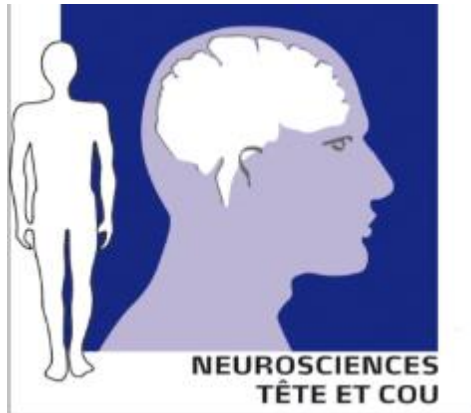


# Infections méningées post opératoires



PF Perrigault CHU Montpellier



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **MSD**
- **Pfizer**
- **Astellas**

# Introduction

*Clinical Infectious Diseases*

IDSA GUIDELINE

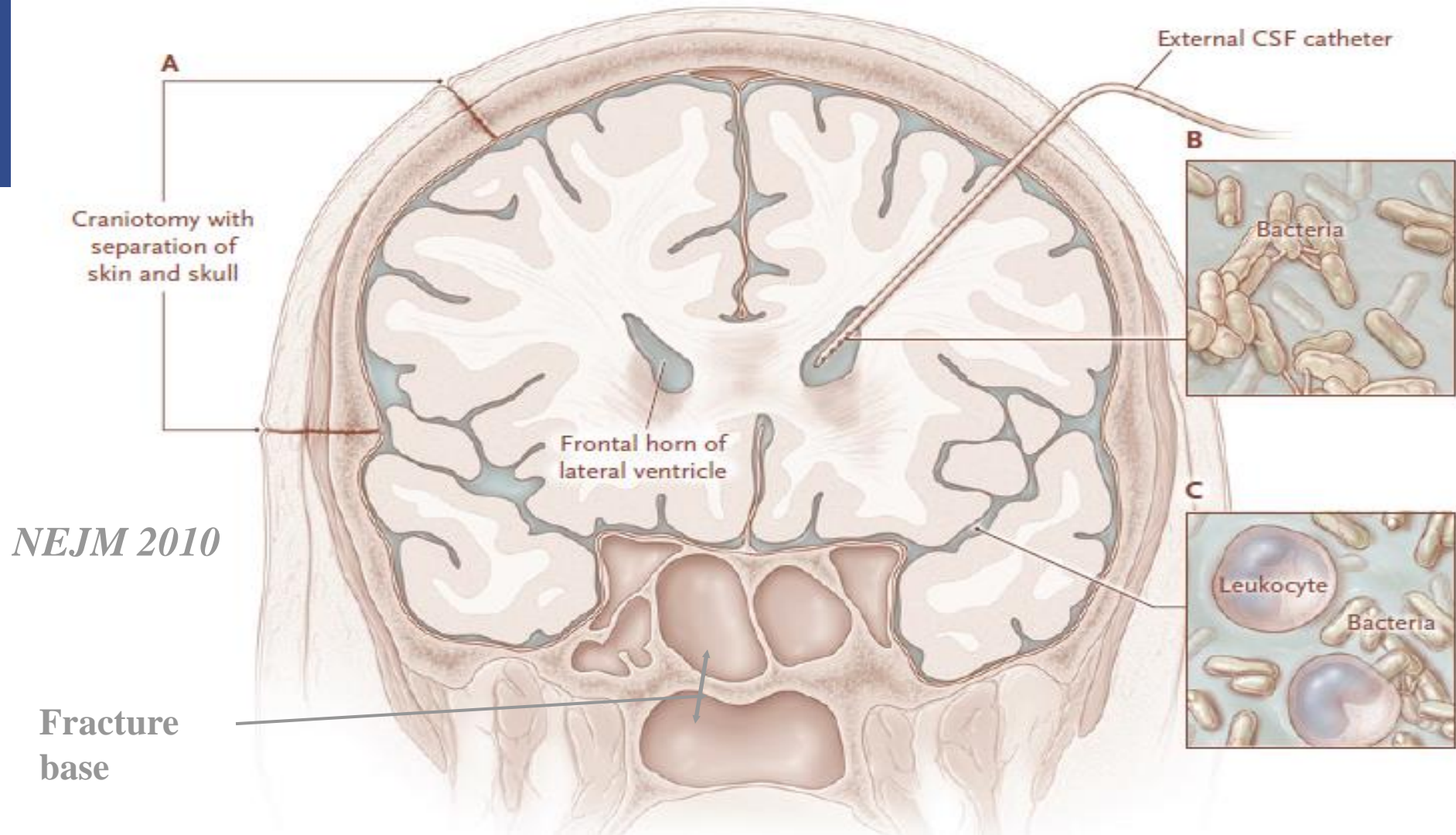


2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis\*

**Très peu d'études de bonne qualité et randomisées sur le sujet**

**Les approches diagnostiques et thérapeutiques sont basées sur un bas niveau de preuve et reposent souvent sur des avis d'experts**

**Problème de la définition des infections méningées post opératoires et donc de leurs diagnostics**



**La dure mère et la barrière hémato-méningée sont d'extraordinaire moyens de défense contre l'infection**  
**Leur rupture (chirurgie, traumatisme, valve) permet la colonisation bactérienne du LCS**  
**Le risque est proportionnel à la durée de cette rupture**





# Microbiologie des méningites PO

## Hors dérivation du LCR

117 infections / 2944 patients

	Scalp Infections	Bone Flap Osteitis	Meningitis/Abscess	Total (%)
Meti-S <i>S. aureus</i>	7	8	17	32 (33)
Meti-R <i>S. aureus</i>	5	0	12	17 (18)
<i>S. epidermidis</i>	1	0	3	4 (4.2)
Streptococci	2	0	4	6 (6.3)
Other GPC	1	0	4	5 (5.2)
Enterobacteriaceae S <sup>b</sup>	0	0	4	4 (4.2)
Enterobacteriaceae R <sup>b</sup>	2	0	11	13 (13.5)
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	1	2	8 (8.3)
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	2	3 (3.1)
Others	1	0	3	4 (4.2)
Total	25	9	62	96
GPC/AGNB	16/9	8/1	40/22	64/32

<sup>a</sup> *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*. GPC, gram-positive cocci; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; AGNB, aerobic gram-negative bacilli.

<sup>b</sup> Enterobacteriaceae S, wild enterobacteriaceae sensitive to usual antibiotics; R, hospital-acquired enterobacteriaceae resistant to antibiotics.

# Microbiologie des méningites PO

## Avec dérivation ventriculaire externe

Staphylococcus epidermidis	70%
Staphylococcus aureus	10%
Others (including gram negative bacteria and fungi)	<20%
– Gram negative rods (Klebsiella spp., E. coli, Pseudomonas spp.)	15%
– Anaerobes	rare
– Candida spp.	very rare

*Beer J Neurol 2008*

**Mais grande variabilité en fonction des unités et des pays +++  
Bien connaître son écologie +++**

**France : *Champey, J Neurosurg 2018***

Variable	Grenoble (n = 221)	Saint-Etienne (n = 130)	Marseille (n = 111)
No. of patients w/ positive CSF cultures (%)	21 (9.5)	12 (9.2)	10 (9.0)
No. of patients w/ EVD-related infection (% [95% CI])	3 (1.4 [0–2.9])	12 (9.2 [4.2–14.2])*	8 (7.2 [2.4–12.0])*
Median EVD-related infection rate per 1000 derivation days (95% CI)	0.8 (0.2–1.4)	7.0 (5.4–8.6)*	5.4 (4.3–6.6)*
Causative organism			
Gram-positive cocci			
Coagulase-negative staphylococci	15	5	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3	0
Nongroupable <i>Streptococcus mitis</i>	1	0	0
Group A or B $\beta$ -hemolytic streptococcus	1	0	1
MSSA	1	1	2
Gram-negative bacteria			
Enterobacteriaceae	0	4	1
<i>Pseudomonas</i>	0	1	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1	1
Undefined	1	0	1

# Diagnostic

- Méningite communautaire  $\neq$  Méningite post op (clinique, biologie,...)
- Problème dans les études de la définition de l'infection: Concept de méningite aseptique +++
- 3 définitions *Lozier Neurosurgery 2002*
- Infection formelle
  - Une ou plusieurs cultures positives du LCS,
  - anomalies cellularité et biochimie
  - signes cliniques
- Infection suspectée
  - Idem infection formelle mais les cultures sont négatives
- Colonisation
  - Une culture positive
  - Absence d'anomalie biochimique et cellulaire
  - Pas de signe clinique évolutif



# Diagnostic clinique des méningites

Neurosurgery or Head Trauma  
Recommendations

10. New headache, fever, evidence of meningeal irritation, seizures, and/or worsening mental status are suggestive of ventriculitis or meningitis in the setting of recent trauma or neurosurgery (strong, moderate).

IDSA GUIDELINE

2017

*J Clin Neurosc 2008*

Habituellement précoce 8 à 15 post op

Tableau clinique idéal n'existe pas (vs méningite communautaire)

- Céphalées fréquentes > 80 %
- Vomissements
- Raideur de nuque
- Fièvre fréquente mais peu spécifique en post op
- Dégradation neurologique
- Tous ces signes sont inconstants et souvent pas évaluable chez patient sédaté en réanimation

Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis

Sharmini Muttaiyah,<sup>1</sup> Stephen Ritchie,<sup>2</sup> Arlo Upton<sup>1</sup> and Sally Roberts<sup>1</sup>

# Diagnostic clinique

**Table 1. Initial presentation of patients with postoperative meningitis.**

Clinical feature	All patients (n = 75)	Patients with bacterial meningitis (n = 21)	Patients with aseptic meningitis (n = 54)	<i>P</i> <sup>a</sup>
Age, mean years ± SD	48 ± 16	47 ± 17	49 ± 15	.7
Sex				.4
Male	45	11	34	
Female	30	10	20	
Type of disease				.08
Vestibular schwannoma	55 (73)	12 (57)	43 (80)	
Supratentorial tumor	9	4	5	
Spine disease	5	3	2	
Arnold-Chiari	3	1	2	
Other	3	1	2	
Surgical approach				.81
Transpetrosal	52 (69)	12 (57)	40 (80)	
Craniotomy	15	5	10	
Other	5	1	4	
Previous neurosurgical procedure	13 (17)	7 (33)	6 (11)	.024
Duration of surgery, mean h (range)	4.1 (1–11)	3.3 (1–6)	4.2 (1–11)	.015
CSF leakage	41 (55)	13 (62)	28 (52)	.68
Time between surgery and meningitis, mean days (range)	10 (1–120)	12 (2–120)	9 (1–25)	.53
Symptom				
Headache	64 (85)	19 (90)	45 (83)	.12
Vomiting	33 (44)	8 (38)	25 (46)	.73
Meningeal stiffness	23 (31)	5 (24)	18 (33)	.26
Fever				
Temperature, >38°C	50 (67)	16 (76)	34 (63)	.28
Temperature, >39°C	21 (28)	6 (29)	15 (28)	.59
Focal neurologic defect	2	2	0	.15

Zarrouk CID 2007

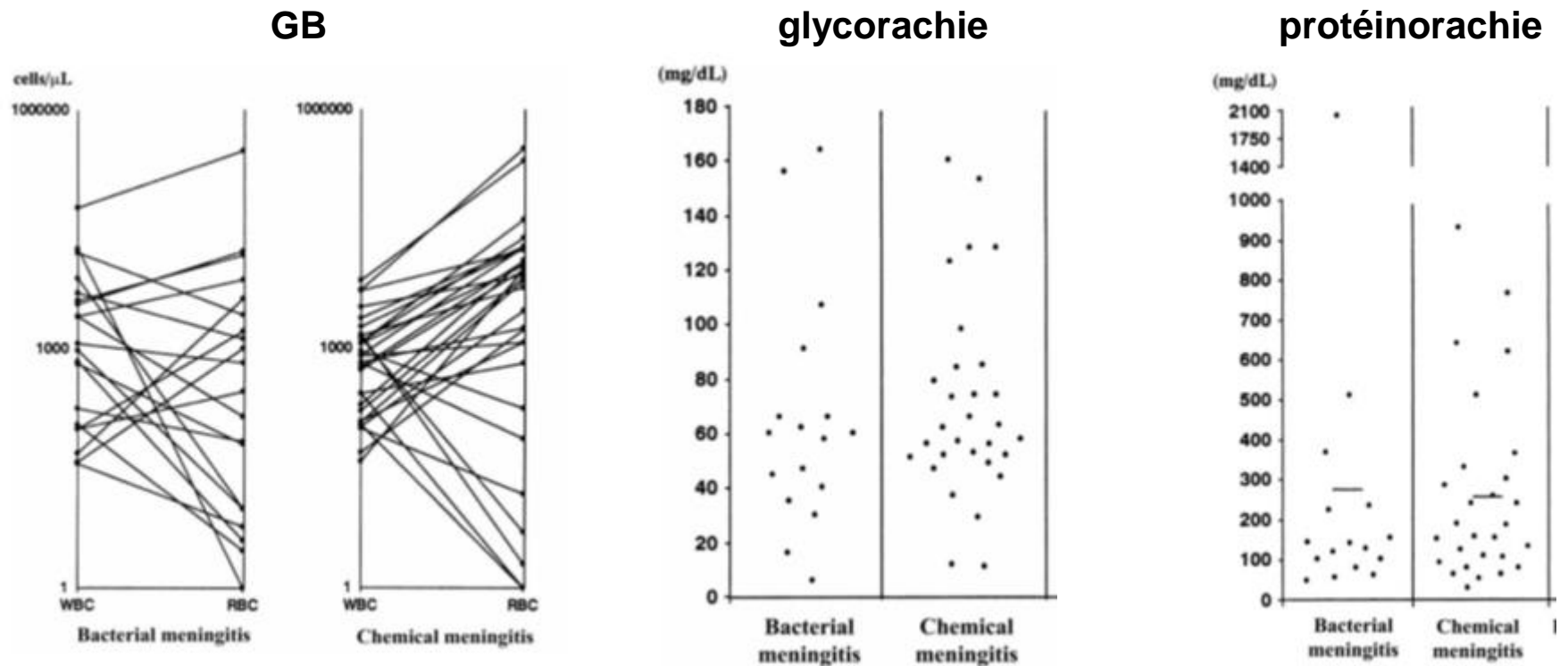
# Diagnostic biologique

- Compte cellulaire biaisé par contamination lors chirurgie ou par méningite aseptique (hémorragie méningée ++)
- Méningite aseptique mime les résultats des méningites bactériennes (compte C / glucose / prot dans LCS) +++

## Characterization of Chemical Meningitis after Neurological Surgery

Pierre Forgacs,<sup>1</sup> Carl A. Geyer,<sup>2</sup> and Stephen R. Freidberg<sup>3</sup>

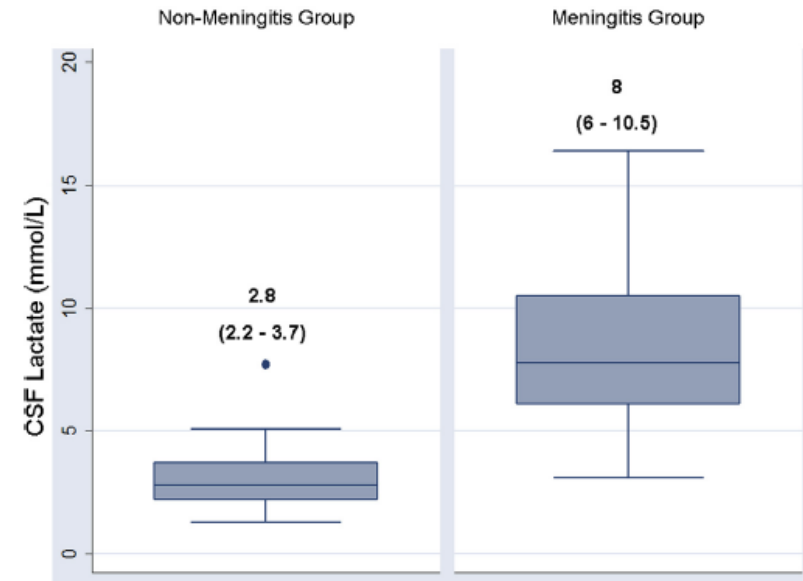
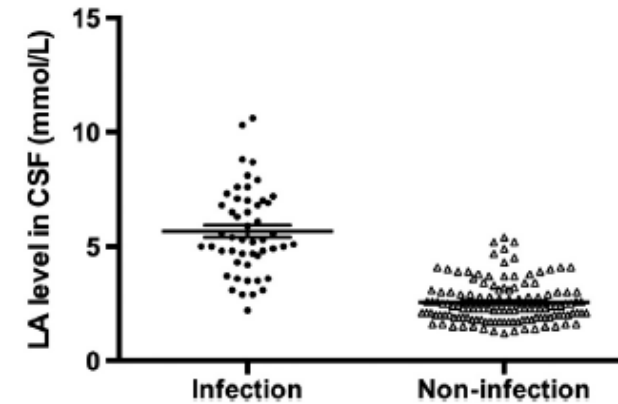
**CID 2001**



# Lactate LCS

- Études discordantes
- *Li, Clinical biochemistry 2015*
- Seuil 3, 5 mmol/l (Se 90 %, Sp 85%, VPN 96%)
  
- *Maskin Clin Neurol Neurosurg 2013*
- Seuil 4 mmol/l VPN 97 %, VPP 76 %

Valable pour post op neurochirurgie: pas DVE ni HSA +++



# Lactate LCS

CSF lactate alone is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies<sup>☆</sup>

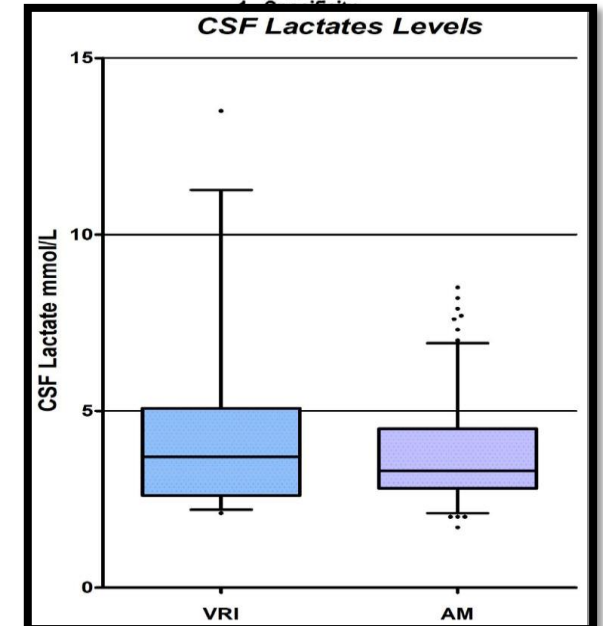
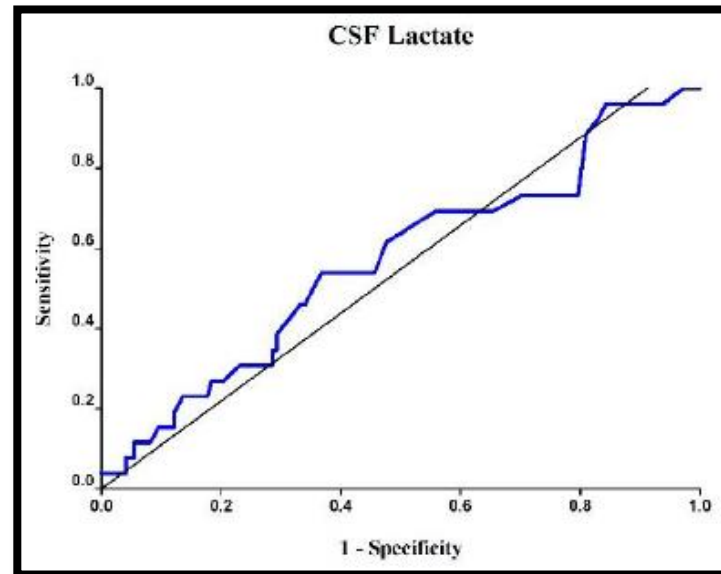
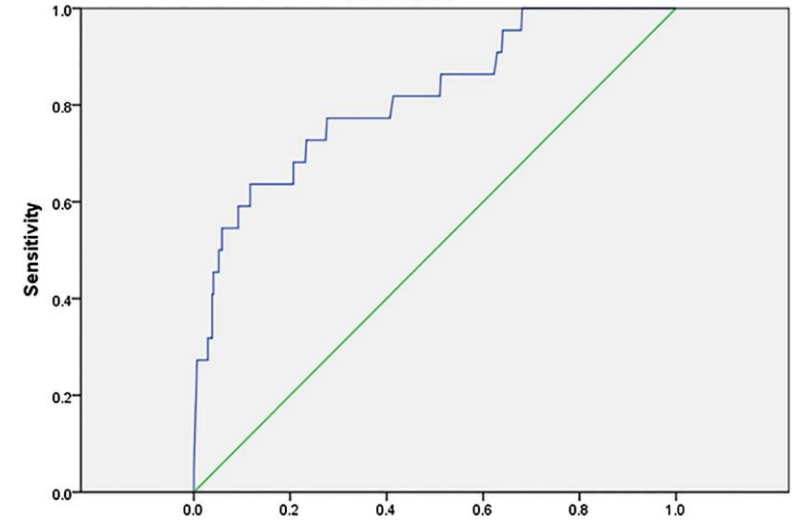
Emily Hill<sup>a</sup>, Thomas P. Bleck<sup>b</sup>, Kamaljit Singh<sup>c</sup>, Bichun Ouyang<sup>d</sup>, Katharina M. Busl<sup>e,\*</sup>

*Hill, Clinical Neurology Neurosurgery 2017*

Seuil à 4 mmol/l: Sp 84%, Se 82%, VPN 98%

*Mas, SFAR 2018*

207 patients HSA et DVE  
26 infections, 147 AM  
Pas de seuil

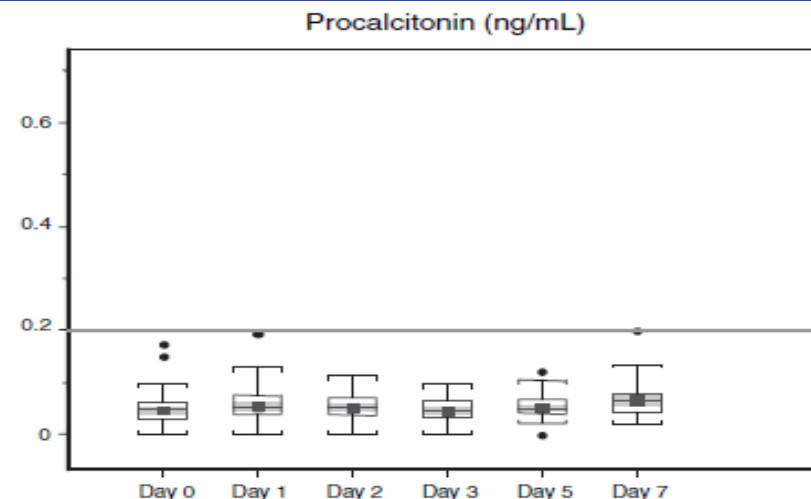


# Procalcitonine

50 patients post opératoire de neurochirurgie sans complication

- À J 3
- 25 % augmentation CRP
  - 56 % augmentation GB
  - fièvre à J1
  - pas d'augmentation PCT

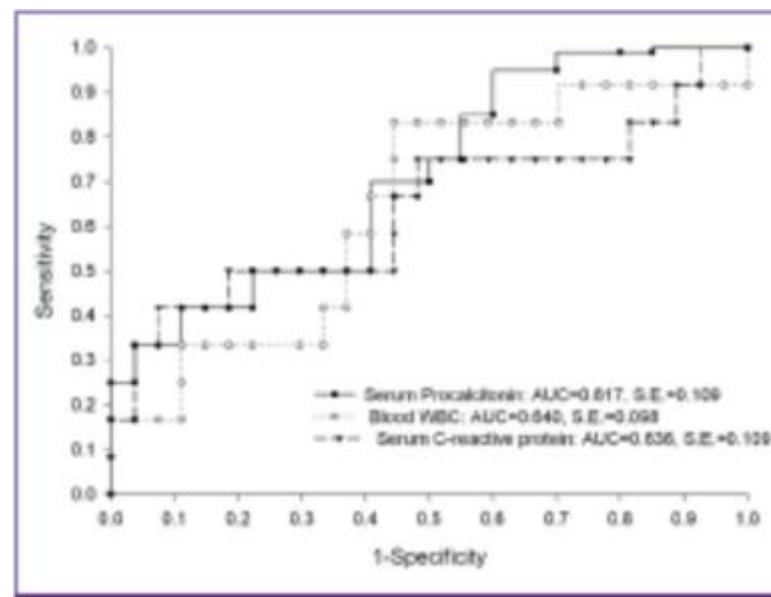
*Laifer Clin Microbiol Infect 2005*



Predictive Performance of Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Bacterial Meningitis after Neurosurgery

*Choi, Infect Chemoter 2013*

31. An elevated serum procalcitonin may be useful in differentiating between CSF abnormalities due to surgery or intracranial hemorrhage from those due to bacterial infection (weak, low).





# PCR 16 S

- Détection ADN bactérien dans le LCS, intérêt petit inoculum ou ATB ?
- Résultats très discordants ++
- **Banks Neurosurgery 2005**
- **Deutch Neurosurgery 2007**
- **Zarrouk J Clin Microbiol 2010**
- **Rath, Infection 2014**
- **Données du service SFAR 2013**

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis\*

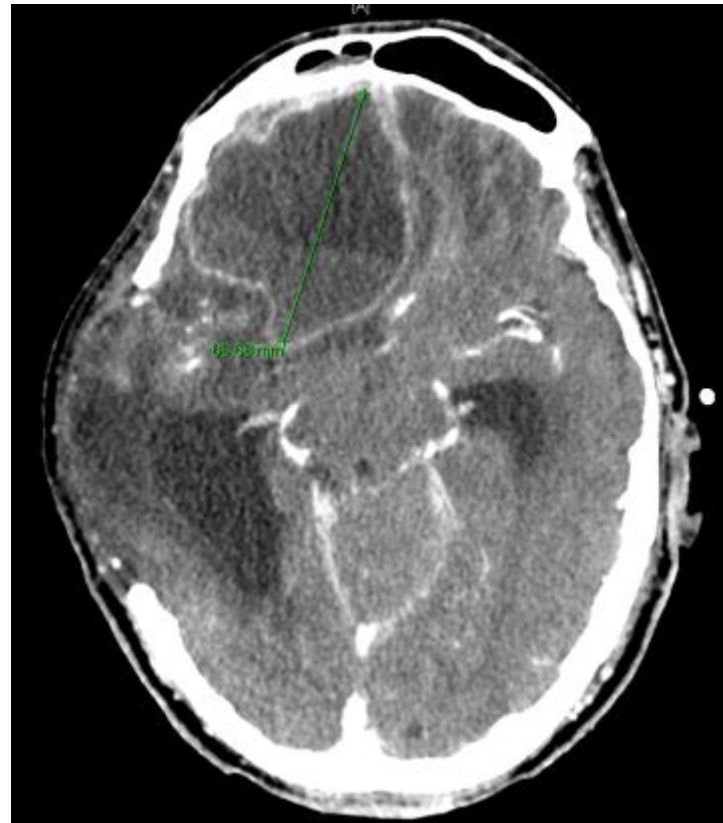
32. Nucleic acid amplification tests, such as polymerase chain reaction, on CSF may both increase the ability to identify a pathogen and decrease the time to making a specific diagnosis (weak, low).

# Imagerie

Peu utile au diagnostic: TDM injectée ou IRM (T2, ADC) +++

Diagnostic des complications surtout:

- Ventriculite
- Abscès, empyème
- hydrocéphalie



# Principes du traitement

- En cas de méningite

- Ouverture des « tight junctions »
- Diminution production-élimination LCS
- diminution élimination active ATB (efflux)

- Diffusion de l'ATB

- ✓ Taille de la molécule ↓
- ✓ Liposolubilité ↑
- ✓ Liaison protéine ↓

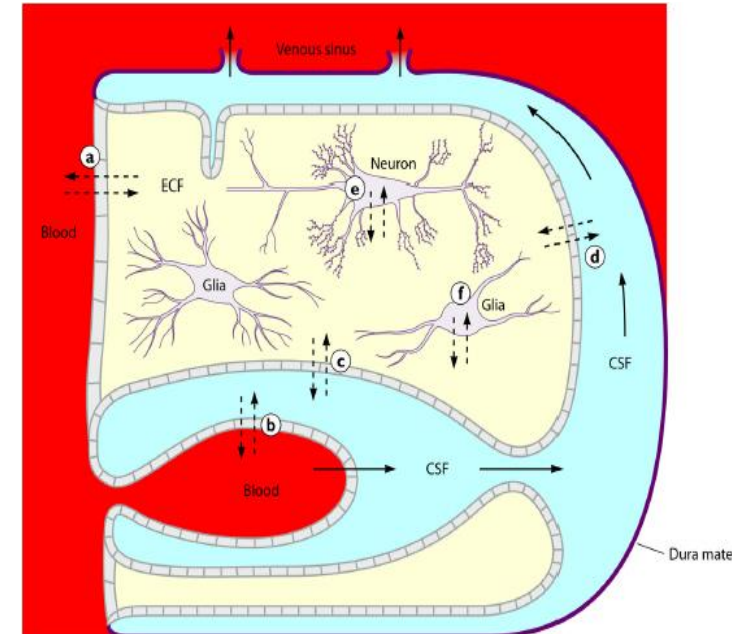
- IV fortes posologies ++

- 1/3 positivité à l'ex direct, 2/3 cultures *Zarouk CID 2007*

- Si culture négative à 72 h: arrêt des ATB++

- Si pas ATB préalable !
- Sinon à discuter en fonction de la clinique et de la biologie
- Attention pousse lente *Propionibacterium acnes*

*Nau Cin Microbiol Rev 2010*



**Bonne (≈ 50%)**

Phénicolés  
Quinolones  
Rifampicine  
Fosfomycine  
Imidazolés  
Sulfamides  
Linézolide

**Moyenne\* (≈ 30%)**

Péni G et A  
Céphalo 3  
Carboxy Péni  
Uréido Péni  
Carbapénem  
Vancomycine

\* Améliorée en cas d'inflammation des méninges

**Mauvaise (< 10%)**

Péni M  
Céphalo 1 et 2  
Aminosides  
Teicoplanine  
Fucidine  
Cyclines  
Macrolides  
Lincosamides  
Polymyxines

# Traitement empirique

## Recommandations françaises:

Association de céfotaxime – fosfomycine *Portier.presse Méd. 1987 !!!*

## Recommandation IDSA 2017: (idem 2004)

IDSA GUIDELINE

Vancomycine 30 à 60 mg/kg +  $\beta$  lactamine anti Pseudomonas: céfépime 6g/j, ceftazidime 6g/j, méropénème 6 g/j (pas d'imipénème ++)

### Mais influence de:

l'épidémiologie du pays et de l'unité +++  
prévalence de BMR ++,  
ATB préalable ?

Choix du service: Claforan-zyvoxid si pas FDR de BMR

# Traitement antibiotique

De Bels Acta neurochirg 2002

Table 2. Bacterial Epidemiology and Micro-organism Susceptibility to Different Antibiotic Regimen in 41 Patients<sup>a</sup> Without CSF Shunting Material

Bacteria	Total	CTX	VAN	CTX-FOS	CTX-VAN
<i>MSSA</i>	11	11	11	11	11
<i>MRSA</i>	0	0	0	0	0
<i>MSCNS</i>	5	5	5	5	5
<i>MRCNS</i>	1	0	1	0	1
<i>Other cocci</i>	5	3	5	3	5
<i>Enterobacteriaceae</i>	13	13	0	13	13
<i>Pseudomonas spp</i>	2	0	0	0	0
<i>Acinetobacter spp</i>	0	0	0	0	0
<i>Corynebacteria spp</i>	3	3	3	3	3
<i>Anaerobes spp</i>	1	1	1	1	1
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>36 (87.8%)</b>	<b>26 (63.4%)<sup>b</sup></b>	<b>36 (87.8%)</b>	<b>39 (95.1%)</b>

Table 3. Bacterial Epidemiology and Micro-organism Susceptibility to Different Antibiotic Regimen in 65 Patients<sup>a</sup> with CSF Shunting Material

Bacteria	Total	CTX	VAN	CTX-FOS	CTX-VAN
<i>MSSA</i>	9	9	9	9	9
<i>MRSA</i>	5	0	5	3	5
<i>MSCNS</i>	18	18	18	18	18
<i>MRCNS</i>	10	0	10	5	10
<i>Other cocci</i>	7	2	7	2	7
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	9	0	9	9
<i>Pseudomonas spp</i>	5	0	0	0	0
<i>Acinetobacter spp</i>	2	0	0	0	0
<i>Corynebacteria spp</i>	0	0	0	0	0
<i>Anaerobes spp</i>	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>38 (58.5%)</b>	<b>49 (75.4%)<sup>b-c-d</sup></b>	<b>46 (70.8%)<sup>e</sup></b>	<b>58 (89.2%)<sup>f-g</sup></b>

# Traitement documenté

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 $\leq 0.06$ $\mu\text{g/mL}$	Penicillin G	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>
Penicillin MIC $\geq 0.12$ $\mu\text{g/mL}$		
Cefotaxime or ceftriaxone MIC $< 1.0$ $\mu\text{g/mL}$	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>	Cefepime or meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone MIC $\geq 1.0$ $\mu\text{g/mL}$	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>		
$\beta$ -lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, <sup>b</sup> cefepime, or a fluoroquinolone
$\beta$ -lactamase positive	Third-generation cephalosporin <sup>b</sup>	Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum $\beta$ -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 $\pm$ flucytosine	Fluconazole or voriconazole
<i>Aspergillus</i> species	Voriconazole	Lipid formulation of amphotericin B or posaconazole

**Staph résistant ou blanc: possible association avec rifampicine (matériel +++) ou zyvoxid**

**Un certain nombre d'équipes françaises si staph meti S: Quinolone-rifampicine ou Cotrimoxazole-rifampicine**



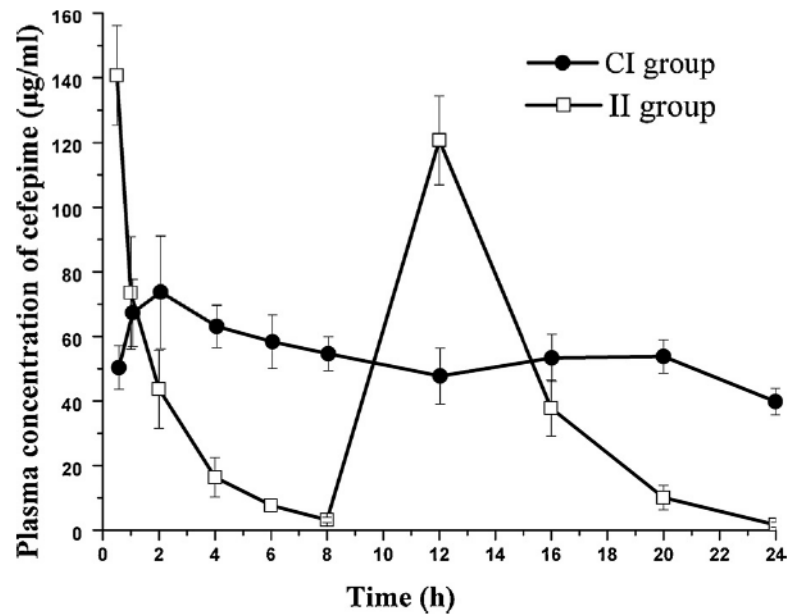
# Mode d'administration

Peu de données: pour les  $\beta$  Lactamines « probablement » préférer l'administration continue

Dosages possibles si DVE

73 % des traumatisés crâniens: clairance rénale  $> 130$  ml/min/m<sup>2</sup> ++

*Carrie Anaesth Crit Care Med 2018*

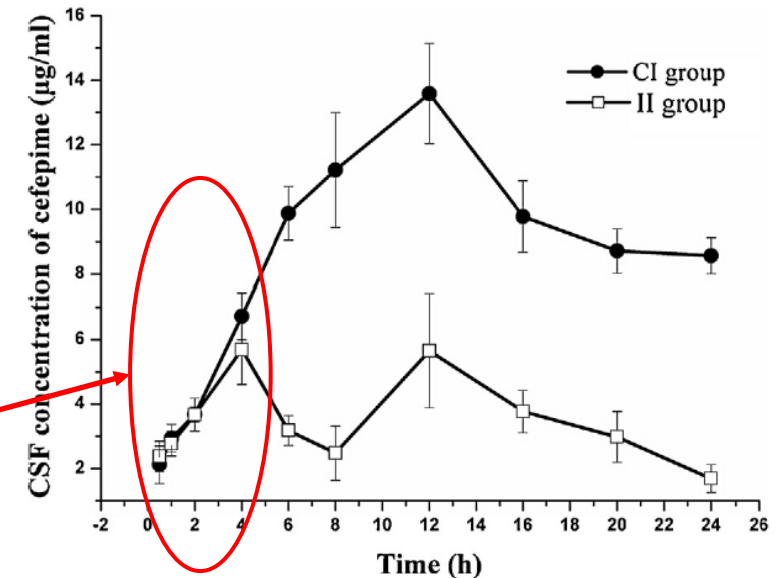


68 patients méningite post op

Céfépime 2 g/12 h vs 4g IVSE

après 0,5 g bolus...

Dose de charge +++



# Durée

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis\*

**10-14 jours...**

58. Infections caused by a coagulase-negative staphylococcus or *P. acnes* with no or minimal CSF pleocytosis, normal CSF glucose, and few clinical symptoms or systemic features should be treated for 10 days (strong, low).
59. Infections caused by a coagulase-negative staphylococcus or *P. acnes* with significant CSF pleocytosis, CSF hypoglycorrhachia, or clinical symptoms or systemic features should be treated for 10–14 days (strong, low).
60. Infections caused by *S. aureus* or gram-negative bacilli with or without significant CSF pleocytosis, CSF hypoglycorrhachia, or clinical symptoms or systemic features should be treated for 10–14 days (strong, low); some experts suggest treatment of infection caused by gram-negative bacilli for 21 days (weak, low).
61. In patients with repeatedly positive CSF cultures on appropriate antimicrobial therapy, treatment should be continued for 10–14 after the last positive culture (strong, low).

# Administration intra ventriculaire

Si échec TTT IV

Clamper la sonde pendant 1 h

Dosages si possible de la résiduelle. Tant que  $C > 10$  à 20 fois CMI, pas de réinjection

Dose à moduler en fonction taille des ventricules et débit de LCS par DVE **IDSA CID 2017**



Antimicrobial agent	Daily intraventricular dose
Amikacin	30 mg
Amphotericin B deoxycholate	0.01–0.5 mg in 2 mL of 5% dextrose
Colistin (colistimethate sodium, CMS)	10 mg
Daptomycin	2-5 mg
Gentamicin	1-8 mg <sup>1</sup>
Tobramycin	5-20 mg
Vancomycin	10-20 mg <sup>1</sup>

**Tattevin et coll, Intensive Care Med 2019**

# Conclusion

- Infections pas très fréquentes
- Méningites post op # méningites communautaires
- Staphylocoque ++/ BG –
- Diagnostic difficile
- Problème des méningites aseptiques
- Traitement moins consensuel
- Problème des BMR