



**HAL**  
open science

# Cerebrospinal fluid lactate does not differentiate ventriculostomy related infections from aseptic meningitis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and ventriculostomy

Alexandre Mas

► **To cite this version:**

Alexandre Mas. Cerebrospinal fluid lactate does not differentiate ventriculostomy related infections from aseptic meningitis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and ventriculostomy. Human health and pathology. 2018. dumas-03007831

**HAL Id: dumas-03007831**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03007831v1>**

Submitted on 16 Nov 2020

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Alexandre MAS**

Le 12 octobre 2018

**“Cerebrospinal fluid lactate does not differentiate  
ventriculostomy related infections from aseptic meningitis  
in patients with aneurysmal subarachnoid  
hemorrhage and ventriculostomy”**

Directeur de thèse : Dr Kevin CHALARD, Chef de Clinique Assistant

**JURY**

Président :

Pr Gérald CHANQUES

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Anesthésiologie-réanimation

Assesseurs :

Pr Vincent LE MOING

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Pr Pierre-François PERRIGAULT

PROFESSEUR ASSOCIE – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d’urgence

Dr Kevin CHALARD

CHEF DE CLINIQUE ASSISTANT – Anesthésiologie-réanimation

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Alexandre MAS**

Le 12 octobre 2018

**“Cerebrospinal fluid lactate does not differentiate  
ventriculostomy related infections from aseptic meningitis  
in patients with aneurysmal subarachnoid  
hemorrhage and ventriculostomy”**

Directeur de thèse : Dr Kevin CHALARD, Chef de Clinique Assistant

**JURY**

Président :

Pr Gérard CHANQUES

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Anesthésiologie-réanimation

Assesseurs :

Pr Vincent LE MOING

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Pr Pierre-François PERRIGAULT

PROFESSEUR ASSOCIE – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d’urgence

Dr Kevin CHALARD

CHEF DE CLINIQUE ASSISTANT – Anesthésiologie-réanimation

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
 ALRIC Robert  
 ARNAUD Bernard  
 ASTRUC Jacques  
 AUSSILLOUX Charles  
 AVEROUS Michel  
 AYRAL Guy  
 BAILLAT Xavier  
 BALDET Pierre  
 BALDY-MOULINIER Michel  
 BALMES Jean-Louis  
 BALMES Pierre  
 BANSARD Nicole  
 BAYLET René  
 BILLIARD Michel  
 BLARD Jean-Marie  
 BLAYAC Jean Pierre  
 BLOTMAN Francis  
 BONNEL François  
 BOUDET Charles  
 BOURGEOIS Jean-Marie  
 BRUEL Jean Michel  
 BUREAU Jean-Paul  
 BRUNEL Michel  
 CALLIS Albert  
 CANAUD Bernard  
 CASTELNAU Didier  
 CHAPTAL Paul-André  
 CIURANA Albert-Jean  
 CLOT Jacques  
 D'ATHIS Françoise  
 DEMAILLE Jacques  
 DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
 DU CAILAR Jacques  
 DUBOIS Jean Bernard  
 DUMAS Robert  
 DUMAZER Romain  
 ECHENNE Bernard  
 FABRE Serge  
 FREREBEAU Philippe  
 GALIFER René Benoît  
 GODLEWSKI Guilhem  
 GRASSET Daniel  
 GROLLEAU-RAOUX Robert  
 GUILHOU Jean-Jacques  
 HERTAULT Jean  
 HUMEAU Claude  
 JAFFIOL Claude  
 JANBON Charles  
 JANBON François  
 JARRY Daniel  
 JOYEUX Henri  
 LAFFARGUE François  
 LALLEMANT Jean Gabriel  
 LAMARQUE Jean-Louis  
 LAPEYRIE Henri  
 LESBROS Daniel  
 LOPEZ François Michel  
 LORIOT Jean  
 LOUBATIERES Marie Madeleine  
 MAGNAN DE BORNIER Bernard  
 MARY Henri  
 MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
 MICHEL François-Bernard  
 MICHEL Henri  
 MION Charles  
 MION Henri  
 MIRO Luis  
 NAVARRO Maurice  
 NAVRATIL Henri  
 OTHONIEL Jacques  
 PAGES Michel  
 PEGURET Claude  
 POUGET Régis  
 PUECH Paul  
 PUJOL Henri  
 PUJOL Rémy  
 RABISCHONG Pierre  
 RAMUZ Michel  
 RIEU Daniel  
 RIOUX Jean-Antoine  
 ROCHEFORT Henri  
 ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean  
 Pierre  
 SAINT AUBERT Bernard  
 SANCHO-GARNIER Héléne  
 SANY Jacques  
 SENAC Jean-Paul  
 SERRE Arlette  
 SIMON Lucien  
 SOLASSOL Claude  
 THEVENET André  
 VIDAL Jacques  
 VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
 BLANC François  
 BOULENGER Jean-Philippe  
 BOURREL Gérard  
 BRINGER Jacques  
 CLAUSTRES Mireille  
 DAURES Jean-Pierre  
 DAUZAT Michel  
 DEDET Jean-Pierre  
 ELEDJAM Jean-Jacques  
 GUERRIER Bernard  
 JOURDAN Jacques  
 MAURY Michèle

MILLAT Bertrand  
 MARES Pierre  
 MONNIER Louis  
 PRAT Dominique  
 PRATLONG Francine  
 PREFAUT Christian  
 PUJOL Rémy  
 ROSSI Michel  
 SULTAN Charles  
 TOUCHON Jacques  
 VOISIN Michel  
 ZANCA Michel

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
 BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
 BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

#### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition  
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie

DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
DROUPY Stéphane -Urologie  
DUCROS Anne-Neurologie -  
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
LABAUGE Pierre- Neurologie  
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
LECLERCQ Florence-Cardiologie  
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétique  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

#### **PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DE VOS John-Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice-Physiologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
MOREL Jacques -Rhumatologie  
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PRUDHOMME Michel-Anatomie  
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François-Pédiatrie  
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François-Cardiologie  
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
SULTAN Ariane-Nutrition  
THOUVENOT Éric-Neurologie  
THURET Rodolphe-Urologie  
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max-Ophtalmologie  
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry-Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

#### **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

##### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques  
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie  
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie  
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

#### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire  
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire  
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire  
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie  
BRET Caroline -Hématologie biologique  
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire  
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie  
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion  
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire  
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion  
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie  
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

#### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

#### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques



LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

## ***REMERCIEMENTS***

**Au Professeur Gérald Chanques**, merci de m'avoir accordé l'honneur de présider le jury de cette soutenance, de ton implication dans la recherche et la pédagogie pour la faculté de médecine de Montpellier, ton dévouement est une chance et un exemple pour nous tous.

**Au Professeur Pierre-François Perrigault**, merci pour l'accueil chaleureux et la place que tu m'as accordée dans le département. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés et j'ai hâte de profiter autant que possible de tout l'enseignement scientifique et humain que tu sais si bien prodiguer.

**Au Professeur Vincent Le Moing**, merci d'avoir si gentiment et spontanément accepté de siéger dans ce jury, votre reconnaissance et votre expertise sont chers à mes yeux.

**Au Docteur Kevin Chalard**, merci pour ta patience, ta rigueur, ton dévouement et ton écoute tout au long de ce travail. Tu as su porter la blouse de Chef de Clinique du département avec aisance et professionnalisme, j'espère arriver à la hauteur quand viendra mon tour.

**A Virginie,**

Ma Princesse, merci pour tous ces moments. Ceux passés, présents et à venir où nous tissons cette relation qui nous correspond et nous épanouit tous les deux. Merci pour ton amour de la vie que tu partages sans compter, ton optimisme et ta passion récente pour le wakeboard. Nos prochaines aventures s'annoncent de plus en plus incroyables et je suis impatient d'y goûter.

**A ma famille,**

**Maman**, merci pour tout l'amour que tu nous as donné, merci de nous montrer tous les jours que la sensibilité est une grande qualité humaine, merci pour ton écoute toujours attentive. Ta générosité n'a pas de limites, j'espère te rendre aussi fière que je le suis de t'avoir comme maman.

**Papa**, merci de m'avoir en grande partie construit tel que je le suis maintenant. Merci d'avoir toujours été derrière moi et de m'avoir fait grandir au travers de nos débats, matchs de sport et de nous avoir donné un goût si prononcé pour l'aventure. Merci même pour les exercices de mathématiques, j'espère bientôt pouvoir allumer la Martinique !

**Eric**, mon petit frère, merci d'être quelqu'un d'aussi authentique, franc et intègre. Je suis vraiment heureux de la complicité qui nous lie et vivement les prochaines discussions à n'en plus finir.

**Juliette**, ma petite sœur, véritable rayon de soleil. Merci pour tout le bonheur que tu fais rayonner autour de toi, chaque instant passé à tes côtés est un pied de nez à la mauvaise humeur.

**Joséphine et Jean-François Ramay**, merci beaucoup d'être présents ce soir, et de m'accorder votre confiance pour prendre soin de votre fille. Je prends cette tâche très à cœur.

**Anne Sophie, Laurent, Aloïse et Maëlys**, merci pour votre gentillesse et vos idées, j'attends avec impatience notre croisière aux îles Grenadines.

### *A mes futurs confrères,*

Du DAR C : **Frédérique, Stéphane, Myriam, Frederic, Flora**, merci pour la confiance que vous m'accordez, c'est avec un immense plaisir que je viens travailler et apprendre à vos côtés.

A tous ceux qui m'ont construit jusqu'à présent, vos enseignements scientifiques et humains font aujourd'hui partie de ma pratique, à mon tour de transmettre l'amour de notre métier.

### *A mes amis,*

**Ardavan**, mon huissier, toi qui te souviens de tout et sur qui nous pouvons toujours compter, merci de me compter parmi tes amis. Merci **Ileana** pour faire de notre chat un vrai Shah (ou bien l'inverse).

**Remy**, j'ai beau contredire tout le monde, personne mieux que toi n'arrive à me recontredire... Je t'estime énormément. **Stéphanie**, prends soin de notre immense copain.

**Valentine**, c'est un bonheur de profiter de ta sagesse, ta vivacité et de ta poésie, un grand merci d'être aussi unique et de nous ramener **Freek** le chic type.

**Manon**, pour m'avoir appris à maîtriser la Sévillane, pour être toujours à l'écoute, pour tous les moments de rire à venir. Merci à **Pierre** pour toute ta gentillesse et ta culture pop.

**Célia**, pour tous ces bons moments passés et les nombreux à venir, merci.

**Laurie**, parce qu'un instant passé avec toi vaut mieux que dix tu l'auras, et merci à **Chouchou** de prendre si bien soin de toi.

**Thomas Quinaux**, la légende vivante du XXIème siècle, merci pour absolument tous les moments en ta compagnie. Tous mes vœux de bonheur avec **Camille**.

**Guillaume**, tant de souvenirs partagés, en espérant en créer de nouveaux avec **Wendy** aussi.

**Vincent**, les sous colles n'auraient jamais été les mêmes sans toi, au plaisir de finir celle de dermato.

**Camille**, mon ami, mon frère, pour le rire qui m'anime ne serait-ce que quand je pense à tous ces moments passés ensemble... merci.

**François-Xavier**, un immense merci pour ces conversations enrichissantes, toujours dans la bonne humeur.

**Gautier et Audrey, Eric, Grégoire, Julien, Chloé, Charles, Célia, Nicolas et Céline, Anaïs...** les lignes manquent pour tous vous remercier et évoquer tous les bons moments passés ensemble.

**Adrien**, pour faire perdurer notre vieille et belle amitié.

**Jeremy**, pour notre belle amitié également, et parce que chez moi, c'est toujours chez toi.

**Kevin**, car c'est toujours un immense plaisir de croiser ta route.

**Christopher**, un grand merci pour tout l'enthousiasme que tu partages allègrement avec tes amis, même quand ils ne sont pas d'accord avec toi, j'espère que ce paragraphe te convient. Merci **Marine**, pour faire de Christopher un homme tolérable.

**Mathieu**, pour les grandes discussions, les échanges musicaux, les canons, et les prochaines aventures à venir, avec **Delphine** dans un bouchon Lyonnais.

**Kassim et Suzy**, d'être sans pareils, toujours aussi vivants pétillants.

**Kevin**, toujours aussi attentif, charmant, gentil et prêt pour la fête, à tous les bons diners que je te dois bientôt.

A mes très chers amis Montpelliérains sans qui ces années n'auraient pas été aussi belles :  
**Ouahida, Camille Brot, Gaëlle, Camille et Leo, Manu et Anaïs, Alice, Robin, Mika.**

Et aussi tous ceux que j'ai pris plaisir à connaître plus récemment : **Marion, Eric et Margaux, Yann, Aline, Leo et Amandine, Thomas et Juliette, Aymeric, Leticia, Yohan et Fiona, François et Karolina, Xavier et Mélanie.**

*A mes amis de promotion, et même les autres*

Travailler à vos côtés, c'est surtout un plaisir : **Maxime, Béranger, Charlotte, Timothée, Julie, Anaïs, Julien, Aurore, Jessie, Sophia, Benjamin Garnaud, Yann, Mathieu, Yassir, Benjamin Mounet, Habib, Pierre, Simon, Clément, Jacques, Philippe, Nicolas...**

A cette équipe hors du commun qui sévit au DAR A : **Orianne, Camille, Marina, Elie, Pauline, Jonathan, Arthur, Pablito, Maud, Hugo, Hugues, Xavier, Mehdi Fox** et bien sur toute l'équipe paramédicale.

A tous ceux que j'ai pu rencontrer dans mon cursus et qui ont contribué à faire de moi le médecin que je deviens jour après jour.

A **Suzy**, cette thèse est pour toi. Comme promis, je sais que tu es au rendez-vous.

# SUMMARY

<b>Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>Material and Methods.....</b>	<b>3</b>
<i>Patients and CSF samples inclusion criteria</i>	3
<i>Measures and variables</i>	4
<i>Statistical analysis</i>	5
<b>Results.....</b>	<b>5</b>
<i>Descriptive analysis</i>	5
<i>Comparison of VRI and AM groups</i>	6
<i>Microorganisms found</i>	7
<i>Association between lactate values and other parameters</i>	7
<b>Discussion.....</b>	<b>7</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>9</b>
<b>References.....</b>	<b>10</b>
<b>Conflicts of Interest.....</b>	<b>12</b>
<b>Tables and Figures.....</b>	<b>13</b>
<i>Table 1.....</i>	<i>13</i>
<i>Table 2.....</i>	<i>14</i>
<i>Table 3.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 1.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 2.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 3.....</i>	<i>18</i>
<b>Appendices.....</b>	<b>19</b>

## INTRODUCTION

External ventricular drains (EVD) are commonly used in neurologic intensive care units (ICU). They allow drainage of cerebrospinal fluid (CSF) and are useful to monitor intracranial pressure (ICP). Despite the frequency of this procedure, complications such as hemorrhage, malposition and infection can occur.

The incidence of ventriculostomy related infections (VRI) ranges from 3 to 23.2% [1-7] and factors associated with increased risk of VRI are well known: extended EVD duration, frequent handling of the device and CSF leakage [1-3]. In a recent study, subarachnoid hemorrhage (SAH) seemed to be an independent risk factor of VRI as well [4].

The diagnosis of VRI is usually based on the association of clinical symptoms, abnormal CSF biological parameters and positive CSF culture [5]. But the time to obtain CSF culture results can be source of delay for diagnosis, overuse of antibiotics and in the end, longer hospital length of stay.

Patients with critical SAH often need EVD during their stay to treat acute hydrocephalia and control ICP elevations. However, usual CSF markers (low CSF glucose level, high CSF proteins level and CSF pleocytosis) do not seem appropriate to diagnose VRI in post-neurosurgical context and for patients with SAH [5-12]. Moreover, clinical signs and blood markers may lack of specificity in the ICU [13-15].

Usually, when a CSF sample has abnormal findings, antibiotics are prescribed without waiting for culture results. The most triggering diagnostic question is therefore to discriminate aseptic meningitis and bacterial meningitis.

Some studies and meta-analysis suggested that CSF lactate measure could diagnose VRI with good predictive values [16-22]. Nevertheless, these works were focused on heterogeneous populations and few of them included patients with SAH or patients

admitted in ICU. In this specific population, CSF lactate might be useful to diagnose VRI [23].

We tested in this study the diagnosis value of CSF lactate to distinguish aseptic meningitis from bacterial meningitis in patients with SAH and EVD.

## **MATERIAL AND METHODS**

### *Patients and CSF samples inclusion criteria*

We conducted a retrospective transversal study in an academic center in Montpellier. Patients with spontaneous aneurysmal SAH and EVD hospitalized in the neurological ICU from January 2010 to December 2016 were recruited. All patients underwent a computed tomography angiography at admission to confirm SAH caused by aneurysm rupture. EVD were inserted by a neurosurgeon to patients who presented intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalia or who were at risk of developing intracranial hypertension.

A CSF sample was systematically collected at EVD placement. Then, CSF samples were only collected in case of VRI suspicion (fever, delayed neurologic impairment, CSF leakage). CSF samples were collected at proximal site of the EVD circuit in high suspicion of VRI but a significant proportion of samples were collected at reservoir bag. All positive CSF cultures associated with abnormal CSF biological parameters were treated with antibiotic therapy for more than 3 days.

We screened all CSF samples made during the ICU stay and excluded samples from patients undergoing an antibiotic therapy within 48 hours before sampling, samples without CSF lactate analysis, or samples from patients with central nervous system infection already diagnosed in the month before inclusion (CSF culture with redundant microorganism identification in ICU or patients with infection diagnosed before ICU admission).

### Measures and variables

All bacterial cultures were placed on specific growth mediums for a period of 15 days, microorganism's identification was made using phenotypic biochemical procedures before January 2016 and using MALDI-TOF spectrometer after January 2016.

The following data were recorded for each patient: age, sex, Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), World Federation of Neurosurgeon Scale (WFNS), Fisher score, EVD duration, length of stay and survival in ICU. CSF values of lactate, CSF glucose, CSF proteins, CSF leucocyte count (quantitative measure and qualitative measure) and CSF red cell count were collected. Concomitant plasmatic values of leucocyte count, C-Reactive Protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were described when available.

Each CSF sample was classified according to the definition proposed by *Lozier et al [5]*:

- *Normal CSF*: Negative CSF culture and normal CSF biological parameters (CSF glucose  $>0,6\text{g/L}$  and CSF proteins  $<0,35\text{g/L}$  and CSF leucocytes  $<10/\text{mm}^3$ )

- *Contamination*: Positive CSF culture and normal CSF biological parameters.

- *Aseptic meningitis (AM)*: Negative CSF culture and abnormal CSF biological parameters (CSF glucose  $\leq 0,6\text{g/L}$  and/or CSF proteins  $\geq 0,35\text{g/L}$  and/or CSF leucocytes  $\geq 10/\text{mm}^3$ )

- *Ventriculostomy related infection (VRI)*: Positive CSF culture associated with abnormal CSF biological parameters resulting in an antibiotic therapy for more than 3 days.

Patients could have multiple diagnosis during their stay but only one CSF sample showing VRI was included per patient (see exclusion criteria above).



### Statistical analysis

All patients and samples were described using usual statistics with mean ( $\pm$  standard deviation) or median [interquartile range] according to the data distribution. Differences between VRI and AM groups were tested using a chi square test or a Fisher exact test for categorical variables, and Student's t Test or Wilcoxon Mann-Whitney test for continuous variables. Tests were considered statistically significant at p-value  $<0.05$ .

Statistical analyses were used to compare the results between VRI and AM samples. The discriminative ability of different measures for the diagnostic of VRI or AM was assessed using ROC curves.

The association between CSF lactate values and other variables along the ICU stay were assessed with Spearman's correlation coefficients for quantitative values or Kruskal-Wallis tests for semi-quantitative values. The association between initial CSF lactate measure (first CSF sample of the ICU stay) and the severity of SAH, was assessed with Wilcoxon Mann-Whitney test.

## **RESULTS**

### Descriptive analysis

The flow chart of the study design is shown in *Figure 1*. Five hundred and sixty-seven CSF samples from 207 patients with SAH and EVD were screened for this study. Three hundred and fifteen samples were excluded. Hence, 252 CSF samples were analyzed, in 120 patients.

Overall population characteristics are summarized in *Table 1*. Eighty-three (40%) patients were men. One hundred seventy-one patients (83%) were in poor neurologic condition at admission (WFNS  $\geq$  III).

The mean duration of catheter insertion was  $18 \pm 10$  days, ranging from 1 to 57 days. Twenty-nine patients (14%) had one or more EVD changes during the stay and 29 (14%) needed ventriculoperitoneal shunt.

Thirty-nine CSF samples were classified as normal, 40 CSF samples as contamination, 147 samples as AM and 26 as VRI (*Figure 1*). The incidence rate of VRI was 2.09 per 1000 catheter days.

### Comparison of VRI and AM groups

Comparison of CSF and plasmatic parameters between the VRI and AM groups is shown in *Table 2*. Median CSF lactate levels were 3.7 [2.6-5] mmol/L in the VRI group and 3.3 [2.8-4.5] mmol/L in the AM group,  $p=0.26$ . *Figure 2* shows these CSF lactate values represented in box plots. There was no significant difference in CSF lactate levels between both groups.

The diagnostic ability of CSF lactate to diagnose VRI is shown on the ROC curve in *Figure 3*. Values of area under curve were low (AUC = 0.57), making the estimation of cut-off values impossible for clinical use.

Results for CSF leucocyte count are given in *Table 2*. Data are shown either as qualitative or quantitative result according to the type of report by the bacteriological laboratory. Proportion of CSF leucocyte count  $> 10/\text{mm}^3$  was significantly different between the VRI and AM groups, respectively 76% and 45.4%,  $p<0.01$ . Looking at quantitative values, the respective median for CSF leucocyte count were 50 [12.5-97.5] per  $\text{mm}^3$  and 10 [2-45] per  $\text{mm}^3$ ,  $p=0.02$ .

There was no significant difference regarding CSF glucose ( $p=0.09$ ), CSF proteins ( $p=0.58$ ), plasmatic PCT ( $p=0.12$ ) and plasmatic CRP ( $p=0.88$ ) between both groups (*Table 2*).

ROC curves for CSF glucose, CSF proteins and CSF quantitative leucocyte count are shown in *Figure 3*. AUC was very low for CSF protein and glucose. AUC for CSF leucocytes count was 0.68; IC 95% [0.52-0.82]. For a leucocyte count of  $>30/\text{mm}^3$ , sensitivity and specificity for VRI were respectively 69% and 63%.

### *Microorganism found*

We noticed that the proportion of positive CSF cultures raises up from 23.8% (41/172) to 32.5% (26/80) with setting up of MALDI-TOF spectrometer (before/after January 2016). Microorganisms found in the CSF cultures are described in *Table 3*. Far ahead other species, *Coagulase Negative Staphylococcus* was the most common microorganism responsible for VRI (38.5%) whereas the most common germs in contaminated CSF cultures were *Coagulase Negative Staphylococcus* (47.5%) and *Propionibacterium Acnes* (27.5%).

### *Association between lactate values and other parameters*

Higher lactate values were significantly associated with higher CSF proteins (Spearman's correlation coefficient = 0.52,  $p < 0.01$ ), lower CSF glucose (Spearman's correlation coefficient = -0.19,  $p = 0.01$ ) and higher red cell count ( $p = 0.01$ ) (*see Appendix 1 and Appendix 2*). CSF leucocyte count and Fisher score at admission were not associated with CSF lactate values (*see Appendix 1 and Appendix 3*).

## **DISCUSSION**

This study shows that CSF lactate analysis cannot discriminate VRI from AM in patients admitted in ICU with SAH and EVD. We found same conclusions concerning the analysis of CSF proteins, plasmatic CRP and PCT. The only biological parameter that was associated with the presence of VRI was CSF leucocyte count.

The ROC curves show low AUC for each CSF biological parameter analyzed. Considering the AUC for CSF lactate, we thought it would not be statistically pertinent to determine cut off values that wouldn't be useful for clinical practice.

These results are not consistent with literature. In a study published in 2008 by *Wong et al* [21] including patients with intraventricular hemorrhage and EVD, CSF lactate permitted to diagnose VRI with a good negative predictive value. A cut-off of 4 mmol/L was used, but the population was small (16 patients). A meta-analysis published in 2016 by *Xiong Xiao et al* [23] also shown the possible utility of CSF lactate to distinguish bacterial or aseptic meningitis in post-neurosurgical patients, but it reviewed only 5 studies (404 patients) with a significant heterogeneity index and cut-offs values which were determined a priori in 2 of the 5 studies. As compared to our study, the populations were also heterogenous.

To date there is no standard definition of VRI. The literature review from *Lewis et al* found 16 unique definitions [24], which can explain the large range of VRI frequency across studies. For this study we decided to use diagnosis criteria described by *Lozier et al* [25] which are used in regular practice in our unit. The lack of standard definition and indeed the use of different criteria to diagnose VRI explains the heterogeneity for CSF lactate's results and interpretations in different studies.

According to a recent study [26], meningitis associated with SAH is a common and normal inflammatory response, unrelated to infection in a majority of cases, and proportional with the volume of spilt blood. This explains why the proportion of patients with AM is high in this population and it makes the diagnosis of VRI challenging before CSF culture shows definitive results. Since normal CSF parameters and contamination do not require any treatment and are easily diagnosed, we decided to focus on the distinction between VRI and AM.

According to *B. Venkatesh et al*, red cells in CSF cause significant increases in lactate concentrations, and even more when CSF is exposed to air [27]. We suggest that CSF collection from a reservoir bag should be avoided. Moreover, the association between CSF

lactate levels and CSF red cells count found in our study should be considered when interpreting lactate in bloodstained CSF. Since our population was exclusively made of people suffering from subarachnoid and intraventricular bleeding, this might explain why we did not find results comparable to previous studies.

In another study by *K. Mori et al* looking at CSF lactate evolution following SAH in groups with and without vasospasm and excluding patients who had meningitis, CSF lactate was always high at day one and decreased following the pathology evolution, but showed new increase in patients who had vasospasms [28]. This should be taken in consideration when interpreting CSF lactate.

Our study has several limits. First, due to its retrospective design there was a significant number of missing data, such as for plasmatic PCT and CRP. But, even if we were not able to show statistical difference between groups for these parameters, they don't seem specific enough of VRI to be used in ICUs. Secondly, a large number of samples were excluded due to antibiotic therapy administered in the 48 hours before sampling. There are many reasons that can lead to antibiotic prescription in ICU, such as aspiration pneumonia related to coma or orotracheal intubation procedure. Third, the lack of a standard definition for VRI can be a limit since different definitions can change the frequency of VRI and the distribution between groups. We believe that there is a real need to find a universal definition of VRI in order homogenize research and to evaluate infection rates in future studies.

## **CONCLUSION**

CSF lactate could not differentiate VRI from AM in patients with SAH and EVD. The only parameter that showed statistical difference between groups was leucocyte count. Until now, no usual biological parameter was able to show good enough specificity and sensitivity to diagnose VRI. Cerebrospinal fluid culture remains the gold standard but it still takes notable time to accomplish. Further research needs to focus on new markers or multiple markers correlation to enhance the diagnosis possibilities for this challenging situation.

## REFERENCES

1. Hoogmoed, J., van de Beek, D., Coert, B. A., Horn, J., Vandertop, W. P., & Verbaan, D. (2016). Clinical and Laboratory Characteristics for the Diagnosis of Bacterial Ventriculitis After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 1-9.
2. Williamson, R. A., Phillips-Bute, B. G., McDonagh, D. L., Gray, M. C., Zomorodi, A. R., Olson, D. M., ... & James, M. L. (2014). Predictors of extraventricular drain-associated bacterial ventriculitis. *Journal of critical care*, 29(1), 77-82.
3. Mounier, R., Lobo, D., Cook, F., Martin, M., Attias, A., Aït-Mamar, B., ... & Plaud, B. (2015). From the skin to the brain: pathophysiology of colonization and infection of external ventricular drain, a prospective observational study. *PloS one*, 10(11), e0142320.
4. Bota, D. P., Lefranc, F., Vilallobos, H. R., Brimiouille, S., & Vincent, J. L. (2005). Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *Journal of neurosurgery*, 103(3), 468-472.
5. Lozier, A. P., Sciacca, R. R., Romagnoli, M. F., & Connolly Jr, E. S. (2002). Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*, 51(1), 170-182
6. Muttaiyah, S., Ritchie, S., Upton, A., & Roberts, S. (2008). Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. *Journal of medical microbiology*, 57(2), 207-209.
7. Schade, R. P., Schinkel, J., Roelandse, F. W., Geskus, R. B., Visser, L. G., van Dijk, M. C., ... & Kuijper, E. J. (2006). Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Journal of neurosurgery*, 104(1), 101-108.
8. Pfisterer, W., Mühlbauer, M., Czech, T., & Reinprecht, A. (2003). Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 929-932.
9. Walti, L. N., Conen, A., Coward, J., Jost, G. F., & Trampuz, A. (2013). Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *Journal of Infection*, 66(5), 424-431.
10. Citerio, G., Signorini, L., Bronco, A., Vargiolu, A., Rota, M., Latronico, N., & Infezioni Liquorali Catetere Correlate Study Investigators. (2015). External ventricular and lumbar drain device infections in ICU patients: a prospective multicenter Italian study. *Critical care medicine*, 43(8), 1630-1637.

11. Beer, R., Lackner, P., Pfausler, B., & Schmutzhard, E. (2008). Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of neurology*, 255(11), 1617-1624.
12. Pfausler, B., Beer, R., Engelhardt, K., Kemmler, G., Mohsenipour, I., & Schmutzhard, E. (2004). Cell index—a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage?. *Acta neurochirurgica*, 146(5), 477-481.
13. Mounier, R., Lobo, D., Cook, F., Fratani, A., Attias, A., Martin, M., ... & Bloc, S. (2015). Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta neurochirurgica*, 157(12), 2209-2217.
14. Berger, C., Schwarz, S., Schaebitz, W. R., Aschoff, A., & Schwab, S. (2002). Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Critical care medicine*, 30(8), 1778-1781.
15. Martinez, R., Gaul, C., Buchfelder, M., Erbguth, F., & Tschakowsky, K. (2002). Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive care medicine*, 28(2), 208-210.
16. Laifer, G., Wasner, M., Sendi, P., Graber, P., Gratzl, O., Huber, P., ... & Zimmerli, W. (2005). Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(8), 679-681.
17. Lewis, A., Wahlster, S., Karinja, S., Czeisler, B. M., Kimberly, W. T., & Lord, A. S. (2016). Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *British journal of neurosurgery*, 30(1), 49-56.
18. Maskin, L. P., Capparelli, F., Mora, A., Hlavnicka, A., Orellana, N., Díaz, M. F., ... & Del Castillo, M. (2013). Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(9), 1820-1825.
19. Leib, S. L., Boscacci, R., Gratzl, O., & Zimmerli, W. (1999). Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clinical infectious diseases*, 29(1), 69-74.
20. Huy, N. T., Thao, N. T., Diep, D. T., Kikuchi, M., Zamora, J., & Hirayama, K. (2010). Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical care*, 14(6), R240.
21. Wong, G. K., Poon, W. S., & Ip, M. (2008). Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15(6), 654-655.
22. Li, Y., Zhang, G., Ma, R., Du, Y., Zhang, L., Li, F., ... & Kang, X. (2015). The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clinical biochemistry*, 48(1), 50-54.

23. Xiao, X., Zhang, Y., Zhang, L., Kang, P., & Ji, N. (2016). The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 483.
24. Allan R. Tunkel, Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj, Karin Byers, Sheldon L. Kaplan, W. Michael Scheld, Diederik van de Beek, Thomas P. Bleck, Hugh J. L. Garton, and Joseph R. Zunt 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar 15; 64(6): e34–e65
25. Sakushima, K., Hayashino, Y., Kawaguchi, T., Jackson, J. L., & Fukuhara, S. (2011). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *Journal of Infection*, 62(4), 255-262.
26. Maged D. Fam, Hussein A. Zeineddine, Javed Khader Eliyas, ...& Issam A. Awad. CSF inflammatory response after intraventricular hemorrhage. *Neurology Oct* 2017, 89 (15) 1553-1560
27. Hall, J; Siebert, D; Morgan, TJ; Boots, RJ and Venkatesh, B. Interpreting CSF lactic acidosis: effect of erythrocytes and air exposure [online]. *Critical Care and Resuscitation*, Vol. 5, No. 3, 2003 Sep: 177-81
28. Mori, K., Nakajima, K. & Maeda, M. Long-term monitoring of CSF lactate levels and lactate/pyruvate ratios following subarachnoid haemorrhage *Acta neurochir* (1993) 125: 20.

### **Declaration of interests**

The author declares no conflict of interest



## **Tables and Figures:**

**Table 1: Demographic and clinical factors of the 207 patients with subarachnoid hemorrhage and external ventricular drain**

<b>Table 1. Patients characteristics</b>	<b>Total population (N= 207)</b>	<b>VRI present (N= 26)</b>	<b>VRI absent (N=94)</b>
<b>Age, years</b>	56 ± 12	59 ± 10	57 ± 11
<b>Men, n (%)</b>	83 (40)	8 (30)	41 (44)
<b>SAPS II</b>	41 ± 11	40 ± 11	41 ± 11
<b>WFNS scale, n (%)</b>			
<b>I</b>	17 (8)	2 (7.5)	10 (11)
<b>II</b>	19 (9)	4 (16)	6 (6)
<b>III</b>	12 (6)	2 (7.5)	8 (9)
<b>IV</b>	76 (37)	12 (46)	35 (37)
<b>V</b>	83 (40)	6 (23)	35 (37)
<b>Fisher score, n (%)</b>			
<b>I</b>	1 (0,5)	0	1 (1)
<b>II</b>	3 (1,5)	0	2 (2.1)
<b>III</b>	49 (24)	10 (38)	21 (22.4)
<b>IV</b>	154 (74)	16 (62)	70 (74.5)
<b>EVD duration, days</b>	18 ± 10	25 ± 12	20 ± 10
<b>EVD changes during stay, n (%)</b>	29 (14)	11 (42)	14 (15)
<b>VPS insertions, n (%)</b>	29 (14)	10 (38)	15 (16)
<b>CSF samples per patient</b>	3 ± 2	6 ± 2	2 ± 1
<b>ICU Length of stay, days</b>	29 ± 21	36 ± 14	33 ± 21
<b>Deaths during stay, n (%)</b>	56 (27)	2 (8)	14 (15)

*The first column describes the entire population screened with subarachnoid hemorrhage and external ventricular drain. The second column describes the 26 patients included who presented ventriculostomy related infection and the third column describes the 94 patients included who never presented ventriculostomy related infection during their stay in the intensive care unit.*

*Data are expressed as mean ± standard deviation. VRI indicated Ventriculostomy related infection, SAPSII, Simplified Acute Physiology Score II; WFNS, World Federation of Neurological Surgeons; EVD, External Ventricular Drain; VPS, Ventriculoperitoneal Shunt; CSF, Cerebrospinal fluid, ICU, Intensive Care Unit*

**Table 2: Comparison of cerebrospinal fluid and plasmatic parameters between the group with ventriculostomy related infection and the group with aseptic meningitis**

	N =	VRI	AM	p-value
<b><u>CSF Parameters</u></b>				
<b>CSF Lactate (mmol/L)</b>	173	3.7 [2.6-5]	3.3 [2.8-4.5]	0.26
<b>CSF Glucose (g/L)</b>	173	0.7 [0.6-0.8]	0.8 [0.8-0.9]	0.09
<b>CSF Proteins (g/L)</b>	173	0.75 [0.44-1.08]	0.8 [0.45-1.57]	0.58
<b>CSF leucocyte count (/mm<sup>3</sup>)</b>	106	50 [12.5-97.5]	10 [2-45]	0.02
<b>CSF leucocytes &gt;10/mm<sup>3</sup></b>	155	76% (19/25)	45.4% (59/130)	< 0.01
<b><u>Plasmatic Parameters</u></b>				
<b>CRP (mg/L)</b>	58	65.1 [14.6-166.3]	46.6 [25.2-84.7]	0.88
<b>PCT (µg/L)</b>	44	0.41 [0.17-2.36]	0.13 [0.08-0.36]	0.12

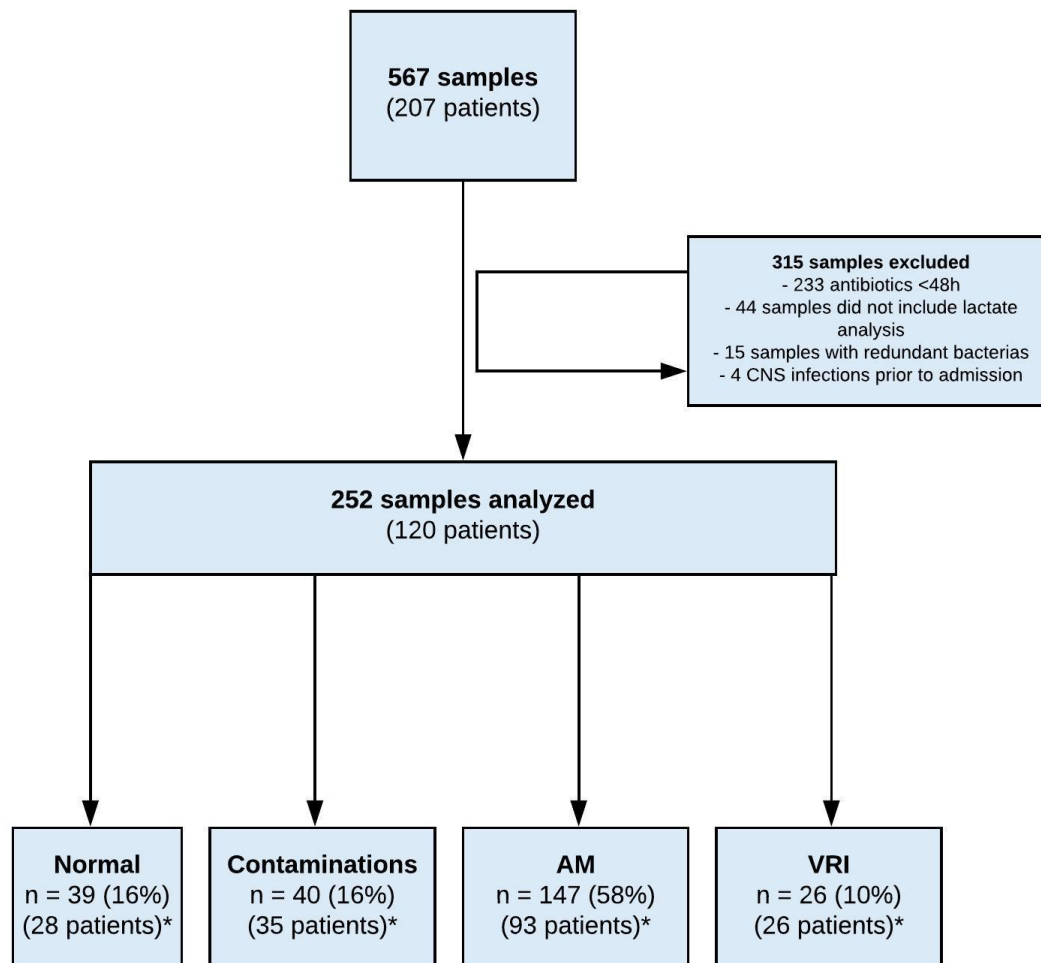
Data are expressed as median and interquartile range. Because of the retrospective design some data were missing. VRI indicated Ventriculostomy Related Infections. AM, Aseptic Meningitis. CRP, C-Reactive Protein. PCT, Procalcitonin. CSF, Cerebrospinal Fluid.

**Table 3: Summary of microorganisms found in the 69 positive CSF cultures**

<b>Microorganism</b>	<b>Contamination (N=42)</b>	<b>VRI (N=27)</b>
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	19 (47.5)	10 (38.5)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	2 (5)	3 (11.5)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1 (2.5)	3 (11.5)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	0	3 (11.5)
<i>Streptococcus Oralis</i>	0	2 (7.7)
<i>Propionibacterium Acnes</i>	11 (27.5)	1 (3.8)
<i>Enterobacterium Cloacae</i>	0	1 (3.8)
<i>Bacillus Spp</i>	1 (2.5)	1 (3.8)
<i>Enterococcus Faecalis</i>	3 (7.5)	1 (3.8)
<i>Enterococcus Faecium</i>	1 (2.5)	0
<i>Corinebacterium Pseudodiptheriticum</i>	0	1 (3.8)
<i>Bacillus Horikorsii</i>	1 (2.5)	0
<i>Micrococcus Spp</i>	1 (2.5)	1 (3.8)
<i>Acinetobacter Ursingii</i>	1 (2.5)	0
<i>Non-identified Cocci</i>	1 (2.5)	0

Data are expressed as number of samples and percentage. VRI indicated Ventriculostomy related infections. CSF, Cerebrospinal Fluid. Two CSF samples presented contaminations with 2 different microorganisms. One CSF sample presented VRI with 2 different micro-organisms.

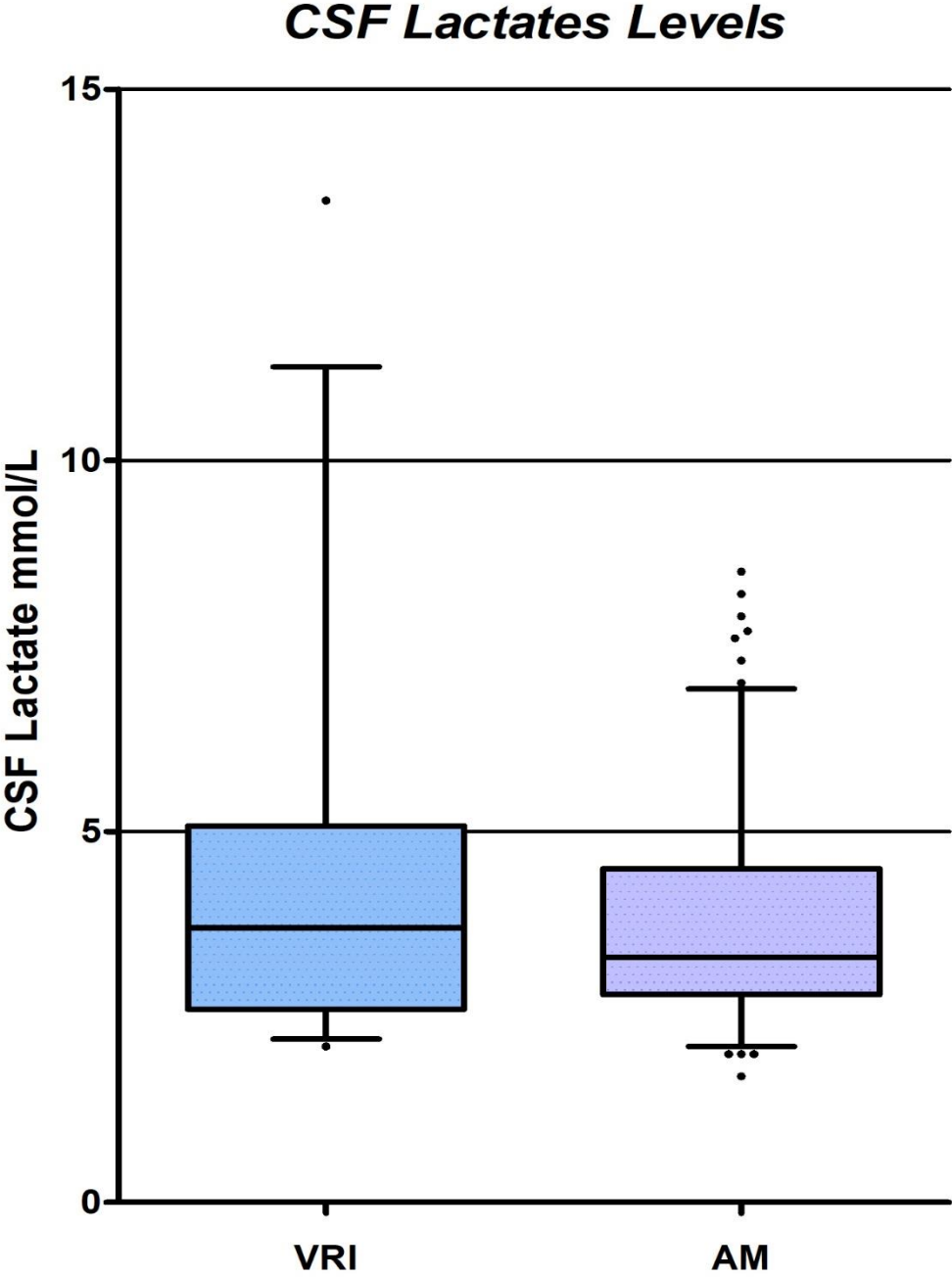
**Figure 1: Flow Chart of the study design**



*CNS indicates central nervous system infection, AM, aseptic meningitis; VRI, ventriculostomy related infection.*

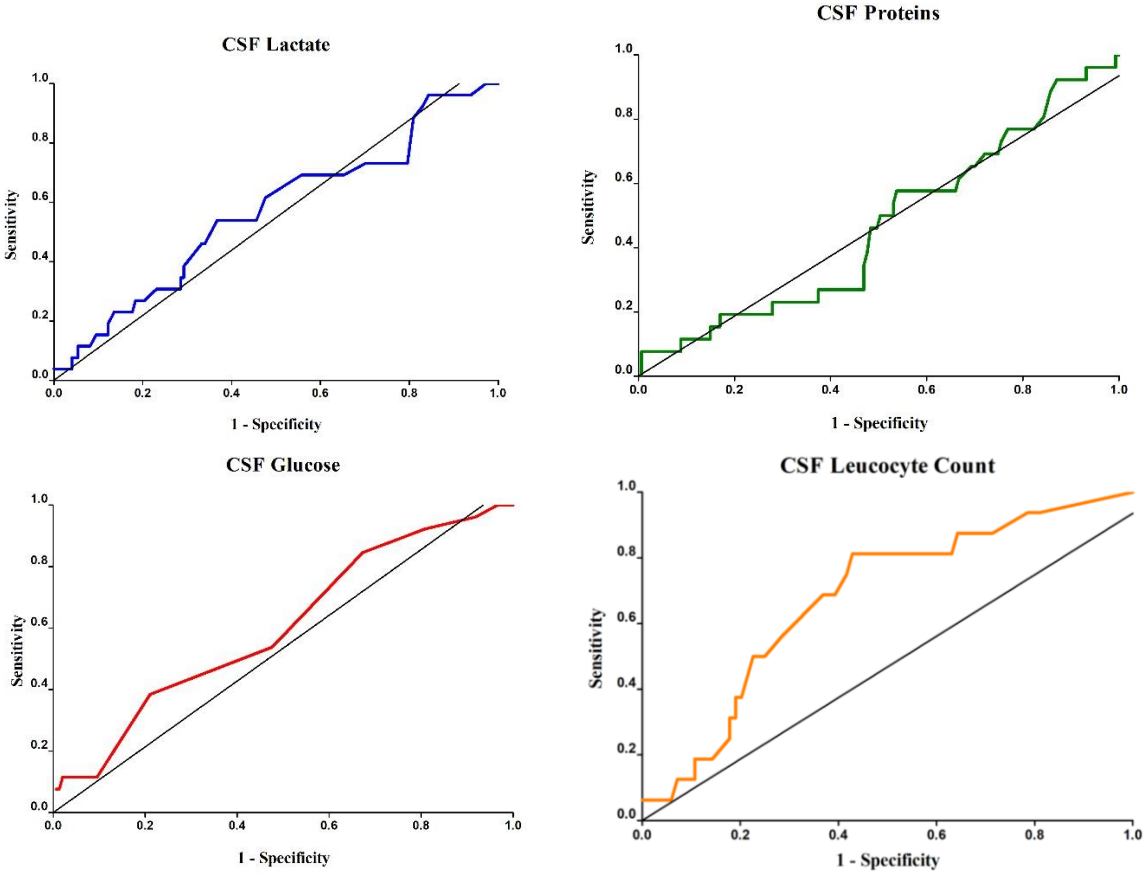
*\*Patients could have multiple diagnosis during their stay but only one cerebrospinal fluid sample showing ventriculostomy related infection was included per patient (total of patients superior to 120 patients included)*

**Figure 2:** Box and Whiskers Plot (5-95<sup>th</sup> percentiles) comparing cerebrospinal fluid lactate values between the group with ventriculostomy related infection and the group with aseptic meningitis



Data shown are the median (horizontal line within the box), 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentile (open boxes), upper and lower fence (whiskers) and outlying values (circles). CSF indicates cerebrospinal fluid; VRI, ventriculostomy related infection; AM, aseptic meningitis  
There was no significant difference between the two groups ( $p=0.25$ ) using a Wilcoxon test.

**Figure 3: ROC curves for CSF Lactate, CSF Proteins and CSF Glucose**



**CSF indicates cerebrospinal fluid**  
 CSF Lactate:  $AUC=0.57$ ,  $IC95[0.45-0.70]$ ,  $Z=-1.12$   
 CSF Proteins :  $AUC=0.53$ ,  $IC95[0.41-0.66]$ ,  $Z=0.56$   
 CSF Glucose :  $AUC=0.60$ ,  $IC95[.48-0.72]$ ,  $Z=1.68$   
 CSF Leucocytes :  $AUC=0.68$ ,  $IC95[0.52-0.82]$ ,  $Z=-2.24$

## APPENDICES:

### Appendix 1: Correlations between the variation of cerebrospinal fluid lactate values and other biological parameters

Spearman's correlation coefficients			
CSF Lactate	CSF Proteins	CSF Glucose	CSF Leucocyte count
	0.52	- 0.19	0.10
	$p < 0.01$	$p = 0.01$	$p = 0.33$
	n = 173	n = 173	n = 100

CSF indicates cerebrospinal fluid. Table showing the significant correlation coefficients between CSF lactate and CSF proteins and CSF glucose. There was no significant correlation with CSF leucocyte count.

### Appendix 2: Association between cerebrospinal lactate and cerebrospinal red cell count thresholds

Analysis variable : Lactate			
Red Cell Count ( / mm <sup>3</sup> )	Number of samples	CSF Lactate (mmol/L)	
< 100	21	3.3 ± 1.1	p = 0.01
100 – 1000	30	3.1 ± 0.9	
1000 – 10 000	41	3.7 ± 1.3	
> 10 000	73	4.1 ± 1.9	

Data are expressed as mean ± standard deviation. Association were tested using a Kruskal – Wallis test  
CSF indicates cerebrospinal fluid.

### Appendix 3: Association between Fisher's score and cerebrospinal fluid lactates values

Analysis variable : Lactate			
Fisher score	Number of samples	CSF Lactate (mmol/L)	
4	47	4.07 ± 1.8	p = 0.42
<4	20	3.55 ± 1.3	

Includes only samples with CSF lactate analysis available at the day of admission.  
Data are expressed as mean ± SD, Differences were tested using a Wilcoxon test

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*



# RESUME

**Introduction :** En raison des modifications biologiques du liquide cébrospinal (LCS) au cours des hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA), le diagnostic d'infection sur dérivation ventriculaire externe (DVE) est particulièrement complexe. D'après des études récentes, la mesure du lactate dans le LCS pourrait être un outil diagnostique intéressant.

L'objectif de cette étude est de démontrer la valeur diagnostique du lactate pour distinguer les infections bactériennes sur DVE des méningites aseptiques (MA) chez des patients atteints d'HSA et porteurs de DVE.

**Méthodes :** De 2010 à 2016, les patients hospitalisés en réanimation avec une HSA et chez qui une DVE était implantée étaient inclus. L'infection sur DVE était définie comme des paramètres biologiques du LCS anormaux avec une culture positive et l'introduction d'une antibiothérapie d'au moins 3 jours, la MA par des paramètres biologiques anormaux et des cultures négatives.

**Résultats :** 207 patients ont été inclus, 567 prélèvements de LCS analysés et 315 prélèvements exclus. Parmi les 252 prélèvements analysés ; 26 (12.6%) montraient une infection sur DVE, 147 (58.3%) une AM. 40 prélèvements étaient contaminés et 39 prélèvements étaient normaux. Les valeurs médianes du Lactate ne montraient pas de différences significatives entre les groupes infection sur DVE et MA (3.7 [2.6-5] mmol/L vs. 3.3 [2.8-4.5] mmol/L,  $p=0.26$ ), tout comme les valeurs médianes de la glycorachie et de la protéinorachie. La valeur médiane de la leucorachie était significativement plus élevée dans le groupe infection sur DVE (50 /mm<sup>3</sup> [12.5-97.5] vs. 10 /mm<sup>3</sup> [2-45]  $p=0.02$ ).

**Conclusion :** En conclusion, le lactate dans le LCS ne permet pas de distinguer l'infection sur DVE des MA chez des patients atteints d'HSA et porteurs de DVE.

**Mots clés :** Méningite Nosocomiale, Hémorragie sous arachnoïdienne, Dérivation ventriculaire externe, Lactate, Liquide cébro-spinal, Méningite aseptique, Antibiothérapie, Etude rétrospective