



## Cas clinique - Méningite nosocomiale

Pr Vincent Dubée, service des maladies infectieuses et tropicales, CHU d'Angers

# Liens d'intérêt

- Aucun en rapport avec cette présentation

- Mme H, 72 ans
  - ATCD : PM pour BAV3 d'origine indéterminée en avril 2020, cholécystectomie, thyroïdectomie partielle pour suspicion de K
  - Aucun traitement habituellement
- Avril 2021 : chirurgie cataracte
  - Depuis, franche BAV
  - Imagerie : tumeur sellaire et supra-sellaire (50 x 26 mm) comprimant chiasma
  - Interrogatoire fils : troubles cognitifs depuis 2 mois
  - Bilan : insuffisance thyroïdienne et gonadotrope

- 19 Juin 2021 : exérèse de la tumeur
  - Communication large entre les citernes de la base et la sphère ORL
  - Pose d'une DVE
  - Craniopharyngiome = tumeur bénigne embryonnaire développée à partir des restes de la poche de Rathke
  - Suites opératoires immédiates : hyperNa sur diabète insipide, persistance confusion, un épisode fébrile
- 21 juin 2021 : syndrome inflammatoire et confusion persistante
  - Suspicion de méningite post-opératoire

# Méningites nosocomiales

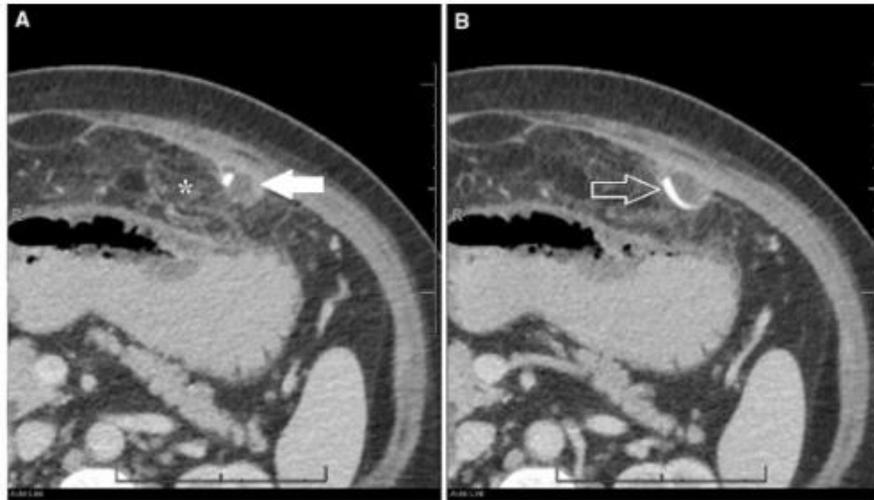
Type d'infection	Fréquence estimée
Méningite après neurochirurgie	30-40% de toutes les méningites
Infection sur dérivation ventriculaire temporaire (DVE, DVL)	11 cas pour 1000 cathéter-jours
Infection sur dérivation permanente (DVP, DVA)	4 - 17% des patients
Infection sur pompe intrathécale	4 - 20% des patients
Infection sur matériel de stimulation cérébrale	0,6 - 14% des patients

+ ensemencement des méninges sur bactériémie (*S. aureus* +++, Kp, champignons...)

# Présentation clinique des méningites nosocomiales

## ■ Tableau clinique variable

- Signes neurologiques / méningés, souvent pré-existants
- Présentation parfois subaiguë (germes peu virulents : SCN, *C. acnes*...)
- Fièvre inconstante
- Possibilité de
  - Signes cutanés en regard du site opératoire ou du matériel
  - Dysfonction de dérivation avec hydrocéphalie
  - Signes « distaux » en cas d'infection de DVP : irritation péritonéale, pseudokystes autour de l'extrémité du KT



Rinker et al, Abdominal Imaging 2015



Pintor E et al, Infection 2016

# Un diagnostic parfois difficile

- Anomalies du LCS souvent pré-existantes
  - Contexte post-chirurgie ou HSA +++
- HSA : s'aider de l'« index cellulaire »
  - Comparaison du ratio leucocytes/GR sang et LCS
- Importance de la culture du LCS +++

- 19 Juin 2021 : exérèse de la tumeur
  - Communication large entre les citernes de la base et la sphère ORL
  - Pose d'une DVE
  - Craniopharyngiome = tumeur bénigne embryonnaire développée à partir des restes de la poche de Rathke
  - Suites opératoires immédiates : hyperNa sur diabète insipide, persistance confusion, un épisode fébrile
- 21 juin 2021 : syndrome inflammatoire et confusion persistante
  - Suspicion de méningite post-opératoire
  - Où ponctionner pour analyser le LCS ?

**Wooclap, code MENNOS**

# Comparaison de la cytologie par ponction DVE et PL

**Table 2.** Cytological parameters of lumbar CSF (LP) and ventricular CSF (VP)

Patient No.	Cell count LP/VP /mm <sup>3</sup>	Erythrocytes LP/VP /mm <sup>3</sup>	Lymphocytes LP/VP %	Monocytes LP/VP %	Granulocytes LP/VP %	Plasma cells LP/VP %	Macrophages LP/VP %	Tumor cells LP/VP %
1	6/147	517/43	24/26	26/5	49/69	1/0	0/0	0/0
2	61/32	80/149	29/18	37/18	27/32	0/3	7/29	0/0
3	7/13	100/1,800	32/37	65/53	2/3	0/0	1/7	0/0
4	23/30	22/2,710	62/27	20/10	3/47	0/0	15/17	0/0
5	457/42	17,000/5,500	15/30	18/10	57/38	5/5	5/17	0/0
6	3,750/1,100	850/70	5/0	5/15	76/55	13/26	1/4	0/0
7	2/2	0/16	ND/20	ND/28	ND/31	ND/0	ND/21	0/0
8	11/4	90/100	69/34	22/15	0/34	0/3	9/14	0/0
9	115/14	21/544	20/20	24/27	41/30	6/9	9/14	0/0
10	35/14	810/533	24/35	17/25	26/13	9/10	24/17	0/0
11	20/4	2/67	60/32	35/52	0/15	5/1	0/0	0/0
12	25/130	2,200/80,000	76/19	3/0	0/15	5/8	16/58	0/0
13	100/10,700	85/250	2/1	5/6	79/80	12/3	2/10	0/0
14	33/47	533/5,500	22/11	17/6	48/4	6/7	7/72	0/0
15	12/1	200/21	27/14	35/41	15/3	4/0	19/42	0/0
16	490/107	396/21	21/15	2/1	0/0	0/0	8/4	69/80
17	26/6	170/6,400	50/18	31/14	6/0	1/0	12/68	0/0
18	100/3	4,700/200	18/40	19/19	27/27	7/4	29/10	0/0
19	50/2	32/33	ND/65	ND/25	ND/10	ND/0	ND/0	ND/0
20	850/480	180,000/128	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND
21	4/25	180/2,560	100/14	0/21	0/42	0/0	0/22	0/0
22	39/13	400/220	36/ND	16/ND	2/ND	2/ND	44/ND	0/ND
23	5/13	370/490	40/36	30/36	10/25	15/0	5/3	0/0
24	4/4	110/5	10/18	90/73	0/5	0/0	0/4	0/0
25	70/8	140/5,720	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND	ND/ND

ND = Not done.

- 25 patients porteurs de DVE (HSA, infection, ischémie)
- Ponction DVE et PL simultanée (< 30 min)
- Pas de différence pour biochimie (lactate, glucose)

# Suspicion de méningite chez un patient porteur de DVE Où ponctionner ?

Sample Results Diagram

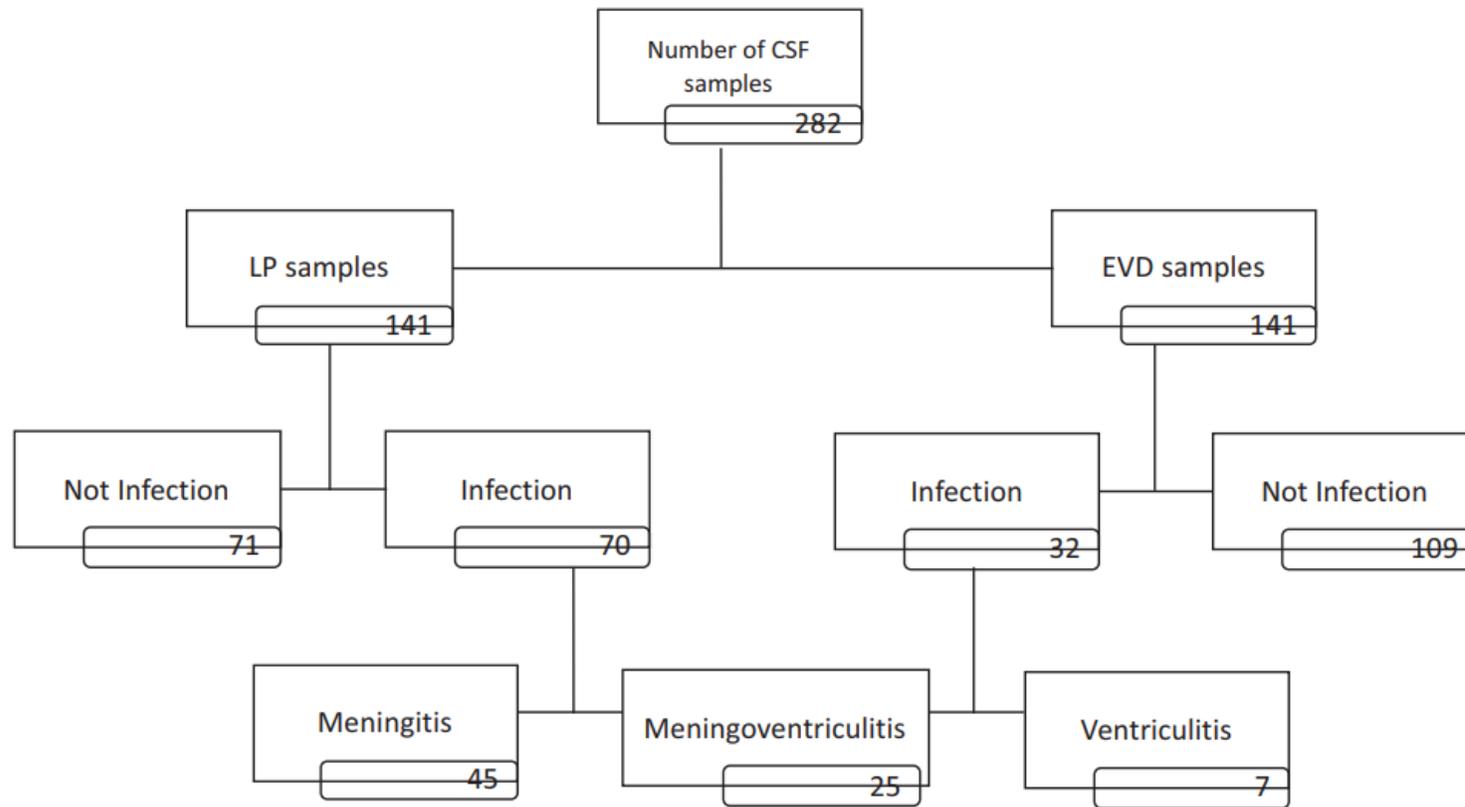
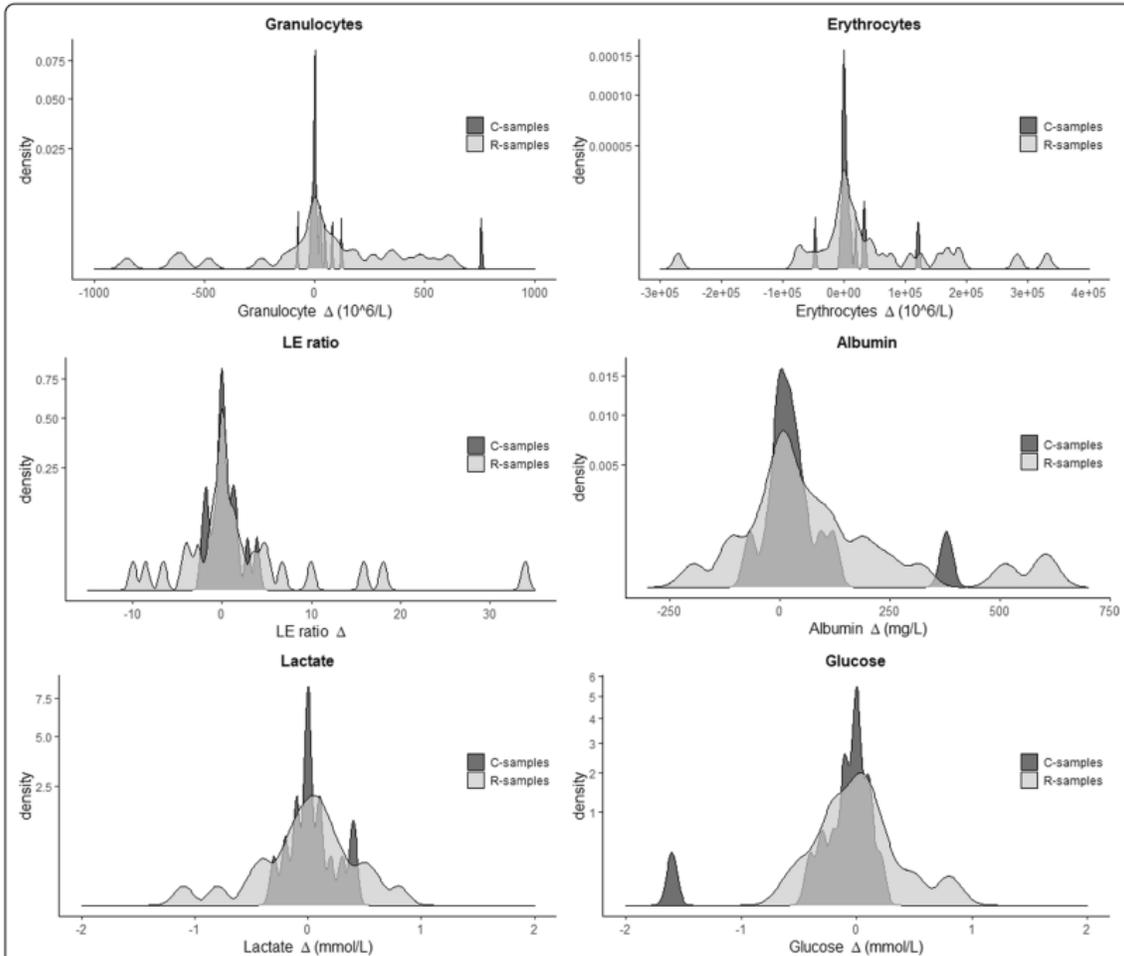


Figure 1. Sample results diagram. CSF, cerebrospinal fluid; EVD, external ventricular drain; LP, lumbar puncture.

- 282 patients en post-op de neurochir, suspects d'infection
- Ponction DVE puis PL (1 h après)
- 77 infections probables (critères cytologiques et biochimiques)
- Résultats souvent discordants entre PL et ponction DVE
- PL plus sensible

# Faible reproductibilité de la cellularité sur DVE



**Fig. 3** Variability of paired samples. Density plots of the pair-wise  $\Delta$  distributions for R-samples (light gray) and C-samples (dark gray) for all CSF parameters, respectively. The x-axis shows the pair-wise differences or  $\Delta$ . The area under each will be sum-able to 1, defining the y-axis values. One R-sample with a  $\Delta$  of  $-3505$  was excluded from the granulocyte plot in order to improve visualization. R-samples: paired samples around a patient repositioning. C-samples: paired non-repositioned samples

- 51 patients
- Prélèvements répétés de LCS par DVE
  - ➔ Contrôle à 10 min sans mobiliser le patient (C-Samples)
  - ➔ Contrôle à 10 min après avoir repositionné le patient (R-Sample)
- 162 prélèvements
- Grande variabilité de la cellularité d'un prélèvement à l'autre

➔ **Savoir répéter les prélèvements sur DVE**  
➔ **Savoir demander une PL**

- 19 Juin 2021 : exérèse de la tumeur
  - Communication large entre les citernes de la base et la sphère ORL
  - Pose d'une DVE
  - Craniopharyngiome = tumeur bénigne embryonnaire développée à partir des restes de la poche de Rathke
  - Suites opératoires immédiates : hyperNa sur diabète insipide, persistance confusion, un épisode fébrile
- 21 juin 2021 : ponction de LCS dans DVE devant syndrome inflammatoire, confusion persistante
  - **7000 éléments, glycorachie basse, lactate non dosé**
  - **Vancomycine + céfotaxime**
  - **Ablation DVE**

- Culture du LCS négative en 48 h... que fait-on ?

→ **Wooclap, code MENNOS**

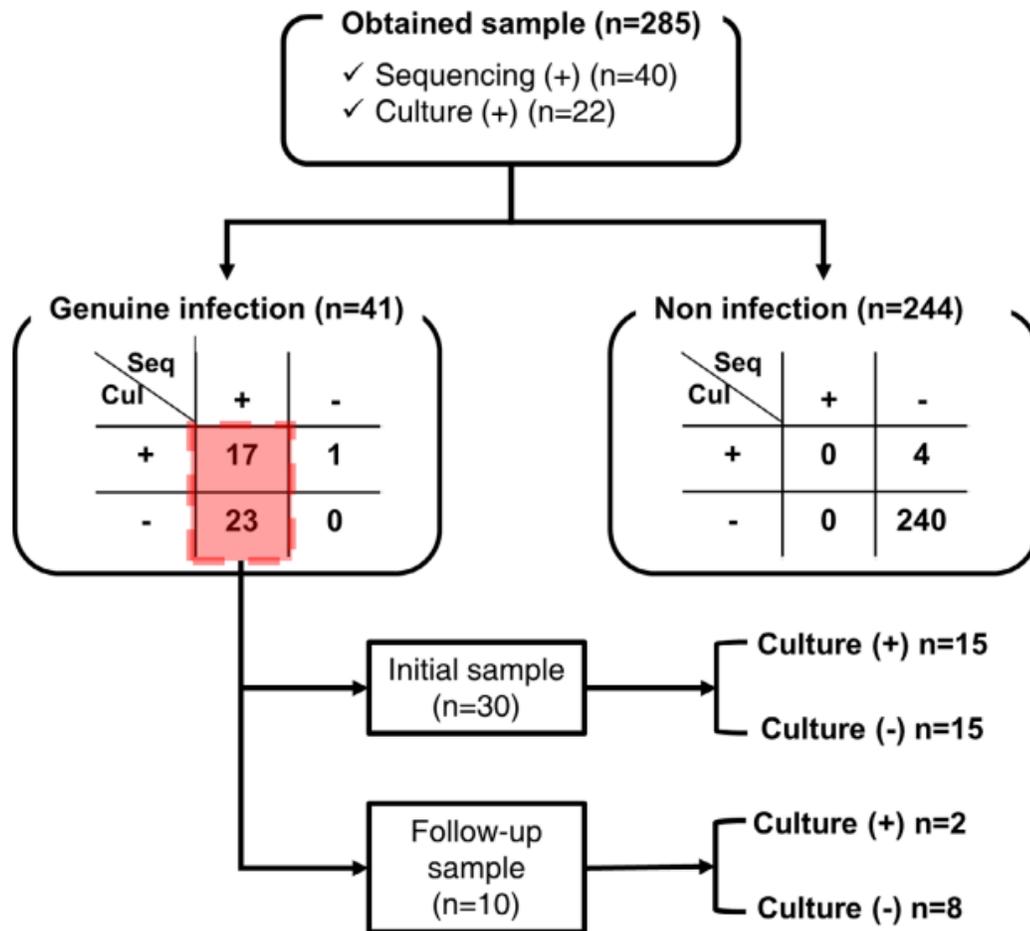
# Méningites/ventriculite post-chirurgie de l'encéphale ou DVE

- Incidence méningite après DVE : 11 cas/1000 jours de cathéterisme
- **Méningites aseptiques** fréquentes après chirurgie encéphalique
  - 60-75% des méningites post-chirurgie encéphalique
    - Proportion déterminée avant PCR ARN 16S
  - Plus fréquent en cas de chirurgie de craniopharyngiome ?
    - Méningites chimiques spontanées fréquentes
  - Éléments associés au caractère infectieux d'une méningite :
    - > 7000 éléments
    - Lactate > 4 mmol/L

# Méningite post-op culture négative : que faire ?

- Zarrouk et al, Clin Infect Dis 2007
  - 54 cas de méningite aseptique
  - Chez 30 patients, poursuite des ATB
  - Chez 24 patients, arrêt des ATB à J3 si culture nég
  - Pas de différence d'évolution
- Recommandations IDSA 2017 « Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis »
  - If initial CSF cultures are negative in patients with CSF shunts or drains with suspected infection, **it is recommended that cultures be held for at least 10 days** in an attempt to identify organisms such as *P. acnes* (strong, high).
  - PCR on CSF may both increase the ability to identify a pathogen and decrease the time to making a specific diagnosis

# Intérêt de la biologie moléculaire



- 285 patients en post-neurochirurgie suspects d'infection
- Recueil de LCS pour culture et amplification - séquençage ARN16s
- Définition infection = avis d'expert
- Culture souvent mise en défaut en post-hémorragie méningée

# Diagnostic des méningites nosocomiales - en résumé

## ■ Ponction de LCS :

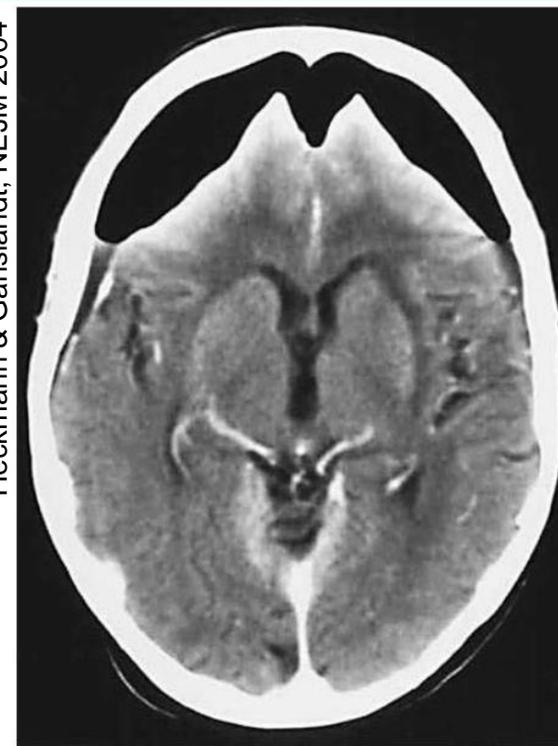
- Dans la dérivation et en lombaire si négatif dans la DVE/DLE
- Savoir répéter l'examen
- Attention à la cellularité - s'appuyer sur biochimie
- Colonisation des KT de DVE possible (pas d'inflammation méningée)

## ■ Imagerie

- Pour rechercher obstruction d'un cathéter
- Pour rechercher complications distales (DVP)
- Scanner (inflammation méningée) ou IRM (inflammation méningée, ventriculite)

- Amélioration clinique sous vanco - Céfotax
  - Culture LCS stérile
  - PCR ARN 16S nég
  - Arrêt des ATB le 02/07/22 (10 j)
- Contrôle LCS 06/07/22 : 8 éléments
- Scanner contrôle : pneumocéphalie +++, projet de comblement avec graisse autologue
- 12/07/22 : reprise par voie endoscopique pour combler fistule + pose DLE

Heckmann & Ganslandt, NEJM 2004



<https://www.japan-guide.com/e/e2172.html>



- 14/07/22 : Fièvre, confusion
  - LCS sur DLE : 17000 éléments, 96% PnN, pas de germe au direct
- Quelle antibiothérapie empirique ?
  - **Wooclap MENNOS**

# Antibiothérapie probabiliste des méningites nosocomiales

- IDSA guidelines : ***Vancomycin plus an anti-pseudomonal beta-lactam*** (such as cefepime, ceftazidime, or meropenem) is recommended as empiric therapy for healthcare-associated ventriculitis and meningitis; the choice of empiric beta-lactam agent should be based on local in vitro susceptibility patterns.
- → Vancomycine (résiduel cible 25-30 mg/L) + Méropénème (2 g x 3/j)

# Microbiologie des méningites nosocomiales

**Table II** Cerebrospinal fluid culture results according to underlying conditions in adults with nosocomial bacterial meningitis

Cerebrospinal fluid culture results	All episodes (N = 50)	History of neurosurgery (N = 32)	Distant focus of infection (N = 9)	Immunocompromised state <sup>a</sup> (N = 14)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (26)	4 (13)	6 (67)	4 (29)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (24)	10 (31)	2 (22)	2 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (8)	3 (9)	1 (11)	1 (7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6)	2 (6)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	3 (6)	2 (6)	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4)	2 (6)	0	1 (7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4)	2 (6)	0	2 (14)
Other bacterial pathogens <sup>b</sup>	11 (22)	7 (22)	0	4 (29)

Data are number (%). Numbers do not add up to total of 50 episodes due to the presence of multiple comorbid conditions in several patients.

<sup>a</sup> Defined as the use of immunosuppressive drugs, a history of splenectomy, the presence of diabetes mellitus, alcoholism or infection with the human immunodeficiency virus.

<sup>b</sup>  $\alpha$ -Haemolytic streptococci in four; group B streptococcus, *Neisseria meningitidis*, 'streptococcus', *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* species, *Enterococcus faecalis* and 'not viable' each in one.

## Aspect prélèvement :

- Macroscopique: légèrement sanglant

## Examen microscopique direct :

- Éléments nucléés par mm<sup>3</sup> : 16920

- Hématies : Nombreuses

- Polynucléaires (en %) : 96 %

- Autres cellules (en %) : 4 %

- GRAM: Absence de germe

## Culture :

- Partielle: il a été isolé

- Définitive: il a été isolé

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DE LCR 1. Pseudomonas aeruginosa

1

TICARCILLINE / A.CLAVULANIQUE R (> 64)

PIPERACILLINE R (> 64)

PIPERACILLINE +TAZOBACTAM R (> 64)

CEFTAZIDIME R (> 32)

CEFEPIME R (> 32)

AZTREONAM R (> 32)

IMIPENEME S (2)

MEROPENEME S (1)

AMIKACINE S (<= 2)

GENTAMICINE S (<= 1)

TOBRAMYCINE S (<= 1)

CIPROFLOXACINE S (<= 0.25)

LEVOFLOXACINE S (0.5)

Sérotype Pseudomonas aeruginosa

# Cas clinique

## Méningite à *P. aeruginosa*

## Aspect prélèvement :

- Macroscopique: légèrement sanglant

## Examen microscopique direct :

- Éléments nucléés par mm<sup>3</sup> : 16920

- Hématies : Nombreuses

- Polynucléaires (en %) : 96 %

- Autres cellules (en %) : 4 %

- GRAM: Absence de germe

## Culture :

- Partielle: il a été isolé

- Définitive: il a été isolé

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DE LCR 1. *Pseudomonas aeruginosa*

1

TICARCILLINE / A.CLAVULANIQUE **R** (> 64)

PIPERACILLINE **R** (> 64)

PIPERACILLINE +TAZOBACTAM **R** (> 64)

CEFTAZIDIME **R** (> 32)

CEFEPIME **R** (> 32)

AZTREONAM **R** (> 32)

IMIPENEME **S** (2)

MEROPENEME **S** (1)

AMIKACINE **S** (<= 2)

GENTAMICINE **S** (<= 1)

TOBRAMYCINE **S** (<= 1)

CIPROFLOXACINE **S** (<= 0.25)

LEVOFLOXACINE **S** (0.5)

Sérotype *Pseudomonas aeruginosa*

# Cas clinique

- Quelle antibiothérapie adaptée ?
- **Wooclap MENNOS**

# Recommandations IDSA 2017

**Table 1. Recommended Antimicrobial Therapy in Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis Based on Isolated Pathogen and In Vitro Susceptibility Testing**

Microorganism	Standard Therapy	Alternative Therapies
Staphylococci <sup>a</sup>		
Methicillin sensitive	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin
Methicillin resistant	Vancomycin	Daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G	Third-generation cephalosporin, <sup>b</sup> vancomycin, daptomycin, or linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC ≤0.06 µg/mL	Penicillin G	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>
Penicillin MIC ≥0.12 µg/mL		
Cefotaxime or ceftriaxone MIC <1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>	Cefepime or meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin <sup>b,c</sup>	Moxifloxacin <sup>d</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidime, or meropenem	Aztreonam or ciprofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, <sup>b</sup> cefepime, or a fluoroquinolone
β-lactamase positive	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>	Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacilli	Meropenem	Cefepime or a fluoroquinolone
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium) <sup>e</sup> or polymyxin B <sup>e</sup>
Other Enterobacteriaceae <sup>f</sup>	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>	Meropenem, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole, or ciprofloxacin
<i>Candida</i> species <sup>g</sup>	Lipid formulation of amphotericin B ± flucytosine	Fluconazole or voriconazole
<i>Aspergillus</i> species	Voriconazole	Lipid formulation of amphotericin B or posaconazole

# Recommandations IDSA 2017

**Table 2. Recommended Dosages of Antimicrobial Agents in Infants and Children and in Adults With Normal Renal and Hepatic Function**

Antimicrobial Agent	Total Daily Dose (Dosing Interval in Hours)	
	Infants and Children	Adults
Amikacin <sup>a</sup>	22.5 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Amphotericin B lipid complex	5 mg/kg (24)	5 mg/kg (24)
Ampicillin	300–400 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam	120 mg/kg (6–8)	6–8 g (6–8)
Cefepime	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxime	300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazidime	200 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxone	100 mg/kg (12–24)	4 g (12)
Ciprofloxacin	30 mg/kg (8–12)	800–1200 mg (8–12)
Daptomycin	Dose not established <sup>b</sup>	6–10 mg/kg (24)
Fluconazole	12 mg/kg (24)	400–800 mg (24)
Gentamicin <sup>a</sup>	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Linezolid	Age <12 years: 30 mg/kg (8) <sup>c</sup> Age ≥12 years: 20 mg/kg (12) <sup>c</sup>	1200 mg (12)
Liposomal amphotericin B	3–5 mg/kg (24)	3–5 mg/kg (24) <sup>d</sup>
Meropenem	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacin <sup>e</sup>	Dose not established	400 mg (24)
Nafcillin	200 mg/kg (6)	12 g (4)
Oxacillin	200 mg/kg (6)	12 g (4)
Penicillin G	300 000 units/kg (4–6)	24 million units (4)
Posaconazole	—	800 mg (6–12) <sup>f</sup>
Rifampin	20 mg/kg (24) <sup>g</sup>	600 mg (24)
Tobramycin <sup>a</sup>	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Trimethoprim-sulfamethoxazole <sup>h</sup>	10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomycin <sup>i</sup>	60 mg/kg (6)	30–60 mg/kg (8–12)
Voriconazole	16 mg/kg (12) <sup>j,k,l</sup>	8 mg/kg (12) <sup>k</sup>

# Diffusion du méropénème dans le SNC

## ■ Hors méningite (Hosmann A *et al*, J Antimicrob Chemother 2021)

→ Diffusion dans le tissu cérébral :

- $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}} = 0,11$

→ Diffusion dans le LCS :

- $AUC_{\text{LCS}}/AUC_{\text{plasma}} = 0,03$

→ Cible PK/PD obtenue dans le tissu cérébral pour des CMI  $\leq 16$  mg/L

→ Cible PK/PD obtenue dans le LCS pour des CMI  $\leq 1$  mg/L

## ■ Contexte de méningite (Lu C *et al*, AAC 2016 ; Ohata Y *et al*, IJAA 2019)

→ Diffusion dans le LCS : 0,05 à 0,15

→ Cible PK/PD obtenue dans le LCS pour des CMI  $\leq 1$  mg/L

**→ Patiente initialement traitée par Méropénème 2 g x 3/ j**

**+ ablation DLE**

**→ Incertitude sur l'efficacité : surveillance clinique + PL contrôle**

# Cas clinique

- PL de contrôle à J3 de méropénème : 8000 éléments, culture tjrs +
- Comment optimiser le traitement ?

- PL de contrôle à J3 de méropénème - vanco : 8000 éléments, culture tjrs +
- Avis infectieux :
  - **Méropénème 2 g x 3/j + Ciprofloxacine 750 mg x 2/j**
- Fluctuante sur le plan neuro mais plutôt amélioration
- PL à J15 de traitement : 8 éléments, prot 1,1 g/L, glycorachie abaissée, culture négative
- ATB arrêtés après 15 j de traitement (29/07/2022)

- 14/08/22 : coma multifactoriel :
  - Hydrocéphalie nécessitant DVE
  - Persistance méningite ?
  - LCS positif en culture au même pyocyanique mais pas d'éléments
  - Méropénème + ciprofloxacine 3 semaines
- Amélioration progressive, sortie de réanimation 25/08/22
- Pose nouvelle DVE devant hydrocéphalie
- 05/09/22 : fièvre, coma
  - Nouvelle PL

## Examen microscopique direct :

- Eléments nucléés par mm <sup>3</sup> :	104
- Hématies :	Nombreuses
- Polynucléaires (en %) :	85 %
- Autres cellules (en %) :	15 %
- GRAM:	Nombreux (ses) Bacilles à Gram négatif

## Culture :

- Définitive:	il a été isolé
---------------	----------------

## EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DE LCR 1. Pseudomonas aeruginosa

	1
TICARCILLINE / A.CLAVULANIQUE	R (> 64)
PIPERACILLINE	R (> 64)
PIPERACILLINE +TAZOBACTAM	R (> 64)
CEFTAZIDIME	R (> 32)
CEFEPIME	R (> 32)
AZTREONAM	R (> 32)
IMIPENEME	R (> 8)
MEROPENEME	R (> 8)
AMIKACINE	S (4)
GENTAMICINE	S (<= 1)
TOBRAMYCINE	S (2)
CIPROFLOXACINE	R (1)
LEVOFLOXACINE	R (> 4)

## Méningite à *P. aeruginosa* MR

# Cas clinique

## Examen microscopique direct :

- Eléments nucléés par mm <sup>3</sup> :	104
- Hématies :	Nombreuses
- Polynucléaires (en %) :	85 %
- Autres cellules (en %) :	15 %
- GRAM:	Nombreux (ses) Bacilles à Gram négatif

## Culture :

- Définitive: il a été isolé

## EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DE LCR 1. Pseudomonas aeruginosa

	1
TICARCILLINE / A.CLAVULANIQUE	R (> 64)
PIPERACILLINE	R (> 64)
PIPERACILLINE +TAZOBACTAM	R (> 64)
CEFTAZIDIME	R (> 32)
CEFEPIME	R (> 32)
AZTREONAM	R (> 32)
IMIPENEME	R (> 8)
MEROPENEME	R (> 8)
AMIKACINE	S (4)
GENTAMICINE	S (<= 1)
TOBRAMYCINE	S (2)
CIPROFLOXACINE	R (1)
LEVOFLOXACINE	R (> 4)
CEFTOLOZANE / TAZOBACTAM (Sensititre)	R (8)
COLISTINE (Sensititre)	S (2)
CEFTAZIDIME / AVIBACTAM (Sensititre)	R (> 32)
CEFIDEROCOL (E-test)	S (0.19)

Sérotype Pseudomonas aeruginosa

Sensible seulement à  
Aminosides, Colistine,  
Céfidérocol

# Diffusion des anti-BGN XDR dans le LCS en contexte de méningite

	Diffusion dans le LCS (% plasma)	Référence
Ceftolozane	7 - 9 8	McCreary EK et al, Open Forum Infect Dis 2020 Winans SA et al, Infection 2021
Tazobactam	0 - 3	McCreary EK et al, Open Forum Infect Dis 2020
Ceftazidime	14 - 29 6	Gatti M et al, Microorganisms 2022 Lutsar I & Friedland R, Clinical Pharmacokinetics 2000
Avibactam	10 - 22	Gatti M et al, Microorganisms 2022
<b>Céfidérol</b>	<b>?</b>	
Colistine	5	Markantonis et al, AAC 2009
Aminosides	Faible	Gaillard JL et al, AAC 1995

Grande variabilité interindividuelle, fonction de l'inflammation méningée ++

# Intérêt d'une antibiothérapie intrathécale ?

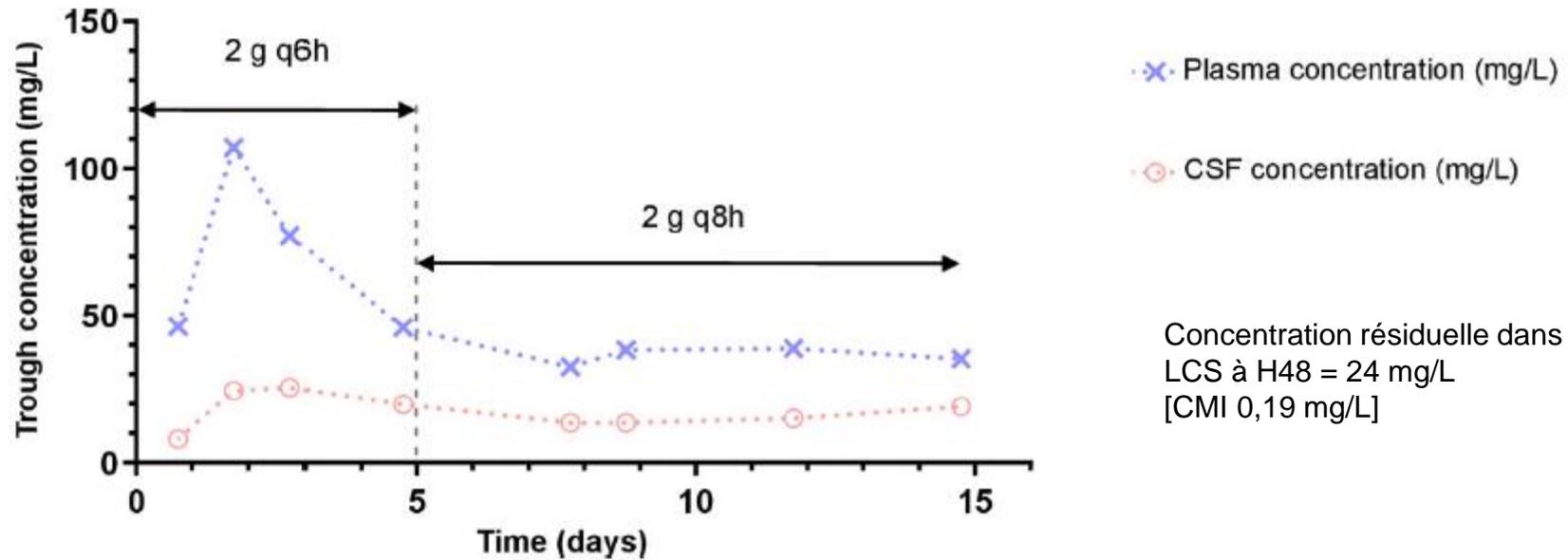
- Concept séduisant mais données limitées
  - Séries de cas suggérant une efficacité avec peu de toxicité
- Recommandations IDSA 2017 :
  - À proposer en cas de mauvaise évolution sous traitement IV
  - Modalités d'administration (dose, fréquence) à adapter à la CMI du germe considéré, à la production de LCS et à la taille des ventricules
  - Possibilité d'utiliser colistine, gentamicine, vancomycine...
  - Pas de  $\beta$ -lactamines car neurotoxicité

**Table 3. Recommended Dosages of Antimicrobial Agents Administered by the Intraventricular Route**

Antimicrobial Agent	Daily Intraventricular Dose
Amikacin	5–50 mg <sup>a</sup>
Amphotericin B deoxycholate <sup>b</sup>	0.01–0.5 mg in 2 mL of 5% dextrose in water
Colistin (formulated as colistimethate sodium)	10 mg
Daptomycin	2–5 mg <sup>c</sup>
Gentamicin	1–8 mg <sup>d,e,f</sup>
Polymyxin B	5 mg <sup>g</sup>
Quinupristin/dalfopristin	2–5 mg
Tobramycin	5–20 mg
Vancomycin	5–20 mg <sup>e,f,h</sup>

- Céfiderocol 2 g en 1 h puis 2 g en 3 h x 4/j
- Colistine 30000 UI /48h intrathécal
- Amikacine 30 mg/48h intrathécal
- Changement de DVE
  
- Le céfiderocol diffuse-t-il correctement dans le LCS ?

# Diffusion dans le LCS du céfidérocol



$$AUC_{LCS}/AUC_{plasma} = 0,44$$

Luque Paz D *et al*, J Antimicrob Chemother 2022

- Evolution favorable sur le plan microbiologique
  - LCS stérile à J6 et J9
- Méningite à *Candida tropicalis*
  - Amphotéricine B puis posaconazole
- Absence de réveil malgré toutes les interventions
  - Diminution posologie du céfidéocol
  - Arrêt des antibiotiques
  - Anti-épileptiques
  - Modification de pression de DVE
- Extubation terminale, décès

- Diagnostic des méningites nosocomiales :
  - Si doute diagnostic : répéter les ponctions, prélever en lombaire
  - Souvent aseptique ; PCR, prolonger les cultures ; arrêt des antibiotiques à 72h à discuter si clinique satisfaisante et culture nég
  - Microbiologie variée
- Traitement :
  - Antibiothérapie empirique large, molécules à bonne diffusion dans le SNC
  - Ablation de tout le matériel si possible, repose ailleurs si nécessaire
  - PL de contrôle si dérivation en place, doute sur efficacité du traitement
  - Durée pas bien définie ; 10-14 j de traitement
- Méningite à germes multirésistants :
  - Optimisation PK/PD des  $\beta$ -lactamines, dosages sang et LCS
  - Grande variabilité interindividuelle de la diffusion dans le LCS
  - Intérêt de l'injection intrathécale d'aminosides, colistine