



HAL
open science

Infections neuro-méningées nosocomiales en milieu neurochirurgical : efficacité de la mise en place d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste adapté à l'écologie du service

Anne Li

► To cite this version:

Anne Li. Infections neuro-méningées nosocomiales en milieu neurochirurgical : efficacité de la mise en place d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste adapté à l'écologie du service. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01683997

HAL Id: dumas-01683997

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01683997>

Submitted on 15 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2017

THESE POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Anne LI

Née le 12/11/1987, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2017

Infections neuro-méningées nosocomiales en milieu neurochirurgical : efficacité de la mise en place d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste adapté à l'écologie du service.

Président du Jury : Professeur B. DUREUIL

Directeur de Thèse : Docteur H. BRAUD

Membres du Jury : Professeur B. VEBER

Professeur V. COMPERE

Docteur N. FREBOURG

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** HCN Cardiologie

Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** HCN Chirurgie plastique

Mr Fabrice **BAUER** HCN Cardiologie

Mme Soumeya **BEKRI** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Ygal **BENHAMOU** HCN Médecine interne

Mr Jacques **BENICHOU** HCN Bio statistiques et informatique médicale

Mr Olivier **BOYER** UFR Immunologie

Mr François **CARON** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** (*détachement*) HCN Médecine interne (gériatrie) – Détachement

Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas **CORNU** HCN Urologie

Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie

Mr Pierre **CZERNICHOW** (*surnombre*) HCH Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition

Mr Stéphane **DERREY** HCN Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE** CB Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET** HCN Chirurgie Cardio Vasculaire 2

Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** CB Radiothérapie

Mr Philippe **DUCROTTE** HCN Hépto-gastro-entérologie

Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie

Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie

Mr Thierry **FREBOURG** UFR Génétique

Mr Pierre **FREGER** HCN Anatomie - Neurochirurgie

Mr Jean François **GEHANNO** HCN Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel **GERARDIN** HCN Imagerie médicale

Mme Priscille **GERARDIN** HCN Pédiopsychiatrie

Mr Michel **GODIN** (*surnombre*) HB Néphrologie

M. Guillaume **GOURCEROL** HCN Physiologie

Mr Dominique **GUERROT** HCN Néphrologie

Mr Olivier **GUILLIN** HCN Psychiatrie Adultes

Mr Didier **HANNEQUIN** HCN Neurologie

Mr Fabrice **JARDIN** CB Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY** HCN Médecine d'urgence

Mr Pascal **JOLY** HCN Dermato – Vénérologie

Mme Bouchra **LAMIA** Havre Pneumologie

Mme Annie **LAQUERRIERE** HCN Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent **LAUDENBACH** HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël **LECHEVALLIER** HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé **LEFEBVRE** HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE** HB Rhumatologie

Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie

Mr Hervé **LEVESQUE** HB Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** HCN Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER** HCN Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand **MACE** HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David **MALTETE** HCN Neurologie

Mr Christophe **MARGUET** HCN Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE** HB Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE** HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc **MARPEAU** HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET** HCN Pédiatrie 3

Mme Véronique **MERLE** HCN Epidémiologie

Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépto-gastro-entérologie

M. Benoit **MISSET** HCN Réanimation Médicale

Mr Jean-François **MUIR** (*surnombre*) HB Pneumologie

Mr Marc **MURAINÉ** HCN Ophtalmologie

Mr Philippe **MUSETTE** HCN Dermatologie - Vénérologie

Mr Christophe **PEILLON** HCN Chirurgie générale

Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie

Mr Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie

Mr Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie

Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*) HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie

Mme Nathalie **RIVES** HCN Biologie du développement et de la reproduction

Mr Horace **ROMAN** HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe **SABOURIN** HCN Anatomie - Pathologie

Mr Guillaume **SAVOYE** HCN Hépto-gastrologie

Mme Céline **SAVOYE-COLLET** HCN Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie

Mr Michel **SCOTTE** HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION** HCN Thérapeutique

Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** (*surnombre*) HB Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY** CB Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale
Mr Olivier **TROST** HCN Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** (*surnombre*) HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA** CB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN** HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ** HB Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER** HCN Physiologie 4

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** HCN Virologie
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail

Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie

Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie

Mr David **WALLON** HCN Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication 5

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique

Mr Jean-Jacques **BONNET** Pharmacologie

Mr Roland **CAPRON** (PU-PH) Biophysique

Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie

Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) Toxicologie

Mr Michel **GUERBET** Toxicologie

Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET** Physiologie

Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie

Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale

Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH) Pharmacologie

Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie

Mme Camille **CHARBONNIER** Statistiques

Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Elizabeth **CHOSSON** Botanique

Mme Cécile **CORBIERE** Biochimie

Mr Eric **DITTMAR** Biophysique

Mme Nathalie **DOURMAP** Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC** Pharmacologie

Mme Dominique **DUTERTE-BOUCHER** Pharmacologie 6

Mr Abdelhakim **ELOMRI** Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) Parasitologie

Mme Najla **GHARBI** Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT** Botanique

Mr Hervé **HUE** Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia **LE GOFF** Parasitologie - Immunologie

Mme Hong **LU** Biologie

Mme Marine **MALLETER** Biologie Cellulaire

Mme Sabine **MENAGER** Chimie organique

Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT** Chimie analytique

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Christine **THARASSE** Chimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER** Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET** Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT** Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane **GASMI** Galénique

Mme Benedetta **CORNELIO** Chimie organique 7

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON** Biophysique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON** Botanique

Mr Jean-Jacques **BONNET** Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Loïc **FAVENNEC** Parasitologie

Mr Michel **GUERBET** Toxicologie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET** Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** Microbiologie

Mme Elisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** Pharmacie clinique

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique 8

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale 9

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sergueï **FETISSOV** (med) Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A ma famille, mes parents, mon frère, merci pour votre soutien.

A mes Professeurs :

M. Dureuil,

M. Veber,

M. Compère,

A tous ceux que j'ai rencontré durant ces années, depuis le lycée pour certains, la faculté pour d'autres, et la plupart depuis ces 5 dernières années en Normandie.

Je ne me lancerai pas dans la citation de chacun, de peur d'en oublier...

Le parcours n'a pas toujours été de tout repos. Je me souviens de longues nuits en garde, à Evreux, à Elbeuf, au CHU... mais la bonne humeur de chacun nous aidait à passer les heures et surtout le froid du bloc opératoire.

Merci de m'avoir accompagné, appris, transmis vos connaissances, et d'avoir partagé votre passion pour l'anesthésie-réanimation.

Merci à tous les co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler, pour les moments de rigolades autour du petit déjeuner à l'internat.

Je me lance dans une nouvelle aventure : lyonnaise, et je n'oublierai pas ces 5 superbes années passées avec vous en Normandie.

Abréviations :

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ARN Acide RiboNucléique

ATB Antibiotique

AVC Accident Vasculaire Cérébral

BGN Bacille Gram Négatif

BGP Bacille Gram Positif

CGP Cocci Gram Positif

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CLIN Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CMI Concentration Minimale efficace

IDSA Infectious Diseases Society of America

IGS 2 Indice de Gravité Simplifié 2

IMC Indice de Masse Corporelle

INMN Infection Neuro-Méningée Nosocomiale

MN Méningite Nosocomiale

PCR Polymerase Chain Reaction

PIC Pression Intra Crânienne

SFAR Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

PLAN

Introduction

Les infections neuro-méningées nosocomiales

Rappels anatomiques

Physiopathologie de la méningite bactérienne

Epidémiologie

Les infections neuro-méningées nosocomiales

Définition

Epidémiologie

Les facteurs de risque

Le diagnostic

La méningite aseptique chimique

Enjeu d'un traitement probabiliste précoce

Ecologie bactérienne locale

Objectif

Matériel et Méthodes

Population

Protocole

Critère de jugement principal

Critères secondaires

Résultats

Caractéristiques de la population

Population

Données démographiques

Répartition dans les unités

Motif d'hospitalisation

Méningites nosocomiales

Analyse bactériologique et antibiotique

Critère de jugement principal

Durée du traitement des méningites nosocomiales

Ecologie bactérienne 2015-2016

Résultats selon les procédures chirurgicales

Résultats selon l'existence d'autres infections nosocomiales

Profils de résistance

Méningites décapitées

Résultats des dosages sanguins et intrathécaux

Discussion

La cohorte

Les bactéries

Le Liquide céphalo-rachidien

Les antibiotiques

Les limites

Prévention

Conclusion

Bibliographie

Annexe

Résumé

1- Introduction

Les infections neuro-méningées nosocomiales sont rares, mais leur morbi-mortalité est élevée.

En effet, la maladie en elle-même peut occasionner des lésions durables, lorsqu'elle survient chez des patients cérébro-lésés en réanimation ou en post-opératoire d'une neurochirurgie. Le pronostic fonctionnel neurologique peut être rapidement mis en jeu.

La littérature fournit énormément de données sur l'importance de la précocité d'introduction de l'antibiothérapie dans les situations de sepsis et de choc septique (1) sur la réduction de la morbi-mortalité des patients.

Les infections neuro-méningées nosocomiales évoluent peu vers des chocs septiques, néanmoins du fait du contexte dans lequel elles surviennent, ce sont des urgences médicales absolues, leur diagnostic et surtout l'instauration rapide d'un traitement antibiotique probabiliste adapté sont des enjeux majeurs.

2- Les infections neuro-méningées nosocomiales

Rappels anatomiques

Les méninges correspondent à l'enveloppe du système nerveux central.

Celles-ci sont constituées de trois feuillets :

- La dure-mère, traversée par les sinus veineux, située en superficie, en dedans de l'os. Cette membrane est épaisse, inextensible, vascularisée par les artères méningées et innervée par le nerf Trijumeau (V), le nerf Vague (X), et les nerfs cervicaux.
- L'arachnoïde, traversée par les granulations de Pacchioni, située entre la dure-mère et la pie-mère. Cette membrane est fine, et émet des travées vers la pie-mère qui cloisonnent l'espace sous-arachnoïdien. L'arachnoïde n'est ni vascularisée, ni innervée.
- La pie-mère, très fine, est adhérente au système nerveux central. Elle non plus n'est ni vascularisée, ni innervée.

Ces 3 feuillets délimitent différents espaces :

- L'espace extra-dural, virtuel, contenant les artères méningées
- L'espace sous-dural, virtuel également, contenant les veines cérébrales
- L'espace sous-arachnoïdien, contenant le liquide céphalo-rachidien (LCR), et traversé par les artères cérébrales, les nerfs crâniens, les travées de l'arachnoïde.

Les méninges ont deux rôles essentiels, celui de protection physique du système nerveux central, et celui de tissus de soutien pour le système vasculaire.

Le LCR quant à lui, permet un apport nutritif, et le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique par rapport au liquide extra-cellulaire. Sa composition est semblable au sang.

Le LCR est synthétisé au niveau des plexus choroïdes des quatre ventricules, chemine dans l'espace sous-arachnoïdien où il est finalement résorbé par les villosités arachnoïdiennes.

La barrière hémato-encéphalique est constituée par un ensemble de structure permettant de séparer le compartiment sanguin des deux autres compartiments du système nerveux central : le LCR et le liquide extra-cellulaire.

On observe donc deux interfaces : l'interface sang – tissu cérébral, et l'interface sang – LCR, qui n'est autre que la barrière hémato-méningée. Celle-ci est formée, de dedans en dehors, par l'endothélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés, et les plexus choroïdes.

Chacune des structures de l'encéphale peut être le siège d'une infection bactérienne.

Les plus fréquemment rencontrées sont la méningite, l'abcès intra-parenchymateux, l'empyème et l'encéphalite.

Notre étude se concentre sur les méningites, car plus fréquentes dans le contexte nosocomial.

Physiopathologie de la méningite bactérienne

La méningite résulte de l'envahissement du LCR par une ou plusieurs colonies bactériennes. Cet envahissement peut atteindre l'encéphale, on parle alors de méningo-encéphalite.

Il existe différents mécanismes de contamination du LCR (2) :

- L'extension du foyer initial
- L'ensemencement du LCR par un corps étranger (dérivation ventriculaire externe ou interne...) (Figure 1)
- L'ensemencement du LCR par voie hématogène

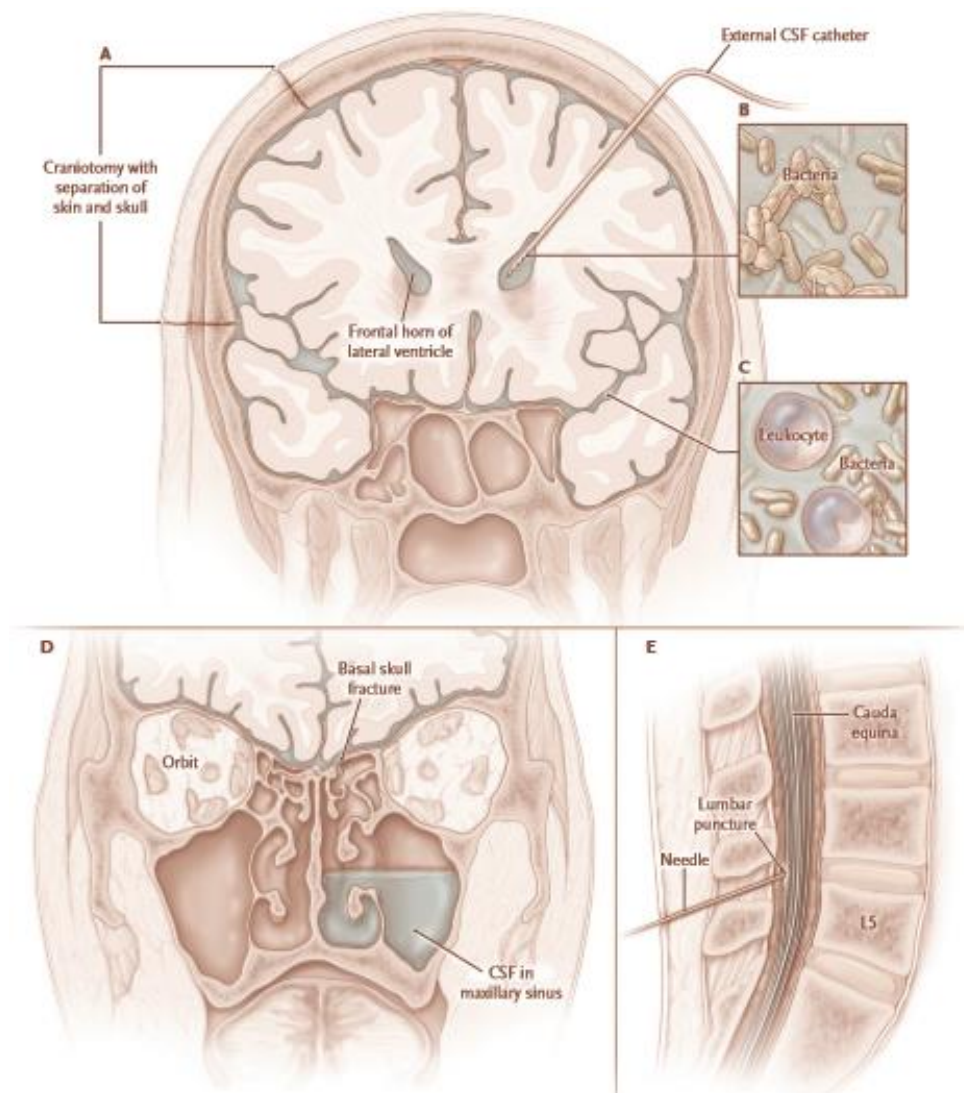


Figure 1 : tiré de (3) Physiopathologie de la méningite bactérienne nosocomiale

Ce dernier mécanisme suppose l'existence d'une bactériémie secondaire au foyer infectieux initial. Une bactériémie qui se fraie un passage à travers les plexus choroïdes puis l'endothélium des capillaires méningés.

De nombreuses études expérimentales des années 80-90 ont montré l'existence de l'ensemencement par voie hématogène (4) : en injectant une souche bactérienne en intra-veineux, cette souche était retrouvée quelques heures plus tard dans le LCR de rat et de lapin.

Une fois le LCR colonisé, la bactérie se développe rapidement, puisqu'il n'existe que très peu de système de défense dans le LCR : il n'y a pas de complément et très peu d'immunoglobuline : le LCR n'est pas un milieu bactéricide.

Secondairement les bactéries rentrent dans un phénomène d'autolyse (par défaut d'apport en éléments nutritifs) et libèrent certains composants, inducteurs de la réaction inflammatoire locale. La production de cytokines pro-inflammatoires n'est pas corrélée à la réaction inflammatoire systémique, puisque ces protéines ne traversent pas la barrière hémato-méningée à la phase initiale.

Le LCR étant devenu un milieu inflammatoire, il se produit deux phénomènes : un afflux massif de polynucléaires neutrophiles dans un premier temps, puis l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (5), qui paradoxalement, va permettre une meilleure diffusion des antibiotiques.

Ces deux réactions sont à l'origine de l'œdème vasogénique et interstitiel (secondaire à des troubles de la résorption du LCR). L'œdème induit une hypertension-intracrânienne et l'altération du débit sanguin cérébral.

Epidémiologie de la méningite communautaire bactérienne

Dans 70 à 80% des cas de méningite, l'étiologie est virale. (6) Les méningites bactériennes concernent 20 à 25 % des cas.

De manière exceptionnelle, on retrouve des méningites parasitaires ou d'origine néoplasique.

En ce qui concerne les méningites bactériennes communautaires, on compte 1,2 millions de cas par an, dont 135 000 mortels. L'incidence dans les pays développés est de 2,5 à 10 cas pour 100 000 habitants.(7)

Selon l'âge, et le terrain, l'épidémiologie bactérienne est différente :

- dans la période néonatale on retrouve essentiellement *Streptococcus agalactiae* du groupe B, *Escherichia coli*, les entérovirus
- chez les personnes âgées : le pneumocoque, le méningocoque, *Streptococcus agalactiae*
- entre les âges extrêmes : le pneumocoque, le méningocoque (notamment chez les jeunes adultes), les entérovirus

Les infections neuro-méningées nosocomiales (INMN)

Définition de l'infection nosocomiale

Une infection est caractérisée de nosocomiale dès lors qu'elle survient dans les 48 heures après l'admission, ou au cours du séjour hospitalier.

Dans un contexte chirurgical, ce délai est repoussé à un mois après l'intervention, lorsque l'on parle d'infection du site opératoire, voire jusqu'à un an, lorsque que l'on implante du matériel.

C'est une infection associée aux soins.

Epidémiologie

Selon les données de l'Institut de Veille sanitaire de 2012, près d'un patient sur vingt serait concerné par les infections associées aux soins soit 5%, un chiffre stable depuis 2006.

On distingue différentes catégories d'INMN, en fonction du site infecté :

- les infections superficielles, ou de paroi, largement accessible au parage chirurgical seul ou en association avec une antibiothérapie. Ces infections n'ont pas de spécificité neurochirurgicale.

- les infections profondes :

- les abcès ou empyème, primaires ou secondaires à une infection superficielle

- les méningites

Ces infections peuvent se développer avec ou sans la présence de matériel, dans les suites d'une chirurgie (programmée ou non) ou dans les suites d'un traumatisme crânio-facial.

Une revue de la littérature retrouvait une incidence des méningites nosocomiales sur dispositif de dérivation du LCR de 9% en moyenne. (8)

L'incidence de ces INMN varie selon le contexte (3) :

- lorsqu'une dérivation ventriculaire externe (DVE) est présente, cette incidence varie de 4 à 11% selon les études

- après une craniotomie : de 1 à 1,5%

- en présence d'une dérivation ventriculaire interne : de 4 à 17%

L'incidence des infections neuro-méningées nosocomiales (INMN) reste faible, néanmoins lorsqu'elles surviennent, la morbidité des patients augmente.

Certains auteurs retrouvaient une mortalité pouvant atteindre 16%, et jusqu'à 38% pour les patients de plus de 60 ans. (9)(10)

La morbidité peut atteindre jusqu'à 50% de séquelles neurologiques. (11)

Facteurs de risque

De nombreuses études se sont intéressées à la physiopathologie des méningites nosocomiales (MN), pour en identifier les facteurs de risque.

Le facteur de risque principal étant la rupture de la protection naturelle constituée par le crâne et/ou les méninges : craniotomie, DVE, DVI, PIC, traumatisme crânio-facial pourvoyeur de brèche ostéoméningée.

La présence d'un corps étranger externalisé, est plus à risque que la simple craniotomie.

Une étude de 2006 (12), avait mis en évidence que même sans dérivation du LCR, l'incidence de méningite post-craniotomie n'était pas négligeable : sur une population de 6200 patients, 1,5% avaient développé une méningite. L'analyse multivariée avait mis en évidence différents facteurs de risque : le plus important étant la notion d'une fuite de LCR (RR 28), la présence d'une infection superficielle (RR 3.7), le sexe masculin (RR 1.9), et une chirurgie de plus de 4 heures (RR 1.7).

On distingue les MN précoces et tardives.

Les MN précoces surviennent dans les sept premiers jours, souvent liées à une flore commensale, théoriquement peu virulente. Ces infections peuvent être la résultante d'une inoculation directe suite à un traumatisme ou à une procédure chirurgicale, ou par dissémination de contigüité.

Les MN tardives surviennent au-delà d'une semaine, on retrouve une flore dite nosocomiale, et donc plus virulente.

Le diagnostic

Le diagnostic de ces infections n'est pas aisé : le tableau clinique évocateur de la méningite communautaire (syndrome méningé fébrile) n'est que très peu retrouvé.

Une des raisons est le milieu réanimatoire : les patients sévères présentent la plupart du temps des troubles de la vigilance, un défaut de communication, des défaillances d'organes graves nécessitant la mise en place d'une sédation. Tout cela rend l'examen clinique peu pertinent. La fièvre en post-opératoire, post-traumatique ou en réanimation, n'est pas assez spécifique, l'absence de fièvre n'est pas non plus un critère discriminatoire. (13)

En 2013, une étude sur 78 méningites sur DVE retrouvait dans 78% des cas la présence d'une fièvre supérieure à 38°Celsius, les céphalées étaient présentes à 21%, la raideur de nuque à 45%, les nausées ou vomissement à 14%. Dans 3% des cas, aucun indice clinique n'était retrouvé. (14)

Le manque de spécificité des arguments cliniques amène à se reposer sur des données biologiques : l'analyse du LCR.

Quatre critères semblent pertinents dans le diagnostic positif de MN : une hyperlactorachie (> ou = à 6mmol/l dans l'étude), la pléiocytose, le seuil retenu était de 50GB/mm³, un examen direct positif, une culture positive. (15)

La biochimie du LCR prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic d'une méningite nosocomiale : on retrouve classiquement l'hyperprotéinorachie, l'hypoglycorachie. Cependant ces deux éléments peuvent être absents ou devenir aspécifiques du fait d'une contamination sanguine (hémorragie sous arachnoïdienne, contamination per-opératoire)

La lactatorachie est devenue un argument de plus en plus spécifique : le seuil discriminant pour le diagnostic des méningites communautaires, est de 3.5 mmol/L. (16) (17)

Table 2 Accuracy of cerebrospinal fluid (CSF) parameters for the diagnosis of bacterial meningitis. Performance data of the best cut-off for each parameter (value indicated in parentheses in the left column) are shown

Parameter	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Efficiency (%)
Leucocytes (>388 cells/mm ³)	81 (62–94)	92 (64–100)	75 (48–93)	96 (78–100)	87
Neutrophils (>260 cells/mm ³)	92 (64–100)	100 (86–100)	100 (74–100)	96 (80–100)	97
Proteins (>1934 mg/l)	88 (62–98)	100 (87–100)	100 (77–100)	93 (77–99)	95
CSF/blood glucose ratio (<0.35)	92 (62–100)	100 (85–100)	100 (71–100)	96 (79–100)	97
Lactate (>3.5 mmol/l)	100 (79–100)	100 (86–100)	100 (79–100)	100 (86–100)	100

PPV positive predictive value, *NPV* negative predictive value

Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) for each performance parameter are reported in parentheses

Tableau 1 : tiré de (16) sur les critères biochimiques du LCR pour le diagnostic de méningite bactérienne

Le rapport Globule Blanc (GB) / Globule Rouge (GR) dans le LCR divisé par GB / GR dans le sang peut être une aide, lorsque la pléiocytose est aspécifique. En effet lorsque le rapport est égal à 1, l'hypothèse d'une contamination sanguine du LCR est forte. Au contraire lorsque le rapport est 5 fois plus élevé dans le LCR que dans le sang, l'infection est certaine. (18)

L'examen direct est souvent négatif car l'inoculum est faible. Et la culture peut parfois nous mettre en défaut, lorsque les patients ont reçu une antibiothérapie au préalable pour une infection nosocomiale autre (pneumopathie, infection urinaire). C'est pourquoi, de plus en plus, les cliniciens font appel aux analyses par PCR, à la recherche d'ARN bactérien résiduel. (19) (20) (PCR ARN 16s)

Méningite aseptique chimique

Le diagnostic de méningite aseptique doit être évoqué lorsque les analyses bactériologiques sont négatives, après avoir éliminé une méningite septique décapitée suite à une antibiothérapie préalable.

Dans ces situations, trois catégories de pathologies sont à évoquer (21) :

- Les maladies systémiques avec atteinte neurologique
- Les méningites médicamenteuses, notamment après prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, d'antibiotique (sulfamide, pénicilline)
- Les méningites néoplasiques

Ces diagnostics différentiels sont important à éliminer, lorsque le tableau clinique est frustré, car ils imposent des thérapeutiques radicalement différentes : corticothérapie pour les premiers, arrêt des médicaments incriminés dans le second.

Ce travail ne concernera que les infections neuro-méningées septiques.

Enjeu d'un traitement probabiliste précoce

L'enjeu est de dépister le plus précocement possible les MN et d'instaurer un traitement d'emblée efficace, pour limiter le retard de prise en charge et les séquelles neurologiques à moyen et long terme.

En effet, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans la littérature sont :

- Un score de gravité élevé à l'entrée en réanimation, classiquement le score APACHE II (annexe)
- L'âge avancé
- L'existence de convulsions ou des troubles de la vigilance précoce
- Le choc septique associé
- A l'examen du LCR : une glycorachie basse, la présence d'un BGN au direct
- L'inefficacité de l'antibiothérapie initiale.

Ce traitement empirique des méningites post-opératoires repose sur des recommandations de sociétés savantes, il doit être rapidement efficace et pour cela avoir une bonne diffusion méningée associée à une activité bactéricide rapide.

Le choix de l'antibiotique est fonction de ces caractéristiques pharmacologiques. La diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) est dépendante du poids moléculaire, du caractère lipophile (meilleure diffusion) ou hydrophile, de la liaison aux protéines sériques de l'antibiotique. Lorsque la BHE est inflammatoire, sa perméabilité se modifie et augmente la diffusion des antibiotiques. (22)

La pharmacocinétique de la molécule doit également être prise en compte. La concentration de l'antibiotique doit être au moins égale à dix fois la concentration minimale efficace (CMI), et le temps d'exposition doit être optimal. La classe des bêta-lactamines est la plus appropriée grâce à leur activité temps-dépendante. Ils sont associés à une molécule ayant une activité bactéricide. (23)

Dès 1987, Portier et al. une équipe française, (24) préconisait une association céphalosporine de 3^{ème} génération, Cefotaxime (150-200mg/kg/j) et Vancomycine (30mg/kg/j).

En 2004, l'équipe de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), publiait des recommandations en fonction de la porte d'entrée présumée de la méningite.

Table 2. Recommended Empirical Antimicrobial Therapy for Nosocomial Bacterial Meningitis, According to the Pathogenesis of the Infection.		
Pathogenesis	Common Bacterial Pathogens	Antimicrobial Therapy*
Postneurosurgical infection	Facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , and coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Ventricular or lumbar catheter	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Penetrating trauma	<i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), facultative and aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, ceftazidime, or meropenem†
Basilar skull fracture	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin (i.e., ceftriaxone or cefotaxime)

Tableau 2 : tiré de (3) : Recommandations de l'IDSA

Etude de l'écologie bactérienne locale

Une étude rétrospective a été réalisée dans le service de réanimation neurochirurgicale entre 2009 et 2013, au CHU de Rouen. (25) L'antibiothérapie probabiliste en place comportait une céphalosporine de 3^{ème} génération active sur les staphylocoques méticilline sensible et les Bacilles Gram Négatifs (BGN) : le Cefotaxime, en association avec la Fosfomycine couvrant les Cocci Gram Positif (CGP) résistants à la méticilline.

L'étude regroupait 91 infections neuro-méningées avérées, l'analyse bactériologique retrouvait 49% de CGP, 44% de BGN, 6% de Bacilles Gram Positif (BGP) et 1% d'autres bactéries (anaérobie).

Pour le groupe des CGP, l'antibiothérapie probabiliste appliquée était inefficace dans 25% des cas, dans 51% des cas pour les BGN, et pour les BGP et autres, on observait 43% de résistance. Le taux global de résistance au schéma antibiotique proposé était de 38%.

Grâce à cette étude de l'écologie bactérienne du service, nous avons pu établir, en accord avec les référents infectiologues, un nouveau schéma d'antibiothérapie probabiliste ciblée.

La Fosfomycine a été retirée du protocole, remplacée par la Vancomycine pour les staphylocoques résistant à la méticilline.

Etant donné le fort taux de résistance des BGN observé, et l'émergence de mutant résistant, et étant donné la morbidité liée à ces infections, il a été décidé en accord avec l'équipe d'infectiologie d'introduire une bêtalactamine à spectre large, et à bonne diffusion hémato-encéphalique dès la suspicion clinique de méningite nosocomiale. Le méropénème répondait parfaitement à ce cahier des charges. Pour une utilisation raisonnée, cet antibiotique devait être prescrit de manière nominative pour les patients ayant une suspicion de méningite nosocomiale survenant au-delà du 7^{ème} jour d'hospitalisation.

Objectif

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie probabiliste, adaptée à l'écologie du service, sur les méningites nosocomiales des patients hospitalisés en milieu neurochirurgical.

3- Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude prospective, mono-centrique, observationnelle, au CHU de Rouen entre janvier 2015, date de mise en place du nouveau protocole d'antibiothérapie probabiliste (validé par la Commission des Anti-Infectieux en décembre 2014), et décembre 2016.

Population

Les patients inclus dans l'étude devaient remplir les critères suivants :

- Être âgés de plus de 18 ans,
- Hospitalisés en milieu neurochirurgical (réanimation neurochirurgicale ou service conventionnel),
- Avoir présenté une infection neuro-méningée nosocomiale confirmée par des critères clinico- biologiques (syndrome infectieux associé à un point d'appel neurologique isolé, syndrome inflammatoire biologique associé ou non à une méningite biochimique).

Le point d'appel neurologique pouvait être franc : syndrome méningé fébrile, altération de la vigilance sans autre étiologie (notamment liée au motif d'hospitalisation : majoration d'un saignement intracrânien, vasospasme secondaire à une hémorragie méningée, hypertension intracrânienne résultant d'un traumatisme crânien), extériorisation de liquide purulent (par une DVE, une collection fistulisée à la peau).

Chez les patients fébriles, à défaut d'un point d'appel franc (du fait d'un patient sédaté, par exemple), l'infection neuro-méningée était recherchée lorsque tous les autres points d'appels cliniques infectieux étaient négatifs (pulmonaire, urinaire, cutanée).

Étaient également inclus tous les patients ayant présenté une infection neuro-méningée post-opératoire, jusqu'à un mois après l'intervention.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients ne présentant pas d'infection neuro-méningée ou les infections communautaires (méningite, méningo-ventriculite, anévrisme mycotique, abcès cérébral).
- Les patients présentant une infection superficielle après neurochirurgie (désunion de cicatrice de craniotomie, collection superficielle, ostéite), ou lorsque le délai post-opératoire de un mois était dépassé, en dehors des situations où une dérivation ventriculaire interne était en place, le délai d'exclusion passait à un an.

Protocole

Le protocole mis en place depuis janvier 2015, adapté à l'écologie du service, stipulait que l'antibiothérapie probabiliste devait être instaurée dès la suspicion clinique, après la réalisation de prélèvements bactériologiques. (Figure 2)

Méningite liée aux soins : antibiothérapie probabiliste

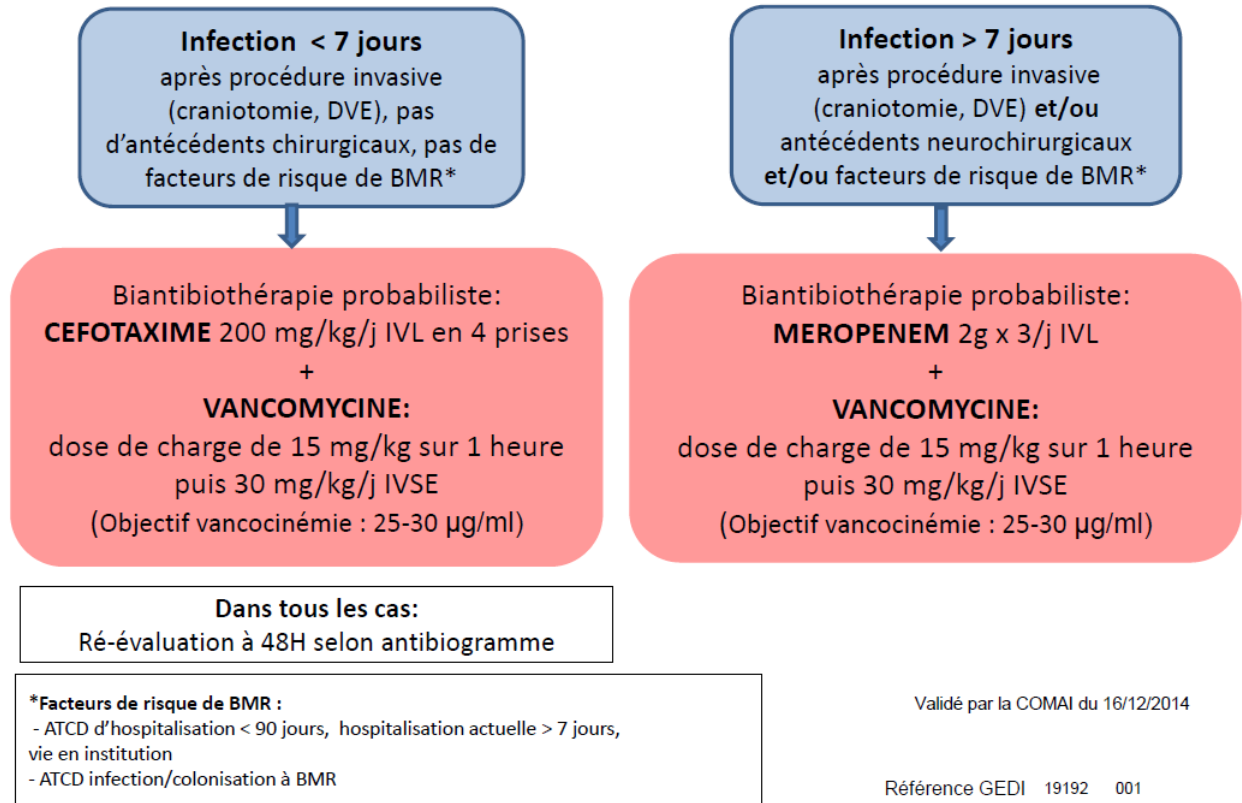


Figure 2 : Algorithme de prise en charge des méningites nosocomiales

Si cette suspicion survenait dans les sept premiers jours d'hospitalisation, le patient était traité par l'association Cefotaxime - Vancomycine, puisque l'écologie du patient était considérée comme d'origine communautaire.

Au-delà de 7 jours, le patient recevait une double antibiothérapie probabiliste large à visée nosocomiale, établie après une étude de l'écologie bactérienne du service de réanimation neurochirurgicale, soit Méropénème - Vancomycine.

Cette antibiothérapie était adaptée dès réception des résultats bactériologiques définitifs.

Le protocole était à disposition des médecins dans les salles de soins et dans des cahiers de protocoles disposés dans le service.

Lorsqu'un contrôle du LCR était réalisé, les résultats bactériologiques et biochimiques étaient relevés. Dans les situations complexes, l'équipe d'infectiologie était sollicitée, et des dosages plasmatiques et/ou intrathécaux d'antibiotiques étaient réalisés.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste instauré selon le protocole mis en place, par rapport aux résultats bactériologiques définitifs.

Critères secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient le respect du protocole d'antibiothérapie probabiliste mis en place, l'amélioration clinique ou biologique, le taux de résistance à l'antibiothérapie probabiliste proposée, la durée du traitement, la durée de l'hospitalisation, la tolérance.

Ce travail nous a également permis d'étudier la nouvelle écologie bactérienne dans cette population, ainsi que les profils de résistance.

4- Résultats

Caractéristiques de la population

Population

Sur la durée de l'étude, nous avons recensé 66 patients ayant présentés une infection nosocomiale neuro-méningée.

Nous avons exclu 8 patients :

- Deux car l'infection s'était déclarée au-delà du mois postopératoire,
- Dans deux autres cas, avec la présence de dérivation ventriculaire interne, le délai de l'année avait été dépassé.
- Une ostéite sur plastie de voute,
- Trois infections de cicatrice : une sur corps de valve de dérivation ventriculo-péritonéale, une sur électrode de stimulation intracrânienne, une sur pompe intrathécale.

Au final, 58 patients ont présenté une infection neuro-méningée répondant à nos critères d'inclusion. Sur ces 58, la culture du LCR était négative pour 8 patients (13.7%) dont une PCR ARN 16s positive, mais dans chacun de ces cas, le diagnostic a été posé sur des critères cliniques et biochimiques du LCR.

Les 58 patients inclus présentaient les caractéristiques suivantes (Figure 3) :

- 84,4% des patients (49/58) présentaient une méningite nosocomiale (dont deux associées à la présence d'abcès intracérébral),
- Deux abcès, un en postopératoire d'une résection de tumeur cérébrale, sans mise en place de matériel, l'autre dans les suites d'un traumatisme crânien grave avec mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) lors la prise en charge initiale,

- Trois empyèmes : un dans les suites d'un traumatisme crânien avec embarrure, le second à un mois d'un hématome sous dural (HSD) aigu évacué précocement, et le dernier dans le mois postopératoire d'exérèse de méningiome,
- Un hématome surinfecté au 9ème jour post-évacuation d'un HSD,
- Un autre présentant un méningocèle infecté à un mois d'une craniectomie décompressive pour accident vasculaire cérébral (AVC) de fosse postérieure,
- Un cas de méningo-ventriculite,
- Un cas de méningo-encéphalite,
- Un cas de méningo-encéphalite.

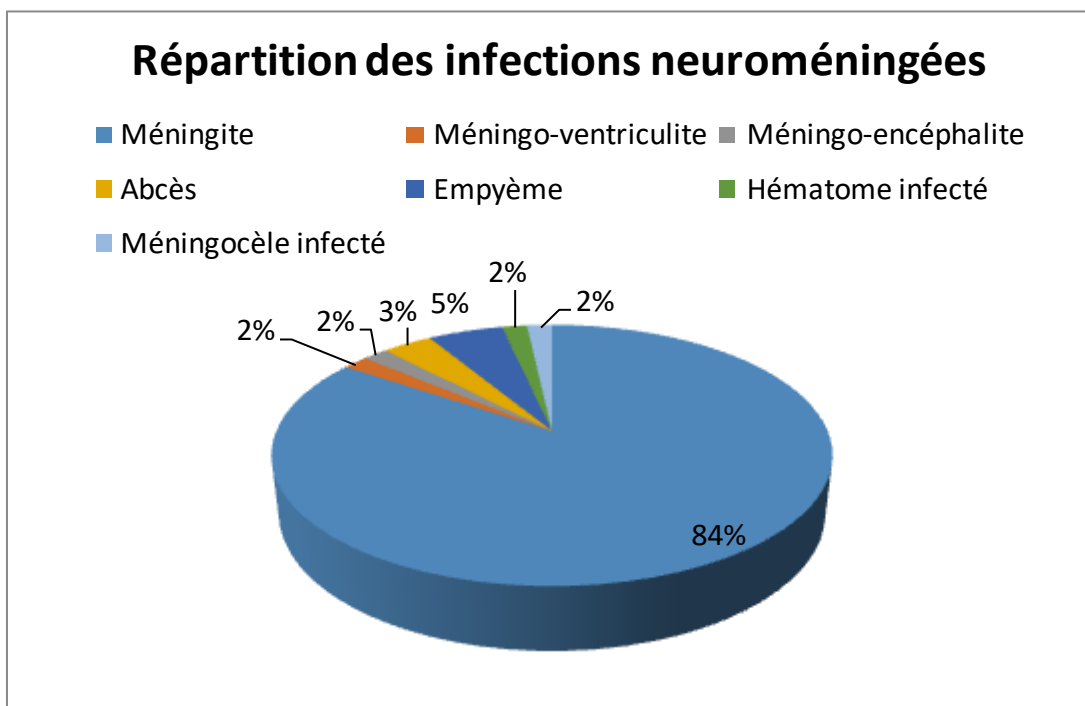


Figure 3 : Répartition des infections neuro-méningées

Du fait du faible nombre d'abcès, d'empyème, d'infection d'hématome, de méningocèle, et de méningo-ventriculite ou encéphalite, ces données ne seront pas utilisées dans le reste du travail.

Les critères démographiques

La parité dans notre population étudiée était respectée avec un ratio homme/femme de 1/1. La moyenne d'âge était de 54 ans. Le score IGS2, score de gravité clinico-biologique, réalisé sur les 24 premières heures de prise en charge chez les patients en réanimation, était de 40 points en moyenne pour un maximum de 72.

Le délai moyen d'apparition d'une infection neuro-méningée nosocomiale était de 19 jours. 16% des infections survenaient durant les 7 premiers jours de l'hospitalisation.

Nous n'avons pas recensé d'effet secondaire grave lié au traitement.

La mortalité de notre cohorte était de 8,2%.

Homme	27 (55,1%)
Femme	22 (44,9%)
Age (ans) moyenne ± écart type	54 ± 17
IMC moyenne ± écart type	27,5 ± 5,5
IGS 2 moyenne ± écart type	40 ± 13
Glasgow à l'entrée moyenne	12
Nombre de patient opéré	48 (98%)
dont DVE à l'entrée	43 (87,8%)
Patient artériolo-embolisé à l'entrée	19 (38,8%)
succès embolisation	11 (57,9%)
Nombre de patient repris au bloc	37 (75%)
nombre de reprise total	74
nombre de reprise moyenne par patient	2
Antécédent	
Cardiovasculaire	22 (44,9%)
Tabac	7 (14,3%)
Neurologique	12 (24,5%)
Néoplasie	2 (4,1%)
Neurochirurgie	9 (18,4%)
Chirurgie ORL	1 (2%)
Fracture du rocher	1 (2%)
Durée d'hospitalisation (j) moyenne ± écart type	53 ± 34
Mortalité	8,16%

Tableau 3 : Données démographiques

Répartition dans les unités

Dans 48,3% des cas, le diagnostic d'infection neuro-méningée était posé lorsque le patient séjournait en réanimation neurochirurgicale, et dans 51,7% des cas, le patient était hospitalisé dans l'unité de neurochirurgie conventionnelle.

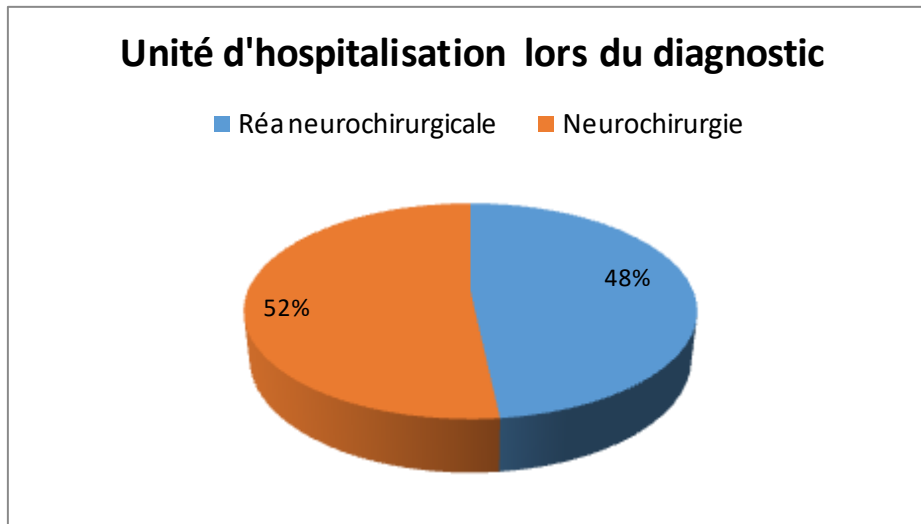


Figure 4 : répartition des infections neuro-méningées selon le service d'hospitalisation

Seul 8 patients sur les 58, n'avaient pas été pris en charge en réanimation neurochirurgicale durant leur séjour.

Motif d'hospitalisation

Une large majorité des patients (68.9%) était hospitalisée pour un accident vasculaire cérébral (soit 40 patients) : 60% d'entre eux pour hémorragie sous arachnoïdienne, 35% pour hématome intra parenchymateux, et 7,5% pour hémorragie intra ventriculaire.

Il y avait 5 hospitalisations pour cause traumatique : 3 des patients ont bénéficiés d'une pose de DVE seule, 1 patient a été évacué de son hématome extra-dural en plus de la pose de DVE, et le dernier présentait une embarrure qui a été parée au bloc opératoire sans pose de matériel.

Chez 6 patients, le diagnostic d'infection neuro-méningée était posé dans les suites d'intervention de résection de lésion tumorale. (Figure 5)

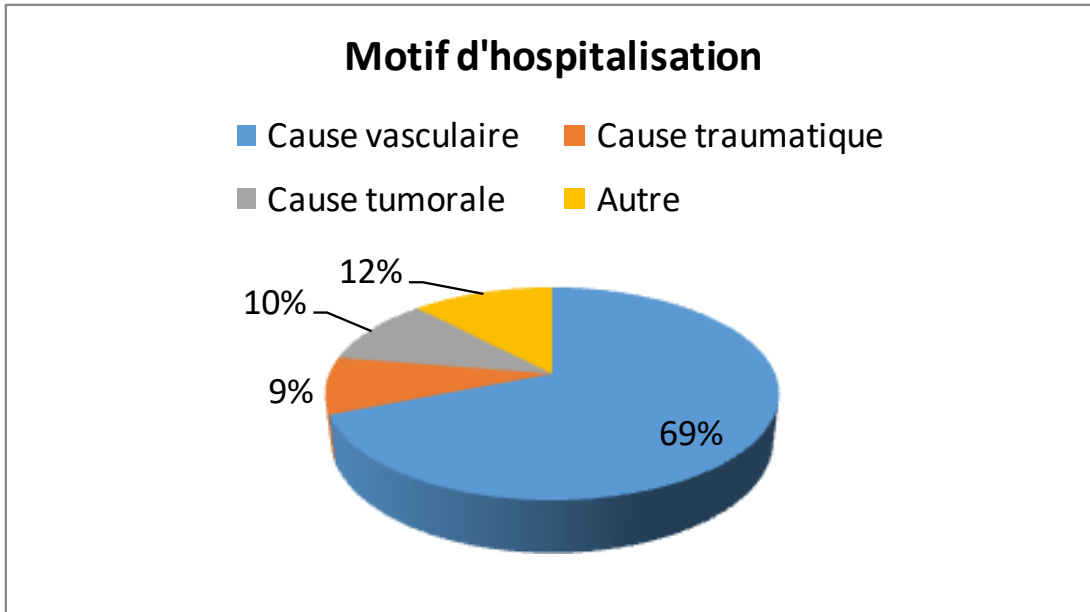


Figure 5 : Motif d'hospitalisation

7 patients ont été hospitalisés pour d'autres motifs, essentiellement des infections neuro-méningées post-opératoires :

- 1 méningite sur DVP, avec extériorisation du drain péritonéal
- 1 méningite en post-opératoire d'exérèse de tumeur cérébrale
- 1 méningite en post-opératoire d'une fermeture de brèche méningée
- 1 pour méningocèle en postopératoire d'une craniectomie de décompression pour AVC ischémique de fosse postérieure
- 1 pour empyème à un mois d'une évacuation d'hématome sous dural
- 1 dysfonction de valve de DVP
- 1 pour crise convulsive

Les méningites nosocomiales

Parmi les 49 patients ayant présentés une méningite isolée, un patient a récidivé l'infection un mois plus tard, avec un germe différent. Nous avons comptabilisé deux méningites distinctes.

Sur ces 50 méningites nosocomiales, 47 sont survenues avec la présence d'une DVE, 2 sur DVP, et 1 sans matériel intracérébral, et pour rappel, dans 8 situations aucun germe n'a été isolé lors de la culture du LCR.

Analyse bactériologique et antibiotique

Critère de jugement principal

Lorsque le protocole d'antibiothérapie probabiliste avait été appliqué, il était efficace dans 100% des cas, à noter que dans 8 cas, nous n'avions pas de documentation bactériologique.

L'efficacité de l'antibiothérapie probabiliste instaurée en dehors du protocole était de 92%. (Figure 6) :

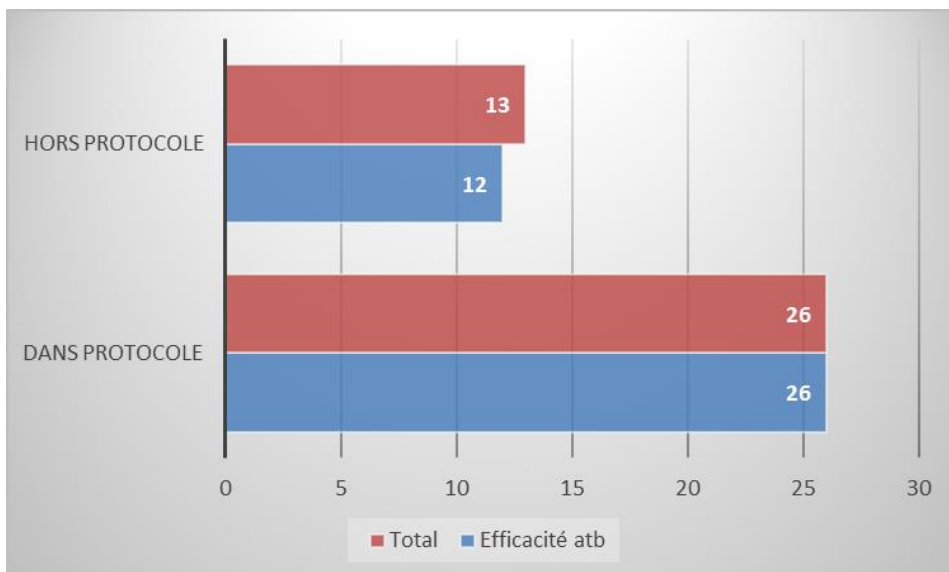


Figure 6 : Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste selon l'antibiogramme

Le protocole mis en place a été respecté dans 68% des cas (Figure 7), 34 cas sur les 50 au total.

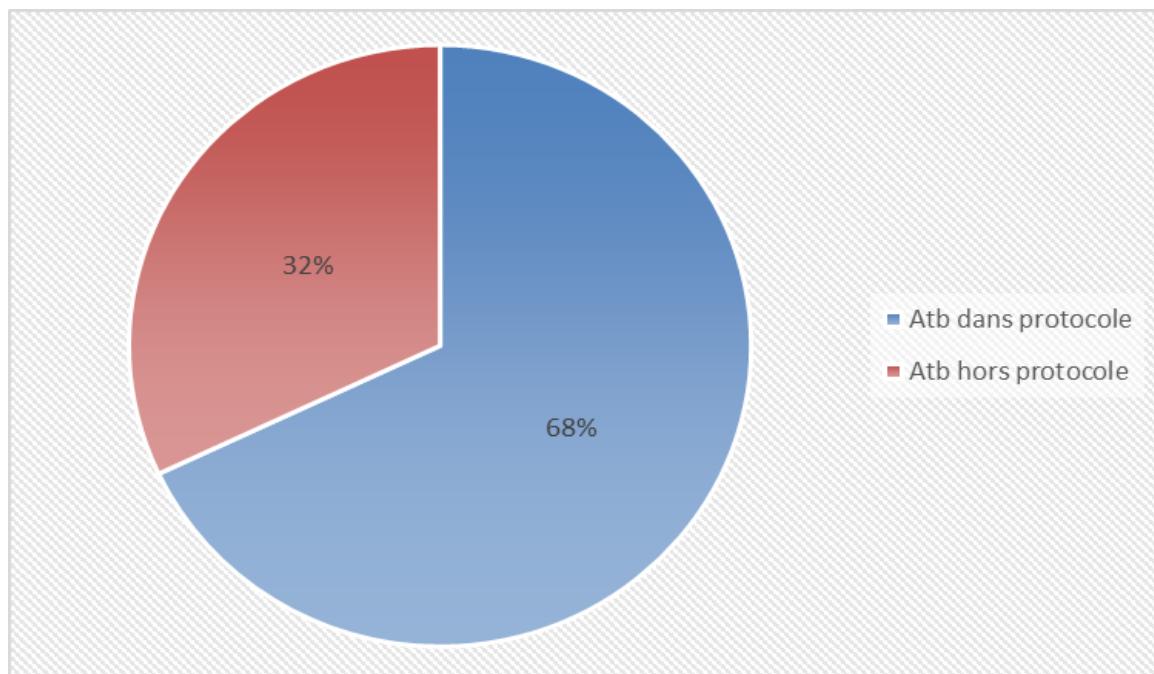


Figure 7 : Respect du protocole d'antibiothérapie probabiliste

Pour 3 patients, l'antibiothérapie instaurée a été d'emblée adaptée à l'antibiogramme.

Pour 13 patients, l'antibiothérapie n'était pas en accord avec l'algorithme proposé, on retrouvait pour 1 patient une association méropénème – vancomycine alors que la méningite était survenue avant le 7^{ème} jour. Pour les autres patients, bien que le protocole n'ait pas été respecté, les antibiotiques employés étaient à large spectre, incluant dans 3 cas une bêtalactamine seule (méropénème ou céfépime), dans 2 cas, un glycopeptide seul, dans 8 cas une bi voire trithérapie (bêta lactamine, glycopeptide, aminoside). Dans 2 cas, la fosfomycine a été utilisée.

Durée du traitement des méningites nosocomiales

La durée moyenne de traitement était de 21 jours. La figure suivante résume les durées de traitement appliquées durant notre période de recueil.

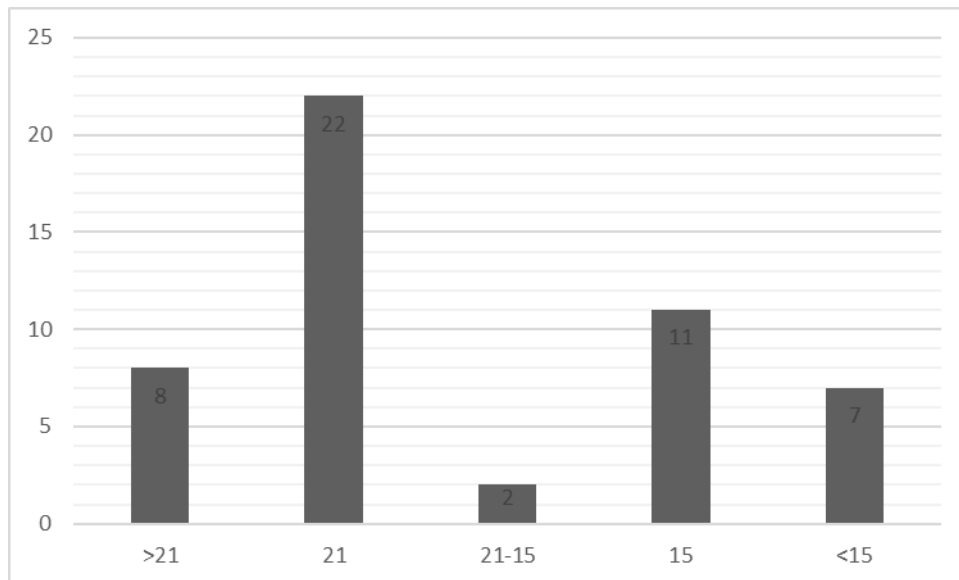


Figure 8 : Durée de traitement des méningites nosocomiales, en ordonné le nombre de méningite, en abscisse la durée de traitement en jours

16% des patients ont reçu plus de 21 jours d'antibiothérapie (pour 3 d'entre eux, cette durée dépassait les 42 jours). 14% ont reçu moins de 15 jours de traitement. La majorité restante (70%) a reçu entre 15 et 21 jours de traitement.

L'écologie bactérienne 2015-2016

Sur cette période, sur les 42 méningites nosocomiales à culture positive, nous avons identifié 48 bactéries : il y avait 3 méningites à 2 germes et une méningite à 3 germes.

Il y avait une petite prédominance de bactéries Cocci Gram Positif (CGP) (56%), puis de Bactéries Gram Négatif (BGN) (42%), et 2% de Bacille gram Positif. Nous n'avons pas retrouvé de Cocci Gram Négatif, ou d'anaérobie. (Figure 9)

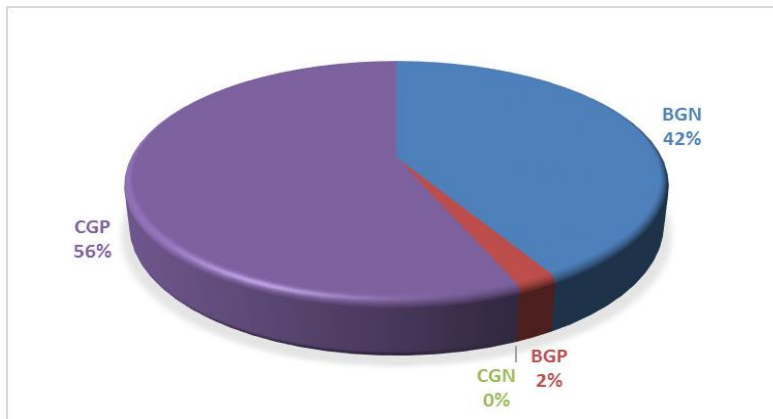


Figure 9 : Répartition des bactéries

Parmi les CGP, nous retrouvons 11% d'entérocoques, et 89 % de staphylocoques dont la répartition est détaillée dans la figure 10.

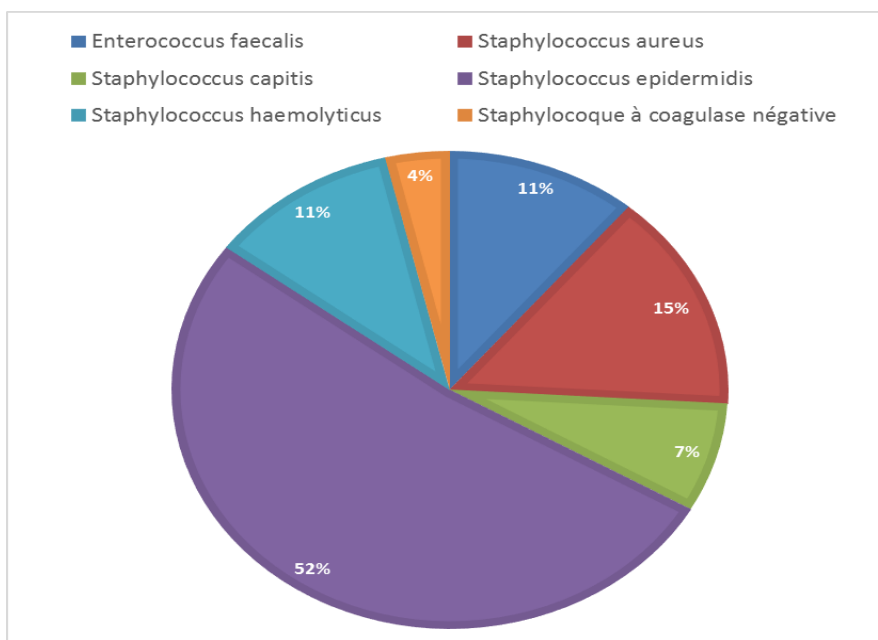


Figure 10 : Répartition des CGP

Nous retrouvons dans la population des BGN : 80% d'entérobactéries et 20% de BGN non fermentant, la répartition de ces BGN est détaillée en Figure 11.

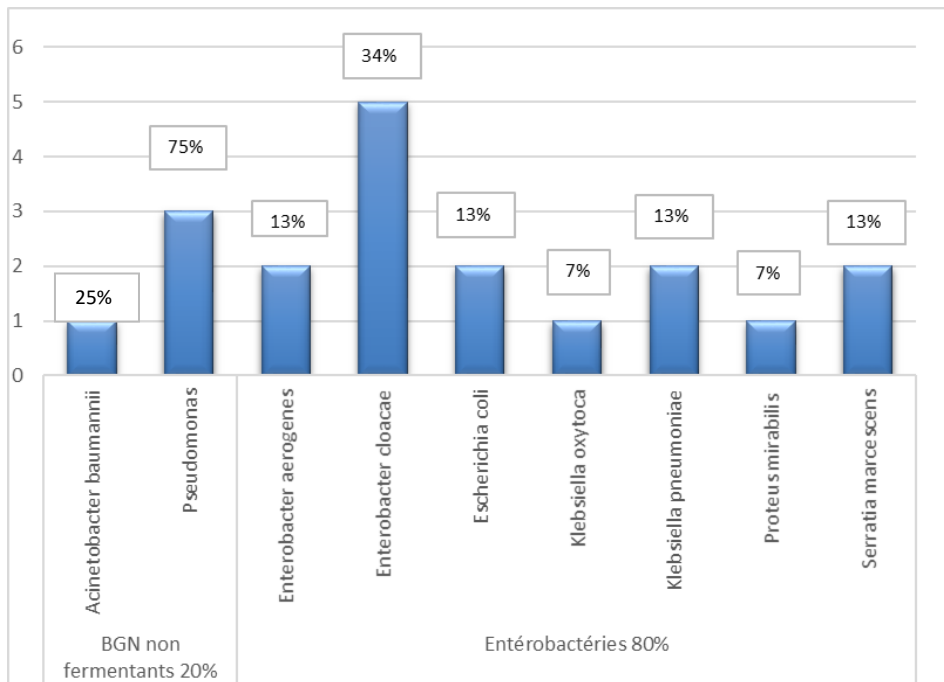


Figure 11 : Répartition des BGN

Résultats selon les procédures chirurgicales

En dehors d'un patient hospitalisé pour méningite sur dérivation ventriculo-péronéale, tous les autres patients ont bénéficié d'un geste chirurgical préalable à l'infection neuro-méningée.

La figure suivante décrit la répartition des bactéries selon la procédure chirurgicale. Les méningites à CGP étaient observées lorsqu'il y avait une pose de DVE.

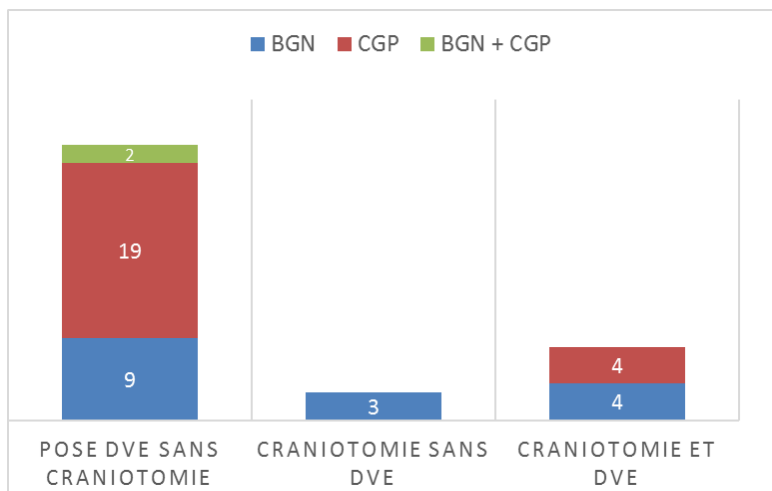


Figure 12 : Répartition des bactéries en fonction de la chirurgie

Résultats selon le délai d'infection

Dans 80% des cas, nous avons observé une méningite à CGP, lorsque celle-ci survenait précocément. Le ratio CGP et BGN tend à s'équilibrer pour les infections tardives, respectivement 54,8% et 41,9%. (Figure 13)

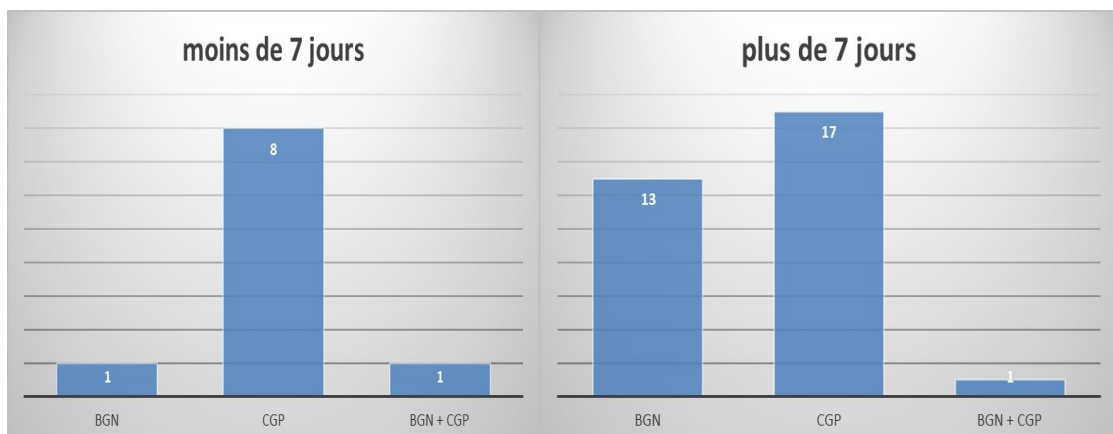


Figure 13 : Répartition des bactéries en fonction du délai d'infection depuis la chirurgie

Résultats selon l'existence d'autres infections nosocomiales

Dans notre cohorte de 50 méningites, dans 54% des cas, les patients avaient développé une autre infection nosocomiale préalable à la méningite.

La figure 14, montre la répartition des bactéries en fonction de l'existence ou non d'une autre infection nosocomiale. Lorsque le patient présentait une autre infection, nous retrouvons une forte proportion de méningite nosocomiale à BGN.

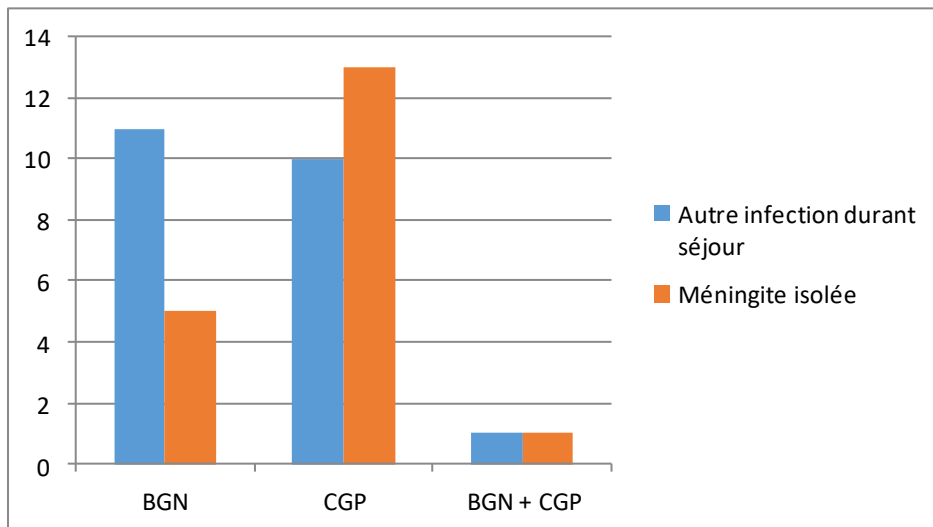


Figure 14 : Répartition des bactéries en fonction de l'existence d'une autre infection nosocomiale durant le séjour

La figure 15 ci-dessous, montre que lorsque le patient avait présenté une pneumopathie au court de son séjour, la fréquence des méningites nosocomiales à BGN était plus élevée, sans significativité statistique.

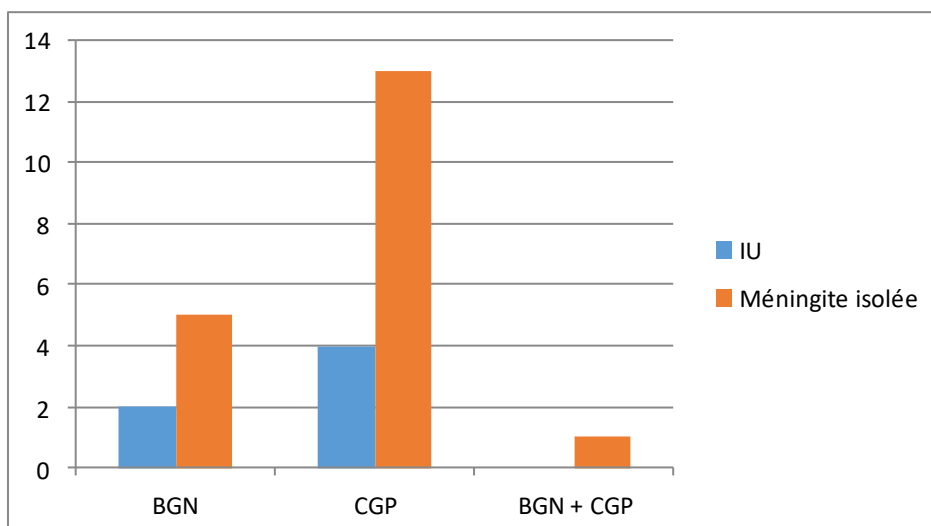
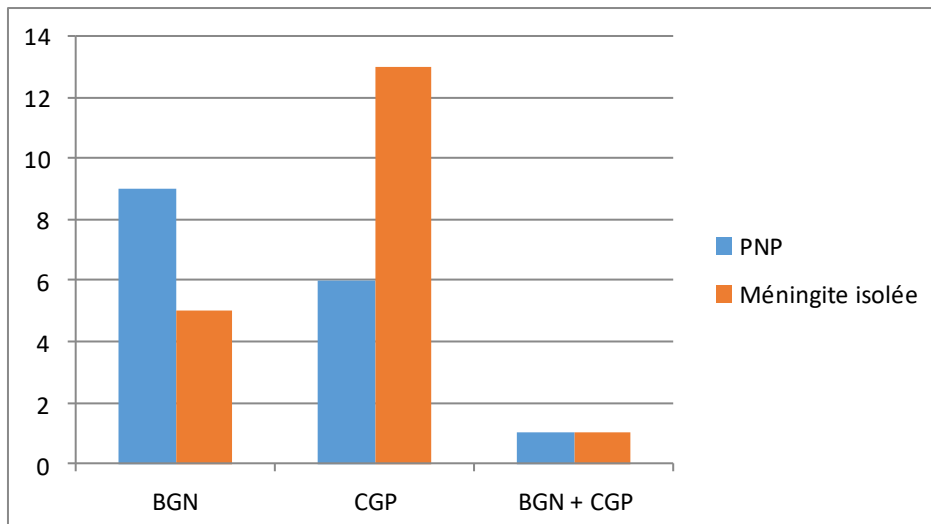


Figure 15 (dessus) : Répartition des bactéries entre les patients ayant présentés une pneumopathie infectieuse associée à une méningite et une méningite seule

Figure 16 (dessous) : Répartition des bactéries entre les patients ayant présentés une infection urinaire associée à une méningite et une méningite seule

20 patients ont présenté une pneumopathie infectieuse. La figure 16 ci-dessous montre la répartition des bactéries en cause dans les pneumopathies chez ces patients.

Nous retrouvons une proportion égale d'infection à CGP (45%), ou BGN (35%).

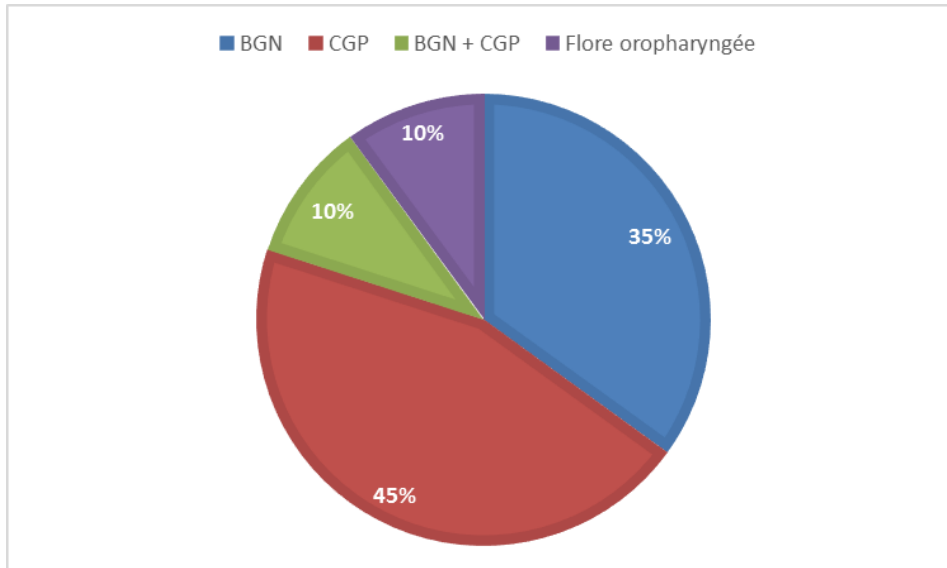


Figure 17 : Répartition des bactéries chez les patients ayant présentés une pneumopathie infectieuse

Profil de résistance des bactéries

Pour les CGP, il y avait 24 staphylocoques : 4 *Staphylococcus aureus*, 2 *S. capitis*, 14 *S. epidermidis*, 3 *S. haemolyticus*, 1 staphylocoque coagulase négative.

La figure 17 résume leur profil de résistance. Nous avons retrouvé dans notre travail 29% de staphylocoques résistants à la méticilline (7/24). Ces souches restaient sensibles à la vancomycine, avec une CMI à 1.5 pour 3 d'entre elles, et CMI à 2 pour les 4 autres.

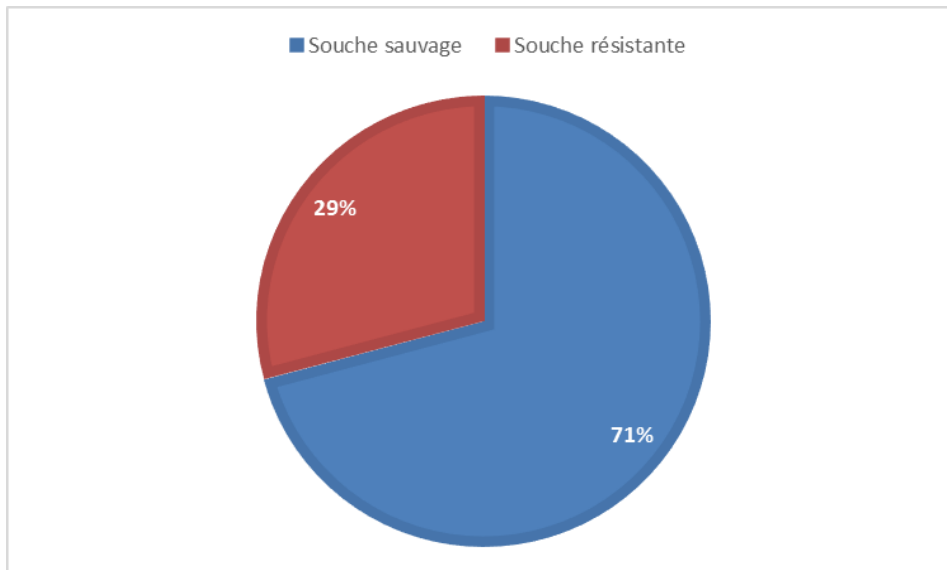


Figure 18 : Profil de résistance des staphylocoques

Parmi les 3 *Enterococcus faecalis*, 1 seul était résistant à l'amoxicilline, mais sensible à la vancomycine.

Pour les entérobactéries, nous avons retrouvé une majorité appartenant au groupe 3 et notamment une prédominance d'*Enterobacter cloacae*. (figure 19)

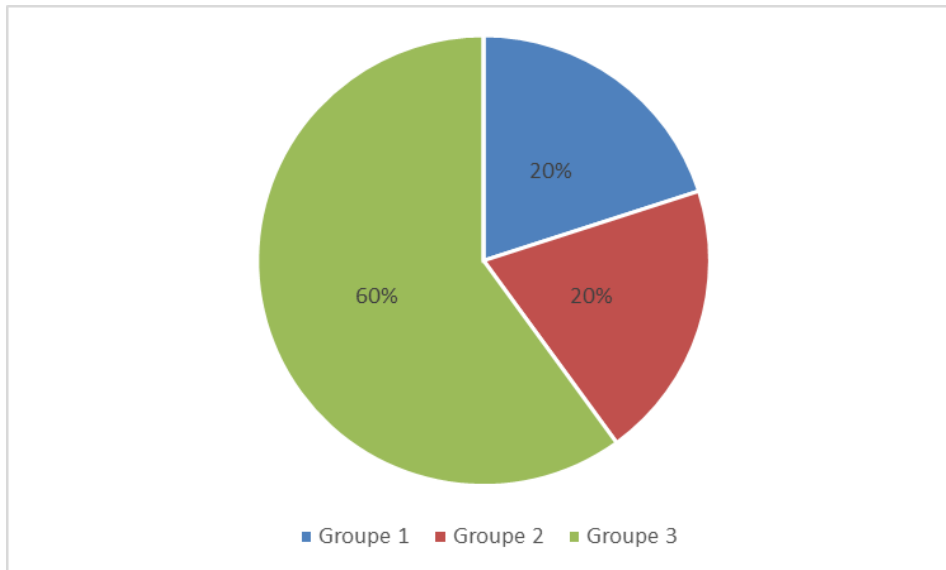


Figure 19 : Répartition des entérobactéries selon leur groupe de résistance naturelle

Leur profil de résistance est détaillé dans la figure suivante. (Figure 20)

Dans notre population d'entérobactérie, le taux de souche résistante était de 27%. En détail, les bactéries du groupe 1 présentaient 33% de résistance, 67% pour le groupe 2 et 11% pour le groupe 3.

Les mécanismes de résistance étaient :

- 1 pénicillinase de haut niveau pour un *Escherichia coli* du groupe 1,
- 1 Klebsielle à bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et 1 Klebsielle à céphalosporinase de haut niveau pour le groupe 2,
- 1 *Enterobacter aerogenes* à céphalosporinase de haut niveau pour le groupe 3

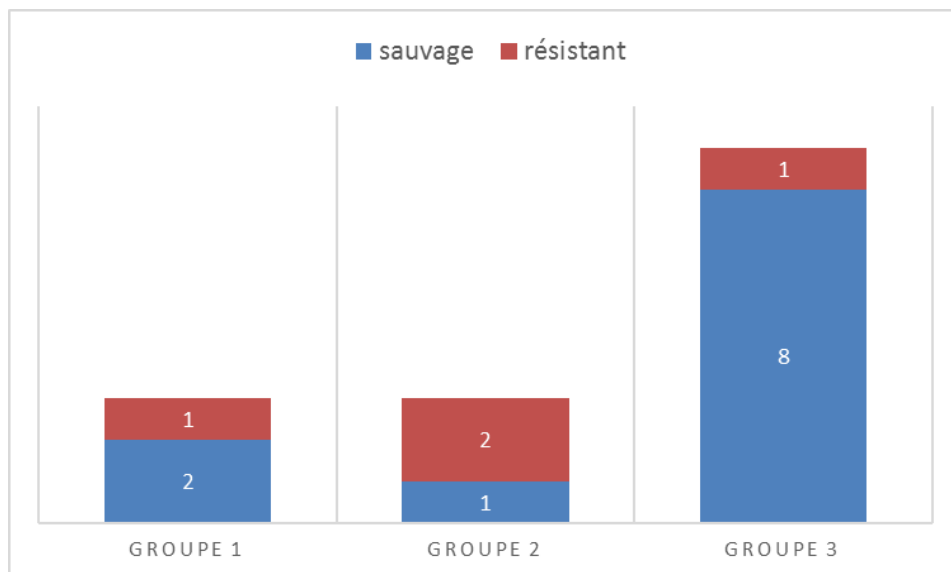


Figure 20 : Résistance des entérobactéries

Nous avons 4 infections neuro-méningées à BGN non fermentant : 1 *Acinetobacter baumannii*, 2 *Pseudomonas aeruginosa* et 1 *Pseudomonas* du groupe fluorescens. Toutes les souches étaient sauvages.

Les méningites décapitées

Concernant les 8 méningites sans documentation bactériologique, tous les patients ont reçu la bithérapie Méropénème – Vancomycine. Chez 4 patients, cette association a été conservée : 3 pendant 15 jours et 1 pendant 21 jours. Pour les 4 autres patients, après discussion pluridisciplinaire (neuro-réanimateurs, bactériologistes, infectiologues), il a été décidé de conserver le Méropénème seul dans 2 cas, de rétrocéder à Cefotaxime – Vancomycine dans 1 cas, et à l’Amoxicilline dans un autre cas. Le seul patient n’ayant pas présenté d’amélioration clinique franche parmi cette catégorie avait reçu 15 jours de Méropénème – Vancomycine.

Les caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 4.

Homme	4	Durée d'hospitalisation	
Femme	4	moyenne	47
		minimum	25
Age moyen	48	maximun	110
Glasgow à l'entrée moyen	10		
IMC moyen	26,5		
Sejour en réanimation	5		
IGSII moyen	42	Durée moyenne de traitement	17
Motif d'hospitalisation			
cause vasculaire	5		
autres	3		
Patient opéré à l'arrivée			
Pose de dve	5		
sécurisation anévrisme	3	dont 2 chirurgicales	
Retrait dvp	1		
Patient repris au bloc			
pour changement dve	2		
thrombectomie	1		
fermeture de brèche	1		
Patient avec autre infection	5		0

Tableau 4 : Caractéristiques des méningites sans documentation

Résultats des dosages sanguins et intrathécaux

Dans 5 situations, des dosages intrathécaux d'antibiotiques ont été nécessaires devant l'absence d'amélioration clinico-biologique malgré une antibiothérapie adaptée et le respect des doses méningées selon les recommandations.

3 étaient adaptés, pour 2 autres patients l'antibiotique était sous-dosé dans le LCR.

Pour un de ces patients, le dosage de l'antibiotique intrathécal a permis de révéler l'apparition d'une résistance au traitement : le dosage adapté dans le LCR et l'absence d'amélioration clinique ont conduit à un nouvel examen bactériologique, et à un nouvel antibiogramme.

Le LCR était contrôlé en moyenne 4 jours \pm 3 après le début de l'antibiothérapie.

Nous nous sommes intéressés à la cinétique des marqueurs biochimiques du LCR : protéinorachie et lactatorachie.

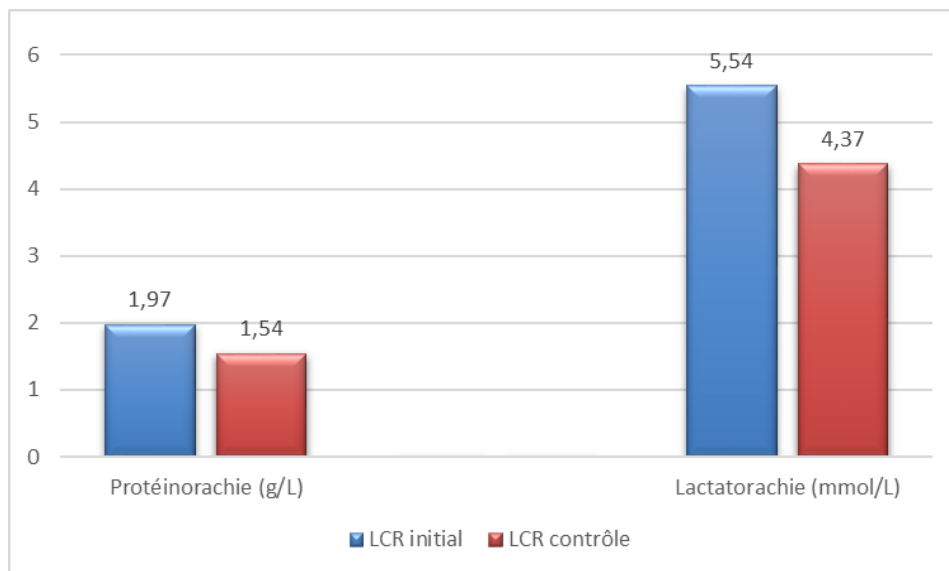


Figure 21 : Biochimie du LCR

Nous avons observé une diminution de la protéinorachie moyenne et de la lactatorachie moyenne après introduction des antibiotiques, le résultat n'était pas significatif.

Pour 7 patients, aucun contrôle du LCR n'a été effectué.

5- Discussion

L'antibiothérapie large spectre probabiliste adaptée à l'écologie du service est efficace dans 100% des cas. Le respect du protocole n'était que de 68%.

Dans moins d'un tiers des cas, les antibiotiques introduits en probabiliste ne suivaient pas l'algorithme proposé. Les associations proposées restaient efficaces dans une grande majorité des cas. Cela s'explique notamment par une faible incidence de bactérie multi-résistante dans notre cohorte. Le manque d'information et de formation pouvait être à l'origine de cette déviation au protocole.

La cohorte

Notre cohorte était comparable à la cohorte historique de 2009-2013. Le sex-ratio était sensiblement identique, le motif d'hospitalisation majoritaire était également l'hémorragie méningée.

Les bactéries

Les taux de répartition des différentes bactéries étaient les mêmes dans l'étude retrospective réalisée en 2014, soit une majorité de CGP, parmi lesquels une prédominance de staphylocoques, et parmi les BGN une prédominance d'entérobactéries.

Notre étude a montré une incidence plus importante de méningite nosocomiale à BGN lorsque le patient avait présenté au cours de son séjour une pneumopathie infectieuse. Les effectifs étaient trop faibles pour mettre en évidence une association statistiquement significative.

Et sur les 20 pneumopathies infectieuses recensées, aucune famille de bactérie ne semblait dominer.

Le taux de bactérie résistante était de 29% pour les staphylocoques et de 27% pour les BGN. Les chiffres sont comparables pour les CGP (27%) dans le travail précédent, mais l'auteur avait retrouvé 36% de souches résistantes pour les BGN, la répartition entre les 3 groupes d'entérobactérie était identique.

Le faible effectif de notre cohorte ne nous a pas permis de mettre en évidence de facteur de risque spécifique, nous n'avons pas pu analyser l'existence de souche résistante en fonction du délai d'apparition de l'infection neuro-méningée.

Le LCR

Notre travail nous a montré une diminution des marqueurs biochimiques du LCR après instauration du traitement antibiotique, sans significativité statistique.

Les chiffres de protéinorachie et de lactatorachie restaient supérieurs à la normale. Cela s'explique sans doute par la précocité du contrôle du LCR, en moyenne à 4 jours, sachant que la durée moyenne de traitement était de 21 jours.

Dans 7 cas, il n'y a pas eu de contrôle. En effet, chez ces patients, soit la DVE avait été retirée, soit le médecin en charge du patient n'avait pas prescrit de contrôle systématique de LCR car l'évolution était favorable.

Il n'existe actuellement pas de protocole rédigé à ce sujet, ce qui explique cette disparité de prise en charge. L'attitude actuelle du service est de ne pas réaliser d'examen (avec manipulation du matériel de drainage du LCR) sans argument clinique ou biologique.

Les antibiotiques

La vancomycine est un antibiotique temps-dépendant, dont l'efficacité est meilleure lorsque la perfusion est continue après une dose de charge. (26)

Il est recommandé de doser régulièrement la vancomycémie pour obtenir la dose minimale efficace, et réduire les risques de néphrotoxicité. (27)

Notre travail a mis en évidence de nombreux sous-dosages sanguins de la vancomycine, injectée en perfusion continue. Le dosage de ce glycopeptide est habituellement réalisé après 48h de perfusion continue, une hypothèse serait que le prélèvement était trop précoce. Enfin, les variabilités inter-individuelles imposent d'adapter la posologie de l'antibiotique, souvent au-delà des 30mg/kg/24h recommandés.

Nous savons que la vancomycine traverse de manière aléatoire la barrière hémato-encéphalique uniquement lorsque celle-ci est pathologique, ce qui est le cas lors des méningites. Une étude récente montrait que lorsque l'inflammation biochimique était modérée, le dosage intrathécal de la vancomycine était en dessous des CMI cibles malgré des concentrations plasmatiques élevées. (28)

Lorsque l'évolution clinique est défavorable, un dosage du taux résiduel de la vancomycine intrathécal semble adapté et raisonnable.

Une étude allemande récente explique également les difficultés à atteindre des seuils d'antibiotiques (sanguins et intrathécaux) thérapeutiques satisfaisants, du fait d'une clairance urinaire très élevée chez les cérébrolésés (29)

La vancomycine possède une activité bactéricide lente. L'étude met en évidence les difficultés à atteindre un seuil d'efficacité plasmatique rapide. Compte tenu de cette difficulté, des effets secondaires reconnus (néphrotoxicité au premier plan et ototoxicité), et de la faible incidence des Staphylocoques méticilline-résistant, notre travail pourrait faire rediscuter la place de la vancomycine dans l'antibiothérapie initiale, et lui préférer des molécules avec une meilleure diffusion méningée comme le linézolide. (30) (31) (32) (33)

Il semble cependant à l'heure actuelle, difficile de ne pas cibler les SAMR d'emblée compte tenu de la morbi-mortalité sévère des méningites nosocomiales. D'autre part, le linézolide ne possède aucune AMM pour ce type de pathologie.

L'algorithme a été mis en place depuis 2015, et nos données ne nous permettent pas d'évoquer l'émergence de mutant résistant du fait de cette antibiothérapie large spectre.

Au contraire, la nouvelle écologie des infections neuro-méningées semble montrer un faible taux de bactérie multi-résistante, cela est à pondérer par une durée de suivi relativement courte, et l'ensemble des infections nosocomiales (pneumopathies et infections urinaires au premier plan) n'ont pas été recensées, à l'instar du travail rétrospectif mené en 2013.

Concernant les réflexions sur le protocole actuel, il serait intéressant de discuter également le mode d'administration des antibiotiques comme le Méropénème, et proposer de le passer en perfusion continue. Cela semble améliorer l'efficacité du traitement, voire dans certaines études de réduire la durée du traitement des méningites. (34) (35) (36)

Les limites

Notre travail comporte certaines limites.

La faible prévalence de cette pathologie, implique un faible effectif sur ce travail prospectif de 2015 à 2016.

Le caractère monocentrique peut paraître comme une limite, néanmoins, le protocole proposé était spécifique à notre centre.

Nous avons exclu les infections superficielles (cicatrice, paroi), car les problématiques rencontrées sont différentes et la morbidité est faible.

Les empyèmes, et abcès profonds ont également été exclus car la prise en charge médicale est différente : tant en termes d'antibiotiques, qu'en termes de durée.

Prévention

Il n'existe pas de donnée nationale fiable quant aux taux d'infections neuro-méningées nosocomiales. Cela est lié au fait qu'il n'existe pas de consensus sur les méthodes de surveillance et de dépistage de ces infections.

Dans les services de neurochirurgie (réanimation et service conventionnel) du CHU de Rouen, les infections neuro-méningées sur DVE n'ont cessées d'augmenter sur les dernières années (Figure 22), alors que la proportion de craniotomie a largement baissé, grâce à l'essor des techniques radio-interventionnelles pour la sécurisation des anévrysmes à l'origine des

hémorragies méningées, première cause d'hospitalisation dans notre cohorte. Nous pouvons supposer que les infections neuro-méningées sont donc associées aux soins durant le séjour et non à la chirurgie initiale, ou à la pratique d'une craniectomie, sans donnée statistiquement significative.

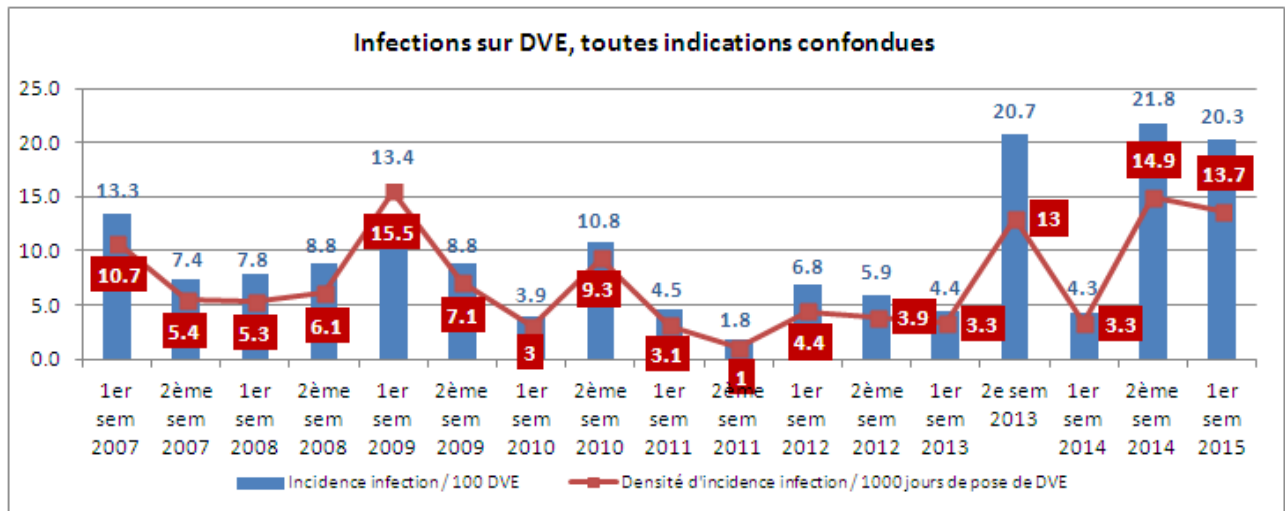


Figure 22 : Infections sur DVE, données du CLIN CHU de Rouen

Cette augmentation majeure des infections neuro-méningées sur DVE (soit la majeure partie des infections neuro-méningées nosocomiales) nous impose une réflexion quant à leur prévention.

Cela pourrait passer par une antibiothérapie prophylactique systématique lors de la pose de la DVE, actuellement non recommandée par la SFAR (37), sauf pour les dérivations internes de LCR. (38)

Les soins nécessaires et les manipulations du système de drainage externe sont pourvoyeurs d'infection.

Une meilleure formation et information du personnel soignant pourrait réduire cette incidence. Un protocole de réfection des pansements existe actuellement, peut-être serait-il intéressant de le revoir et éventuellement y apporter des modifications (filet au lieu des bandes Velpeau qui se mobilisent dès que le patient est agité par exemple).

Il existe également des données concernant les cathéters imprégnés d'antibiotique, actuellement non disponibles au CHU de Rouen. La littérature est discordante quant à l'efficacité de ces dispositifs sur la réduction des infections neuro-méningées nosocomiales (39) (40). Une méta-analyse de 2015 montrait une efficacité des cathéters imprégnés mais ne regroupait que des études rétrospectives de faible puissance. (41)

Le changement systématique de la DVE après une durée donnée n'est pas recommandé (42), des études montrent que les facteurs de risque indépendants d'infection sur DVE étaient la présence d'une fuite de LCR à l'orifice de drain, le non-respect des protocoles de soins du système de drainage. (43)

Notre travail montre que les infections neuro-méningées concernent de manière quasi-exclusive les systèmes de drainage externes. Bien que le sevrage précoce de la DVE soit une priorité, il est en pratique compliqué (échec, impossibilité d'internalisation compte tenu de la protéinorachie élevée ou de sang présent dans le LCR risquant de boucher la DVI rapidement). Certaines équipes proposent alors de réaliser une dérivation lombaire externe en cas d'échec de sevrage de la DVE, et à distance de l'épisode d'HTIC. (44) (45)

Ce procédé pourrait être mis à l'étude et proposé dans le service.

6- Conclusion

L'antibiothérapie probabiliste adaptée à l'écologie de service est efficace dans le traitement empirique des infections neuro-méningées nosocomiales contractées dans les services de neurochirurgie et de la réanimation neurochirurgicale du CHU de Rouen.

Cette étude a permis de soulever plusieurs points d'amélioration dans la prise en charge des méningites nosocomiales sur DVE.

Il ressort qu'une nouvelle sensibilisation des équipes semble nécessaire quant à la présence de protocoles d'antibiothérapie dans le service.

Par ailleurs une réflexion doit être menée quant au choix des antibiotiques actuellement utilisés et leur mode d'administration.

Une action sur la prévention de ces infections doit être menée, et concerner chaque étape de la prise en charge du patient, notamment lorsque celui-ci bénéficie d'une dérivation ventriculaire externe.

Ce travail s'inscrit dans une évaluation régulière des pratiques, et devra être poursuivi pour améliorer encore la prévention et le traitement des infections neuro-méningées nosocomiales.

7- Bibliographie

1. Bochud P-Y, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* nov 2004;32(11 Suppl):S495-512.
2. Nassif X. Physiopathologie des méningites purulentes. *Médecine Mal Infect.* 1 déc 1996;26(Supplement 6):1016-21.
3. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 14 janv 2010;362(2):146-54.
4. publi.inserm.fr/bitstream/handle/10608/208/?sequence=7
5. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* avr 1993;6(2):118-36.
6. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull.* 2005;75-76:1-14.
7. [invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_5295](http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_5295)
8. Charvet A, Garcin F, Albanese F. Méningites nosocomiales. - Antibiotiques, 2009
9. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.* mai 2007;66(1):71-8.
10. Rudinsky B, Ondrusova A, Kisac P, Sramka M, Beno P, Miklosko J, et al. National 14 years survey of 171 cases nosocomial meningitis in children and comparison of two periods 1993-1998 to 1999-2006. *Neuro Endocrinol Lett.* juin 2007;28 Suppl 2:11-4.
11. Tsai M-H, Lu C-H, Huang C-R, Chuang Y-C, Tsai N-W, Tsai H-H, et al. Bacterial meningitis in young adults in Southern Taiwan: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection.* févr 2006;34(1):2-8.
12. Korinek A-M, Bagnon T, Golmard J-L, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy, role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 1 juill 2006;59(1):126-33.
13. Muttaiyah S, Ritchie S, Upton A, Roberts S. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *J Med Microbiol.* févr 2008;57(Pt 2):207-9.
14. Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect.* mai 2013;66(5):424-31.

15. Muñoz-Gómez S, Wirkowski E, Cunha BA. Post craniotomy extra-ventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria. *Heart Lung J Crit Care*. avr 2015;44(2):158-60.
16. Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jatton K, Cometta A, Chuard C, Hugli O, et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2015;34(10):2049-55.
17. Xiao X, Zhang Y, Zhang L, Kang P, Ji N. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 13 sept 2016;16:483.
18. Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index--a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*. mai 2004;146(5):477-81.
19. Zarrouk V, Leflon-Guibout V, Vellin JF, Bouccara D, Redondo A, Fantin B. Évaluation de la place de la PCR ARN 16S dans le diagnostic des méningites post opératoires en chirurgie intracrânienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 39, Supplement 1, June 2009, Page S49
20. Renvoisé A. Applicabilité de la PCR « universelle » 16S comme outil d'identification et de détection bactérienne en laboratoire hospitalier de bactériologie. Thèse de doctorat Aix-Marseille; 2012
21. Tattevin P, Revest M, Lavoue S. Méningites et méningoencéphalites aseptiques. *Réanimation*. oct 2008;17(7):639-50.
22. Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2000;44(5):1356-8.
23. Van Bambeke F, Tulkens PM. [Pharmacodynamics of antibiotics in CSF: principles and consequences (predictive factors of efficacy)]. *Med Mal Infect*. août 2009;39(7-8):483-92.
24. Portier H, Armengaud M, Becq-Giraudon B, Bousser J, Desbordes JM, Duez JM, et al. [Treatment with a cefotaxime-fosfomicin combination of staphylococcal or enterobacterial meningitis in adults]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 16 déc 1987;16(43):2161-6.
25. Bergis A, Etude préliminaire à la réalisation d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste : profil bactériologique de l'unité de réanimation neurochirurgicale du CHU de Rouen, 2014, eposter sfar 2015
26. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2001;45(9):2460-7.

27. Masson E. Ajustement de la posologie de la vancomycine administrée en perfusion continue chez des patients de réanimation [Internet]. EM-Consulte.
28. Mounier R, Lobo D, Hulin A, Nebbad B, Cook F, Dhonneur G. Is First-Line Vancomycin Still the Best Option to Treat Staphylococcus Health Care-Associated Meningitis? *World Neurosurg.* mars 2017;99:812.e1-812.e5.
29. Lonsdale DO, Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations. *J Neurosurg.* févr 2013;118(2):297-301.
30. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2002;46(3):936-7.
31. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* oct 2011;43(10):757-64.
32. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection.* juin 2007;35(4):271-4.
33. Krueger WA, Kottler B, Will BE, Heininger A, Guggenberger H, Unertl KE. Treatment of Meningitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* with Linezolid. *J Clin Microbiol.* 2 janv 2004;42(2):929-32.
34. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Vetter-Kerkhoff C, Thon N, Hope W, et al. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 24 oct 2016;20(1):343.
35. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, Yu J, Cao G, Wu X, et al. Evaluation of Meropenem Penetration into Cerebrospinal Fluid in Patients with Meningitis After Neurosurgery. *World Neurosurg.* févr 2017;98:525-31.
36. Zhao H-Y, Gu J, Lyu J, Liu D, Wang Y-T, Liu F, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study. *Chin Med J (Engl).* 20 mai 2017;130(10):1139-45.
37. Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. *Ann Fr Anesth Réanimation.* févr 2011;30(2):168-90.
38. Leverstein-van Hall MA, Hopmans TEM, van der Sprenkel JWB, Blok HEM, van der Mark WAMA, Hanlo PW, et al. A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections. *J Neurosurg.* 31 juill 2009;112(2):345-53.
39. Sonabend AM, Korenfeld Y, Crisman C, Badjatia N, Mayer SA, Connolly ES. Prevention of ventriculostomy-related infections with prophylactic antibiotics and antibiotic-coated external ventricular drains: a systematic review. *Neurosurgery.* avr 2011;68(4):996-1005.

40. Richards HK, Seeley HM, Pickard JD. Efficacy of antibiotic-impregnated shunt catheters in reducing shunt infection: data from the United Kingdom Shunt Registry. *J Neurosurg Pediatr.* oct 2009;4(4):389-93.
41. Konstantelias AA, Vardakas KZ, Polyzos KA, Tansarli GS, Falagas ME. Antimicrobial-impregnated and -coated shunt catheters for prevention of infections in patients with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* mai 2015;122(5):1096-112.
42. Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg.* 1 sept 1996;85(3):419-24.
43. Korinek A-M, Reina M, Boch AL, Rivera AO, Bels DD, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain – related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien).* 1 janv 2005;147(1):39-46.
44. Ren Y, Liu X, You C, Zhang Y, Du L, Hui X, et al. Efficacy of Closed Continuous Lumbar Drainage on the Treatment of Postcraniotomy Meningitis: A Retrospective Analysis of 1062 Cases. *World Neurosurg.* 20 juill 2017;
45. Abulhasan YB, Al-Jehani H, Valiquette M-A, McManus A, Dolan-Cake M, Ayoub O, et al. Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis. *Neurocrit Care.* oct 2013;19(2):199-205.

8- Annexes

Le score APACHE II

The APACHE II Score

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rectal Temp (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥100	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Respiratory Rate	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation a) FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂ b) FIO ₂ < 0.5 record PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 PO ₂ > 70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ < 55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO₃ (mEq/l)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
K (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Na (mEq/l)	≥100	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
S. Creat (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
TLC (10³/cc)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GCS									

Age -score	GCS:		
<44 → 0	15 → 0	14 → 1	13 → 2
45-54 → 2	12 → 3	11 → 4	10 → 5
55-64 → 3	9 → 6	8 → 7	7 → 8
65-74 → 5	6 → 9	5 → 10	4 → 11
≥75 → 6	3 → 12		

JAMA 1993;270(24):2957-2963
fppl.com

Résumé

Introduction : Les infections neuro-méningées nosocomiales sont rares, les méningites sur DVE représentent la majorité de ces infections. Leur morbidité peut atteindre jusqu'à 50% de séquelles neurologiques. Leur diagnostic précoce est essentiel afin de permettre une antibiothérapie probabiliste immédiatement efficace. Compte tenu de l'émergence de résistance, une étude rétrospective de l'écologie bactérienne du service de réanimation neurochirurgicale a été effectuée entre 2009 et 2013. Ce travail nous a permis de modifier notre algorithme de prise en charge de ces infections. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité de ce nouveau protocole d'antibiothérapie probabiliste.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, monocentrique, entre janvier 2015 et décembre 2016. Nous avons inclus toutes les infections neuro-méningées nosocomiales survenues sur cette période, confirmées par des critères cliniques, biologiques et bactériologiques, survenues en réanimation neurochirurgicale et en neurochirurgie conventionnel au CHU de Rouen. Lorsque l'infection survenait au cours de la première semaine d'hospitalisation, les patients bénéficiaient d'une bithérapie par Cefotaxime – Vancomycine. Lorsque l'infection survenait au-delà des 7 jours, le Cefotaxime était remplacé par une bêtalactamine large spectre : le Méropénème. Le critère de jugement principal était l'efficacité de cette antibiothérapie probabiliste. Les critères secondaires étaient l'adhésion au protocole, l'étude bactériologique des infections retrouvées, leur profil de résistance.

Résultats : Nous avons analysé 58 infections neuro-méningées. Majoritairement des méningites sur dérivation ventriculaire externe (DVE). 8 n'avait aucune documentation bactériologique. L'efficacité de notre protocole d'antibiothérapie était de 100% lorsque celui-ci était respecté (dans 68% des cas). L'étude bactériologique retrouvait 56% de méningites à Cocci Gram Positif (CGP) et 42% à Bacille Gram Négatif (BGN). Parmi les CGP, une large majorité de *Staphylococcus epidermidis*, et parmi les BGN, une majorité d'entérobactérie du groupe 3. Quant au profil de résistance, il y avait 29% de staphylocoques résistants à la méticilline, et 27% d'entérobactéries ayant acquis une résistance.

Conclusion : Ce travail montre une efficacité de 100% du protocole d'antibiothérapie probabiliste pour les méningites nosocomiales survenues dans les services de neurochirurgie au CHU de Rouen. L'incidence des méningites sur DVE a fortement augmentée ces dernières années. Il est donc nécessaire de mener une réflexion quant à la prévention de ces infections.