



Méningite à BGN Carba-R : prise de tête en perspective



Centre Hospitalier Intercommunal
Robert Ballanger

Dr Benjamin Rossi
Aulnay sous bois

Mes conflits d'intérêt

Invitations congrès/groupe d'expert:

ViiV, MSD, Overcome, Novartis

Orateur:

Shionogi

Prise de tête...

- **Méningite à BGN :**
 - Rare
 - Patients et bactéries hétérogènes

- **Résistance aux carbapénèmes apporte une complexité supplémentaire:**
 - Données PK/PD diffusion dans le LCR
 - Peu de cas publiés



Généralités

- Le cadre :
 - Méningite à BGN excluant *Haemophilus influenza*
 - **Cause rare : 13 % des méningites à BGN** entre 1997-2010 (sur 50822 patients).
- La tendance :
 - **Ratio en augmentation**
- Le pronostic :
 - **Mortalité 30-50%**

Table 3 Risk of death associated with spontaneous non-*Haemophilus influenzae* gram-negative bacillary meningitis adjusted for other clinical predictors

Risk factor	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	p
Etiology		
• <i>Neisseria meningitidis</i>	1.000 (reference)	
• Gram-negative bacilli	20.474 (4.034–103.929)	< 0.001
• <i>Listeria monocytogenes</i>	11.369 (2.174–59.441)	0.004
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5.896 (1.485–23.407)	0.012
• Other microorganisms	5.673 (1.096–39.379)	0.039
Age (≥ 65 years)	3.373 (1.462–7.780)	0.004
Positive blood culture	2.818 (1.079–7.359)	0.034
Inappropriate initial antibiotic therapy	13.184 (3.520–49.378)	< 0.001
Shock	8.929 (3.037–26.258)	< 0.001
Coagulation disorder	4.243 (1.149–15.666)	0.030
Acute renal failure	3.884 (1.440–10.473)	0.007
Neurological complications	19.441 (7.782–48.566)	< 0.001

Nagelkerke's R^2 of the adjusted model = 0.710.

Les différentes formes cliniques

**Méningites
spontanées**

**Méningites post-traumatiques
/ post-neurochirurgies**

**Méningites
néonatales**

Méningites à BGN de l'adulte

Méningites spontanées

- **Passage de la barrière non provoquée :**
 - Terrain d'une immunodépression générale (OH, diabète, cancer...)
 - Germes virulents (*K. pneumoniae* en Asie +++)
- Infection généralisée
- Germes moins résistants
- **Mortalité : 50-70 %**

Méningites post-trauma / post-chir

- **Rupture de la barrière provoquée :**
 - Germes peu virulents
 - Moins co-morbides
- Infection localisée
- Germes nosocomiaux : multi résistance
- **Mortalité entre 15-30%**



Cas particulier des méningites secondaires
otite/mastôidite



Méningites à BGN de l'adulte

G. Rollin, B. Rossi, S. Brisse et al.

International Journal of Infectious Diseases 114 (2022) 185–191

Table 1
Characteristics of spontaneous and postsurgical/traumatic meningitis

	Whole population	PSTM	SM	p-value
Population characteristics				
Men/total	26/35 (74.3%)	18/25 (72%)	8/10 (80%)	NS
Age (years)	54 (43–63)	52 (41–61)	58.3 (45.8–64.3)	NS
Charlson score	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	NS (.13)
Diabetes mellitus	6/34 (17.6%)	3/24 (12.5%)	3/10 (30%)	NS
Alcoholism	3/34 (8.8%)	0/24	3/10 (30%)	0.02
End-stage renal failure	0/35	0/25	0/10	NS
Cirrhosis	0/35	0/25	0/10	NS
Rankin score	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	NS
Hospitalization in ICU prior to meningitis	14/35 (40%)	14/25 (56%)	0/10	0.002
Outcome				
Relapse	5/35 (14.3%)	5/25 (20%)	0/10	NS
GOS	4 (1–5)	4 (3–5)	1 (1–5)	0.046
Mortality				
<i>In-hospital mortality</i>	11/35 (31.4%)	4/25 (16%)	7/10 (70%)	0.004
<i>28-day mortality</i>	7/35 (20%)	2/25 (8%)	5/10 (50%)	0.01
Microbiological characteristics				
ESBL	7/35 (20%)	7/25 (28%)	0/10	0.08
Polymicrobial	7/35 (20%)	7/25 (28%)	0/10	0.08
String test	7/16 (43.8%)	0/9	7/7 (100%)	< 0.0001

Surmortalité : virulence de la souche > résistance de la souche

Méningites à BGN Carba-R

- **Principalement des méningites post traumatique/post neurochirurgie**

Etude chinoise sur les méningites post opératoire à BGN carba-R : 92 cas avec une mortalité à 55% (comme méningites spontanées)

Explication de la surmortalité :

- **Terrain : Carba-R plus comorbides?**
- **Résistance ?**

Méningite post opératoire Carba-R

ATB utilisés = encore act. ?

Pas ATB actif

ATB utilisés non testés

(n=12 meropenem + sulbactam)

TABLE 1 Clinical characteristics of cases in different groups

Variables	Total (n = 92)	Group a (n = 41)	Group B (n = 12)	Group C (n = 39)	P value
Age (y), mean ± SD	40.7 ± 17.8	40.2 ± 17.4	45.5 ± 17.9	39.7 ± 18.5	0.714
Female, n (%)	44 (47.8)	22 (53.7)	4 (33.3)	18 (46.2)	0.447
Main diagnosis, n (%)					
Solid tumor	69 (75.0)	32 (78.0)	7 (58.3)	30 (76.9)	0.357
Vascular malformation	10 (10.9)	3 (7.3)	1 (8.3)	6 (15.4)	0.488
Traumatic brain injury	10 (10.9)	4 (9.8)	3 (25.0)	3 (7.7)	0.231
Other diseases ^a	3 (3.3)	2 (4.9)	1 (8.3)		0.268
Admission GCS ^b , n (%)					
13-15	85 (92.4)	40 (97.6)	10 (83.3)	35 (89.7)	0.188
9-12	2 (2.2)			2 (5.1)	0.249
3-8	5 (5.4)	1 (2.4)	2 (16.7)	2 (5.1)	0.160
Surgery, n (%)					
Craniotomy	81 (88.0)	34 (82.9)	10 (83.3)	37 (94.9)	0.223
Transsphenoidal surgery	10 (10.9)	6 (14.6)	2 (16.7)	2 (5.1)	0.310
Repair	1 (1.1)	1 (2.4)			0.533
Chronic diseases ^c , n (%)	24 (26.1)	9 (22.0)	4 (33.3)	11 (28.2)	0.677
Other bacteria ^d , n (%)	21 (22.8)	8 (19.5)	3 (25.0)	10 (25.6)	0.793
Severe infection ^e , n (%)	6 (4.3)	2 (4.9)		4 (10.3)	0.385
CSF ^f leak, n (%)	25 (27.2)	11 (26.8)	3 (25.0)	11 (28.2)	0.974
Incision infection, n (%)	14 (15.2)	5 (12.2)	2 (16.7)	7 (17.9)	0.765
Bacteria species, n (%)					
Acinetobacter baumannii	36 (39.1)	9 (22.0)	4 (33.3)	23 (59.0)	<0.001
Klebsiella pneumoniae	31 (33.7)	14 (34.1)	5 (41.7)	12 (30.8)	0.781
Other bacteria ^g	25 (27.2)	18 (43.9)	3 (25.0)	4 (10.3)	<0.001
Ineffective treatment, n (%)	42 (45.7)	12 (29.3)	12 (100.0)	18 (46.2)	<0.001
Poor outcome, n (%)	51 (55.4)	16 (39.0)	12 (100.0)	23 (59.0)	<0.001

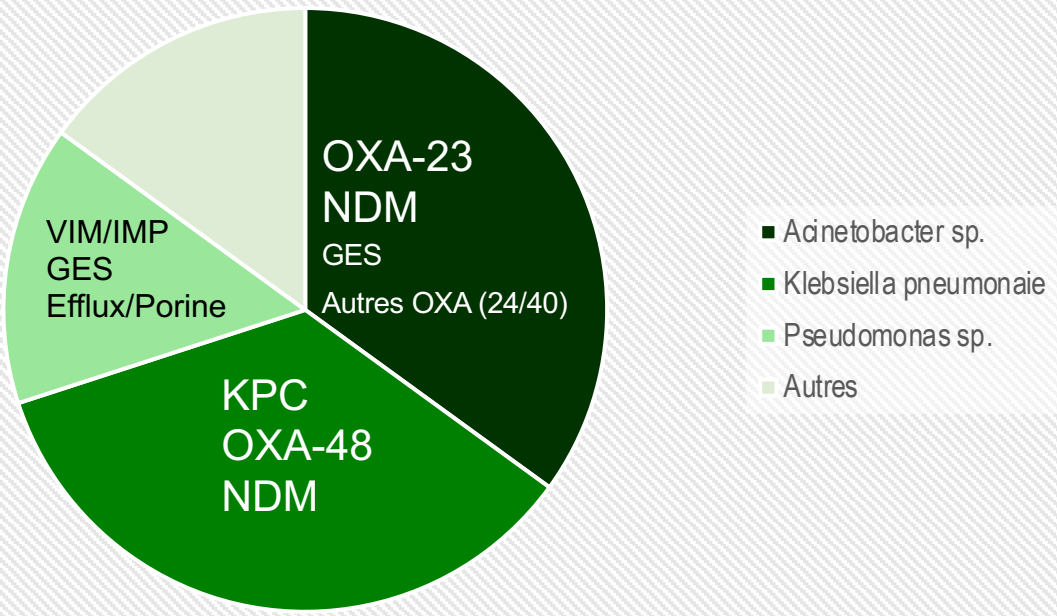
4/12 (33%) de traitement inefficace

Rôle de la résistance dans le pronostic

L'existence d'un antibiotique actif restaure partiellement ce différentiel de pronostic

Méningites post opératoires Carba-R : épidémiologie bactérienne

Mécanisme de résistance aux β -lactamines



Microbiology Spectrum

- *Pseudomonas fluorescens*
- *Chryseobacterium indologenes*
- *Sphingomonas paucimobilis*
- *Serratia plymuthica*
- *Morganella morganii*
- *Proteus rettgeri*
- *Sphingobacterium multivorum*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Serratia marcescens*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*

Agents	Total
Bacterial strains	92
Meropenem	83
Resistant, n (%)	68 (81.9)
Imipenem	92
Resistant, n (%)	90 (97.8)
Amikacin	79
Resistant, n (%)	42 (53.2)
Levofloxacin	92
Resistant, n (%)	59 (64.1)
Polymyxin	43
Resistant, n (%)	5 (11.6)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	83
Resistant, n (%)	31 (37.3)
Tetracycline	35
Resistant, n (%)	22 (62.9)
Chloramphenicol	19
Resistant, n (%)	4 (21.1)
Amoxicillin-clavulanate	26
Resistant, n (%)	25 (96.2)
Ampicillin-sulbactam	69
Resistant, n (%)	55 (79.7)
Ciprofloxacin	86
Resistant, n (%)	69 (80.2)
Aztreonam	51
Resistant, n (%)	39 (76.5)
Piperacillin	67
Resistant, n (%)	51 (76.1)
Piperacillin-tazobactam	87
Resistant, n (%)	67 (77.0)
Gentamicin	78
Resistant, n (%)	56 (71.8)
Cefepime	92
Resistant, n (%)	76 (82.6)
Cefotaxime	37
Resistant, n (%)	34 (91.9)
Ceftazidime	92
Resistant, n (%)	79 (85.9)

FIG 1 The carbapenem-resistant Gram-negative bacteria causing health care-associated ventriculitis and meningitis in 2012–2020.

Méningites spontanées à BGN Carba-R

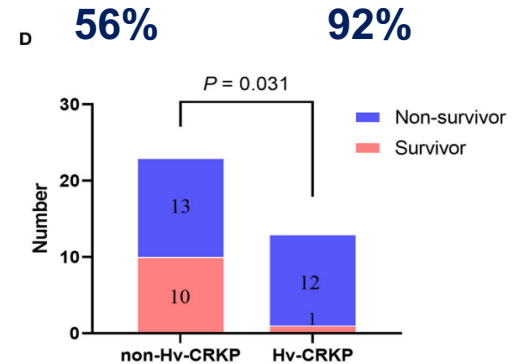
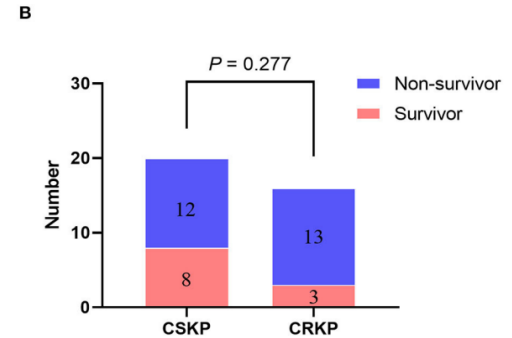
■ Un problème émergent ?

- Etude sur les méningites *Klebsiella* hypervirulentes en Chine entre 2014-2020
- 36/318 (11,3%) des méningites bactériennes
- 24/36 (66%) KpHv
- 16/36 (44%) Carba-R => 13 KpHv



Association de plasmides?

Mortalité



number of specific strains detected in each year; (B) Comparison of mortality between patients infected with cKP and HvKP; (D) Comparison of mortality between patients infected with cKP and Hv-CRKP.

Quelles solutions thérapeutiques?

Hors pénicilline

Colistin

- **Traitement de choix des infections à BGN Carba-R**
- **Utilisation à fortes posologies (9MUI/j en régime de base)**
 - Même si fortes posologies sont associées à plus grand risque de convulsion (4.9% with high vs. 1% with low-dose colistin, $p=0.012$) et de toxicité rénale (28.1% vs. 15.5%, respectively, $p=0.003$)
- **Passage de la barrière hémato-encéphalique faible (entre 5-11% en fonction de l'inflammation méningée)**

Yael Dishon Benattar CID 2016

Hussein Khetam CMI 2017

Colistin en intraventriculaire/intrathécale

TABLE I. Predictors for intrathecal/intravenous therapy in the entire cohort (n = 101) and in the matched cohort (n = 50)

	Overall cohort				Propensity-matched cohort		
	IT/IV (n = 37)	Systemic (n = 64)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	IT/IV (n = 23)	Systemic (n = 27)	OR (95% CI)
Age (years), OR per 1 year increment	48.8 ± 15.2	51.6 ± 19	0.99 (0.96–1.01)		49.1 ± 14.5	55 ± 17.3	0.97 (0.94–1.01)
Female sex	13/37 (35.1%)	19/64 (29.7%)	1.28 (0.54–3.03)		8/23 (34.8%)	9/27 (33.3%)	1.06 (0.33–3.44)
Unresponsive at diagnosis	15/37 (40.5%)	19/64 (29.7%)	1.61 (0.69–3.76)		12/23 (52.2%)	8/27 (29.6%)	2.59 (0.81–8.28)
Charlson score, OR per 1 score increment	1 ± 1.2	1.4 ± 2	0.87 (0.67–1.11)		1 ± 1.3	1 ± 1.5	1.04 (0.6–1.56)
History of CVA	9/37 (24%)	10/64 (15.6%)	1.73 (0.63–4.7)		4/23 (17.4%)	3/27 (11.1%)	1.6 (0.33–8.4)
Diabetes mellitus	8/37 (21.6%)	7/64 (10.5%)					
Hospitalization in the previous 3 months	6/37 (16.2%)	27/64 (42%)					
Nursing home resident	1/37 (2.7%)	10/64 (15%)					
Previous neurosurgery (1 year)	4/37 (10.8%)	21/64 (32%)					
Urinary catheter before meningitis	35/37 (94.6%)	44/64 (68%)					
Emergency operation	6/37 (16.2%)	17/64 (26%)					
Craniectomy*	16/37 (43.2%)	24/64 (37%)					
Narotam class clean or clean with foreign body	21/37 (56.7%)	38/64 (59%)					
Time from admission to meningitis (days) OR per 1 day of hospitalization	28.1 (0–103)	12 (0–55)					
<i>Acinetobacter baumannii</i> meningitis	19/37 (51.4%)	17/64 (26%)					

Outcome	IT/IV (n = 23)	Systemic only (n = 27)	Propensity- adjusted OR (95% CI)
30-day mortality	2/23 (8.7%)	9/27 (33.3%)	0.19 (0.04–0.99)
Death or neurological deterioration at 30 days	6/23 (26.1%)	13/27 (48.1%)	0.38 (0.11–1.26)
14-day mortality	1/23 (4.3%)	6/27 (22.2%)	0.16 (0.02–1.4)
In-hospital death	2/23 (8.7%)	8/27 (29.6%)	0.22 (0.04–1.2)
Neurological deterioration among patients discharged alive	4/21 (19%)	5/19 (26.3%)	0.65 (0.14–2.93)

22 colistin
15 amikacin

Colistin
50-500 000 UI/J
*125 000 UI/J (IDSA)

Amikacin
25-50mg/j

Intérêt des phages
notamment en l'absence
de matériel ?

Injection intrathécale/ventriculaire de colistin option thérapeutique des méningites post trauma/post chir carba-R

Chloramphenicol obsolète ?

- Efficacité conservée sur les souches Carba-R
- Très bonne diffusion documentée de la barrière hémato-encéphalique
- Toxicité trop importante?
 - Toxicité mitochondriale
 - Anémie anaplasique

Un retour dans cette indication ?

Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

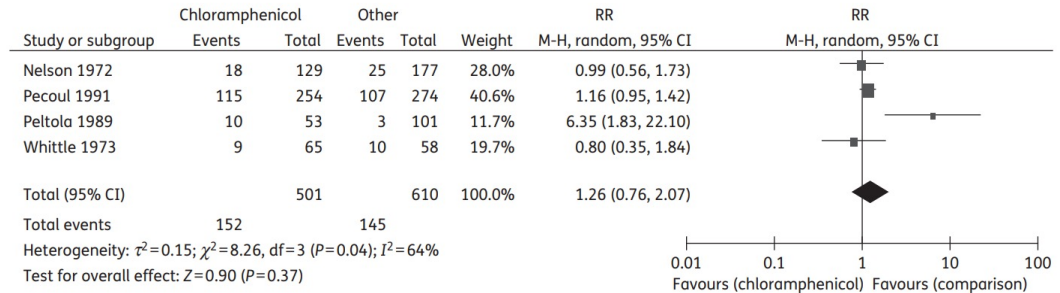


Figure 5. Failure at EOF for meningitis. Chloramphenicol versus β -lactams. Studies are identified by the name of the first author and the year of publication. RE meta-analysis was used for estimating the combined RR (95% CI). The diamond indicates the overall summary estimate for the analysis. M-H, Mantel-Haenszel.

Quelles solutions thérapeutiques ?

Famille des pénicillines

Carbapénèmes

- **Méropénème forte dose sur les souches CMI \leq 8mg/L**
 - Utilisation 2g/8h avec une injection sur 3 heures pour avoir de meilleurs paramètres PK/PD

- **Méropénème TRES forte dose?**
Données quasi inexistantes dans cette indication.

Kerz et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2018) 17:47
<https://doi.org/10.1186/s12941-018-0299-0>

Annals of Clinical Microbiology
and Antimicrobials

CASE REPORT

Open Access

Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report

Thomas Kerz¹, Friederike D. von Loewenich², Jason Roberts^{3,4,5,6}, Axel Neulen¹ and Florian Ringel¹



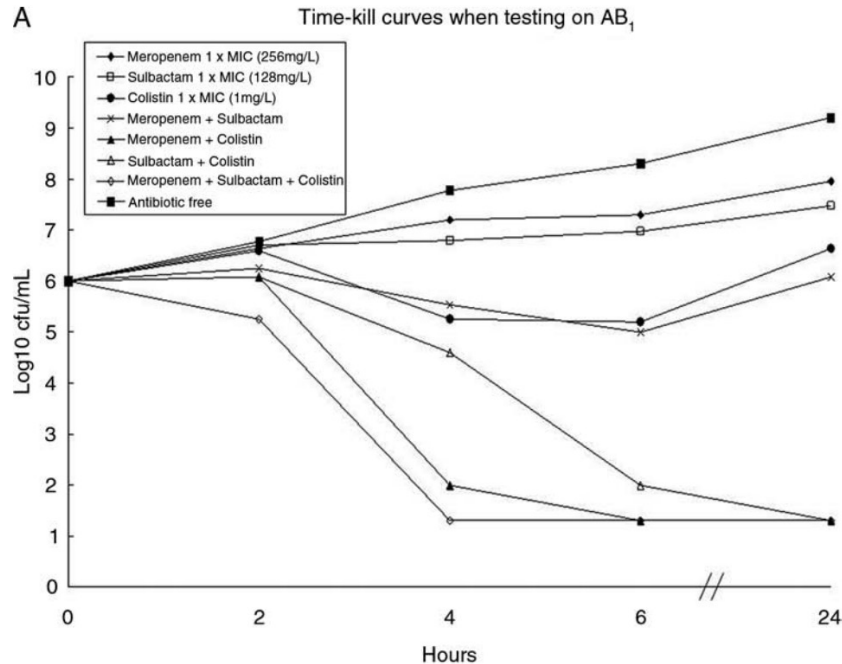
Sulbactam

- **Connu pour son activité inhibitrice des β L classe A (moins efficace que CLA, TZB notamment sur SHV-1), une activité pas mauvaise contre les class C**
- **Contrairement aux autres inhibiteurs activité intrinsèque antibiotique notamment par l'affinitié PLP2 *Acinetobacter* sp, *Bacteroides* sp.**
- **Activité intrinsèque recherchée (Meropenem sulbactam, Sulbactam associé au durlobactam (inhibiteur))**

Meropenem sulbactam

Semi-mechanistic PK/PD modelling of meropenem and sulbactam combination against carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*

MEROPENEM, SUBLACTAM, AND COLISTIN IN MDRAB INFECTION



- **Activité synergique en association**

Les nouvelles molécules

Activité des nouvelles molécules

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA 48	CRE-MBL	XDR Pseudomonas	CR Acinetobacter
Cefotazane-tazobactam						
Ceftidime-avibactam						
Imipenem-relebactam						
Meropenem-vaborbactam						
Aztreonam-avibactam						
Cefepime-zidebactam						
Meropenem-nacubactam						
Cefiderocol						
Cefepime-taniborbactam						

Ceftolozane tazobactam

- Spectre intéressant sur *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes mais pas pour le reste
- Données sur la diffusion neuro-méningée chez l'homme:
 - Sur 10 patients : Bolus de 3g sur 1 h puis 9g par 24 h en IVSE
 - LCR/plasma 15 min, 30 min, 45 min, 75 min (15 après bolus, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 24h)

10% de diffusion plasmatique dans le LCR
T > CMI dans LCR cible si CMI ≤ 0,25 mg/L

Cerebrospinal fluid penetration of ceftolozane/tazobactam in critically ill patients with 2 an indwelling external ventricular drain

Fekade B Sime, AAC 2020 Australia

Données sur les premières 24 heures après la mise sous traitement !
Condition d'inflammation du LCR ?

Ceftolozane tazobactam

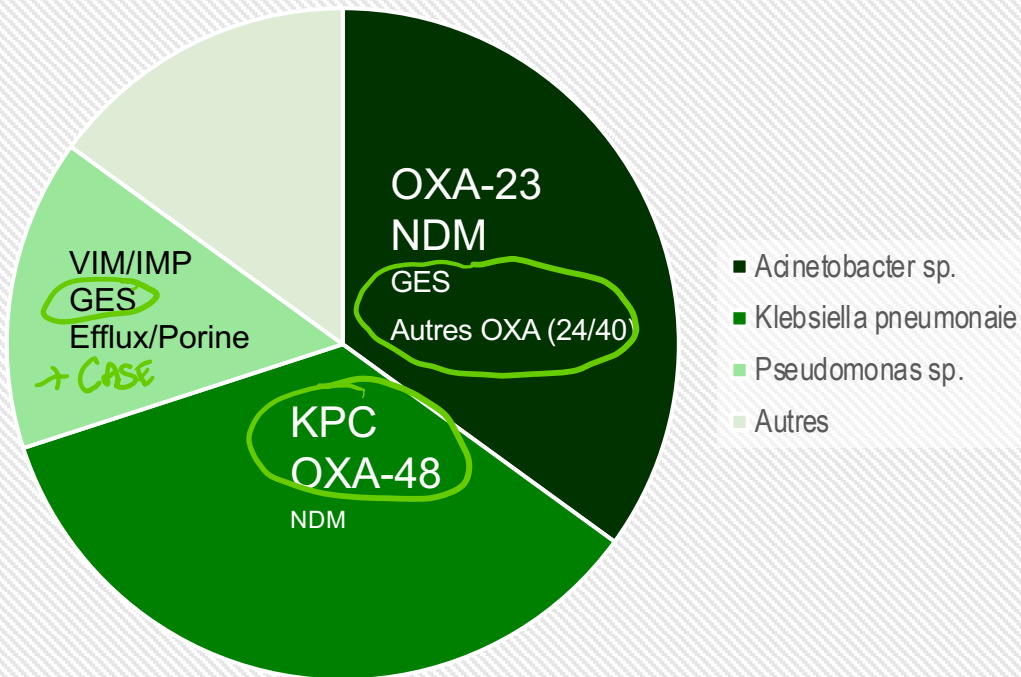
- **Quelques cas cliniques d'efficacité:**
 - Otite chronique compliquée d'une méningite:
 - C/T 3g/8h sur 3h + fosfomycine + rifampicine 14 jours
 - Trauma crânien avec hématome surinfecté polymicrobien dont un *Pseudomonas* qui sous pression thérapeutique par le Meropenem => XDR
 - C/T 3g/8h + fosfo+ ciprofloxacine + tobramycine en intrathécale pendant 18 jours
- **Un cas d'usage en monothérapie (Dinh and al. 2017) montrant avec une amélioration puis une récurrence à J30**

Antonella Frattari ID Cases 2018

Intérêt?

Ceftazidime avibactam

Mécanisme de résistance aux β -lactamines



- Spectre relativement large mais quelques trous
- Efficace sur modèle animal de méningites à *Klebsiella pneumoniae* Carba-R.
- Données PK/PD chez l'homme ?

Ventriculite à *K. pneumoniae* KPC

- Cas en multi-traité (méro-pénème, intrathécale amikacine, ciflox, méro-pénème-vaborbactam)
- Mis sous Ceftazidime/avibactam 2gx3 par jour

Table 1. Therapeutic Drug Monitoring of CAZ-AVI Concentrations and Whole-Genome Sequencing

A, Therapeutic Drug Monitoring of Ceftazidime-Avibactam Concentrations in CSF and Blood

Specimen	Sample Collection Time, Minutes After Initiating Infusion	Concentration, µg/mL	
		Ceftazidime	Avibactam
CSF #1	130	19.007	4.242
CSF #2	184	17.27	3.917
CSF #3	184	17.244	4.099
CSF #4	184	19.727	4.148
Blood	184	61.273	13.085

**Ratio
30%**

Pas d'AUC

Après 3 jours d'antibiothérapie

Ceftazidime avibactam



Biais de publication

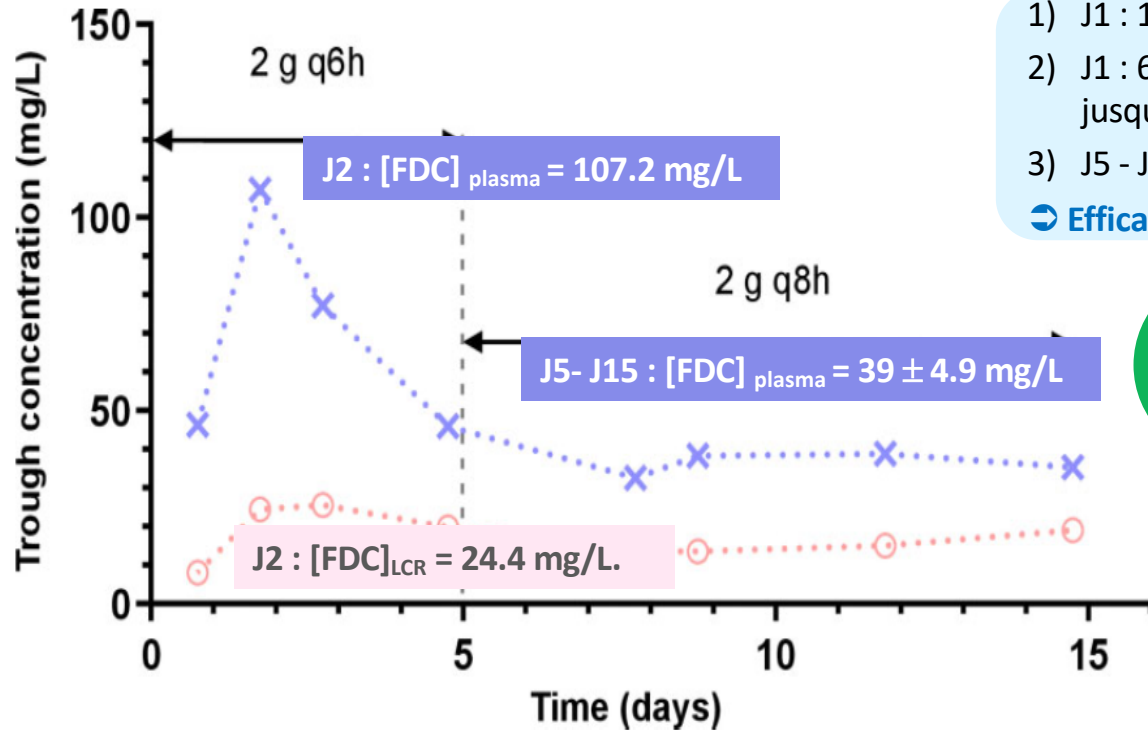
Ref. Publi	Pathologie	Pathogène(s) [CMI]	Traitements : CZ/A + ATB additionnels	Régime d'administration du CZ/A (durée)	Résultat
1 Samuel 2016	Ventriculite nosocomiale	<i>K.pneumoniae</i> KPC	-	2g q6h perf 3h (14j) <i>(Posologie hors AMM)</i>	guérison clin./éradic. µbio. Survie
2 Rodriguez -Nunez 2018	Ostéite compliquée de méningite	<i>XDR P.aeruginosa</i> <i>(pas de CMI)</i>	+ COL IV pendant 7 j (arrêt IRA) (avant MERO et CIPRO)	2g q8h perf 2h (31j)	guérison clin./éradic. µbio. Survie
3 Hoyk 2018	Ventriculite nosocomiale	<i>K. pneumoniae</i> MDR	+ Genta 8mg (Inj intra-ventriculaire) (15j) plus DOXY (5j)	2g q8h perf 2h (24j)	guérison clin./éradic. µbio. Survie
4 Pingue 2020	Ventriculite nosocomiale	<i>XDR P.Aeruginosa</i>	+ FOSFO (IV)11j puis FDC monoT (21j)	2 g q8h / 2h	guérison clin./éradic. µbio. Survie
5 Yasmin 2020	Méningite post traumatique	<i>K.Pneumoniae</i> KPC CMI 0.75	(après mero/vaborbactam) +AMK (intra thécale) + CIPRO	2 g q8h / 2h (10)	guérison clin./éradic. µbio. Survie
6 Meschiari 2020	Méningite post opératoire	<i>K.Pneumoniae</i> KPC CMI 4mg/L	+ COLI + AZT	2 g q8h / 2h (56j)	Guérison clini MAIS sélection <i>P.aeruginosa</i> XDR R CZA Survie

Cefiderocol & méningites

Spectre Cefiderocol

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA 48	CRE-MBL	XDR Pseudomonas	CR Acinetobacter
Cefotazane-tazobactam						
Ceftidime-avibactam						
Imipenem-relebactam						
Meropenem-vaborbactam						
Aztreonam-avibactam						
Cefepime-zidebactam						
Meropenem-nacubactam						
Cefiderocol						
Cefepime-taniborbactam						

Homme, 70 ans (78kg) – Ventriculite à *P. aeruginosa* XDR multitraînée
 FDC + Inj. Intraventriculaire COL (10mg) + AMK (30mg)
 (DCD Candidémie 29 j de réa malgré succès microbiologique)



- 1) J1 : 1ère dose FDC = bolus 2 g en 1 h
 - 2) J1 : 6 h après le bolus : 2 g q6h perfusion 3 h jusqu'à J5 (clairance rénale augmentée)
 - 3) J5 - J15 : FDC 2 g q8h perfusion 3 h
- ➔ Efficacité microbiologique MAIS décès patient

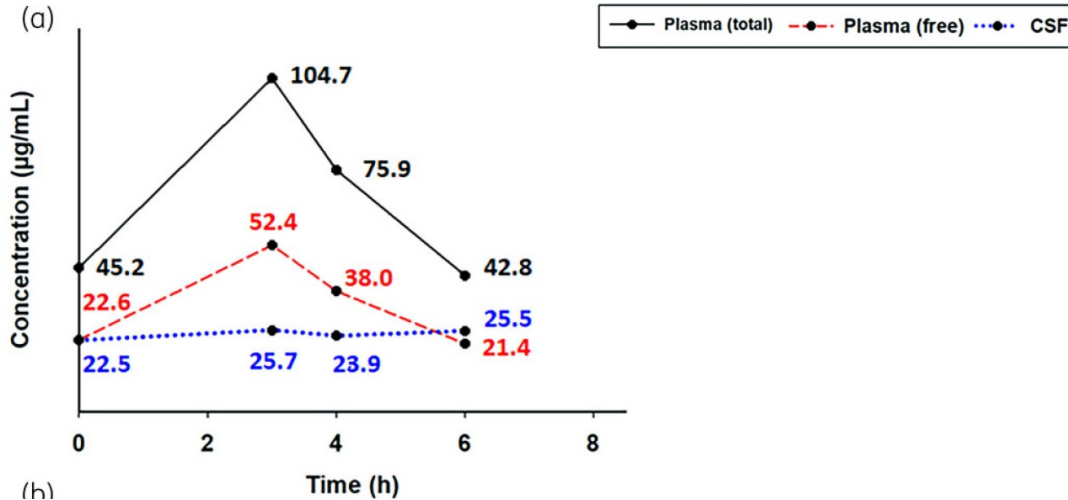
[FDC]_{plasma, LCR} = 4 – 8 x CMI
Ratio AUC_{0-8h} LCR/Plasma = 44%

J5 - J15 : [FDC]_{LCR} = 16.8 ± 3.1 mg/L
 (environ 80–100 x CMI initiale).

Tous les taux de Cefiderocol sont des concentrations résiduelles (échantillon prélevé juste avant la prochaine dose administrée)

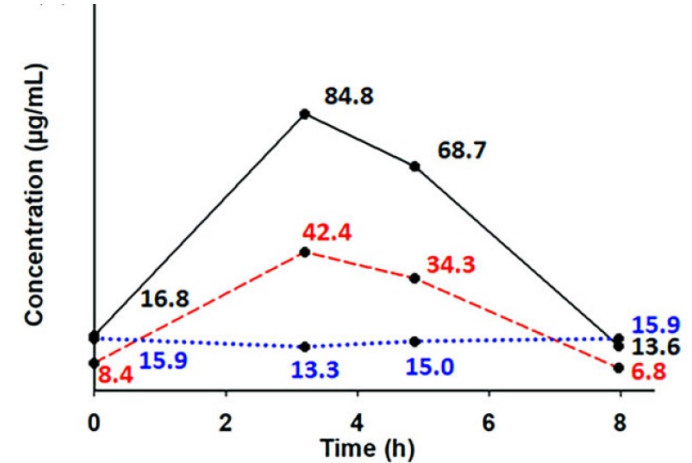
Femme, 61 ans, Méningite ventriculaire à *Acinetobacter baumannii* CR

Cefiderocol : 2g q6h, Perfusion 3h



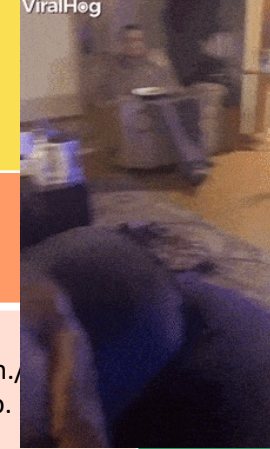
AUC plasma= 445 mg-h/L
AUC LCR = 146 mg-h/L
→AUC LCR/plasma 68%

Cefiderocol : 2g q8h, Perfusion 3h



AUC plasma= 429 mg-h/L
AUC LCR = 118 mg-h/L
→AUC LCR/plasma 60%

Données FDC dans les méningites: case-reports publiés



Ref. Publi	Pathologie	Pathogène(s) [CMI]	Fonction rénale	Traitements : FDC + ATB additionnels	Régime d'administration du Cefiderocol (durée)	Ratio C _{min} LCR/plasma totale ou libre (temps)	Ratio AUC LCR/Plasma	
1 2021 	Ventriculite nosocomiale	XDR/DTR P.aeruginosa [0,12]	IR mod 45ml/mn	+FOF + CZA	2g q6h perf 3h (14j) <i>(Posologie hors AMM)</i>	12,4% C _{min} totale plasma = 105 mg/L [LCR] = 13 mg/L	-	guérison clin./ µbio.
2 2022 	Ventriculite nosocomiale	XDR/DTR P.aeruginosa [0,19]	CLCr > 120ml/mn	+ COL + AMK (Inj Intra-ventriculaire 10mg/30mg)	J1 : bolus 2 g perf 1 h Bolus + 6h : 2g q6h/3h <i>(Schéma hors AMM)</i> • J2-J5 : 2g q6h / 3h (Cl.rénale augmentée) • J5 - J15 : 2 g q8h / 3 h	22,8% (J5-J15) C _{min} totale plasma = 39 ± 4,9 mg/L C _{min} LCR = 17 ± 3,1 mg/L	44% (AUC _{0-24h} équilibre J5-J15)	éradic. µbio. mais décès (méningite à <i>Candida. tropicalis</i>)
3 2022 	Méningite	Acinetobacter baumannii (ABRI) [0,25]	88ml/mn	+ Genta (Inj intra-ventriculaire)	• R1 : 2g q6h /3h <i>(Posologie hors AMM)</i> R2 : 2g q8h /3h	Ratio C _{min} LCR/plasma total 60% (J1-J13) C _{min} libre plasma R1 = 21,9mg/L R2 = 7,5 mg/L	68% (R1) 60% (R2) AUC-libre	guérison clin./éradic. µbio.
4 2022 	Ventriculite nosocomiale	DTR P.Aeruginosa - VIM (R AZT) [0,5]	HCVV Résiduel 90-120 ml/mn	+ COL (IV)11j puis FDC monoT (21j)	2 g q6h / 3h <i>(Posologie hors AMM)</i>	4% (J13) C _{min} Plasma= 40,2 mg/L C _{min} LCR = 1,59 mg/L C _{max} LCR = 3,62 mg/L	-	guérison clin./éradic. µbio.

Décès

Survie

Survie

Biais de publication

LCR : liquide céphalo-rachidien ; ABRI : Acinetobacter résistant à l'impénème; HCVV Hemofiltration continue veino-veineuse
 1-Meschiani M, et al. JAC Antimicrob Resist. 2021
 2-Luque-Paz D, et al. JAC 2022
 3-Kufel WD, et al. JAC 2022
 4-Marcelo C, et al. OFID 2022
 FOF: fosfomicine ; CZA: ceftazidime avibactam ; col: colistine ; AMK : amikacine ; genta : gentamicine

Conclusion

Pas des recommandations
mais plutôt des
interrogations ...



Méningite à BGN de l'adulte

Souches Carba R

Méningite post trauma/post opératoire

Méningite spontanée

Intérêt traitement local :

- IVT
colistine/amikacine

Colistine based-regimen intraveinoux

Autres traitements sensibles:

- Cyclines
- Quinolones
- TMP/SM

Chloramphenicol ?

Acinetobacter spp.

- Meropenem/sulbactam
- Cefiderocol

Pseudomonas spp.

- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Cefiderocol

Klebsiella pneumoniae

- Sur KPC
- Meropenem/sulbactam
+ OXA 48
- Ceftazidime/avibactam
+ MBL sensible
- Cefiderocol

E. Coli

- Ceftazidime/avibactam
- Cefiderocol

En fonction des
CMI !!!!
Discussion
collégiale

Merci

