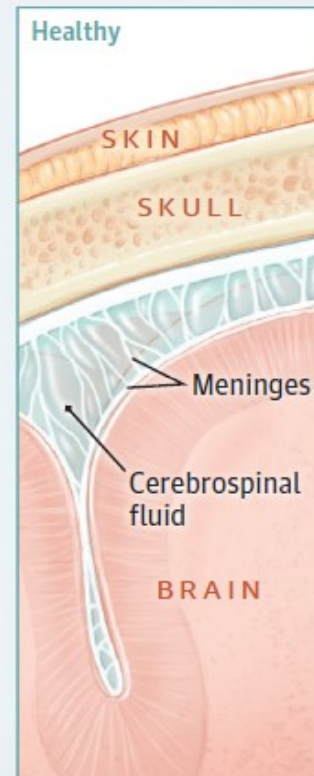
Intensive Care Med (2020) .

The worldwide incidence of acute bacterial meningitis is highly variable depending on the region, ranging from 207.4 (95% UI 183.9–233.9) per 100,000 in South Sudan to as low as 0.5 (0.4–0.7) per 100,000 in Australia

Meningitis

Inflammation	Subarachnoid space
Causes	Bacterial Viral
Altered mental status	+/-
Fever	+
Meningism	+
Focal signs	+/-
Seizures	+/-

Meningitis is inflammation of the membranes covering the brain and spinal cord (meninges). About 8% of meningitis cases are caused by bacterial infections.



Infants, people who are immunocompromised, people without a spleen, and people who have recently undergone brain or spinal surgery are at increased risk of bacterial meningitis.

Outbreaks can also occur in group settings such as college dormitories.

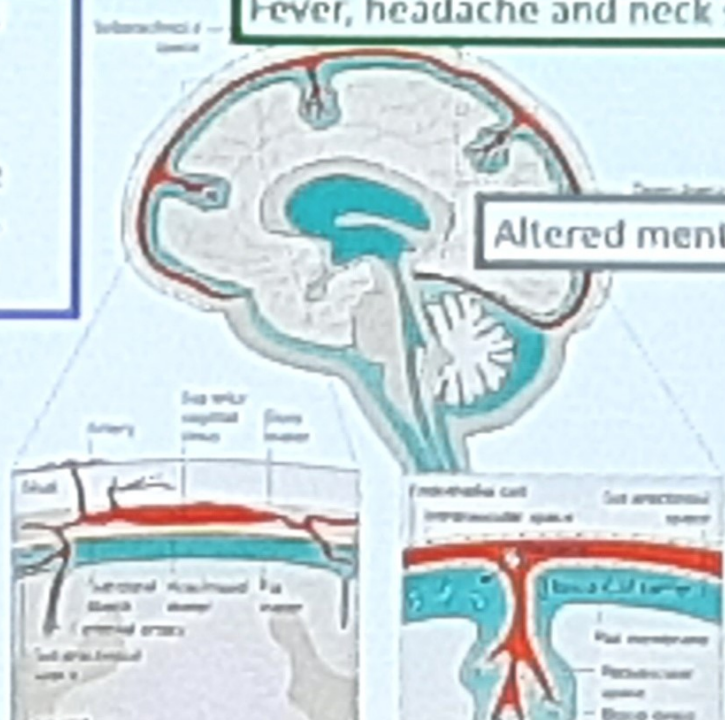
Community-acquired bacterial meningitis

Infection of the CSF-filled subarachnoid space

Bacteria usually reach the meninges through blood-CSF barrier

Fever, headache and neck stiffness

Altered mental status, focal signs



ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

Article published online: 7 April 2016

TABLE 3.2. Presenting clinical characteristics of adults with bacterial meningitis

Country	Recommendation	mark [25]
Observation period		2010
No. of patients		
Headache		
Nausea/vomiting		
Neck stiffness		
Rash		
Fever (>38.0°C)		
Altered mental status		
Coma		
Focal neurologic deficit		
Triad of fever, neck s		
	Grade A In adults with bacterial meningitis classic clinical characteristics may be absent and therefore bacterial meningitis should not be ruled out solely on the absence of classic symptoms.	

Geert Meyfroidt^{1,2*}, Pedro Kurtz³ and Romain Sonnevile^{4,5}

Intensive Care Med (2020) 4

tial. The 'classic triad' of meningitis (neck stiffness, fever, and headache is present in less than 50% of cases and has low sensitivity [32]. Indeed, common symptoms of

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

THE LANCET
Infectious Diseases

Volume 16, Issue 3, March 2016, Pages 339–347

Merijn W Bijlsma MD ^a, Matthijs C Brouwer PhD ^{a,†}, E Soemirien Kasanmoentalib MD ^{a,†}, Anne T Kloek MD ^{a,†},
Marjolein J Lucas MD ^{a,†}, Michael W Tanck PhD ^{b,†}, Arie van der Ende PhD ^{c,d,†},
Prof Diederik van de Beek PhD ^a  

412 épisodes

Strepto P : 72%

Évolution défavorable : 38%

Facteurs de mauvais Pc

Liées aux patients :
Age avancé
Ethylisme
Abs de Porte d'entrée
GCS faible
Signes déficitaires
Tachycardie
HC +
CRP élevée

Imagerie avant PL?

Problématique:



- ❖ PL indispensable au dg de MB
 - ❖ P_c dépend de la rapidité de mise route du ttt ATB
- ❖ La séquence ATB/ TDM/ PL peut négativer le LCR
 - ❖ Risque théorique de la PL: engagement cérébral

Imagerie avant PL?

Facteurs associés avec évolution défavorable* 113 méningites bactériennes (adultes) Analyse multivariée

Variables	OR	IC95%	p
Délai antibiothérapie **	1,09/h	1,01-1,19	0,035
Facteurs de risque [‡]	1,55	0,997-2,41	0,052
Coma	1,58	0,88-2,86	0,13
Pas de stéroïdes	1,52	0,82-2,79	0,18
Non méningocoque	2,07	0,69-6,18	0,19

* Mortalité ou séquelles

** Par rapport à l'arrivée à l'hôpital

[‡]Cancer, diabète, alcoolisme

Koster-Rasmussen R et al. J Infect 2008, 57 : 449-54

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

Article published online: 7 April 2016

Recommendation

includes severe coagulation abnormalities, hemodynamic instability. *Intensive Care Med (2020)*

- Grade A It is strongly recommended to perform cranial imaging before lumbar puncture in patients with:
- Focal neurologic deficits (excluding cranial nerve palsies).
 - New-onset seizures.
 - Severely altered mental status (Glasgow Coma Scale score <10).
 - Severely immunocompromised state.
- In patients lacking these characteristics, cranial imaging before lumbar puncture is not recommended.

- 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.

Imaging

In patients with bacterial meningitis, common intracranial complications detected on CT scan obtained at admission include cerebral ischemia (10%), diffuse cerebral edema (10%), hydrocephalus (3%) and empyema (1%) [45]. Brain MRI is the first-line imaging to perform

UNDERSTANDING THE DISEASE

Critical care management of infectious meningitis and encephalitis



*Intensive Care Med (2020) **

Geert Meyfroidt^{1,2*} , Pedro Kurtz³ and Romain Sonnevile^{4,5}



1

- Hémoculture
- Ponction Lombar (Att CI)

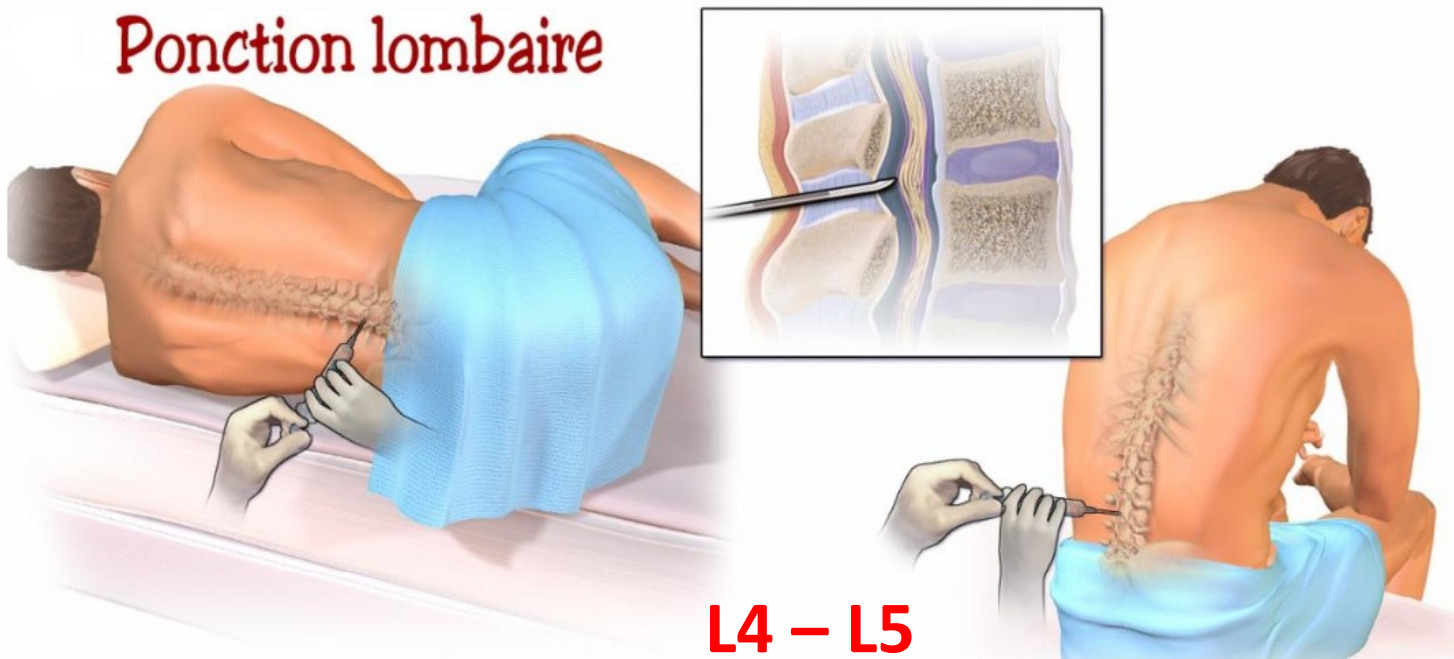
2

- Antibiothérapie
- +/- Dexaméthasone

3

- Admission en Réa

Ponction lombaire



L4 - L5

Chimie
Cyto
Examen Direct
CMI



Critical care management of infectious meningitis and encephalitis

Geert Meyfroidt^{1,2*} , Pedro Kurtz³ and Romain Sonnevile^{4,5}

Intensive Care Med (2020) 46:192–201

	Normal	Bacterial
Opening pressure	6–20 cmH ₂ O	20–50 cmH ₂ O
Colour	Clear	Cloudy
Cells	< 5/mm ³	High-very high > 1000/mm ³
Differential	Lymphocytes	Neutrophils
CSF/blood glucose ratio	50–66%	Low < 40%
Protein level	< 0.45 g/l	> 1 g/l

The CSF lactate concentration is a widely available, cheap and rapid diagnostic test

Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet 2012;380:1684–92.

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

In patients who received antibiotic treatment before lumbar puncture, CSF lactate concentration had a lower sensitivity (49%) compared to those not receiving antibiotic pretreatment (98%)

The usefulness of CSF lactate concentrations in patients pretreated with antibiotics, or those with other central nervous system diseases in the differential diagnosis, is probably limited.

Level 2	CSF lactate concentration has a good sensitivity and specificity for differentiating bacterial from aseptic meningitis. The value of CSF lactate is limited in patients who received antibiotic pretreatment or those with other central nervous system disease in the differential diagnosis.
---------	--

Recherche d'une porte d'entrée +++

Les questions à se poser

- Quels pathogènes ?
- Quelles résistances ?
- Quels antibiotiques ?
- Les antibiotiques mais pas que...
 - Rapidité d'instauration du traitement
 - Traitements adjuvants

Les questions à se poser

- Quels pathogènes ?
- Quelles résistances ?
- Quels antibiotiques ?
- Les antibiotiques mais pas que...
 - Rapidité d'instauration du traitement
 - Traitements adjuvants

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

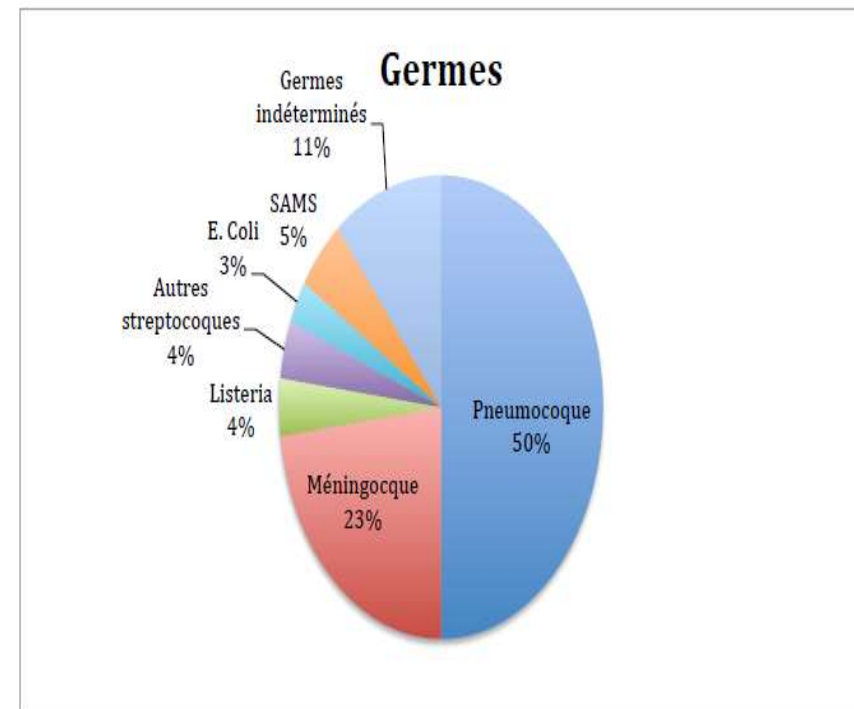
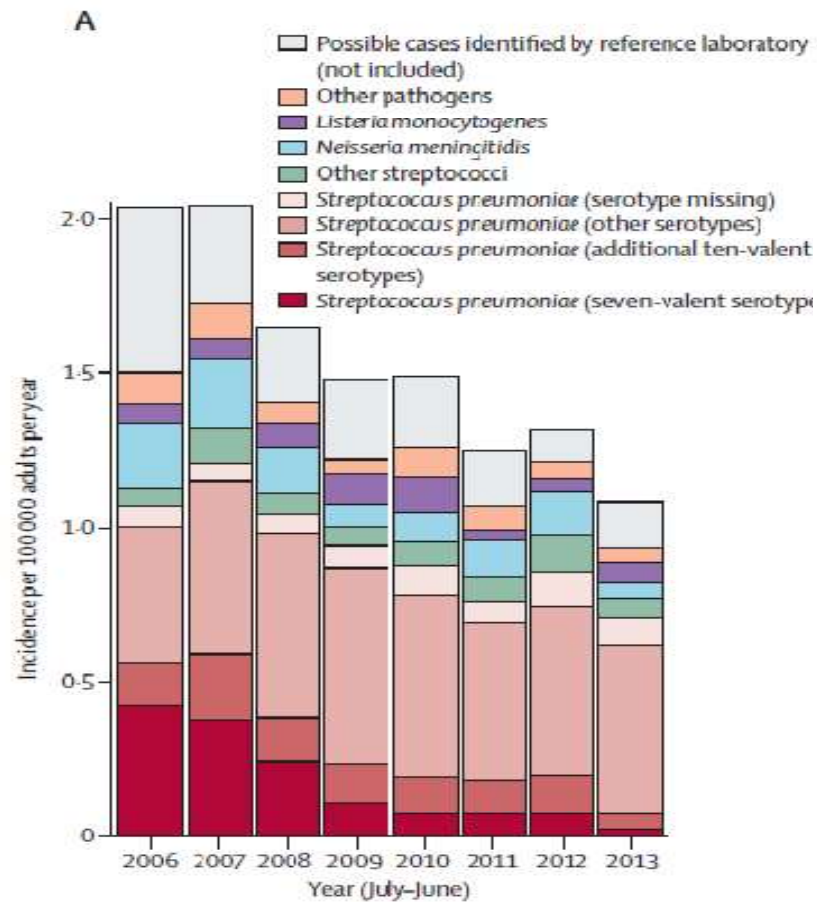


Table 1 Overview of the most common pathogens causing meningoencephalitis, and predisposing risk factors associated with these pathogens

Common pathogens	Comments and predisposing conditions
Bacterial meningitis	
<i>Neisseria meningitidis</i>	All ages affected; more common in younger patients Entry through nasopharynx; Usually no predisposing conditions
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	All ages affected; more common in older adult patients Entry through nasopharynx, skull fractures, and contiguous or distant site of infection Predisposing conditions include HIV-infected individuals, pneumococcal bacteremia, fracture of cribriform plate, cochlear implants, and cerebrospinal fluid leaks from basilar skull fracture
<i>Listeria monocytogenes</i>	More common in older adults or neonates Entry through gastrointestinal tract or placenta Predisposing conditions include immunodeficiency—defects in cell-mediated immunity (i.e., glucocorticoids, transplantation), pregnancy, liver disease, alcoholism, malignancy
Coagulase-negative staphylococci	All ages affected; Entry through foreign body; Predisposed patients are those that underwent neurosurgery with foreign body (i.e., ventricular drains and shunts)
<i>Staphylococcus aureus</i>	All ages affected Entry through foreign body, neurosurgery or bacteremia Predisposition include endocarditis, neurosurgery, foreign body (i.e. ventricular drains and shunts), cellulitis with bacteremia
Gram-negative bacilli	More common in older adults, neonates, immunocompromised patients and all ages in hospitalized patients Predisposition include severity of systemic illness, neurosurgery, ventricular drains, disseminated strongyloidiasis
<i>Haemophilus influenzae</i>	Affects all ages Entry through nasopharynx and contiguous spread from local infection Predisposed patients are those with compromised humoral immunity and unvaccinated children

APPROCHE DIAGNOSTIQUE SYNDROMIQUE RAPIDE

- Capacité de **tester simultanément** une multitude de pathogènes possiblement associés à un syndrome infectieux (symptômes + signes)
- Triade Fièvre, raideur nucale, conscience altérée ou céphalées= syndrome méningé
- Prélèvement unique de LCR
- Identification par le test de XX pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites et même marqueurs de résistance) en moins d'une heure



RECOMMANDATION SPILF 2017*

Dr Daouda SISSOKO 2019
Infectiologue
Directeur Médical, bioMérieux
Daouda.sissoko@biomerieux.com

- La biologie de recherche étiologique du LCS (Méningo-encéphalite)
 - Examen bactériologique standard
 - **PCR HSV, VZV** et entérovirus impératives avec un résultat dans les **48 heures**
 - Recherche de BK si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion clinique ou épidémiologique
- **Rappel: Méningites bactériennes à culture négative (→ 30%)**
 - Fragilité bactérienne (méningocoque)
 - Délai de transport
 - Traitement antibiotique précoce
 - Inoculum faible

*J.P. Stahl et al. Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 179–194

PANELS BIOFIRE® FILMARR

Dr Daouda SISSOKO 2019
Infectiologue
Directeur Médical, bioMérieux
Daouda.sissoko@biomerieux.com



IVD

Respiratory Panels



Up to 22
Targets

- 3-4 bacteria
- 17 viruses

Pathogens target number varies between FilmArray RP1.7, FilmArray RP2+, and FilmArray RP EZ.

Blood Culture Identification Panel



27
Targets

- 19 bacteria
- 5 yeast
- 3 antibiotic-resistance genes

Gastrointestinal Panel



22
Targets

- 13 bacteria
- 5 viruses
- 4 parasites

Meningitis/Encephalitis Panel



14
Targets

- 6 bacteria
- 7 viruses
- 1 yeast

Pneumonia Panel



34
Targets

- 15 bacteria *semi-quantified*
- 3 atypical bacteria
- 8 viruses +MERS-CoV
- 7 antibiotic-resistance genes

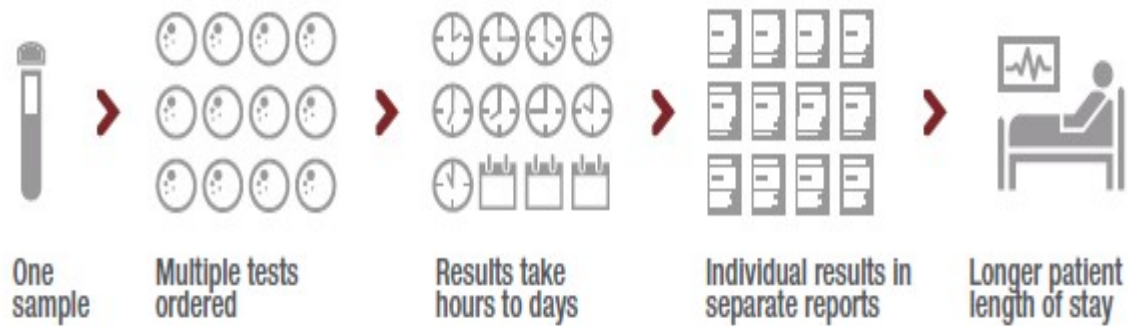
CE IVD and FDA-cleared



TRADITIONAL VS. TEST SYNDROMIQUE

Dr Daouda SISSOKO 2019
Infectiologue
Directeur Médical, bioMérieux
Daouda.sissoko@biomerieux.com

Traditional Testing



Dr Daouda SISSOKO 2019
Infectiologue
Directeur Médical, bioMérieux
Daouda.sissoko@biomerieux.com

Syndromic Testing



LA METHODE LA PLUS RAPIDE D'OBTENIR DE MEILLEURS RÉSULTATS

Dr Daouda SISSOKO 2019
Infectiologue
Directeur Médical, bioMérieux
Daouda.sissoko@biomerieux.com



SIMPLE : 2 min de manipulation

RAPIDE : Résultat en 45h à 1h

**ETENDU : Panels syndromiques de 14
à 30 pathogènes**

SÉCURISÉ : Système fermé

**COMPACT : Toujours assez de place pour
l'installer**

Les questions à se poser

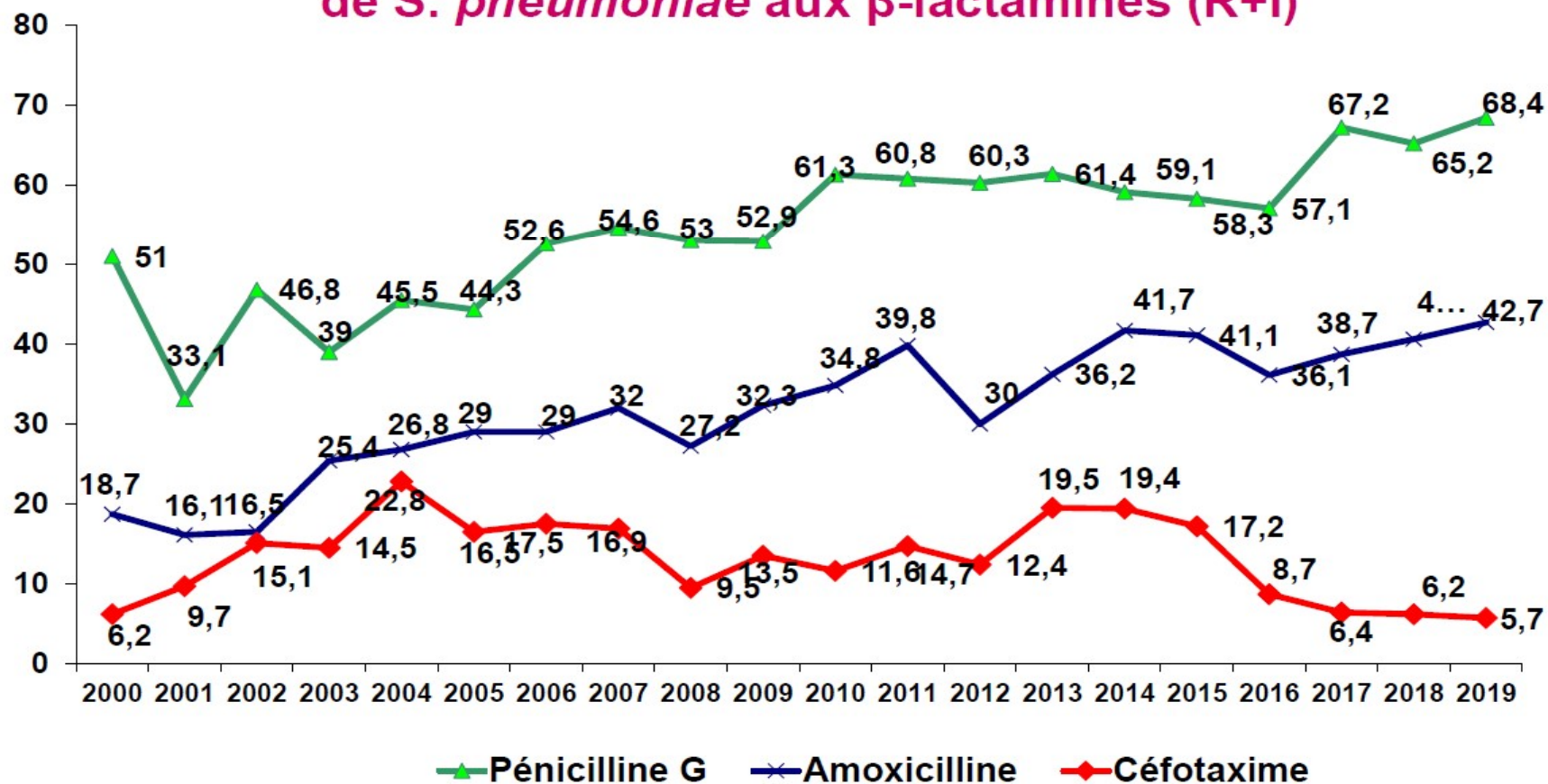
- Quels pathogènes ?
- Quelles résistances ?
- Quels antibiotiques ?
- Les antibiotiques mais pas que...
 - Rapidité d'instauration du traitement
 - Traitements adjuvants



LART: Données de 2019



Evolution annuelle de la résistance des souches de *S. pneumoniae* aux β -lactamines (R+I)



Les catégories I sont considérées S à forte posologie

S. PNEUMONIAE 2019

Taux de résistance aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées de liquides céphalorachidiens

	Nombre testé	% R	% R+I
Penicilline G	32	75	75
Amoxicilline	32	34,4	34,4
Céfo	Valeurs critiques		
Gent	Antibiotique	S	R
Erytl	Pénicilline	$\leq 0,064$ mg/L	> 2 mg/L
Linc	Pénicilline (méningites)	$\leq 0,064$ mg/L	-
Prist	Pénicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-
Rifar	Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
Vanc	Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-
Chlo	Amoxicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-
Tétra	Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
Lévofloxacin	32	0	0
Linézolide	22	0	0

Pénicilline G (méningite): Sensible CMI $\leq 0,064$ mg/L; Résistant CMI $> 0,064$ mg/L

Amoxicilline (méningite): Sensible CMI $\leq 0,5$ mg/L; Résistant CMI $> 0,5$ mg/L

Céfotaxime: Sensible CMI $\leq 0,5$ mg/L; Résistant CMI > 2 mg/L

Les catégories I sont considérées S à forte posologie

Antibiotique	Valeurs critiques	
	S	R
Pénicilline	$\leq 0,064$ mg/L	> 2 mg/L
Pénicilline (méningites)	$\leq 0,064$ mg/L	-
Pénicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-
Amoxicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L

Résistance du Méningocoque

Antibiotique	Catégorie*	B	C	Y	W	autres	Total
PénicillineG**	S	104	74	34	12	2	226
	I	51	15	2	3	2	73
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches penI		33%	17%	9%	20%	50%	24%
Céfotaxime	S	155	89	36	15	4	299
	I	0	0	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0

NR méningocoque
Données 2014

Tableau 3. Profils d'antibio-sensibilité des souches d'infections invasives étudiées en 2019 pour les 324 cas avec au moins une souche isolées par culture.

Antibiotique	Catégorie*	B	C	Y	W	autres	Total
PénicillineG**	S	48	30	30	57	2	167
	I	105	14	11	23	4	157
	R	0	0	0	0	0	0
% des souches penI/R		69%	32%	27%	29%	67%	48%
Céfotaxime†	S	153	44	41	80	6	324
	R	0	0	0	0	0	0
Rifampicine	S	153	44	41	80	6	324
	R	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacine	S	153	44	41	80	6	324
	R	0	0	0	0	0	0



Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study

Caroline Charlier, Elodie Perrodeau, Alexandre Leclercq, Benoît Cazenave, Benoît Pilmis, Benoît Henry, Amanda Lopes, Mylène M Maury, Alexandra Moura, François Goffinet, Hélène Bracq Dieye, Pierre Thouvenot, Marie-Noëlle Ungeheuer, Mathieu Tourdjman, Véronique Goulet, Henriette de Valk, Olivier Lortholary, Philippe Ravaud, Marc Lecuit, on behalf of the MONALISA study group

Sur 4 ans
Centre national de référence
listéria
252 neurolistérioses

	Neurolisteriosis (n=252)
Age (years)	67 (16)
Male	152/252 (60%)
Female	100/252 (40%)
Median number of comorbidities	3 (1-4)
Median number of immunosuppressive comorbidities‡	2 (1-3)
At least one immunosuppressive comorbidity‡	216/252 (86%)

Les questions à se poser

- Quels pathogènes ?
- Quelles résistances ?
- Quels antibiotiques ?
- Les antibiotiques mais pas que...
 - Rapidité d'instauration du traitement
 - Traitements adjuvants

Antibiothérapie : particularités du site méningé. Barrière hémato encéphalique

→ Immunologiques

Inoculum généralement élevé

Rôle faible de la phagocytose

→ Caractéristiques des ATB

Hydro ou lipo solubilité

Ionisation et Liaison aux protéines

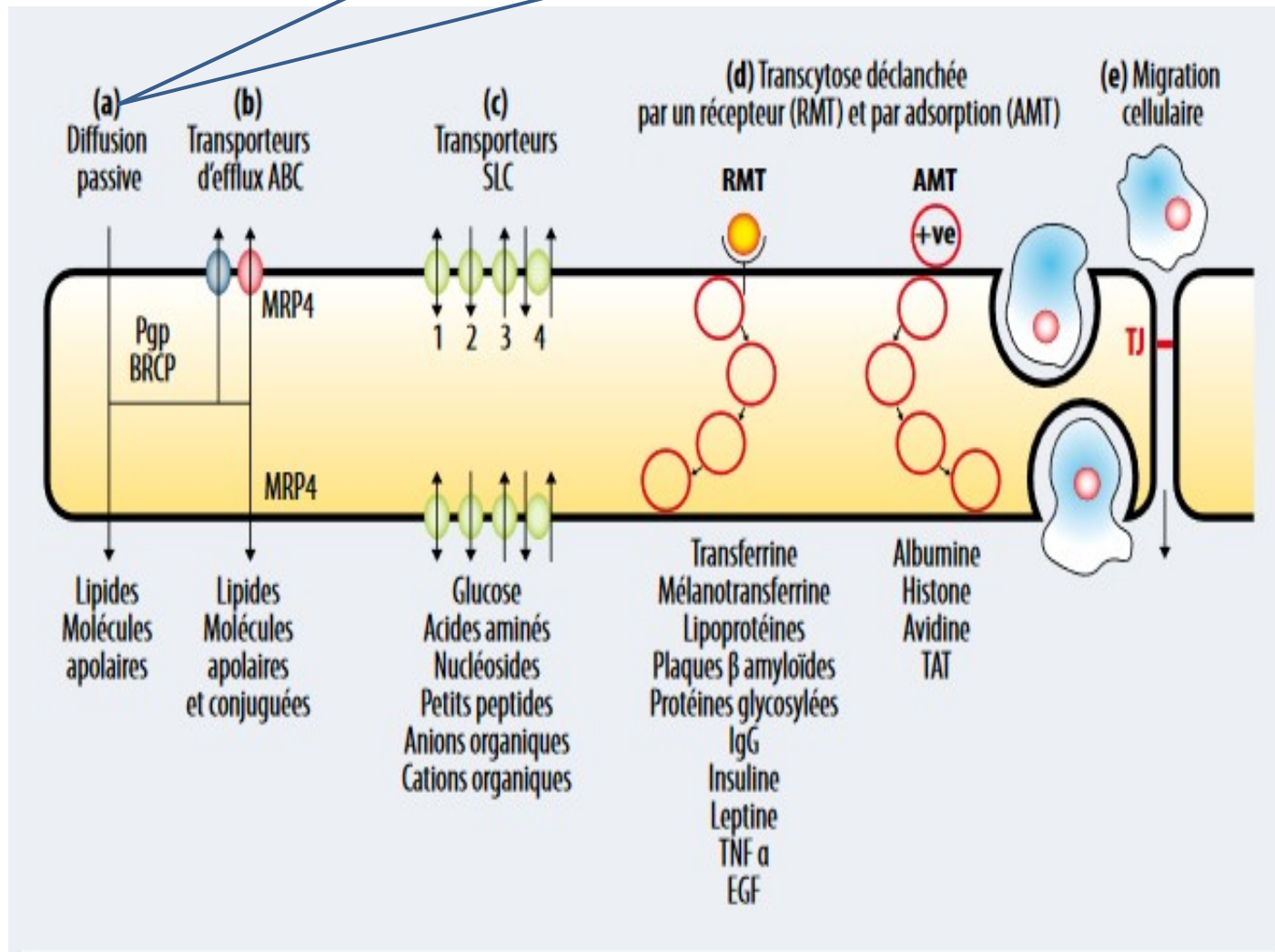
Poids moléculaire

→ Clairance du LCR

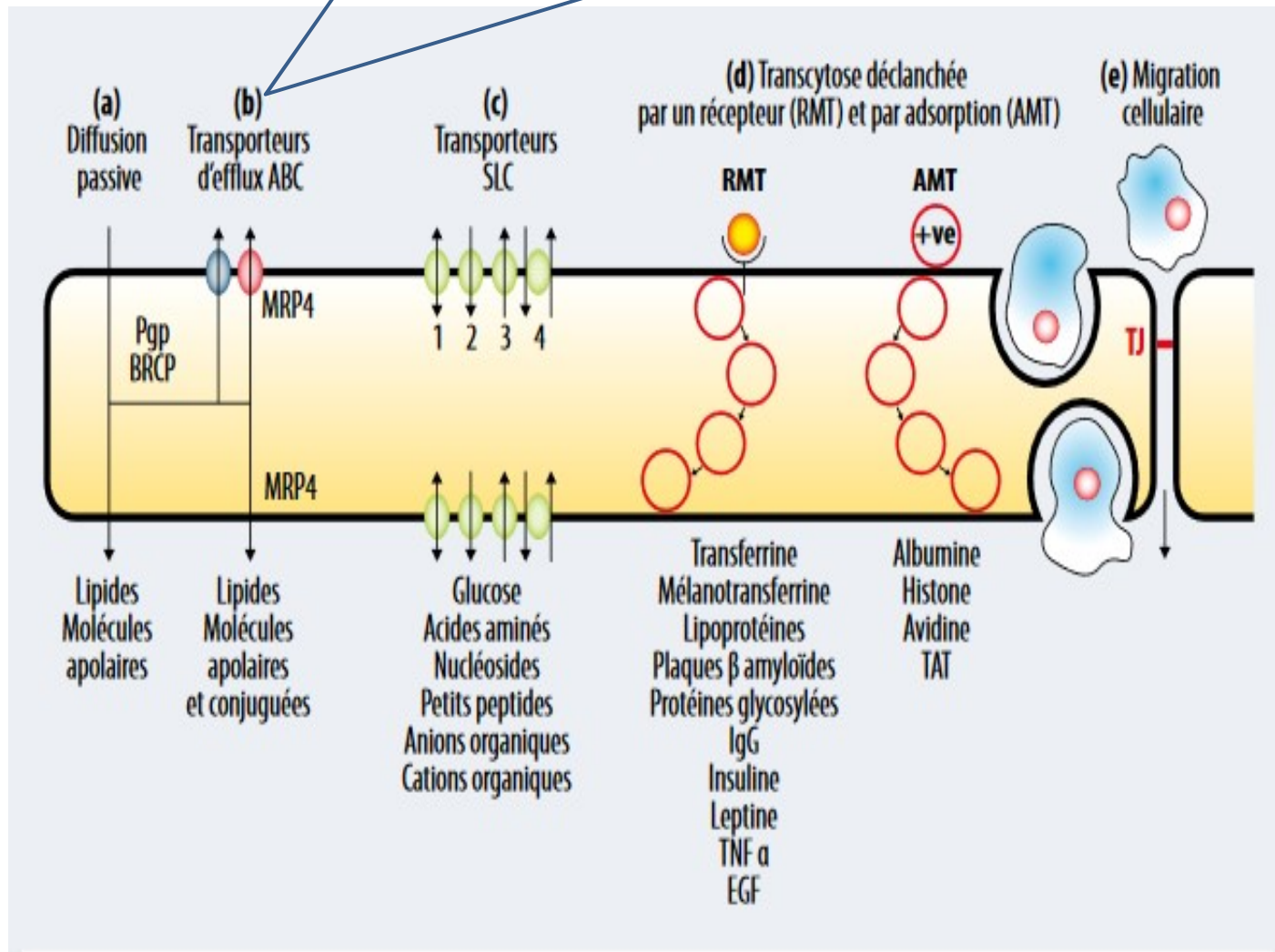
Objectifs de l'antibiothérapie :

- Diminuer la mortalité par une antibiothérapie adaptée in vitro
- Diminuer les séquelles. Stériliser rapidement le LCR
- Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Petit PM, lipophilie : Fluoroquinolone, rifampicine :
pas d'augmentation des posologies peu d'effet de
l'inflammation méningée

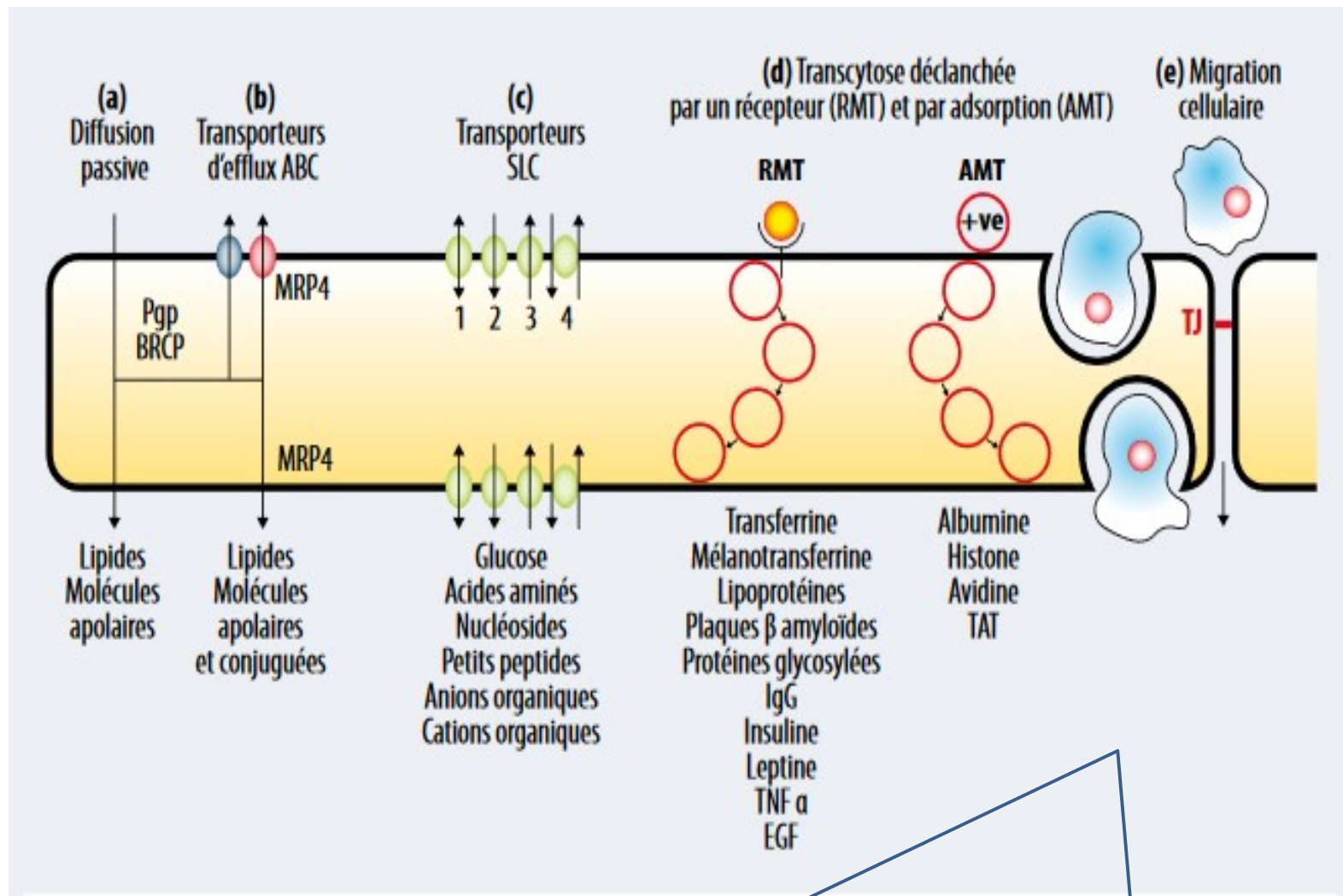


Diffusion active (présence de transporteurs membranaires).
 Betalactamines, il existe des transporteurs de faible capacité (faible affinité et au total passage limité)



Clairance du LCR

Volume du LCR : 100 à 150 ml il est renouvelé
 plusieurs fois/j; clairance 10 à 40 ml/h



On admet à partir des données expérimentales qu'il est nécessaire, pour s'assurer de la bonne vitesse de bactéricidie du LCR, d'atteindre un quotient inhibiteur supérieur à 10, en particulier si l'on utilise des bêtalactamines.

Il est donc nécessaire d'obtenir une concentration élevée d'antibiotique dans le LCR $>$ CMI, 10 à 30 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide (CMB) du germe en cause.

Bonne diffusion	Diffusion moyenne	Mauvaise diffusion
Chloramphenicol	C3G	Aminosides**
Fluoroquinolones	Imipénème	Pénicilline M
Fosfomycine	Vancomycine**	Macrolides
SMX - TMP	Téicoplanine	Lincosamides
Rifampicine	Méropénème	C 1 et 2G
Imidazolés	Amoxicilline	Cyclines
Linézolide		Synergistines
30 à 50 % des taux sériques	20 % des taux sériques	

Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ? Quels sont les patients qui doivent avoir une antibiothérapie avant la ponction lombaire ?

- L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital
- Toute situation conduisant à retarder la ponction lombaire impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste
- L'antibiothérapie doit être débutée avant la PL dans 3 situations :
 - purpura fulminans
 - prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes
 - CI à la PL (anomalies de l'hémostase, risque d'engagement cérébral, instabilité hémodynamique...)

Traitement de 1^{ère} intention

Examen Direct LCS positif	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
CG + (pneumocoque)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	300 mg/kg 100 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
CG - (méningocoque) BG - (<i>H. influenzae</i>)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200 mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
BG + (<i>Listeria</i>)	Amoxicilline + Gentamicine	200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue 1 perfusion
BG - (<i>E. coli</i>)	Céfotaxime ou Ceftriaxone	200mg/kg 75 mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions

* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

** si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

*** 5-8 mg/kg chez l'enfant

Traitement de 1^{ère} intention

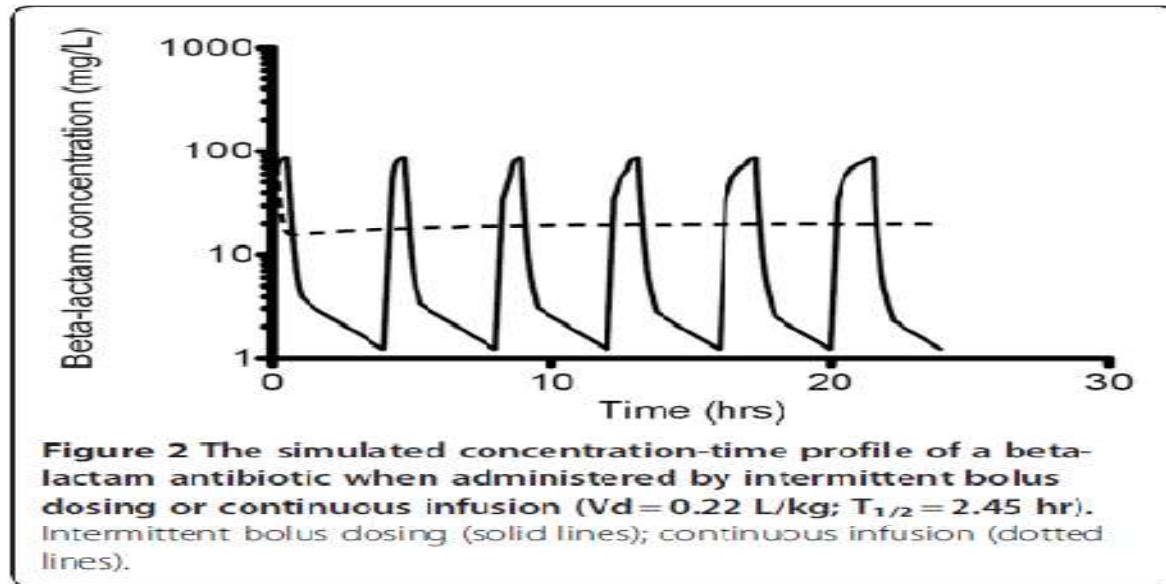
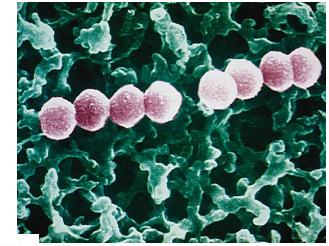
Examen Direct et PCR négatifs	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
Pas d'arguments pour listériose <i>si enfant < 3 mois</i>	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Gentamicine	300 mg/kg 100 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 1 perfusion
Arguments pour listériose	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Amoxicilline + Gentamicine	300 mg/kg 100 mg/kg 200 mg/kg 5*** mg/kg	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 4 perfusions ou continue 1 perfusion

* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

** si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

*** 5-8 mg/kg chez l'enfant

Méningite à pneumocoque



Cefotaxime 300 mg/kg/j* en 4 perf ou administration continue (DC; 50 mg/kg)

Ou

Ceftriaxone 100 mg/kg/j en 1 ou 2 perf

- *Pas plus de 24 g chez l'adulte*

Méningite à méningocoque



Céfotaxime 200 mg/kg/j en IV (4 inj)
ou SAP (DC de 50 mg/kg)

Ou

Ceftriaxone 75 mg/kg/j en IV (1 à 2 inj)

listeria

Median duration of antibiotics (days)	22 (18-25)
Amoxicillin	244 (97%)
Median duration (days)	22 (15-23)
Imipenem	10 (4%)
Median duration (days)	7 (5-23)
Gentamicin	200 (79%)
Median duration (days)	7 (4-8)

Intensive care unit management	152/252 (60%)
Median hospital stay (days)	23 (15-33)
Mechanical ventilation	83/252 (33%)
Multi-organ failure	49/252 (19%)
Aggravation of any pre-existing organ dysfunction	58/252 (23%)
3-month mortality	75/252 (30%)

	Odds ratio (95% CI)*	p value
3-month mortality for bacteraemia and neurolisteriosis (n=679)†		
Female sex	1.60 (1.04-2.46)	0.034
Age (years)	1.03 (1.01-1.05)	0.001
At least one immunosuppressing comorbidity	0.43 (0.15-1.22)	0.113
Ongoing organ neoplasia	5.19 (3.01-8.95)	<0.0001
Recent weight loss >5 kg	1.74 (1.05-2.87)	0.031
Intensive care unit management	1.48 (0.90-2.41)	0.120
Multi-organ failure	7.98 (4.32-14.72)	<0.0001
Aggravation of any pre-existing organ dysfunction	4.35 (2.79-6.81)	<0.0001
Diarrhoea	0.58 (0.33-1.01)	0.053
Influenza-like symptoms	0.47 (0.27-0.80)	0.006
Monocytopenia <200 cells per µL	3.70 (1.82-7.49)	0.0003
Neutrophils (cells per µL)	1.05 (1.01-1.08)	0.006
Co-trimoxazole therapy	0.49 (0.26-0.92)	0.027
Aminoglycoside therapy	0.60 (0.38-0.94)	0.024
Active beta-lactam therapy‡	0.10 (0.04-0.26)	<0.0001

TABLE 4.1. Empiric antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis [3]

Patient group	Standard treatment		Intravenous dose ^a
	Reduced <i>Streptococcus pneumoniae</i> antimicrobial sensitivity to penicillin	<i>S. pneumoniae</i> susceptible to penicillin	
Neonates <1 month old	Amoxicillin/ampicillin/penicillin plus cefotaxime, or amoxicillin/ampicillin plus an aminoglycoside		Age <1 week: cefotaxime 50 mg/kg q8h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg q8h; gentamicin 2.5 mg/kg q12h Age 1–4 weeks: ampicillin 50 mg/kg q6h; cefotaxime 50mg/kg q6–8h; gentamicin 2.5 mg/kg q8h; tobramycin 2.5 mg/kg q8h; amikacin 10 mg/kg q8h
Age 1 month to 18 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Vancomycin 10–15 mg/kg q6h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 10 mg/kg q12h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg q6–8h; ceftriaxone 50 mg/kg q12h (maximum 2 g q12h)
Age >18 and <50 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h
Age >50 years, or Age >18 and <50 years plus risk factors for <i>Listeria monocytogenes</i> ^a	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Cefotaxime or ceftriaxone plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h, amoxicillin or ampicillin 2 g q4h

^aDiabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs, cancer and other conditions causing immunocompromise.

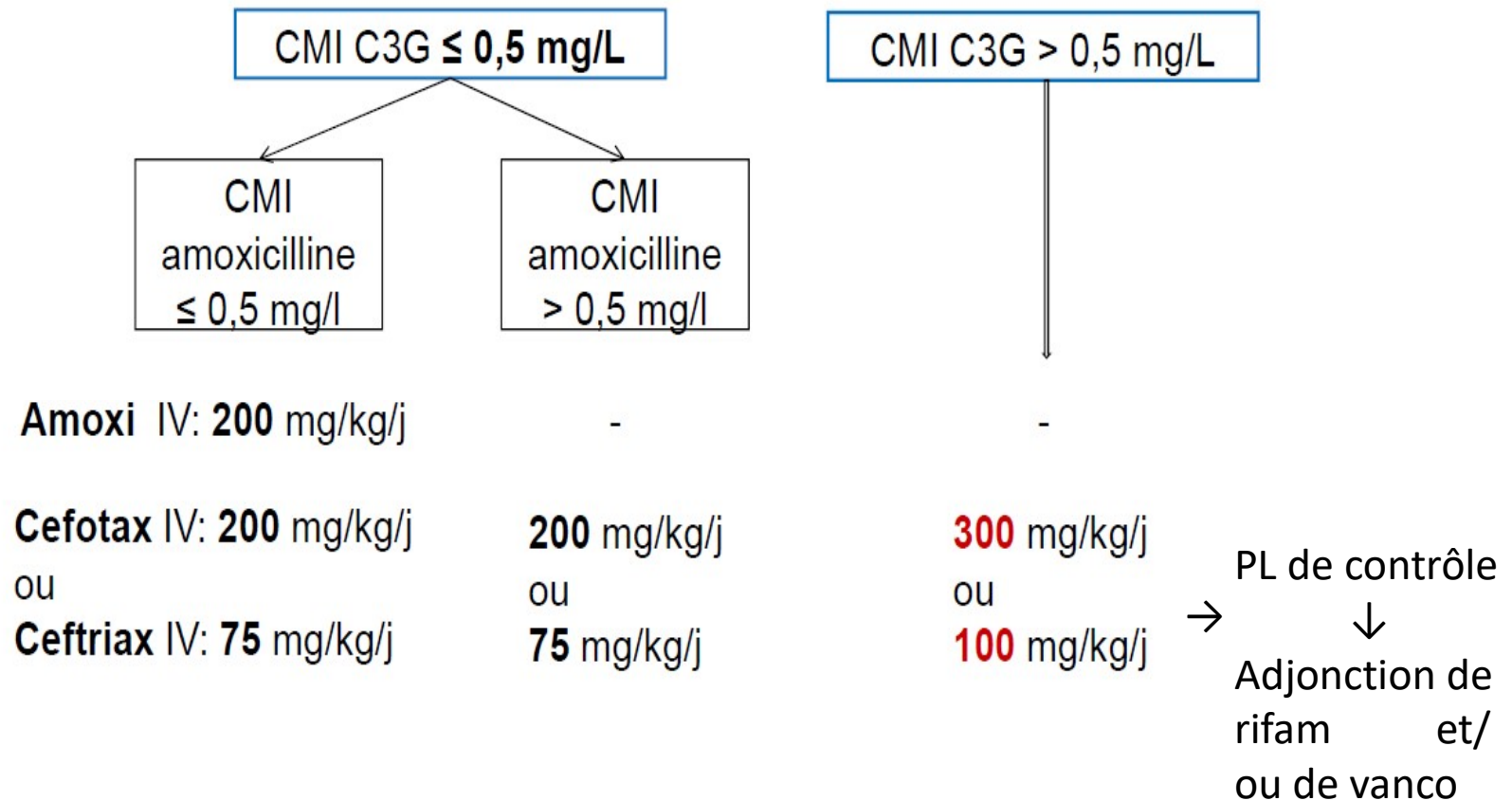
TABLE 4.2. Specific antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis^a

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin ^b	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin <i>plus</i> rifampicin, or vancomycin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime ^c	Vancomycin <i>plus</i> moxifloxacin, ^b linezolid	10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	7 days
Penicillin resistant (MIC ≥0.1 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol	7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G ^d	trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, ^b meropenem, linezolid	At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime <i>plus</i> meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid ^f	Rifampicin, ^e fosfomycin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days

^aRecommendations must be in accordance with the results of the susceptibility testing.^bBased on case reports.^cCeftriaxone dose 2 g q12h and cefotaxime 2–3g q6h.^dAdding an aminoglycoside can be considered.^eMust not be used in monotherapy.^fAddition of rifampicin can be considered.

Antibiothérapie après 48 H
Et
Durée

Traitement antibiotique avec documentation microbiologique ***Streptococcus pneumoniae***



10 à 14 j; plutôt 10 j si évolution rapidement favorable (dès H48) et CMI C3G ≤ 0,5 mg/l

Méningocoque



CMI amox $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ $\rightarrow$ amox ou maintien C3G

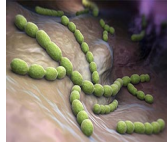
CMI amox $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ $\rightarrow$ Céfotaxime 200 mg/kg/j

4 à 7 jours de traitement

Durée de traitement:

- **Listériose : 21 jours dont 5 jours d'aminosides**
- **Haemophilus : 7 jours**
- **Streptocoque : 10 à 14..... (21) jours**
- **E Coli : 14 à 21 jours**

Allergie aux bétalactamines !



➤ Pneumocoque :

➤ Vanco (30 mg/kg puis 40-60 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/12h)

➤ Meronem (2 gr/8h)



➤ Meningocoque : Ciflox (400 mg/ 8h) ou Rifampicine (300 mg/12 h)



➤ Listeria:

Bactrim (10-20 mg/kg/6 h)

→ **Contrôle Ponction lombaire à H 48 si :**

→ **En cas de méningite à pneumocoque d'évolution clinique non favorable**

→ **si CMI C3G > 0.5 µg/ml**

Evolution défavorable

- **Imagerie cérébrale**
- **PL. Dosage des antibiotiques**
 - **C3G à dose max associée à la rifampicine (10 mg/kg/12 h) ou vanco**



**Examining the Use of Ceftaroline in the Treatment of
Streptococcus pneumoniae Meningitis with Reference to
Human Cathelicidin LL-37**

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2015 Apr; 59(4): 2428–2431



➤ Meropenem > Imipenem-doripenem



- Pénétration médiocre
- Modèles expérimentaux favorables...

- Meilleure activité que la vanco sur les bactéries betalactam R
- En association avec la rifampicine

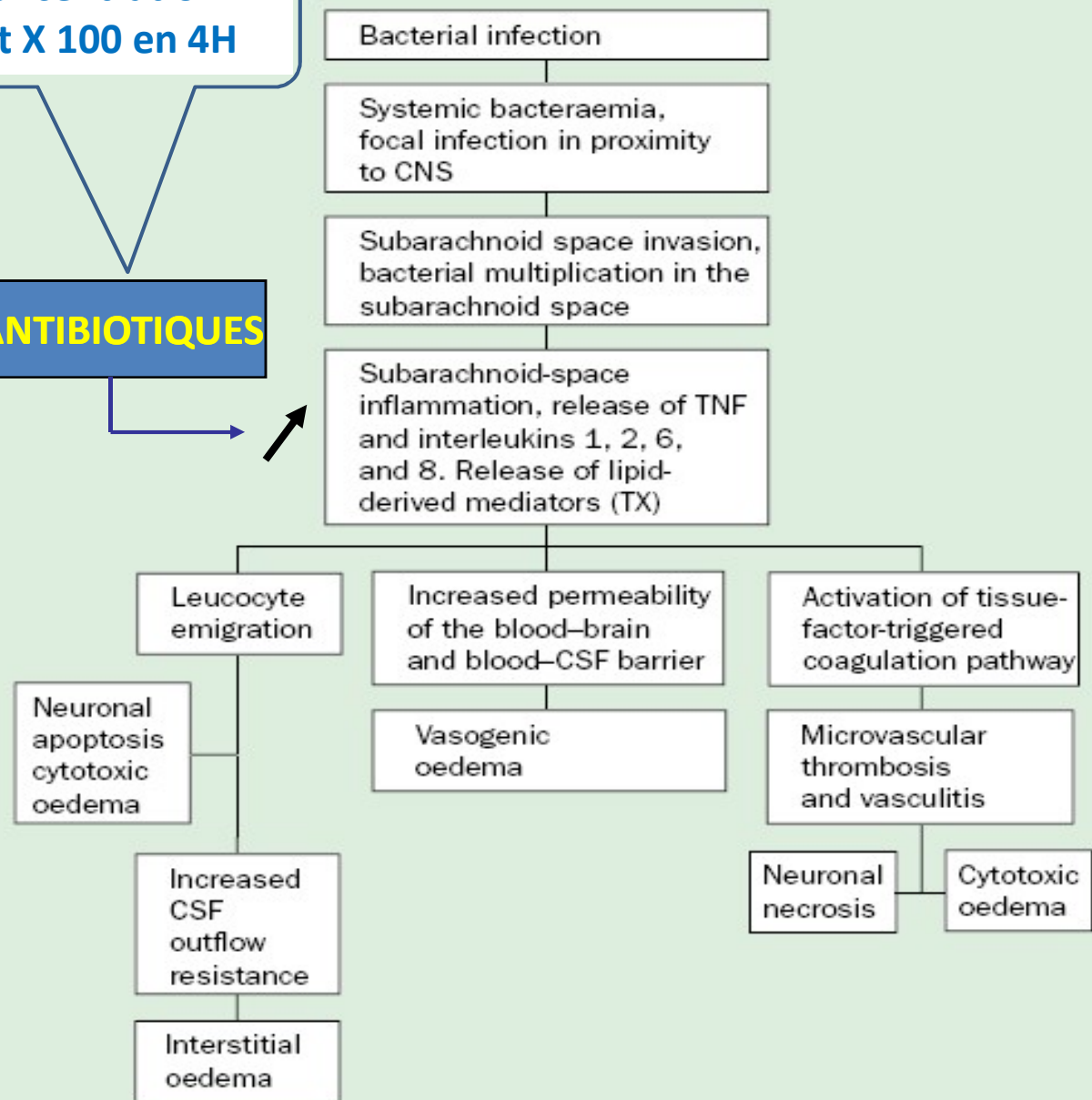
- **Adjunction of Daptomycin for the Treatment of Pneumococcal Meningitis: AddaMAP Study**

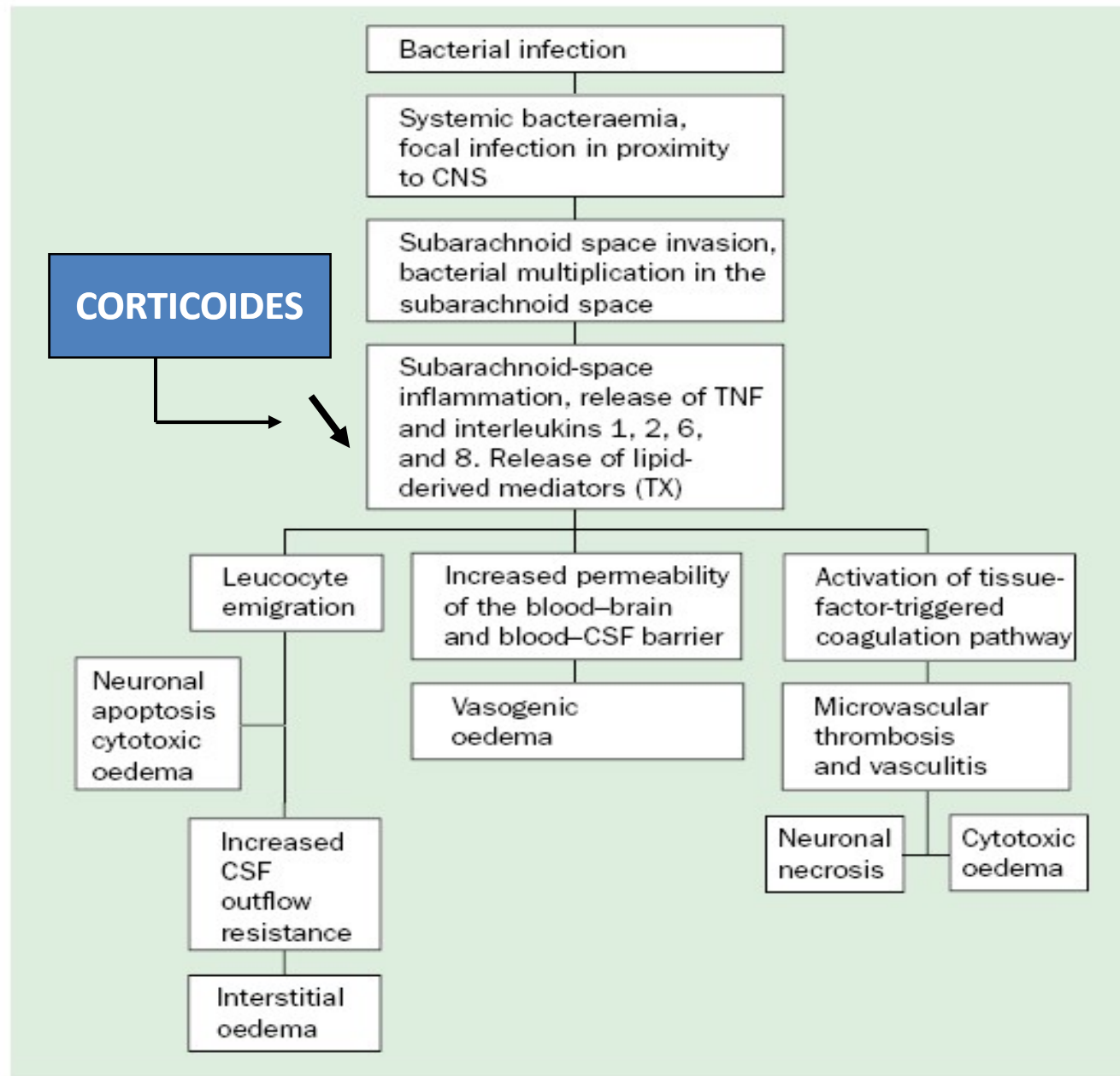


- Excellente diffusion
- Echec rapporté aux doses usuelles
- ↗ probables des doses nécessiter de mesurer les concentrations obtenues

Si pas ATB : la concentration
d'endotoxine est X 100 en 4H

ANTIBIOTIQUES





Mortalité à la phase aiguë : 20 %

Séquelles : 30 % ➤ avec la rapidité de la stérilisation du LCR

Table 3 Complications in the course of the disease

	2003–2015	1984–2002	P value
Intracranial complications ^a	52.7 %	74.7 %	0.010

Grade A Empiric treatment with dexamethasone is strongly recommended for all adults (10 mg qid for 4 days) and children (0.15 mg/kg qid for 4 days) with acute bacterial meningitis in the setting of high-income countries.

Grade A Treatment with dexamethasone is strongly recommended to be initiated with the first dose of antibiotic treatment.

QUESTION 3: QUELLE EST LA PRISE EN CHARGE INITIALE THÉRAPEUTIQUE D'UN PATIENT PRÉSENTANT UNE MÉNINGITE PRÉSUMÉE BACTÉRIENNE (EN DEHORS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE) ?

Dexaméthasone

- Diminue la mortalité des méningites à pneumo
- Diminue la morbidité (séquelles neurologiques et perte auditive) tout micro organisme confondu

Extension des délais

- Jusqu'à 4 heures dans reco ESCMID de 2016
- Jusqu'à 12 heures dans reco britanniques de 2016

Recommandations SPILF 2017

- Méningite présumée bactérienne
- Examen direct en faveur de pneumocoque +++
- 10 mg / 6 heures
- Jusqu'à 12 heures du début de l'ATB
- N'est pas recommandé si immunodéprimé ou si listeriose neuroméningée
- Poursuivi 4 jours si *Pneumocoque* ou *Haemophilus*
- Libre choix au clinicien si méningocoque
- Arrêt si autre microorganisme

UNDERSTANDING THE DISEASE



Critical care management of infectious meningitis and encephalitis

Geert Meyfroidt^{1,2*} , Pedro Kurtz³ and Romain Sonnevile^{4,5}

Intensive Care Med (2020) 46:192–201

	Normal	Bacterial	Viral	Tuberculous	Fungal
Opening pressure	6–20 cmH ₂ O	20–50 cmH ₂ O	6–30 cmH ₂ O	20–40 cmH ₂ O	20–100 cmH ₂ O
Colour	Clear	Cloudy	“Gin” clear	Cloudy/yellow	Clear/cloudy
Cells	< 5/mm ³	High-very high > 1000/mm ³	Slightly increased 10–1000/mm ³	Slightly increased 10–1000/mm ³	Normal-high 0–1000/mm ³
Differential	Lymphocytes	Neutrophils	Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
CSF/blood glucose ratio	50–66%	Low < 40%	Normal	Low-very low < 30–40%	Normal-low
Protein level	< 0.45 g/l	> 1 g/l	0.5–1 g/l	1–5 g/l	0.5–5 g/l

The CSF lactate concentration is a widely available, cheap and rapid diagnostic test

Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet 2012;380:1684–92.

Encephalitis = encephalopathy AND evidence of CNS inflammation, demonstrated by at least two of:

- > fever
- > seizures or focal neurological findings attributable to the brain parenchyma
- > CSF pleocytosis (more than 4 white cells per μL)
- > EEG findings suggestive of encephalitis
- > neuroimaging findings suggestive of encephalitis.

Viral encephalitis

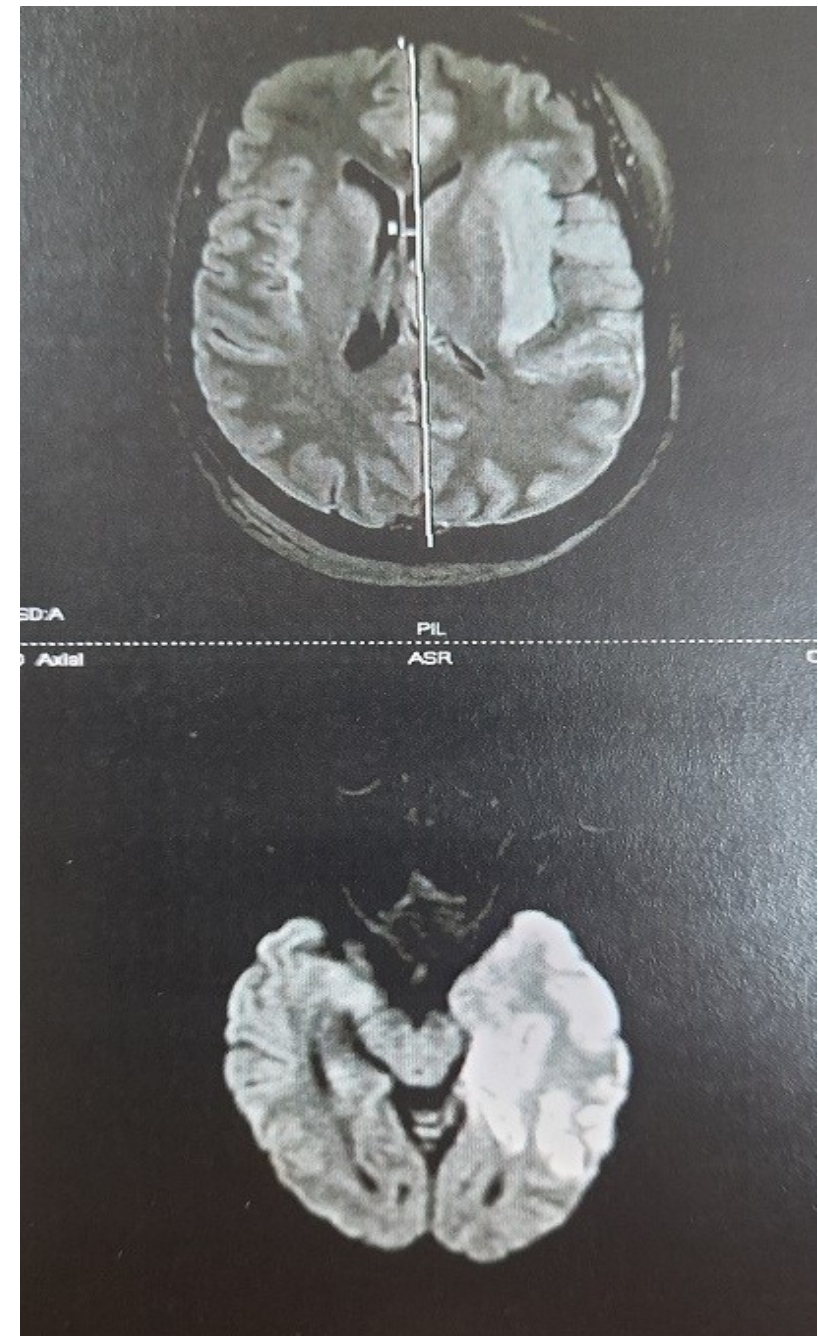
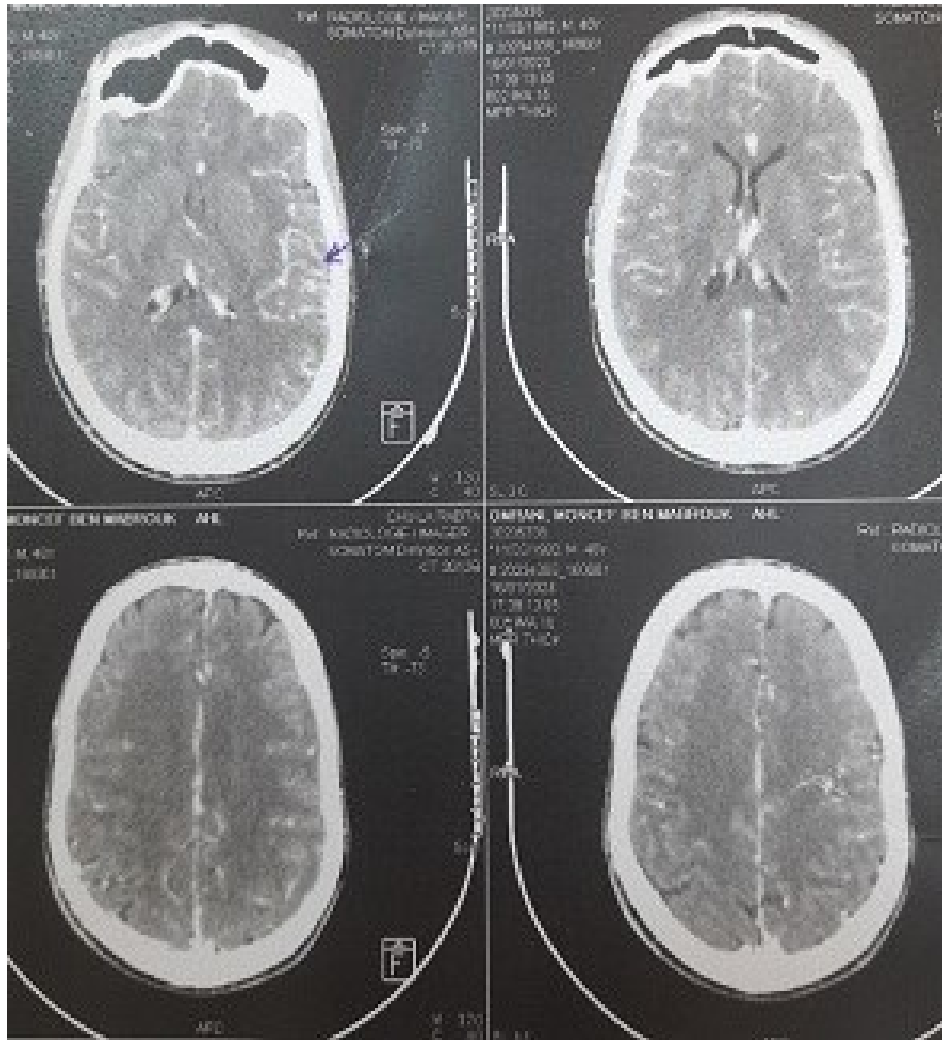
HSV 1 and 2	Affects all ages, immunocompetent individuals; Most common, 50 to 75% of identifiable cases No seasonal or geographic preferences
VZV	More common in immunocompromised adults or unvaccinated children Associated with viral reactivation, even in absence of skin lesions In children, most cases occur concurrently with chickenpox or in a post-infectious form
Enterovirus	Common cause among identifiable etiologies; common among children Fecal oral contamination May occur in outbreaks
Dengue, Zika	Varies upon geographic region and outbreak season, reflecting arboviral transmission
West Nile Virus	Depending upon geographic region. For example, it is considered endemic in the USA
EBV	More common in children and adolescents
CMV	More common in immunocompromised patients
Measles, mumps	In unvaccinated patients
Others	Evaluate geographic region, travel history, outbreak season, differential diagnosis (i.e., autoimmune encephalitis)

EEG

EEG may also add to clinical, diagnostic and prognostic information in patients with acute encephalitis [47], although the EEG abnormalities are often non-specific for the underlying cause.

MRI

(1%) [45]. Brain MRI is the first-line imaging to perform in patients with suspected viral encephalitis, when it is feasible, and should include FLAIR, diffusion, T2*, and T1 sequences with and without gadolinium, as well as venous and arterial sequences [37]. Typical patterns of HSV encephalitis, such as bilateral temporal lobe involvement, may help to distinguish HSV from its mimics [46].



Intravenous aciclovir is a life-saving treatment in HSV encephalitis and has reduced mortality from above 70% to around 10–20%.^{20,21} It is relatively safe, although there is a small risk of renal impairment owing to a crystal nephropathy.²² Renal function should be monitored; in patients with known renal impairment the dose should be reduced.

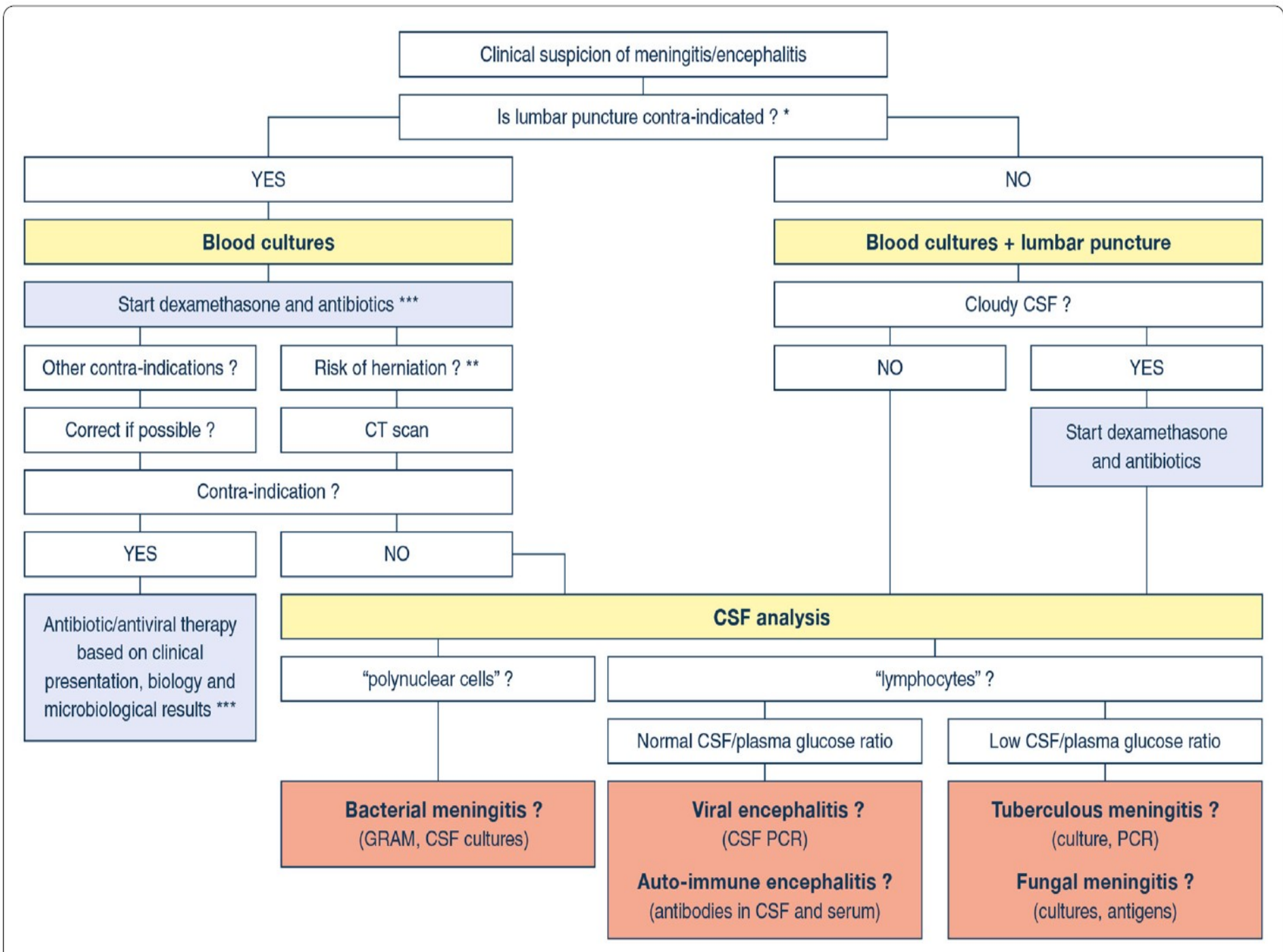
If CSF or imaging is suggestive of viral encephalitis, aciclovir 10 mg/kg, three times per day (adapted to renal function) should be started immediately [57]. Even if CSF or imaging results cannot be obtained within 6 h of admission, or if the patient deteriorates before results become available, antiviral therapy should be initiated.

Dans les 6 heures

Durée : 2 – 3 semaines

**** CSF Interpretation

Investigation	Normal	Bacterial	Viral	Tuberculous	Fungal
Opening Pressure	10-20cm	High	Normal/high	High	High/very high
Colour	Clear	Cloudy	"Gin" Clear	Cloudy/yellow	Clear/cloudy
Cells	<5	High/very high 100-50000	Slightly increased 5-1000	Slightly increased <500	Normal-high 0-1000
Differential	Lymphocytes	Neutrophils	Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
CSF/Plasma Glucose	50-66%	Low <40%	Normal	Low-very low (<30%)	Normal-low
Protein (g/l)	<0.45	High >1	Normal-high 0.5-1	High-very high 1.0-5.0	Normal-high 0.2-5.0



MERCI

POUR VOTRE ATTENTION