

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2026

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation des performances diagnostiques des
marqueurs du liquide cébrospinal pour le diagnostic de
méningite nosocomiale chez les patients présentant une
hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2026 à 18 :00
au pôle Recherche de la faculté de Médecine de Lille

Par Audrey VINCENT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel FAURE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Madame le Docteur Marielle BOYER-BESSEYRE

Monsieur le Docteur Marc BARONCINI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Christophe HUZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AUC	Aire sous la courbe
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CIM	Classification Internationale des Maladies
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
DCI	<i>Delayed cerebral ischemia</i> ou ischémie cérébrale retardée
DVE	Dérivation ventriculaire externe
HIV	Hémorragie intraventriculaire
HSA	Hémorragie sous-arachnoïdienne
IC	Indice de confiance
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MAV	Malformation artério-veineuse
MN	Méningite nosocomiale
RNC	Réanimation neurochirurgicale
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SNC	Système nerveux central
TC	Traumatisme cranien
VRI	<i>Ventriculostomy-related-infections</i>
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire	4
Introduction	7
1 Rappels anatomiques et physiologiques	7
2 Hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale	9
2.1 Définition et données épidémiologiques	9
2.2 Diagnostic et classifications	9
2.3 Complications	10
3 Méningoventriculites nosocomiales associées aux DVE	11
3.1 Données épidémiologiques.....	11
3.2 Facteurs de risque de VRI	12
3.3 Bactériologie	13
3.4 Définitions et critères diagnostiques	13
3.5 Difficultés diagnostiques	16
3.5.1 Une évaluation clinique mise à défaut.....	17
3.5.2 Limites de la culture	17
3.5.3 Limites de l'examen direct.....	18
3.5.4 Des marqueurs biologiques mis à défaut	18
3.6 VRI en contexte spécifique d'HSA	20
3.6.1 LCS en contexte d'HSA.....	20
3.6.2 VRI en contexte d'HSA.....	22
3.7 Pratique locale : pose et gestion de la DVE au CHU de Lille	24
4 Intérêt d'un diagnostic précoce	24
5 Objectif de l'étude	25
Matériel et méthodes.....	26
1 Type d'étude	26
2 Méthode d'extraction des données	26
3 Définition de la population d'étude.....	26
4 Extraction des données relatives à la population d'étude.....	27
5 Extraction des données relatives aux échantillons de LCS	28
6 Définitions	29

6.1	Définition de MN en analyse principale.....	30
6.2	Définition de MN en analyse secondaire	30
7	Objectif de l'étude et critères d'évaluation principal et secondaires	31
8	Analyses statistiques	31
8.1	Analyse univariée et performance discriminante	32
8.2	Choix des variables aux meilleurs performances diagnostiques	32
9	Cadre réglementaire	32
	Résultats	33
1	Diagramme de flux.....	33
2	Description de la population.....	34
2.1	Données épidémiologiques.....	35
2.2	Données des patients présentant une MN.....	35
2.3	Bactériologie	37
2.4	Paramètres biologiques du LCS	38
3	Analyse principale	38
4	Analyses secondaires	40
4.1	Combinaison de marqueurs	40
4.2	Utilisation de la définition du CDC	40
	Discussion	42
1	Discussion des résultats	42
1.1	Données épidémiologiques.....	42
1.2	Données bactériologiques	42
1.3	Marqueurs du liquide cébrospinal.....	43
1.3.1	Compte leucocytaire.....	43
1.3.2	Polynucléaires neutrophiles	44
1.3.3	Lactatorachie	45
1.3.4	Glycorachie et rapport glycorachie/glycémie.....	46
1.3.5	Protéïnorachie	48
1.3.6	Chlororachie	48
1.4	Nature des prélèvements.....	49
1.5	Analyse secondaire avec utilisation des critères diagnostiques du CDC	50
2	Force de l'étude	52
2.1	Homogénéité de la population	52
2.2	Choix de la définition de VRI.....	52
2.3	Statistiques	53

3	Limites de l'étude	54
3.1	Design rétrospectif et monocentrique	54
3.2	Absence de considération du facteur temps et de la standardisation du moment du prélèvement.....	54
3.3	Faible effectif.....	54
3.4	Définition de MN	55
3.5	Population étudiée	55
4	Perspectives	55
4.1	<i>Cell index</i>	55
4.2	Marqueurs inflammatoires alternatifs : cytokines et procalcitonine.....	56
4.3	PCR multiplex	57
4.4	Combinaison de marqueurs.....	58
	Conclusion	60
	Liste des tables	61
	Liste des figures	62
	Références.....	63
	Annexe 1	70

Introduction

1 Rappels anatomiques et physiologiques

Les méninges sont un ensemble de membranes enveloppant l'encéphale et la moelle spinale et se présentent, de dehors en dedans, par : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. L'espace sous-arachnoïdien est situé entre l'arachnoïde et la pie-mère et contient le liquide cébrospinal (LCS).

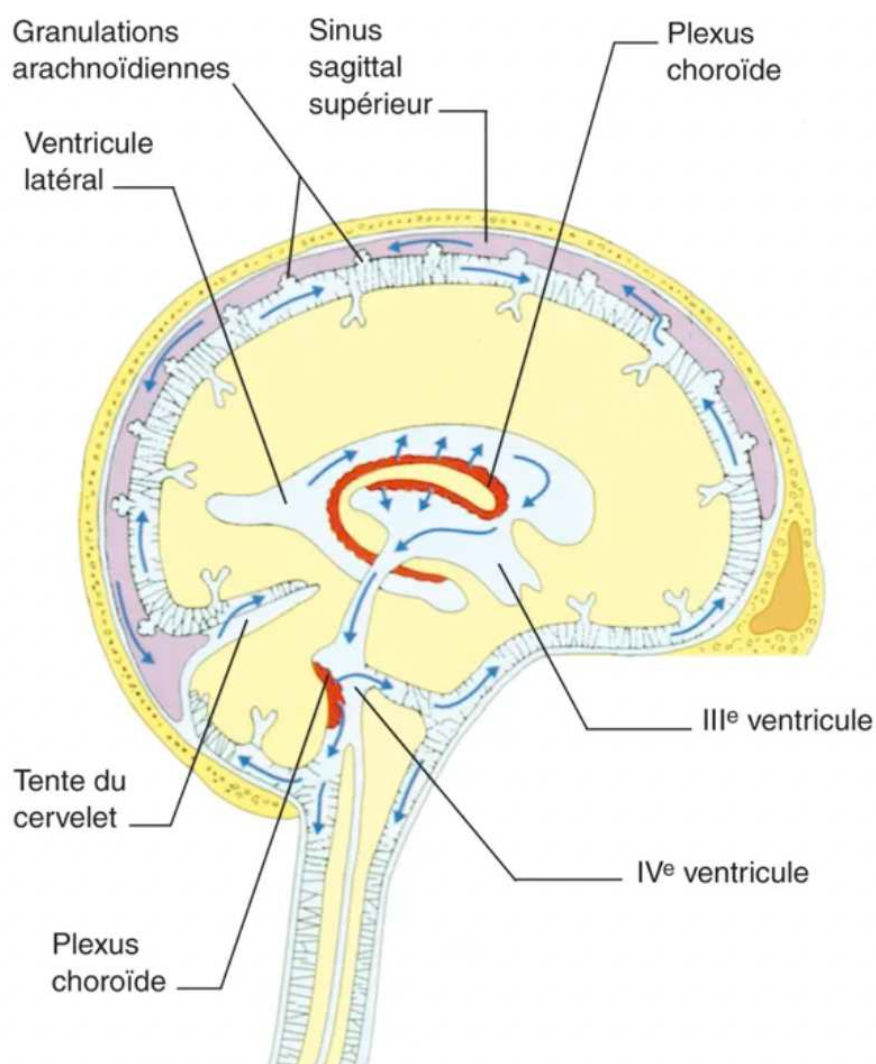


Figure 1. Le système ventriculaire et ses relations avec l'espace sous-arachnoïdien. La circulation du LCS est indiquée par des flèches. D'après Fuller G, Neurology : An Illustrated Colour Text, 2010.

Le LCS est principalement sécrété par les plexus choroïdes situés dans les ventricules cérébraux. Il circule librement au sein du système ventriculaire, composé de quatre cavités communicantes. Des ventricules latéraux, il passe dans le troisième ventricule par le foramen de Monro, puis rejoint le quatrième ventricule via l'aqueduc du mésencéphale (aqueduc de Sylvius). Il quitte ensuite le système ventriculaire par le foramen médian de Magendie et les foramens latéraux de Luschka pour gagner les espaces sous-arachnoïdiens, où il circule notamment au niveau des citernes de la base. Le LCS est ensuite réabsorbé au niveau des granulations arachnoïdiennes de Pacchioni, se mêlant ensuite au système sanguin. Il existe également un flux de LCS vers le tronc cérébral et la moelle épinière en direction du sac lombaire, redirigé ensuite vers les espaces sous-arachnoïdiens cérébraux [1]. Le renouvellement du LCS est continu avec une production quotidienne de 300 à 500 mL [2].

Son rôle est d'assurer l'homéostasie du liquide interstitiel cérébral, de permettre le transport de nutriments et l'élimination des catabolites. Il joue également un rôle de protection hydromécanique du système nerveux central [3].

En conditions physiologiques, le LCS est un liquide stérile et a un aspect limpide, dit « *eau de roche* ». Il est possible d'en étudier les composants par analyse cytologique, biochimique ou encore bactériologique notamment pour le diagnostic des infections du système nerveux central (SNC).

L'analyse cytologique consiste à rechercher des cellules, notamment des érythrocytes et des leucocytes, normalement absentes du LCS, classiquement inférieures à $5/\text{mm}^3$. La présence d'un compte leucocytaire supérieur à $10/\text{mm}^3$, autrement dit d'une pléiocytose, définit une méningite sans présumer de son étiologie (inflammatoire, infectieuse, néoplasique...)[4].

L'analyse biochimique évalue la concentration de chlore, de protéines, de glucose et de lactate dans le LCS. Physiologiquement, la protéinorachie est inférieure à 0,5 g/L et la lactatorachie est comprise entre 1 et 2,2 mmol/L [5,6].

La valeur de lactatorachie est le reflet du métabolisme cérébral et n'est pas influencée par la lactatémie systémique. En effet, le lactate sérique ne traverse pas librement la barrière hémato-encéphalique (BHE), son transport étant régulé par des transporteurs spécifiques. Une valeur supérieure à 3,5 mmol/L est fortement évocatrice d'une pathologie aiguë du système nerveux central [7].

La glycorachie est interprétée en fonction de la glycémie et est physiologiquement supérieure ou égale à 0,5 fois la glycémie.

2 Hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale

2.1 Définition et données épidémiologiques

L'hémorragie méningée ou hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est définie par l'irruption de sang au sein des espaces sous-arachnoïdiens. L'HSA spontanée est due, dans 80% des cas, à la rupture d'un anévrisme intracrânien, défini par la dilatation sacciforme, rarement fusiforme, d'une artère [8].

Les HSA anévrismales représentent environ 5% des accidents vasculaires cérébraux, avec un âge médian de survenue à 55 ans et prédominant chez les femmes (1,3 fois plus) [9].

L'incidence est de 6,1 pour 100 000 habitants par an dans le monde. La survenue d'une HSA est responsable d'une morbi-mortalité importante. En effet, il s'agit d'une pathologie grave avec une mortalité de 50% (10-15% en pré-hospitalier) et entraînant une dépendance fonctionnelle d'un tiers des survivants [9,10].

Les facteurs de risque d'anévrisme communément admis sont : l'hypertension artérielle, l'intoxication éthylo-tabagique ou la toxicomanie, le sexe féminin, les patients porteurs d'une maladie du tissu conjonctif (syndrome d'Ehler-Danlos), de polykystose rénale ou ayant des antécédents familiaux au premier degré d'anévrismes. Les facteurs de risque de rupture d'anévrisme sont : l'hypertension artérielle, un âge avancé, le volume et l'irrégularité du sac anévrisimal, la localisation de l'anévrisme dans la circulation postérieure [8,9].

2.2 Diagnostic et classifications

Le diagnostic d'HSA est évoqué devant des céphalées intenses et brutales dites « *en coup de tonnerre* », associées à des nausées et vomissements, une photophobie, une raideur nucale, voire des troubles de la conscience. Le scanner cérébral non injecté, complété par un angioscanner, confirme le diagnostic et identifie généralement l'anévrisme responsable [8].

La classification WFNS, allant de I à V, permet de classer les HSA selon leur gravité clinique. Elle a une valeur pronostique et repose sur l'évaluation du score de Glasgow et sur la présence ou l'absence d'un déficit moteur. Une forme grave d'HSA est définie par un grade WFNS de III à V et présente un pronostic défavorable à 6 mois.

La classification de Fisher modifiée est une classification scanographique allant de 0 à 4, qui quantifie l'HSA et évalue le risque secondaire d'ischémie cérébrale.

2.3 Complications

Au-delà de la gravité initiale de l'HSA, l'évolution clinique est marquée par la survenue de complications qui sont :

- Le resaignement, avec une mortalité pouvant atteindre 60%, est prévenu par une sécurisation précoce de l'anévrisme, soit par un traitement endovasculaire par mise en place de *coils*, soit par un traitement chirurgical par mise en place de clips au niveau du collet anévrysmal.
- L'ischémie cérébrale retardée ou *Delayed cerebral ischemia* (DCI), survenant dans 30% des cas, associée ou non à un vasospasme qui survient dans 70% des cas, avec une incidence prédominante entre J4 et J21 et un pic d'incidence à J7 [11].
- L'hydrocéphalie aiguë survenant dans 15 à 85% des cas est de survenue généralement précoce, dans les 48 heures suivant la rupture anévrysmale. Elle peut être de deux types :
 - Communicante : forme la plus fréquente, due à un défaut de résorption du LCS, lié à l'altération des granulations de Pacchioni par les produits de dégradation de l'hémoglobine.
 - Non communicante : due à l'obstruction des voies de circulation du LCS au niveau des citernes de la base, de l'aqueduc de Sylvius ou du quatrième ventricule par le sang extravasé formant un caillot.

Le traitement de l'hydrocéphalie consiste en la mise en place d'un cathéter de dérivation ventriculaire externe (DVE) permettant le drainage du LCS [8].

Cependant, si la DVE constitue un traitement essentiel de l'hydrocéphalie, elle expose à des complications spécifiques, notamment infectieuses.

3 Méningoventriculites nosocomiales associées aux DVE

Un cathéter de DVE est couramment utilisé dans le cadre d'une HSA, notamment pour dériver le LCS lorsqu'elle est compliquée par une hydrocéphalie aiguë ou comme outil de mesure de la pression intracrânienne. La portion proximale du cathéter de DVE est placée chirurgicalement dans l'un des ventricules latéraux tandis que la portion distale est connectée à un sac collecteur gradué via un système clos permettant ainsi un drainage transitoire du LCS, selon le principe des vases communicants [2,12]. Une des complications majeures liée à la DVE est l'infection par voie rétrograde le long du cathéter de DVE, pouvant entraîner une méningoventriculite se compliquant potentiellement d'abcès ou d'empyème cérébraux [13].

Plusieurs dénominations sont utilisées dans la littérature pour désigner les méningites nosocomiales associées aux DVE, dont un emploi régulier du terme « **ventriculostomy related infection** ». Pour une meilleure lisibilité, nous utiliserons ce terme, abrégé par « **VRI** », dans la suite de ce travail, pour désigner cette complication infectieuse.

3.1 Données épidémiologiques

Dans la littérature, le taux de VRI varie de 2 à 30% [9,13–18]. Lozier et al. [14], dans une revue de la littérature, retrouvent une incidence de VRI de 6,62% par patient ou de 6,10% par DVE. La méta-analyse de Ramanan et al. [19] retrouve une incidence globale de 11,4 VRI par 1 000 cathéter-jours.

En contexte d'HSA spécifiquement, les données épidémiologiques suggèrent un risque infectieux potentiellement plus élevé que dans d'autres indications de DVE avec des taux de VRI également variables selon les travaux. L'étude réalisée par Sundbärg et al. portant sur les complications liées à la DVE retrouve un taux de VRI supérieur en contexte d'hémorragie intracrânienne (HSA anévrysmale ou d'origine indéterminée) par rapport aux autres groupes, avec un taux d'infection en contexte d'HSA de 10% [20]. De manière concordante, l'étude de Bota et al. [21] montre, après analyse multivariée, que l'HSA constitue un facteur de risque indépendant de VRI. Un taux d'infection supérieur chez les patients ayant présenté une HSA ou une HIV est également rapporté dans la méta-analyse de Lozier et al [14]. L'étude réalisée par

Lenski et al. [16], qui s'est intéressée à la survenue de VRI après HSA, rapporte quant à elle un taux de VRI de 27%.

Les VRI surviennent majoritairement dans les 10 à 14 jours suivant l'insertion du cathéter et peuvent apparaître jusqu'à 10 jours après le retrait de la DVE [12,13]. L'étude de Lenski et al. retrouve une moyenne de survenue à $7,8 \pm 2,3$ jours après l'instauration de la DVE, en contexte d'HSA [16].

La survenue de ce type de complication est grevée d'une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital et de la morbi-mortalité [19]. En effet, la mortalité liée à la ventriculite est de 30% dans une étude monocentrique récente, avec des séquelles neurologiques retrouvées chez 60% des survivants [22]. L'étude VELCRO [23], étude de cohorte rétrospective multicentrique, s'est intéressée aux caractéristiques et au pronostic de la ventriculite, quelle qu'en soit son étiologie. Elle retrouve, dans le groupe *HCA-V (ventriculite nosocomiale)*, une mortalité à 1 an de 40,1 %. 79% des patients de ce groupe ont été admis en soins intensifs, avec une durée de séjour médiane de 49 jours.

3.2 Facteurs de risque de VRI

Plusieurs facteurs de risque de VRI ont été identifiés dans la littérature, certains étant liés au dispositif lui-même, d'autres au contexte clinique sous-jacent :

- HSA et HIV [14,20,21,24] : une étude récente a identifié une forte corrélation entre la quantité de sang intraventriculaire et sous-arachnoïdien et le risque de survenue de VRI [25],
- Fuite cutanée de LCS,
- Technique d'insertion,
- Manipulation du cathéter de DVE (prélèvement de LCS, irrigations), y compris pour l'administration d'antibiotique intraventriculaire [26,27],
- Durée pendant laquelle le cathéter est laissé en place : risque majoré si > 5 jours avec un pic entre 9 et 11 jours [13,17].

3.3 Bactériologie

La compréhension du profil microbiologique des VRI est essentielle pour orienter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Dans la littérature, les principaux germes responsables de VRI sont majoritairement des Staphylocoques à coagulase négative (SCN), notamment *Staphylococcus epidermidis*. Les autres germes fréquemment retrouvés sont par ordre de fréquence : *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium acnes*, les bacilles Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp...*) et dans de rares cas, *Candida* [12,15,19,28].

Parmi les études s'intéressant spécifiquement aux VRI chez les patients présentant une HSA ou une HIV, les germes en cause sont similaires, avec une prédominance de *Staphylococcus aureus* et de SCN [16,29].

Cette prédominance de germes de la flore cutanée est directement liée au mécanisme physiopathologique de l'infection, à savoir une infection rétrograde le long du cathéter de DVE. Les SCN ont la capacité de former un biofilm autour du matériel, constituant une barrière physique qui inhibe la phagocytose, diminue le dépôt d'immunoglobulines et de complément à la surface bactérienne, et réduit l'activation des macrophages et la production de cytokines pro-inflammatoires [30,31]. Ces caractéristiques expliquent le profil clinico-biologique particulier des VRI à SCN. Couffin et al. [32] ont démontré que les VRI à SCN sont caractérisées par une réponse inflammatoire dans le LCS significativement plus modérée que celle causée par d'autres bactéries. De manière concordante, l'étude VELCRO [23] retrouve une mortalité à 1 an plus faible lorsque la ventriculite est due à un Staphylocoque, sans différence identifiée entre *Staphylococcus aureus* et les SCN. Ce profil pauci-inflammatoire explique en partie les difficultés diagnostiques rencontrées dans les VRI.

3.4 Définitions et critères diagnostiques

La littérature emploie des terminologies variées (infection associée à la DVE, méningite nosocomiale ou associées aux soins, ventriculite associée aux DVE) qui, bien que recouvrant des situations cliniques superposables, reposent sur des critères diagnostiques variables, tant cliniques que biologiques. Ces entités sont par ailleurs à distinguer des contaminations et colonisations du LCS.

- Définitions proposées par Lozier et al. dans sa revue systématique de la littérature [14] :

Term	Definition
Contamination	Isolated positive CSF culture and/or Gram's stain Expected CSF glucose and protein profile Expected CSF cell count
Ventriculostomy colonization	Multiple positive CSF cultures and/or Gram's stains Expected CSF profile Expected cell count Lack of clinical symptoms other than fever
Suspected ventriculostomy-related infection	Progressively declining CSF glucose level Increasing CSF protein profiles Advancing CSF pleocytosis Absence of positive CSF cultures or Gram's stains
Ventriculostomy-related infection	Progressively declining CSF glucose level Increasing CSF protein profiles Advancing CSF pleocytosis One or more positive CSF culture or Gram's stain Paucity of clinical symptoms other than fever
Ventriculitis	Low CSF glucose level High CSF protein CSF pleocytosis Fever Clinical signs of meningitis, including nuchal rigidity, photophobia, decreased mental status, seizures, or moribund appearance

^a CSF, cerebrospinal fluid.

Figure 2. Définitions des infections du LCS chez les patients ayant une DVE ; Lozier ; 2002.

- Définition selon l'IDSA, *Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge des ventriculites et méningites associées aux soins, 2017* [17] :
 - Contamination : une culture isolée ou un examen direct positif, associé à un compte cellulaire, une glycorachie et une protéinorachie normaux, et à l'absence de signe clinique.
 - Colonisation : plusieurs cultures ou examens directs positifs, associés à un compte cellulaire, une glycorachie et une protéinorachie normaux, et à l'absence de signe clinique.
 - Infection : une ou plusieurs cultures positives de LCS, associées à une pléiocytose et/ou à une hypoglycorachie ou une augmentation du compte cellulaire, et à des signes cliniques évocateurs de méningoventriculite.

- Définition selon Sundbärg et al. [20]:
 - Contamination : une culture positive isolée de LCS avec un compte cellulaire normal et l'absence de signes cliniques.
 - Infection suspectée : culture de LCS positive associée à une pléiocytose, sans symptomatologie clinique ou alors expliquée par une autre cause.
 - Infection : culture du LCS positive associée à une pléiocytose (définie par au moins 11 leucocytes/mm³ avec > 50% de PNN) et à des symptômes cliniques non attribués à une autre cause.

Study/Guidelines	Definition
Center for Diseases Control [5]	Must meet at least one of the following criteria: 1. Patient has organism(s) identified from cerebrospinal fluid (CSF) by a culture or non-culture-based microbiologic testing method, which is performed for purposes of clinical diagnosis or treatment, for example, not active surveillance culture/testing (ASC/AST). OR 2. Patient has at least two of the following: – fever (>38 °C) or headacheheadache; – meningeal sign(s) *; – cranial nerve sign(s) *. And at least one of the following: – increased white cells, elevated protein, and decreased glucose in CSF (per reporting laboratory's reference range); – organism(s) seen on Gram stain of CSF; – organism(s) identified from blood by a culture or non-culture-based microbiologic testing method, which is performed for purposes of clinical diagnosis or treatment; – diagnostic single antibody titer (IgM) or four-fold increase in paired sera (IgG) for organism.
Gozal et al. [6]	Positive CSF culture in patient with EVD in situ and at least one of the following: 1. temperature >38.6 °C 2. CSF glucose either <50 mg/dL or <50% of serum glucose tested within 24 h of CSF glucose
Jamjoom et al. [7]	Positive CSF culture and/or gram stain OR Clinical suspicion of ventriculitis due to the presence of any of the following: – CSF pleocytosis; – elevated serum inflammatory markers; – fever; – meningism; – altered level of consciousness.
Citerio et al. [8]	Presence of all of the following: – positive CSF culture; and – CSF/blood glucose ratio less than 0.5; and – neutrophilic CSF pleocytosis (>5 cells/microlitre); AND – fever (body temperature > 38 °C).
Mounier et al. [9]	Positive CSF culture associated with CNS-targeted antibiotic treatment

* with no other recognized cause.

Figure 3. Définitions des ventriculites. Tableau issu de l'article de Ramanan et al., publié en 2021.

Cette hétérogénéité des définitions révèle deux problématiques. D'une part, l'absence de consensus sur les critères diagnostiques de VRI, qui reflète un manque de données robustes dans la littérature et rend le diagnostic de VRI d'autant plus difficile. D'autre part, les critères diagnostiques utilisés manquent de validation spécifique en contexte d'HSA. Les seuils proposés dans la littérature, qu'il s'agisse de la pléiocytose (≥ 11 leucocytes/mm³ avec > 50% de polynucléaires neutrophiles selon Sundbärg et al.), de

l'hypoglycorachie ou de l'hyperprotéinorachie, proviennent essentiellement de consensus d'experts ou d'extrapolations à partir des méningites communautaires. Aucune étude de performance diagnostique n'a validé ces seuils dans la population spécifique des patients présentant une HSA.

Par ailleurs, il convient de noter qu'aucune de ces définitions n'inclut de critères d'imagerie pour le diagnostic spécifique de ventriculite, les critères utilisés étant essentiellement biologiques, microbiologiques et cliniques.

L'étude VELCRO [23] s'est intéressée aux données d'imagerie associées aux ventriculites. Les signes les plus fréquents étaient : une prise de contraste épendymaire, la présence de pus intraventriculaire, un cloisonnement intraventriculaire.

A noter, le scanner cérébral est utile dans cette indication mais l'IRM injectée au gadolinium reste l'examen d'imagerie préférentiel car de meilleure sensibilité pour le diagnostic de ventriculite [33].

Ainsi l'IDSA recommande de réaliser une neuro-imagerie en cas de suspicion de VRI, de préférence, une IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion (recommandation forte, niveau de preuve modéré) [17].

Cependant, l'imagerie seule ne suffit pas au diagnostic, et la décision thérapeutique repose principalement sur l'intégration de données cliniques, biologiques et microbiologiques, dont l'interprétation s'avère particulièrement complexe en contexte d'HSA.

3.5 Difficultés diagnostiques

Nous avons précédemment vu que les VRI étaient grevées d'une morbi-mortalité élevée. Il paraît donc indispensable de diagnostiquer cette complication infectieuse précocement en contexte d'HSA afin de débuter une antibiothérapie adaptée le plus tôt possible et ainsi diminuer la morbi-mortalité associée.

Or, le diagnostic est rendu difficile par plusieurs éléments, principalement l'absence de définition consensuelle et une mise à défaut de la symptomatologie clinique et de l'utilisation des biomarqueurs du LCS en contexte d'HSA.

3.5.1 Une évaluation clinique mise à défaut

Les signes cliniques fréquemment observés, témoignant d'une infection méningée, sont mis à défaut. L'évaluation de la conscience est non évaluable chez un patient sédaté ou peut être biaisée par la pathologie sous-jacente [13]. La raideur nucale, les vomissements, les céphalées, la photo-phonophobie sont des signes non spécifiques et peuvent être retrouvés également en cas d'HSA [19,28]. Par ailleurs, la fièvre, classiquement rencontrée lors d'une infection méningée, peut être de causes multiples. Les patients présentant une hémorragie méningée sont plus susceptibles de développer une infection associée aux soins avec une incidence de 30% dans la première semaine suivant la rupture anévrysmale [34,35]. Ainsi, la fièvre peut être aisément due à une autre étiologie telle qu'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique. La fièvre peut également être d'origine non infectieuse, induite par l'HSA ou associée au vasospasme.

Face à ces limites cliniques, le diagnostic repose largement sur les examens microbiologiques et biologiques du LCS, qui présentent eux aussi des difficultés spécifiques.

3.5.2 Limites de la culture

Bien que, et comme le mentionne l'IDSA, la culture bactériologique du LCS soit l'examen le plus important pour le diagnostic de VRI, les résultats de culture ne sont que rarement disponibles avant un délai de 24 à 48 heures [36], pouvant parfois s'étendre à 10 jours en cas d'infection à *Cutibacterium acnes*. Pour note, une étude sur les infections liées au shunt a retrouvé un délai médian de 3 jours avant l'apparition d'une culture positive [30]. Une autre étude portant sur les VRI rapporte un délai moyen de positivité de la culture de 54,8 heures [37]. Ainsi, les résultats de culture ne paraissent pas adaptés à la détection précoce de VRI et donc à la mise en place des thérapeutiques qui en découlent. Par ailleurs, les résultats de culture peuvent être faussement négatifs, notamment en cas d'antibiothérapie préalable, en cas de faible charge bactérienne (biofilm) ou en cas d'infection à bactéries à croissance lente. Ainsi, un résultat de culture du LCS négatif n'exclut pas la possibilité de VRI, et les cultures doivent être répétées si les premières sont négatives et que la suspicion de VRI demeure élevée, comme le suggère l'IDSA.

3.5.3 Limites de l'examen direct

L'examen direct et la coloration de Gram, présentent une utilité diagnostique limitée. Sa précision diagnostique dépend notamment du nombre et du type de germes présents ainsi que de l'administration préalable d'une antibiothérapie. Il a été démontré que cet examen présente une excellente spécificité (99,9 %) mais une faible sensibilité (18 %) [38]. Ainsi, et comme formulé dans les recommandations de l'IDSA de 2017 : « *Un examen direct du LCS négatif par coloration de Gram n'exclut pas la présence d'une infection, en particulier chez les patients ayant reçu un traitement antimicrobien préalable (recommandation forte, niveau de preuve modéré)* » [17].

3.5.4 Des marqueurs biologiques mis à défaut

Au-delà des examens microbiologiques, les marqueurs biologiques sériques et du LCS constituent des outils diagnostiques potentiellement utiles, mais leur interprétation dans le contexte de l'HSA pose des défis majeurs.

Concernant les marqueurs sériques de l'inflammation, l'IDSA n'en fait pas mention dans ses recommandations pour le diagnostic de la VRI, hormis la PCT. Par ailleurs, l'inflammation systémique entraînée par l'HSA entraîne une augmentation de la CRP, de la PCT, de la leucocytose et peut s'accompagner d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) dans 78% des cas, limitant l'utilité diagnostique de ces marqueurs pour différencier l'inflammation aseptique de la VRI [39–41].

Les composants du LCS communément utilisés pour le diagnostic de VRI sont ceux précédemment évoqués dans les définitions susmentionnées et sont : le compte leucocytaire, la glycorachie, la protéinorachie.

Ce sont les mêmes marqueurs que ceux utilisés pour le diagnostic de méningites communautaires. Cependant, au vu de la microbiologie retrouvée dans les infections liées aux DVE responsable d'une inflammation modérée, et des perturbations du LCS dues à la pathologie sous-jacente [13], il semble licite que les seuils communément utilisés pour les méningites communautaires ne soient pas applicables dans ce contexte.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques pour le diagnostic de la VRI. Les recommandations de référence sont donc celles de l'IDSA, sus-citées, qui dans sa définition d'infection, inclut une modification des biomarqueurs du LCS

sans proposer de seuils diagnostiques numériques précis pour la glycorachie, la protéinorachie ou la pléiocytose. Ces recommandations mentionnent que :

- « *Les anomalies de la cellularité, du glucose et/ou des protéines du LCS peuvent ne pas être des indicateurs fiables de la présence d'une infection (recommandation faible, niveau de preuve modéré)* »,
- « *Des paramètres normaux du LCS n'excluent pas de manière fiable une infection (recommandation faible, niveau de preuve modéré)* »,
- « *L'hypoglycorachie et l'élévation des protéines du LCS sont suggestives du diagnostic (recommandation faible, niveau de preuve faible)* » [17].

Ce sont cependant des recommandations faibles à niveau de preuve faible à modéré, en l'absence d'étude prospective de grande ampleur ayant fourni des données robustes à ce sujet.

Beer et al. [13] propose, à la suite de sa revue de la littérature, un algorithme de prise en charge des VRI dans lequel il définit un LCS purulent par : une valeur de PNN supérieure à 300/mm³, un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,4, une lactatorachie supérieure à 2,1 mmol/L. Ces critères associés à la fièvre devraient faire débiter un traitement antibiotique immédiat sans attendre les résultats de la culture. Ces seuils n'ont cependant pas été évalués par des études de performance diagnostique.

Plusieurs travaux ont étudié la valeur diagnostique des différents biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de la VRI, avec des résultats contradictoires. Ces résultats sont essentiellement regroupés dans une méta-analyse réalisée par Dorresteijn et al. [28] dans laquelle les auteurs se sont intéressés aux valeurs diagnostiques des facteurs cliniques, biologiques et microbiologiques pour le diagnostic de VRI. Dans cette méta-analyse publiée en 2019, 42 études ont été examinées, publiées entre 1984 et 2018, incluant 3 035 patients ayant une DVE, dont 697 (23 %) ont développé une VRI. Toutefois, les auteurs ne mettent pas en évidence de marqueurs suffisamment sensibles et spécifiques pour différencier une VRI d'une inflammation aseptique.

Néanmoins, les indications de mise en place d'une DVE étaient variées (hémorragie (69 %), traumatisme crânien (13 %) et hydrocéphalie obstructive secondaire à une tumeur cérébrale (10 %)). Aussi, plusieurs définitions de VRI étaient utilisées dans les différentes études analysées, rendant la population à l'étude hétérogène.

Par ailleurs, la médiane de patient par étude était de 41 et seulement 3 études parmi celles analysées étaient multicentriques, ce qui révèle le faible nombre de travaux à grande échelle s'étant intéressés à ce sujet.

3.6 VRI en contexte spécifique d'HSA

L'hétérogénéité des populations étudiées soulève la question de l'applicabilité de ces résultats au contexte spécifique d'HSA, où les modifications du LCS induites par l'hémorragie compliquent davantage l'interprétation des biomarqueurs.

3.6.1 LCS en contexte d'HSA

Dans un contexte d'HSA, la composition du LCS est modifiée en raison de l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens. Visuellement, le LCS apparaît uniformément rouge, incoagulable, avec la présence d'un surnageant xanthochromique dû à la dégradation des érythrocytes en bilirubine (également analysable en spectrophotométrie). Les érythrocytes sont classiquement supérieurs à 2000/mm³. Les concentrations de protéines et de glucoses dans le LCS sont également modifiées.

L'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens provoque une réponse inflammatoire locale, avec invasion leucocytaire ayant pour but de phagocyter les érythrocytes, entraînant une inflammation aseptique [13]. Toutefois, l'évolution des paramètres du LCS dans le contexte d'HSA reste peu claire.

Lozier et al. [14] retrouvent que l'HSA s'accompagne souvent d'une hypoglycorachie progressive et modérée, à mesure que les cellules inflammatoires migrent dans le caillot et commencent à le dégrader.

Afin de mieux comprendre cette évolution dynamique, plusieurs études récentes ont caractérisé le profil longitudinal des paramètres du LCS après HSA.

Inez Koopman et al. se sont intéressés à l'évolution des paramètres du LCS dans les 20 premiers jours suivant une HSA [42]. Les auteurs ont inclus 209 patients, permettant l'analyse de 306 échantillons de LCS, en excluant les patients ayant eu une antibiothérapie et les échantillons avec culture positive. Ils ont mis en évidence les résultats suivants :

- La médiane du compte érythrocytaire décroît avec le temps.

- La médiane du compte leucocytaire augmente globalement jusqu'à J6 pour atteindre 305/mm³ (IC 95% : 225-412), puis diminue progressivement.
- La médiane du rapport érythrocytes/leucocytes diminue de 844 (IC 95% : 610-1168) à J0 à 173 (IC 95% : 133-225) à J7, puis à 109 (IC 95% : 73-163) à J13. Entre J14 et J20, le ratio augmente à nouveau, atteignant 178 (IC 95% : 69-457) à J20.

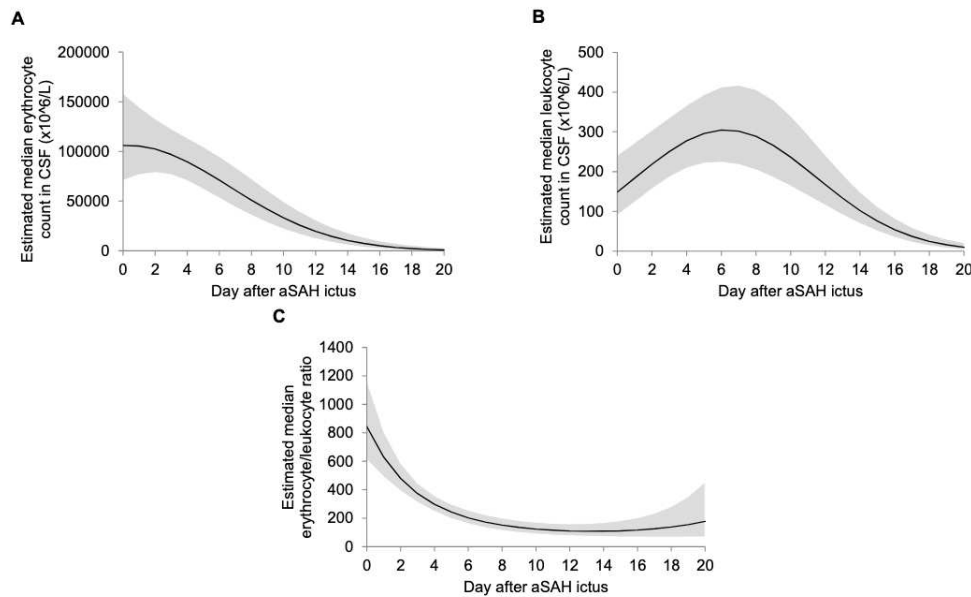


Figure 4. Médiane du compte érythrocytaire (a), du compte de leucocytaire (b) et du rapport érythrocytes/leucocytes (c) dans le LCS ≤ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. Koopman et al., 2020.

- La glycorachie moyenne reste dans les normes, entre 3,5 et 4,5 mmol/L, soit entre 0,6 et 0,8 g/L.

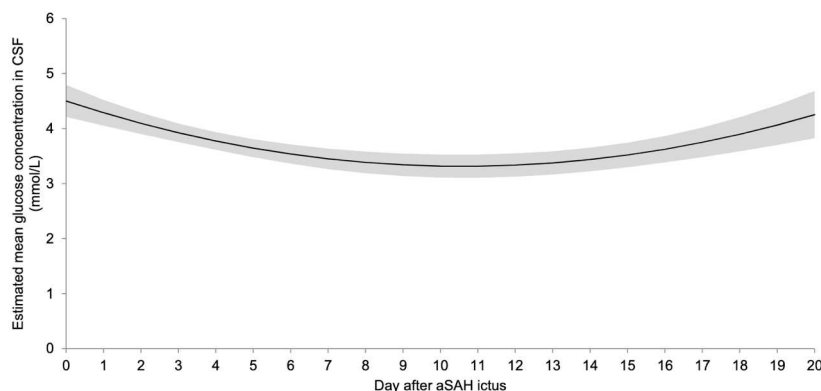


Figure 5. Glycorachie moyenne ≤ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. La zone ombrée correspond à l'intervalle de confiance à 95 %. Koopman et al., 2020.

- La médiane de protéinorachie est initialement très augmentée avec un pic moyen à 3,3 g/L (IC 95% : 2,5-4,2) à J0 puis diminue progressivement pour atteindre 1,3 g/L (IC 95% : 1,1-1,6) g/ L à J7 et 1 g/L (IC 95% : 0,8-1,2) à J14. La protéinorachie médiane augmente ensuite légèrement pour atteindre 1,2 g/L (IC 95% : 0,8-1,7) à J20. La protéinorachie ne retrouve pas sa valeur normale sur la période étudiée, soit dans les 20 jours suivant la rupture anévrismale.

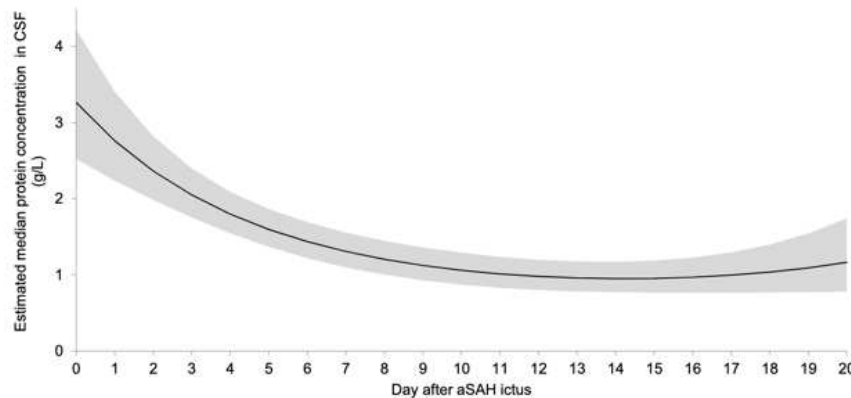


Figure 6. Protéinorachie médiane ≤ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. La zone ombrée correspond à l'intervalle de confiance à 95 %. Koopman et al., 2020.

Ces résultats sont en partie confirmés par Zinganell et al.[43] qui ont décrit le profil longitudinal du LCS ventriculaire chez 33 patients avec HSA. Les auteurs retrouvent une cinétique similaire avec une augmentation des leucocytes jusqu'à J6 et des protéines jusqu'à J13, suivie d'une décroissance progressive. Ces résultats, bien que portant sur un faible effectif, confortent le caractère dynamique et non linéaire de l'évolution des paramètres du LCS après une HSA, soulignant l'importance de prendre en compte le délai par rapport à la rupture anévrismale pour différencier inflammation post-hémorragique et VRI.

Cependant, les études ayant spécifiquement évalué les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS pour différencier inflammation aseptique et VRI en contexte d'HSA restent rares et leurs résultats contradictoires.

3.6.2 VRI en contexte d'HSA

Parmi les rares études spécifiquement dédiées au contexte d'HSA, Lenski et al. [16] ont évalué rétrospectivement les performances diagnostiques des marqueurs

inflammatoires sériques et du LCS chez 63 patients présentant une HSA anévrysmale, dont 17 (27%) ont développé une VRI. Le compte leucocytaire du LCS et la protéinorachie présentaient des performances diagnostiques correctes, tandis que la glycorachie et le ratio glycorachie/glycémie étaient peu discriminants. Par ailleurs, le pourcentage de neutrophiles sériques affichait la meilleure performance diagnostique parmi tous les marqueurs étudiés. Cependant, cette étude monocentrique portait sur un faible effectif et les seuils proposés nécessitent d'être validés.

Récemment, Togni et al. [44] ont publié une étude rétrospective portant sur 169 patients ayant présenté une HSA anévrysmale et analysant l'évolution des paramètres du LCS ventriculaire au cours des 14 premiers jours post-HSA. Leurs résultats confirment que le compte leucocytaire suit une évolution non linéaire avec un pic entre J4 et J8, correspondant à la réponse inflammatoire physiologique post-hémorragique. Dans cette étude, les patients présentant une VRI microbiologiquement confirmée (définition de l'IDSA) ne se distinguaient pas significativement des autres patients quant aux valeurs et à l'évolution du compte leucocytaire. Ces résultats, bien qu'obtenus lors de l'analyse secondaire, suggèrent que les paramètres de routine du LCS, pris isolément, ne permettent pas de différencier une VRI d'une inflammation aseptique post-hémorragique.

Toutefois, cette étude monocentrique et rétrospective présente un faible nombre de VRI confirmées. Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés par d'autres travaux.

Ces données soulignent la difficulté persistante à identifier des marqueurs fiables pour le diagnostic de la VRI en contexte d'HSA, ce qui justifie la poursuite des recherches dans ce domaine.

Il est à noter que, si la littérature se concentre principalement sur les VRI, les patients présentant une HSA anévrysmale peuvent également être exposés à un risque de méningite post-opératoire, notamment après clippage chirurgical. La problématique diagnostique, à savoir la difficulté d'interpréter les biomarqueurs du LCS en contexte hémorragique, restant commune à l'ensemble de ces infections, nous utiliserons, dans la suite de ce manuscrit, le terme de méningite nosocomiale (MN) pour désigner toute infection méningée nosocomiale survenant dans ce contexte.

3.7 Pratique locale : pose et gestion de la DVE au CHU de Lille

Au CHU de Lille, la pose du cathéter de DVE est réalisée au bloc opératoire par un neurochirurgien, dans des conditions d'asepsie chirurgicale stricte, sous anesthésie générale ou locale, après dépilation limitée à la cicatrice et au point de sortie de tunnellisation du drain. Les recommandations formalisées d'experts de la SFAR 2024 ne recommandent pas d'antibioprophylaxie pour ce geste. Le cathéter est généralement placé au niveau de la corne frontale du ventricule latéral droit et fixé au scalp par des fils non résorbables (retirés à J10) après une tunnellisation sous-cutanée. Une tubulure munie d'un site de prélèvement ainsi que d'un clamp est fixée au cathéter. Une poche stérile, graduée en millilitres et cmH₂O, équipée d'une valve anti-retour et d'un robinet de vidange, recueille le LCS. Un pansement occlusif de type capeline est réalisé [2].

La gestion de la DVE dans le service de RNC du CHU de Lille repose sur :

- Une surveillance/3h de la perméabilité de la DVE,
- Une surveillance/3h du volume et de l'aspect visuel du LCS (eau de roche, hémorragique, purulent, citrin, trouble, etc.),
- Une surveillance régulière du point de ponction du cathéter et de la cicatrice,
- Une réfection de la capeline toutes les 48 heures.

4 Intérêt d'un diagnostic précoce

La morbi-mortalité élevée des VRI impose un diagnostic précoce afin de permettre une prise en charge rapide. Les recommandations de l'IDSA de 2017 préconisent, en cas de VRI, un retrait du cathéter de DVE, la formation d'un biofilm limitant la pénétration des antibiotiques. Il est également préconisé l'administration précoce d'un traitement antibiotique probabiliste associant vancomycine et bêta-lactamine active contre *Pseudomonas*, adaptée secondairement aux résultats de l'antibiogramme.

Cependant, la décision thérapeutique doit être mesurée. D'une part, l'administration d'antibiotique chez un patient en l'absence de VRI favoriserait l'émergence de résistances bactériennes et exposerait le patient à des effets secondaires potentiellement graves [30]. D'autre part, l'attitude vis-à-vis du cathéter de DVE comporte également des risques : un retrait de la DVE sans remplacement expose à

un risque d'hydrocéphalie, tandis qu'un changement de cathéter implique des complications liées à la pose d'un nouveau cathéter de DVE, qu'elles soient techniques, hémorragiques ou infectieuses [29].

Ainsi, l'enjeu est double : éviter le retard diagnostique tout en limitant les traitements inutiles et leurs conséquences iatrogènes. Cette balance bénéfice-risque souligne la nécessité de disposer d'outils diagnostiques fiables et précoces, adaptés au contexte spécifique de l'HSA.

5 Objectif de l'étude

Au vu des éléments développés précédemment, à savoir des données divergentes sur l'intérêt des biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de VRI dans la littérature, le faible nombre d'études spécifiquement dédiées au contexte d'HSA, les résultats récents remettant en question l'utilité des marqueurs classiques, l'intérêt d'un diagnostic précoce pour diminuer la morbi-mortalité, il apparaît nécessaire d'évaluer de manière rigoureuse les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS dans cette population spécifique.

L'objectif principal de notre travail est d'analyser les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS et d'en définir des seuils optimaux pour le diagnostic précoce de méningites nosocomiales chez les patients présentant une HSA anévrismale.

Matériel et méthodes

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, à visée diagnostique, menée au sein du service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Lille.

2 Méthode d'extraction des données

Les données ont été extraites à partir d'INCLUDE, l'entrepôt de données de santé du CHU de Lille :

- Les données cliniques et physiologiques ont été extraites du système d'information clinique **IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (Philips Healthcare, Andover, MA, USA)** : logiciel utilisé en réanimation neurochirurgicale, comprenant les dossiers des patients par séjour (notes cliniques, synthèse d'entrée et de garde, paramètres de surveillance).
- Les données relatives au parcours péri-opératoire ont été recueillies à l'aide du logiciel **HMBloc (Softway Medical, Meyreuil, France)** : logiciel utilisé pour synthétiser les informations relatives au bloc opératoire.
- Les données administratives, les antécédents médicaux et les résultats d'examens biologiques ont été recueillis via le logiciel **Sillage (GIP SIB, Rennes, France)** : logiciel utilisé au CHU de Lille, regroupant divers comptes rendus (d'hospitalisation, opératoires, de consultation, etc.) ainsi que les résultats des prélèvements biologiques et microbiologiques.

3 Définition de la population d'étude

Ont été inclus tous les patients majeurs ayant présenté une HSA d'origine anévrysmale, tous scores de gravité confondus, hospitalisés dans le service de réanimation neurochirurgicale entre janvier 2017 et juin 2025. Pour la période de janvier 2017 à décembre 2023, tous les patients ayant présenté une HSA ont été identifiés de manière exhaustive à partir de l'entrepôt de données INCLUDE. Pour la période de

janvier 2024 à juin 2025, en raison de données manquantes dans la base INCLUDE, seuls les patients disposant de prélèvements de LCS ont pu être inclus.

Les critères d'exclusion étaient : patient mineur, HSA non anévrismale, hospitalisation hors du service de réanimation neurochirurgicale.

La population à l'étude a été identifiée de la façon suivante :

- Présence d'un séjour dans ICCA (Philips®)

et

- Présence d'au moins un des mots-clés (ou variantes orthographiques) « hémorragie méningée », « hémorragie sous-arachnoïdienne », « hémorragie subarachnoïdienne » dans la synthèse d'entrée, ou « anévrisme cérébral », « hémorragie sous-arachnoïdienne », « hémorragie sub-arachnoïdienne », « hémorragie subarachnoïdienne » ou « HSA sur rupture » dans motif d'admission ou selon le code CIM10.

Ainsi, ont pu être extraits tous les séjours correspondants. Les données ont ensuite été vérifiées de manière systématique afin d'identifier les patients correspondants aux séjours et d'exclure ceux ne présentant pas les critères d'inclusion ou présentant un critère d'exclusion.

4 Extraction des données relatives à la population d'étude

Les données recueillies à partir de l'entrepôt de données INCLUDE étaient les suivantes :

- Données démographiques : âge, taille, poids, sexe,
- Antécédents médicaux et habitus : hypertension artérielle, antécédent personnel ou familial d'HSA, polykystose rénale, tabagisme, consommation éthylique, toxicomanie,
- Date d'entrée à l'hôpital et en RNC,
- Score WFNS et Fisher modifié,
- Localisation de l'anévrisme en cause,
- Nécessité d'une ventilation mécanique et si oui, durée en minutes,

- Nécessité d'une DVE, et si oui, date, délai de pose et durée de maintien du cathéter de DVE,
- Mortalité à 6 mois et à 1 an.

Les données manquantes lors du relevé informatisé ont été complétées après un relevé manuel lorsqu'elles étaient disponibles.

La présence d'une DVE a été identifiée via la ligne correspondante dans la section de surveillance du logiciel ICCA (Philips®). A ensuite été recherchée la date de pose de DVE dans *HMBLOC*, pour les interventions « DERIVATION EXTERNE ». Lorsque l'information n'était pas disponible par ce biais, la date de pose a été considérée comme la première date de suivi de DVE dans ICCA (Philips®). La date de retrait de DVE a été obtenue de la même manière. La durée de DVE a ensuite été calculée à partir de ces deux dates, en jours. A également été calculé le délai, en jours, entre l'entrée à l'hôpital et la pose du cathéter de DVE.

Pour chaque patient pour lequel nous disposions d'échantillons de LCS, les comptes rendus d'hospitalisation en RNC ont été examinés afin de rechercher la mention d'un diagnostic de méningite nosocomiale par l'équipe de RNC du CHU de Lille, ainsi que l'attitude thérapeutique adoptée.

Lorsque la culture du LCS était positive ou qu'un diagnostic de méningite nosocomiale avait été posé par l'équipe médicale, des données supplémentaires ont été recueillies manuellement, à savoir : la symptomatologie clinique, la présence d'une ventriculite à l'imagerie, l'attitude vis-à-vis du cathéter de DVE (maintien, retrait ou changement), la durée et le type d'antibiothérapie instaurée.

5 Extraction des données relatives aux échantillons de LCS

Seuls les échantillons de LCS appartenant à la population étudiée ont été considérés.

Les échantillons de LCS étudiés provenaient soit d'une ponction lombaire, soit d'un prélèvement réalisé lors de la pose ou du retrait du cathéter de DVE, soit d'une ponction ventriculaire peropératoire. Les protocoles de service empêchent la réalisation de prélèvements de LCS au niveau du système de DVE.

Nous avons extrait les données relatives à la date de prélèvement des échantillons de LCS afin de déterminer le délai du prélèvement par rapport à l'admission à l'hôpital (considérée comme la date de rupture anévrismale) et par rapport à la pose de cathéter de DVE. L'administration d'une antibiothérapie dans les 48 heures précédant le prélèvement de LCS a également été recherchée.

Pour chacun des échantillons, les critères biochimiques, cytologiques et microbiologiques correspondants ont été extraits depuis le logiciel Molis :

- Chlororachie en mmol/L,
- Glycorachie en g/L,
- Lactatorachie en mmol/L,
- Protéïnorachie en g/L,
- Compte leucocytaire/mm³ dans le LCS, correspondant aux éléments figurés dans les comptes rendus de microbiologie du CHU de Lille,
- Erythrocytes à l'examen microscopique dans le LCS,
- Pourcentage de lymphocyte dans le LCS,
- Pourcentage de PNN dans le LCS,
- Examen direct du LCS,
- Culture du LCS et germe identifié.

Les glycémies per-prélèvement ont été recueillies, lorsque disponibles, manuellement via le logiciel ICCA (Philips®). Les glycémies recueillies étaient celles figurant dans la section surveillance correspondante, lorsque la mention « per-PL » était notifiée ou lorsque la mesure de la glycémie était faite à la date et l'heure du prélèvement de LCS. Ainsi, le rapport glycorachie/glycémie a pu être calculé lorsque les données étaient disponibles.

L'analyse des échantillons classés comme méningite nosocomiale correspondait à celles des échantillons prélevés lors de l'apparition des signes cliniques.

6 Définitions

Notre étude incluant l'ensemble des patients ayant présenté une HSA anévrismale, indépendamment de la présence d'une DVE, le terme de méningoventriculite nosocomiale (MN) sera utilisé dans la suite de ce travail pour désigner toute infection

méningée nosocomiale survenant dans ce contexte. Ce choix terminologique est cohérent avec les définitions de l'IDSA et du CDC qui s'appliquent à l'ensemble des méningites et ventriculites associées aux soins, et non aux seules VRI. Les critères retenus pour définir une MN dans ce travail sont issus des recommandations de l'IDSA de 2017 détaillées dans la section suivante.

6.1 Définition de MN en analyse principale

La définition proposée dans les recommandations de l'IDSA de 2017 a été utilisée pour déterminer les cas d'infections liées aux DVE. Ainsi, une ou plusieurs cultures positives, associées à des signes cliniques définissaient une MN dans l'analyse principale.

Les signes cliniques étaient : une hyperthermie non attribuée à une autre étiologie, une altération de la conscience, un syndrome méningé, un état comitial.

Lorsque les critères diagnostiques n'étaient pas remplis, les patients et échantillons correspondants étaient classés dans le groupe « *absence de MN* ».

6.2 Définition de MN en analyse secondaire

En analyse secondaire, nous avons considéré une autre définition de MN correspondant à celle proposée par le Center of Disease Control (CDC).

Présence d'au moins un critère parmi :

- Présence d'un ou plusieurs micro-organismes identifiés dans le LCS par culture ou par une autre méthode microbiologique, réalisée à des fins diagnostiques ou de traitement (et non dans le cadre d'une surveillance).

ou

- Suspicion de méningite et au moins deux des critères suivants :
 - Critères cliniques :
 - fièvre (> 38,0 °C) ou céphalées
 - signes méningés
 - atteinte des nerfs craniens
- Et au moins un des éléments suivants :
 - Critères biologiques :

- augmentation des globules blancs, élévation des protéines et diminution du glucose dans le LCS (selon les valeurs de référence du laboratoire)
- présence de micro-organismes observés à la coloration de Gram du LCS.

Cette définition correspondait à celle utilisée en pratique clinique par l'équipe de RNC du CHU de Lille pour le diagnostic et le traitement des MN.

7 Objectif de l'étude et critères d'évaluation principal et secondaires

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS à savoir compte et formule leucocytaire, glycorachie et rapport glycorachie/glycémie, protéinorachie, chlororachie et lactatorachie, pour le diagnostic de MN chez les patients présentant une HSA anévrysmale.

Le critère d'évaluation principal était l'évaluation de la performance diagnostique des biomarqueurs du LCS évaluée par l'aire sous la courbe (AUC) avec un indice de confiance (IC) de 95%, en prenant comme référence diagnostique la définition de l'IDSA.

Les critères d'évaluation secondaires étaient : l'évaluation de la performance de la combinaison des biomarqueurs du LCS, une analyse descriptive des paramètres des groupes « *MN* » et « *absence de MN* », l'évaluation des performances diagnostiques du LCS par réalisation d'une courbe ROC en prenant comme référence diagnostique la définition du CDC.

8 Analyses statistiques

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R (version 4.5.3). Deux critères de jugement binaires ont été définis : la positivité de la culture et la présence de symptômes cliniques.

8.1 Analyse univariée et performance discriminante

La capacité discriminante de chaque biomarqueur vis-à-vis des deux critères de jugement a été évaluée par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUC). Pour chaque paramètre, l'analyse a porté sur les cas complets (sujets ne présentant aucune donnée manquante pour la variable et le critère considérés).

Le meilleur seuil de chaque variable était déterminé par la maximisation de l'indice de Youden.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un score de Mann-Whitney ou d'un test de Welch lorsqu'approprié. Les médianes sont présentées avec l'écart interquartile.

8.2 Choix des variables aux meilleurs performances diagnostiques

Afin d'identifier les variables les plus pertinentes pour la construction du score diagnostique, deux méthodes de régression pénalisée ont été employées : la régression LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) et la régression Elastic Net.

La comparaison entre les AUC a été réalisée à l'aide d'un test de Delong.

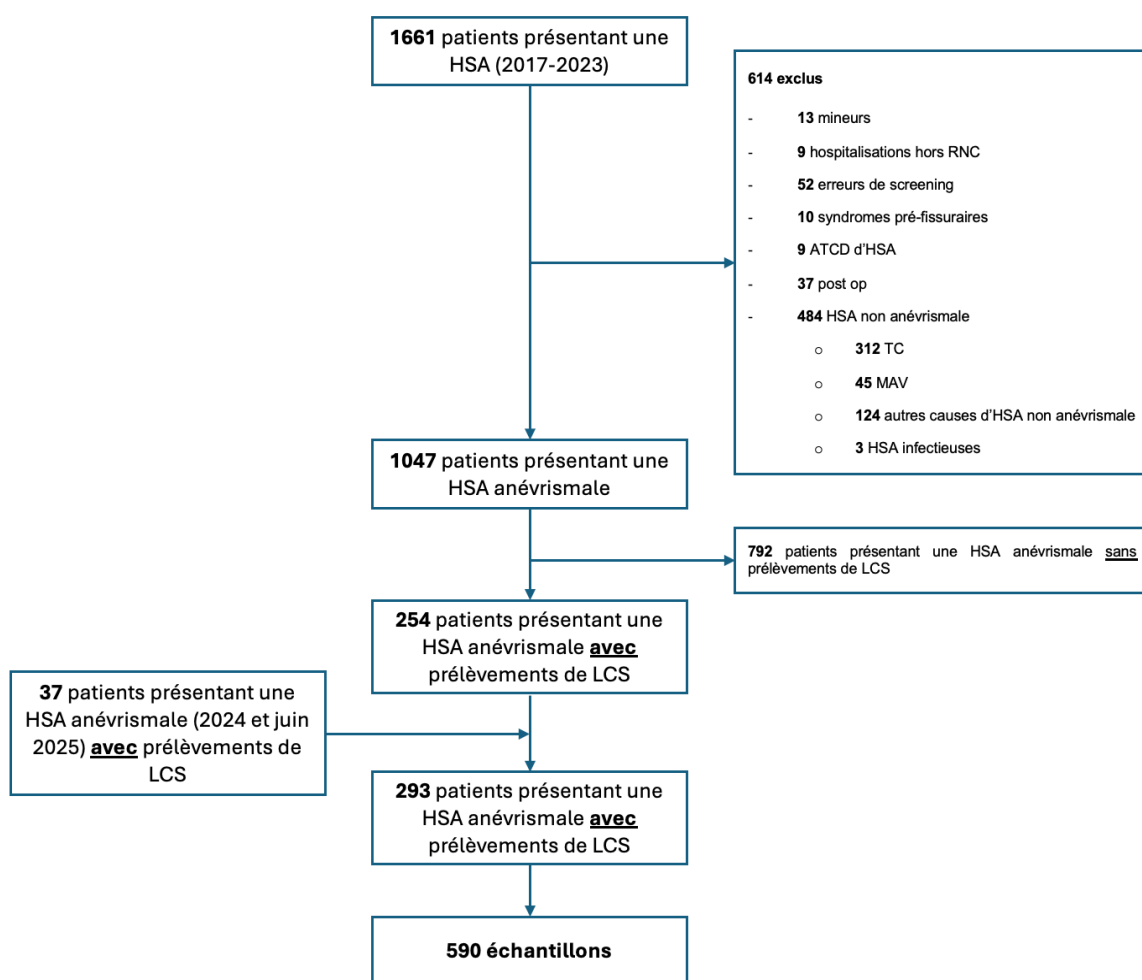
9 Cadre réglementaire

Les données utilisées ont été anonymisées.

L'étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la réglementation en vigueur (MR-004).

Résultats

1 Diagramme de flux



2 Description de la population

	Population totale	MN (selon critères de l'IDSA)	Absence de MN
Variables	Population (N= 293)	Population (N= 9)	Population (N= 284)
Sexe masculin, n (%)	113 (38,6%)	4 (44,4%)	109 (38,4%)
Âge, en année (médiane)	54	48	55
Hypertension artérielle, n (%)	124 (42,3%)	3 (33,3%)	121 (42,6%)
Tabac, n (%)	71 (24,2%)	4 (44,4%)	67 (23,6%)
Alcool, n (%)	29 (9,9%)	2 (22,2%)	27 (9,5%)
Antécédents personnels d'HSA, n (%)	5 (1,7%)	0 (0%)	5 (1,8%)
Antécédents familiaux d'HSA, n (%)	6 (2%)	0 (0%)	6 (2,1%)
Polykystose, n (%)	2 (0,7%)	0 (0%)	2 (0,7%)
Toxicomanie, n (%)	11 (3,8%)	0 (0%)	11 (3,9%)
WFNS, n (%)			
1	60 (20,5%)	2 (22,2%)	58 (20,4%)
2	57 (19,5%)	6 (66,6%)	51 (18%)
3	26 (8,8%)	0 (0%)	26 (9,2%)
4	49 (16,7%)	0 (0%)	49 (17,2%)
5	101 (34,5%)	1 (11,1%)	100 (35,2%)
Fisher modifié, n (%)			
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2	10 (3,4%)	0 (0%)	10 (3,5%)
3	26 (8,8%)	0 (0%)	26 (9,2%)
4	257 (87,7%)	9 (100%)	248 (87,3%)
Localisation anévrysmale, n (%)			
Artère carotide interne	48 (16,4%)	0 (0%)	48 (16,9%)
Artères vertébrales/PICA	24 (8,2%)	0 (0%)	24 (8,5%)
Tronc basilaire/artères cérébelleuses	24 (8,2%)	1 (11,1%)	23 (8,1%)
ACA	17 (5,8%)	2 (22,2%)	15 (5,3%)
ACM	53 (18,1%)	2 (22,2%)	51 (17,9%)
ACP	3 (1%)	0 (0%)	3 (1,1%)

ACoA	111 (37,9%)	3 (33,3%)	108 (38,1%)
AcoP	15 (5,1%)	1 (11,1%)	14 (4,9%)
Ventilation mécanique > 48h, n (%)	199 (68%)	6 (66,6%)	193 (67,9%)
DVE, n (%)	255 (87%)	9 (100%)	246 (86,9%)
Capteur de PIC, n (%)	26 (8,8%)	0 (0%)	26 (9,2%)
Mortalité à 1 an, n (%)	25 (8,5%)	1 (11,1%)	24 (8,4%)
Nombre d'échantillons de LCS	590	11	579
Culture du LCS positive	45 (15,6%)	9 (100%)	36 (12,7%)

Tableau 1. Caractéristiques de la population. Légendes : Méningite nosocomiale (MN), Artère cérébelleuse inféro- postérieure (PICA), Artère cérébrale antérieure (ACA), Artère cérébrale moyenne (ACM), Artère cérébrale postérieure (ACP), Artère communicante antérieure (ACoA), Artère communicante postérieure (AcoP), Dérivation ventriculaire externe (DVE), Pression intracrânienne (PIC).

2.1 Données épidémiologiques

Au total, 293 patients ayant présenté une HSA entre janvier 2017 et juin 2025 et ayant bénéficié de prélèvements de LCS ont été inclus dans l'étude, soit 590 échantillons de LCS. L'âge médian était de 54 ans et la population comptait 180 femmes (61,4%).

Parmi ces patients, 176 (60%) avaient un pronostic défavorable à 6 mois avec un score WFNS supérieur ou égal à III. 257 patients (87,5%) avaient un score de Fisher modifié de 4, soit une HSA importante avec HIV. 255 patients (87%) ont nécessité la mise en place d'une DVE.

Le taux de mortalité à 1 an était de 8,5%.

2.2 Données des patients présentant une MN

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Parmi les 293 patients, 9 patients (3,1%) ont déclaré une MN selon les critères de l'IDSA. Parmi ces 9 patients, seulement 1 (11,1%) avait un pronostic défavorable dû à l'HSA à 6 mois avec un score WFNS à V. La totalité des patients ayant déclaré une MN avait un score de Fisher modifié à 4 et tous ont nécessité la pose d'une DVE. Le délai médian de survenue de la MN était de 13 jours après la pose du cathéter de DVE

et de 14 jours après la rupture anévrismale. La durée médiane de DVE était de 21 jours avec 1 à 3 DVE par patient.

11 échantillons de LCS correspondant à ces 9 patients ont été analysés. 66% des échantillons étaient prélevés par ponction lombaire. Parmi ces 11 échantillons, 3 échantillons avaient un examen direct positif. Une antibiothérapie préalable avait été administrée dans les 48 heures précédant le prélèvement dans 55% des cas.

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : la fièvre, une altération de la conscience, un syndrome méningé.

4 patients (44%) présentaient une ventriculite à l'imagerie. Parmi ces examens d'imagerie cérébrale, 2 étaient des scanners et 2 étaient des IRM. Le signe le plus fréquemment mis en évidence était une prise de contraste épendymaire.

Lors du diagnostic de MN et lorsque la DVE était en place, la DVE était retirée systématiquement entre J0 et J4 par rapport au diagnostic de MN. Dans 3 cas, il s'agissait d'une ablation simple et dans 5 cas, d'un changement de DVE. 1 seul patient n'avait pas de DVE au moment du diagnostic de MN, la DVE ayant été retirée 10 jours auparavant.

La sécurisation de l'anévrisme responsable a été réalisé dans 88,8% des cas par embolisation. Un seul patient a nécessité un clippage chirurgical de son anévrisme.

Le taux de mortalité à 1 an chez les patients ayant présenté une MN était de 11,1%.

2.3 Bactériologie

Germes isolés en culture	MN (N=9)
<u>Cocci Gram positif</u>	<u>7 (77,7%)</u>
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	4 (44 ,4%)
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (33,3%)
- <i>Staphylococcus capitis</i>	1 (11,1%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (33,3%)
<u>Bacille Gram négatif</u>	<u>2 (22,2%)</u>
- <i>Pseudomonas</i> du groupe <i>putida</i>	1 (11,1%)
- <i>Citrobacter koseri</i>	1 (11,1%)
<u>Autres :</u>	1 (11,1%)
- <i>Cutibacterium acnes</i>	1 (11,1%)

Tableau 2. Caractéristiques microbiologiques des échantillons de LCS à culture positive. Légende : Méningite nosocomiale (MN).

Parmi les patients présentant une MN, les cocci Gram positif représentaient la majorité des germes isolés (77,7%) avec une prédominance pour les staphylocoques : 44,4% de SCN et 33,3% de *S.aureus*. Les bacilles Gram négatif étaient retrouvés dans une moindre proportion (22,2 %). Parmi les autres germes identifiés, *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*) était retrouvé dans un cas (11,1 %).

2.4 Paramètres biologiques du LCS

	Nombres d'échantillons sans données manquantes pour la variable	MN Population (N= 9) Échantillons = 11	Absence de MN Population (N= 284) Échantillons = 579	P -value
Chlore, médiane en mmol/L	552	111,5 [107,5-117,5]	122 [117-126]	0,001
Glycorachie, médiane en g/L	552	0,42 [0,22-0,55]	0,62 [0,48-0,78]	0,005
Rapport glycorachie/glycémie, médiane	279	0,31 ± 0,18	0,46 ± 0,18	0,062
Protéinorachie, médiane en g/L	551	1,57 [0,90-3,16]	0,85 [0,45-1,80]	0,023
Lactatorachie, médiane en mmol/L	375	7,57 [5,37-7,91]	3,18 [2,50-4,89]	0,005
Compte leucocytaire, médiane en /mm ³	519	210 [55-2208]	5 [1,25-22,75]	< 0,001
PNN, médiane en %	102	88 [83-92,75]	72 [45,5-85,75]	0,034

Tableau 3. Caractéristiques biologiques du LCS des groupes MN et absence de MN. La différence était statistiquement significative si la P-value était < 0,05. Légende : Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN).

3 Analyse principale

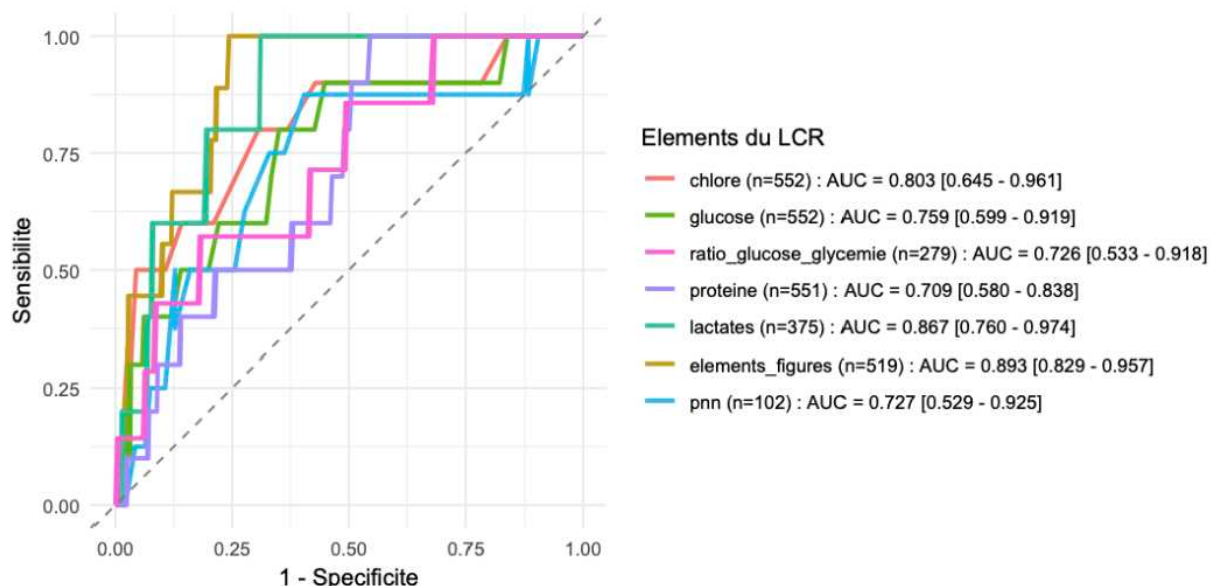


Figure 7. Courbe ROC des niveaux des biomarqueurs du LCS chez les patients ayant développé une MN en contexte d'HSA. Le compte leucocytaire correspond aux éléments figurés du LCS, mentionné comme tel dans les comptes rendus de microbiologie du CHU de Lille. Légende : Receiver Operating Characteristic (ROC), Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN), Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), Liquide cérébrospinal (LCS).

La chlororachie médiane était significativement plus basse ($P = 0,001$) dans le groupe *MN* (111,5 [107,5-117,75] mmol/L) que dans le groupe *absence de MN* (122 [117-126] mmol/L). L'AUC était à 0,803 [IC 95% : 0,645-0,961] avec un seuil optimal à 118,5 mmol/L pour une sensibilité de 80% et une spécificité de 69%.

La glycorachie médiane dans le groupe *MN* était de 0,42 [0,22-0,55] g/L et était significativement inférieure ($P = 0,005$) à celle dans le groupe *absence de MN* (0,62 [0,48-0,78] g/L). L'AUC était à 0,759 [IC 95% : 0,599-0,919] avec un seuil optimal à 0,6 g/L pour une sensibilité de 90% et une spécificité de 55%.

Le rapport glycorachie/glycémie médian dans le groupe *MN* était de $0,31 \pm 0,18$ et tendait à être plus bas par rapport au groupe *absence de MN* ($0,46 \pm 18$) sans atteindre le seuil de significativité statistique ($P = 0,062$). L'AUC était à 0,726 [IC 95% : 0,533-0,918] avec un seuil optimal à 0,29 pour une sensibilité de 57% et une spécificité de 82%.

La protéinorachie médiane dans le groupe *MN* était de 1,57 [0,90-3,16] g/L et statistiquement plus élevée ($P = 0,023$) que dans le groupe *absence de MN* (0,85 [0,45-1,80] g/L). L'AUC était à 0,709 [IC 95% : 0,580-0,838] avec un seuil optimal à 0,78 g/L pour une sensibilité de 100% et une spécificité de 45%.

La lactatorachie médiane dans le groupe *MN* était de 7,57 [5,37-7,91] mmol/L et était significativement plus élevée ($P = 0,005$) que dans le groupe *absence de MN* (3,18 [2,50- 4,89] mmol/L). L'AUC était à 0,867 [IC 95% : 0,760-0,974] avec un seuil optimal à 4,3 mmol/L pour une sensibilité de 100% et une spécificité de 69%.

Le compte leucocytaire médian dans le groupe *MN* était de 210 [55-2208] /mm³ et était statistiquement plus élevé ($P < 0,001$) que dans le groupe *absence de MN* (5 [1,25-22,75] /mm³). L'AUC était à 0,893 [IC 95% : 0,829-0,957] avec un seuil optimal à 27/mm³ pour une sensibilité de 100% et une spécificité de 76%.

Le pourcentage de PNN médian dans le groupe *MN* était de 88 [83 – 92,75] % était significativement plus élevé ($P = 0,034$) que dans le groupe *absence de MN* (72 [45,5-85,75] %). L'AUC était à 0,727 [IC 95% : 0,529-0,925] avec un seuil optimal à 79,5% pour une sensibilité de 87% et une spécificité de 60%.

4 Analyses secondaires

4.1 Combinaison de marqueurs

Les modèles LASSO et ELASTIC NET ont étudiés les meilleurs marqueurs à employer pour la création d'une courbe ROC composite. Parmi l'ensemble des marqueurs étudiés, seule la lactatorachie est restée associée au critère de jugement suggérant une valeur discriminante indépendante supérieure à celle des autres paramètres analysés. L'absence de sélection de plusieurs variables par les modèles LASSO et ELASTIC NET n'a pas permis la construction d'un modèle multivarié, et donc d'une courbe ROC correspondante.

4.2 Utilisation de la définition du CDC

Si l'on utilise la définition du CDC pour le diagnostic de MN, le diagnostic auraient été posé pour 17 patients, correspondant à 20 échantillons. Parmi ces 17 patients, seuls 53% ont une culture positive. Parmi les 8 échantillons à culture négative, une antibiothérapie préalable a été administrée dans les 48 heures précédant le prélèvement de LCS dans 42,8% des cas.

L'âge médian était de 52 ans avec une population constituée à 64,7% de femmes. Seulement 17,7% des patients avaient un pronostic défavorable à 6 mois selon le score WFNS. 5,9% avait un score de Fisher modifié à 3 et 94,1% à 4. Tous les patients ont bénéficié d'une DVE. La mortalité à 1 an était de 11,7%.

Une analyse secondaire a été réalisée en utilisant les critères du CDC, avec réalisation d'une courbe ROC :

- La chlororachie : AUC à 0,773 [IC 95% : 0,643-0,902] avec un seuil optimal à 118,5 mmol/L pour une sensibilité de 77% et une spécificité de 70%.
- La glycorachie : AUC à 0,846 [IC 95% : 0,737-0,955] avec un seuil optimal à 0,39 g/L pour une sensibilité de 69% et une spécificité de 88%.
- Le rapport glycorachie/glycémie : AUC à 0,841 [IC 95% : 0,713-0,969] avec un seuil optimal à 0,29 pour une sensibilité de 75% et une spécificité de 85%.
- La protéinorachie : AUC à 0,740 [IC 95% : 0,649-0,832] avec un seuil optimal à 0,78 g/L pour une sensibilité de 100% et une spécificité de 46%.

- La lactatorachie : AUC à 0,940 [IC 95% : 0,887-0,992] avec un seuil optimal à 7,6 mmol/L pour une sensibilité de 83% et une spécificité de 95%.
- Le compte leucocytaire : AUC à 0,869 [IC 95% : 0,773-0,965] avec un seuil optimal à 26,5/mm³ pour une sensibilité de 94% et une spécificité de 77%.
- Le pourcentage de PNN : AUC à 0,704 [IC 95% : 0,547-0,861] avec un seuil optimal à 79,5% pour une sensibilité de 77% et une spécificité de 64%.

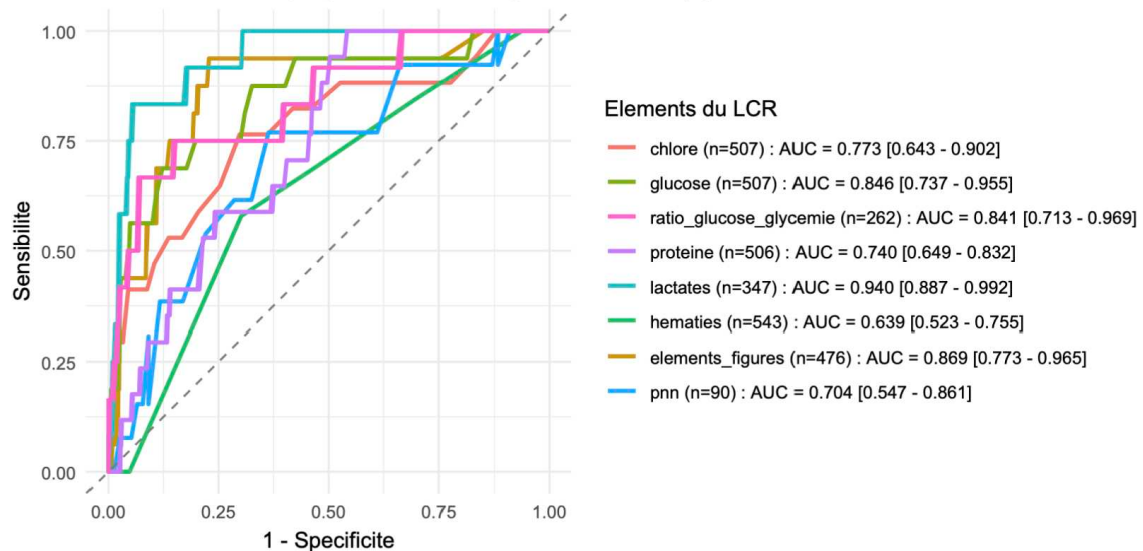


Figure 8. Courbe ROC des niveaux des biomarqueurs du LCS chez les patients avec MN selon les critères du CDC. Le compte leucocytaire correspond aux éléments figurés du LCS, mentionné comme tel dans les comptes rendus de microbiologie du CHU de Lille. Légende : Receiver Operating Characteristic (ROC), Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN), Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), Liquide cébrospinal (LCS).

Discussion

1 Discussion des résultats

Notre travail a évalué les performances diagnostiques des marqueurs du LCS pour le diagnostic de MN chez les patients présentant une HSA anévrysmale et a mis en évidence celles du compte leucocytaire et des PNN, de la glycorachie, de la protéinorachie, de la chlororachie et de la lactatorachie. Parmi les marqueurs analysés, la lactatorachie s'est distinguée comme le biomarqueur le plus performant, avec un seuil optimal à 4,3 mmol/L, offrant une sensibilité de 100% et une spécificité de 69%. Il est à noter que l'ensemble des cas de MN identifiés dans notre étude survenait chez des patients porteurs de DVE, correspondant donc à des VRI.

1.1 Données épidémiologiques

Dans notre étude, 0,8% des patients présentant une HSA ont développé une VRI sur la période 2017-2023. Rapporté à la population ayant nécessité une DVE, le taux de VRI dans notre étude était de 1,9%, nettement inférieur à celui retrouvé par Lenski et al. qui rapportent un taux de VRI de 27% [16]. Cet écart peut s'expliquer par plusieurs facteurs. D'une part, la définition de VRI utilisée dans notre étude est plus restrictive que celle du CDC employée par Lenski et al., la littérature ayant déjà montré des taux de VRI variables selon les critères diagnostiques retenus [19]. D'autre part, les protocoles de gestion de DVE diffèrent entre les deux centres. Notamment, les prélèvements de LCS dans le service de RNC du CHU de Lille ne sont pas réalisés via le système de DVE. La fréquence de manipulation du cathéter de DVE, démontrée comme un facteur de risque de VRI par plusieurs études, pourrait contribuer au faible taux d'infection observé dans notre population [27,45].

1.2 Données bactériologiques

Dans notre étude, les germes identifiés étaient majoritairement des cocci Gram positifs, en particulier des staphylocoques, ce qui est cohérent avec la littérature sur les VRI [16,29]. Cette prédominance de germes de la flore cutanée est directement liée au mécanisme d'infection rétrograde le long du cathéter. La capacité des SCN à

former un biofilm, responsable d'une réponse inflammatoire modérée dans le LCS, explique en partie les difficultés diagnostiques rencontrées et souligne l'importance de disposer de biomarqueurs performants dans ce contexte.

1.3 Marqueurs du liquide cébrospinal

1.3.1 Compte leucocytaire

Notre étude suggère l'intérêt du compte leucocytaire du LCS pour le diagnostic de VRI dans le contexte d'HSA, avec une AUC de 0,893. Un seuil supérieur à 27/mm³ permettait de diagnostiquer une VRI avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 76 %. Ces résultats sont concordants avec ceux de Lenski et al.[16] qui retrouvaient également une bonne performance diagnostique du compte leucocytaire (AUC 0,841). Toutefois, le seuil optimal proposé par ces auteurs était de 635/mm³ avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 88,5 %, soit nettement supérieur au seuil retrouvé dans notre analyse.

Cette différence de seuil peut s'expliquer par le délai de survenue de la VRI par rapport à la rupture anévrysmale. Dans notre cohorte, la VRI survenait à une médiane de 13 jours après la pose de la DVE et de 14 jours après la rupture anévrysmale, alors que Lenski et al. rapportaient une survenue plus précoce, à $7,8 \pm 2,3$ jours, après la pose de la DVE. Les auteurs ne mentionnent pas le délai depuis la rupture anévrysmale. Toutefois, comme l'ont montré Koopman et al. [42], le compte leucocytaire du LCS suit une évolution dynamique après une HSA, avec un pic de leucocytes autour de J6 suivi d'une décroissance progressive. Ainsi, un prélèvement plus tardif, s'accompagne d'un niveau d'inflammation aseptique plus faible, ce qui pourrait expliquer un seuil discriminant plus bas dans notre étude.

Par ailleurs, les critères diagnostiques utilisés différaient, de même que les taux de VRI, ce qui influençait directement les seuils optimaux déterminés par les courbes ROC.

Néanmoins, ces résultats contrastent avec ceux de Togni et al. [44] qui n'ont pas retrouvé de différence significative du compte leucocytaire entre les patients avec et sans VRI en contexte d'HSA anévrysmale. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que l'objectif principal de cette étude n'était pas l'évaluation des paramètres du LCS pour le diagnostic de VRI mais l'analyse des associations entre les paramètres

du LCS et les complications de l'HSA, la VRI n'ayant été évaluée qu'en analyse secondaire.

Malgré ces limites, le compte leucocytaire reste un paramètre facilement accessible et reproductible, dont la valeur diagnostique semble renforcée lorsqu'il est interprété en tenant compte du délai post-hémorragique.

1.3.2 Polynucléaires neutrophiles

Notre étude retrouve une proportion de PNN significativement plus élevée dans le groupe *VRI* par rapport au groupe *absence de VRI*, avec une performance diagnostique modérée (AUC 0,727) et un seuil optimal à 79,5 % offrant une sensibilité de 87 % et une spécificité de 60 %.

Ces résultats sont cohérents avec les données de Zinganell et al. [43] qui, dans leur étude décrivent le profil longitudinal des composants du LCS et leurs associations avec les complications de l'HSA. Ainsi, les auteurs ont caractérisé l'évolution des sous-populations leucocytaires, pour laquelle ils ont décrit une cinétique biphasique. Les PNN augmentaient précocement, avec un pic à J6, tandis que les monocytes/macrophages et les érythrosidérophages atteignaient un pic plus tardivement, à J17, reflétant le processus de clairance des produits de dégradation de l'hémoglobine. De manière notable, les patients ayant développé une VRI conservaient des pourcentages élevés de PNN durant toute la période d'observation, avec a contrario une proportion plus faible de cellules phagocytaires par rapport aux patients sans VRI.

Ainsi, la persistance ou la réapparition d'une proportion élevée de PNN au-delà de la première semaine post-HSA pourrait constituer un élément discriminant en faveur d'une VRI, hypothèse qui nécessiterait d'être confirmée par des études intégrant notamment le vasospasme ou la DCI comme facteurs confondants. En effet, la spécificité modeste de 60 % observée dans notre étude pourrait en partie s'expliquer par le fait que certains patients sans VRI conservent des proportions élevées de PNN au-delà de la première semaine, possiblement liées à un vasospasme ou à une DCI [46].

1.3.3 Lactatorachie

L'association entre hyperlactatorachie et méningites bactériennes communautaires, décrite pour la première fois par Killian et al [47], est aujourd'hui bien établie [48,49]. En contexte de DVE, les recommandations de l'IDSA de 2017 reconnaissent que la lactatorachie pourrait être utile pour le diagnostic de VRI (recommandation faible, niveau de preuve modéré) [17].

Dans notre étude, la lactatorachie était le biomarqueur le plus performant pour le diagnostic de VRI, avec une AUC de 0,867 et un seuil optimal de 4,3 mmol/L, offrant une sensibilité de 100 % et une spécificité de 69 %.

À notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement évalué la performance de la lactatorachie pour le diagnostic de VRI dans le contexte d'HSA. Néanmoins, nos résultats sont concordants avec les données disponibles en dehors du contexte hémorragique. Grille et al. [50], dans une étude prospective, ont montré une élévation significative de la lactatorachie chez des patients présentant une VRI et ont proposé un seuil similaire de 4,15 mmol/L (AUC 0,900). De même, l'étude de Wong et al. [51] suggère un seuil de 4 mmol/L, pour une valeur prédictive positive de 60% et une valeur prédictive négative de 100% pour le diagnostic de VRI chez des patients ayant une HIV.

Pour interpréter ces résultats, il convient de rappeler les mécanismes physiopathologiques de l'hyperlactatorachie en contexte d'HSA. Deux mécanismes d'augmentation de la lactatorachie sont possibles et peuvent coexister.

D'une part, la stimulation adrénergique et l'inflammation aseptique entraînent une hyperglycolyse aérobie dépassant les capacités d'oxydation mitochondriale du pyruvate alors converti en lactate. Ce mécanisme représenterait une adaptation métabolique où le lactate sert de substrat énergétique alternatif et serait associé à un bon pronostic, comme le suggèrent Oddo et al [52]. Ces auteurs, dans une étude utilisant la microdialyse cérébrale chez 31 patients avec HSA, ont montré que ce profil aérobie représentait 78% des épisodes d'hyperlactatorachie et était associé à un bon pronostic à 6 mois. La lactatorachie moyenne mesurée par microdialyse était de $2,7 \pm 0,9$ mmol/L dans cette population.

D'autre part, l'augmentation de la lactatorachie peut résulter d'une hyperglycolyse anaérobie secondaire à une dysfonction mitochondriale dans un contexte de

vasospasme ou de DCI. L'hypoperfusion cérébrale induit une dysfonction mitochondriale avec un défaut d'oxydation du pyruvate, se traduisant par une élévation du ratio lactate/pyruvate. Ce profil métabolique anaérobie, contrairement au précédent, constitue un facteur prédictif indépendant de la survenue de DCI [44,52–54].

En cas de VRI, le mécanisme est double mais prédomine sur le versant anaérobie impliquant la production de lactate par fermentation bactérienne, la glycolyse anaérobie des leucocytes activés et la défaillance de la chaîne respiratoire mitochondriale du parenchyme cérébral inflammatoire [51]. L'amplitude de cette élévation de la lactatorachie dépasse celle observée dans l'HSA non compliquée, ce qui explique que, malgré un niveau de lactate basal élevé, la lactatorachie conserve une capacité discriminante significative dans notre étude.

Néanmoins, l'existence d'un vasospasme et/ou d'une DCI associés constitue un facteur confondant potentiel que nous n'avons pas intégré dans notre analyse. D'une part, le vasospasme peut entraîner une élévation de la lactatorachie indépendamment de toute infection, réduisant ainsi la spécificité de ce biomarqueur [44]. D'autre part, la VRI étant elle-même un facteur indépendant de survenue de DCI [11], l'élévation de la lactatorachie observée dans le groupe VRI pourrait en partie résulter de cette complication, surestimant ainsi l'effet propre de l'infection.

Nos résultats, bien que suggérant une association forte entre hyperlactatorachie et VRI en contexte d'HSA, nécessitent d'être validés par des études à plus grands effectifs intégrant les notions de vasospasme et de DCI.

1.3.4 Glycorachie et rapport glycorachie/glycémie

Nous avons retrouvé une différence statistiquement significative de glycorachie entre les groupes *VRI* et *absence de VRI*. Le rapport glycorachie/glycémie dans le groupe *VRI* tendait à être plus bas que celui du groupe *absence de VRI*, sans atteindre le seuil de significativité statistique ($P = 0,062$), possiblement en raison d'un manque de puissance statistique lié à la faiblesse de l'effectif du groupe *VRI* et aux données manquantes concernant les glycémies concomitantes aux prélèvements de LCS. Les performances diagnostiques de la glycorachie (AUC de 0,759) et du rapport glycorachie/glycémie (AUC de 0,726) étaient cependant correctes, avec des seuils optimaux proposés respectivement à 0,6 g/L (sensibilité de 90%, spécificité de 55%),

et à 0,29 (sensibilité de 57%, spécificité de 82%). Le manque de spécificité de la glycorachie peut être expliqué par une influence de la glycémie, expliquant l'obtention d'une meilleure spécificité lorsque la glycorachie est corrigée par celle-ci.

Ces résultats contrastent avec ceux de Lenski et al. [16], qui n'ont pas retrouvé de différence significative pour la glycorachie ni pour le rapport glycorachie/glycémie entre les groupes *VRI* et *absence de VRI* en contexte d'HSA. Cette discordance pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques.

Koopman et al. [42] ont montré que la glycorachie moyenne restait dans les normes physiologiques, entre 0,6 g/L et 0,8 g/L, au cours des 20 premiers jours suivant une HSA en l'absence d'infection. Contrairement à d'autres paramètres du LCS, dont les valeurs de base sont perturbées par la réaction inflammatoire aseptique post-hémorragique, la glycorachie semble moins affectée par l'HSA, ce qui renforce sa pertinence comme marqueur de VRI dans ce contexte.

Ainsi, il est possible de confronter nos résultats à ceux d'études non spécifiques au contexte d'HSA. Bien que l'IDSA considère que les anomalies de la glycorachie ne soient pas des indicateurs fiables de VRI, l'hypoglycorachie reste intégrée dans la définition de la VRI proposée par cette société savante [17]. L'étude prospective multicentrique de Citerio et al. [24] portant sur l'évaluation des paramètres du LCS en contexte de VRI, retrouvait une glycorachie et un rapport glycorachie/glycémie significativement plus bas dans le groupe *VRI confirmée*, avec des médianes respectivement à 0,41 g/L et 0,29, proches de celles observées dans notre étude. D'autres études rétrospectives ont confirmé ces résultats en retrouvant une hypoglycorachie significative au sein de leur groupe *VRI* [21,55]. Grille et al. [50], dans une étude prospective, retrouvaient une bonne performance diagnostique de la glycorachie avec une AUC de 0,951 et un seuil optimal de 0,53 g/L pour une sensibilité de 85% et une spécificité de 95%, des performances nettement supérieures aux nôtres, possiblement en lien avec une population non restreinte à l'HSA.

Toutefois, les données restent contradictoires. L'étude prospective de Schade et al. [38], citée dans les recommandations de l'IDSA 2017, a analysé les valeurs prédictives et diagnostiques des composants du LCS pour le diagnostic de VRI. Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence statistiquement significative pour la glycorachie absolue et relative entre les patients des groupes *VRI* et *absence de VRI* et n'ont pas pu établir de seuil présentant une sensibilité et une spécificité supérieures à 60%. De même, la

méta-analyse de Dorresteijn et al. [28] concluait que les marqueurs biochimiques du LCS avaient une valeur diagnostique limitée pour différencier la VRI de l'inflammation aseptique chez les patients porteurs de DVE.

1.3.5 Protéinorachie

La protéinorachie présentait la performance diagnostique la plus faible parmi les biomarqueurs analysés (AUC 0,709). Le seuil optimal, calculé à 0,78 g/L, bien que permettant une sensibilité de 100%, s'accompagnait d'une spécificité de seulement 45%, ce qui signifie que plus de la moitié des patients du groupe *absence de VRI* dépassaient cette valeur. Lenski et al. [16] retrouvaient une AUC comparable (0,772) avec un seuil optimal similaire à 0,80 g/L, bien qu'avec un meilleur équilibre entre sensibilité (73,3%) et spécificité (76%).

Ce manque de spécificité dans notre étude s'explique par le fait que la protéinorachie est intrinsèquement perturbée par l'HSA elle-même. Koopman et al. rapportaient une protéinorachie médiane à 3,3 g/L à J0, décroissante à 1,0 g/L à J14 sans retour à la normale dans les 20 premiers jours post-HSA [42]. Ainsi, le seuil de 0,78 g/L reste inférieur aux valeurs habituellement observées dans les suites d'une HSA.

De ce fait, en contexte d'HSA, la protéinorachie est un marqueur trop influencé par la pathologie sous-jacente pour différencier de manière fiable inflammation aseptique et VRI. Néanmoins, sa sensibilité de 100% au seuil de 0,78 g/L pourrait lui conférer un intérêt en tant que marqueur d'exclusion, une protéinorachie inférieure à ce seuil rendant le diagnostic de VRI peu probable.

1.3.6 Chlororachie

La chlororachie présentait une performance diagnostique correcte (AUC de 0,803), avec un seuil optimal de 118,5 mmol/L, pour une sensibilité de 80% et une spécificité de 69%. À notre connaissance, ce biomarqueur n'a jamais été évalué pour le diagnostic de VRI dans le contexte d'HSA, et très peu d'études se sont intéressées à son apport dans le diagnostic de VRI.

Dans une étude monocentrique, Zhai et al. [56] ont évalué un modèle composite de marqueurs du LCS pour le diagnostic des infections intracrâniennes post-opératoires. Les auteurs ont comparé chaque marqueur individuellement et retrouvaient une différence de chlororachie significative entre les groupes *MN* et *absence de MN* avec

une moyenne à 118,2 mmol/L dans le groupe *MN*, valeur proche du seuil optimal identifié dans notre étude. Cependant, en l'absence d'évaluation de la performance diagnostique de la chlororachie par courbe ROC dans ce travail, il est difficile de conclure à l'intérêt de ce marqueur dans le diagnostic de *MN*. Par ailleurs, la chlororachie n'est mentionnée ni dans les recommandations de l'IDSA de 2017 [17] pour les méningites nosocomiales, ni dans celles de 2004 [57] pour les méningites bactériennes communautaires. Historiquement, l'hypochlororachie était un marqueur classiquement associé aux méningites bactériennes communautaires, notamment tuberculeuses, et attribuée à l'altération de la BHE par la réaction inflammatoire méningée [58,59]. Son utilisation semble toutefois aujourd'hui délaissée au profit d'autres biomarqueurs.

Ainsi, l'absence de données comparatives dans la littérature spécifique à l'HSA ne permet pas de confronter nos résultats à d'autres travaux. La performance diagnostique correcte retrouvée dans notre étude suggère néanmoins que ce biomarqueur mériterait d'être réévalué dans des études ultérieures dédiées à ce contexte.

1.4 Nature des prélèvements

Dans notre étude, 89,5 % des échantillons de LCS provenaient de ponctions lombaires. Ceci constitue à la fois une limite méthodologique et une originalité de notre travail, dans la mesure où la littérature sur les VRI repose quasi exclusivement sur des prélèvements ventriculaires, ce qui limite la comparabilité directe de nos résultats.

Quelques travaux ont exploré les différences de composition entre le LCS lombaire et le LCS ventriculaire. Sommer et al. [1], dans une étude prospective incluant 25 patients porteurs de DVE (dont 15 présentant une HSA et 6 une infection du SNC), ont réalisé des prélèvements de LCS à la fois au niveau ventriculaire et lombaire, à moins de 30 minutes d'intervalle. Les concentrations de protéines, d'albumine et d'immunoglobulines étaient significativement supérieures au niveau lombaire, y compris dans le sous-groupe *HSA*. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la perméabilité de la BHE en contexte d'agression cérébrale, ce qui induit une augmentation des concentrations de protéines au fur et à mesure du trajet du LCS dans ses espaces de circulation. La glycorachie était significativement supérieure dans le LCS ventriculaire, mais cette différence disparaissait dans le sous-groupe *HSA*.

après exclusion des patients infectés, ce qui suggère des valeurs comparables entre les deux sites en l'absence d'infection. La lactatorachie et la cellularité globale étaient comparables entre les deux sites. Seuls les macrophages étaient retrouvés en proportion supérieure au niveau ventriculaire.

Ces données sont en partie concordantes avec les résultats précurseurs de l'étude de Gerber et al. [60], notamment pour les protéines et le lactate, bien qu'une divergence existe concernant les leucocytes, retrouvés en concentration supérieure au niveau lombaire par Gerber et al., probablement liée aux différences de population et d'intervalle de prélèvements (intervalle de 24 heures dans l'étude de Gerber et al.). De même, il est mentionné dans l'argumentaire des recommandations de l'IDSA 2017 que, le compte leucocytaire du LCS obtenu au niveau ventriculaire tend à être plus bas que celui obtenu par ponction lombaire.

Ces données suggèrent que l'origine lombaire de la majorité de nos prélèvements pourrait avoir influencé certains seuils diagnostiques, en particulier celui de la protéinorachie. En revanche, la comparabilité du lactate et de la glycorachie entre les deux sites, en contexte d'HSA, est rassurante quant à la transposabilité de nos résultats pour ces marqueurs.

Enfin, Badholm et al. [61] ont récemment montré que de simples changements de position du patient entraînaient des variations bidirectionnelles significatives des numérations cellulaires du LCS, modifiant le statut diagnostique de VRI chez 30 % des patients repositionnés. À noter, la définition de VRI utilisée dans cette étude reposait exclusivement sur le compte cellulaire, ce qui explique en partie l'ampleur de la modification du statut diagnostique. Cette variabilité concernait principalement les paramètres cellulaires, tandis que les concentrations de lactate et de glucose restaient stables, ce qui conforte la robustesse de ces marqueurs indépendamment du site et des conditions de prélèvement.

1.5 Analyse secondaire avec utilisation des critères diagnostiques du CDC

Dans l'analyse secondaire, les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS ont été évaluées en prenant pour référence le diagnostic de VRI tel que retenu par l'équipe de réanimation neurochirurgicale du CHU de Lille. Le diagnostic de VRI était

retenu en cas d'anomalies du LCS associées à des signes cliniques compatibles, ou d'une culture positive dans un contexte évocateur, se rapprochant ainsi de la définition du CDC et reposant en partie sur le jugement clinique. Bien que moins standardisée que les critères de l'IDSA utilisés dans l'analyse principale, cette approche reflète les décisions thérapeutiques prises au lit du malade et peut ainsi être considérée comme une évaluation des pratiques du service.

Cette analyse incluait un nombre plus élevé de VRI (N = 17). Le lactate conservait la meilleure performance discriminante avec une AUC améliorée à 0,940, et un seuil optimal plus élevé à 7,6 mmol/L offrant une spécificité de 95 % au prix d'une sensibilité réduite à 83 %. Cette amélioration de l'AUC pourrait s'expliquer par l'inclusion de cas cliniquement plus évidents, présentant des perturbations biochimiques plus marquées.

La glycorachie et le rapport glycorachie/glycémie avaient également des performances supérieures (AUC respectivement à 0,846 et 0,841), avec notamment un gain de spécificité pour la glycorachie (88 % vs 55 % dans l'analyse principale) au seuil de 0,39 g/L, plus bas que celui de l'analyse principale, à 0,6 g/L.

Le compte leucocytaire maintenait une performance comparable (AUC de 0,869) avec un seuil quasi identique (26,5/mm³ vs 27/mm³).

En revanche, la protéinorachie (AUC 0,740) et le pourcentage de PNN (AUC 0,704) demeuraient les marqueurs les moins performants, confirmant les résultats de l'analyse principale.

La chlororachie présentait une performance stable (AUC de 0,773) avec un seuil identique à 118,5 mmol/L.

La convergence des seuils optimaux entre les deux analyses, notamment pour le compte leucocytaire et la chlororachie, renforce la robustesse de ces valeurs, tandis que l'amélioration des AUC pour le lactate et la glycorachie suggère que ces marqueurs sont d'autant plus performants que le tableau clinique est franc.

Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence compte tenu du caractère partiellement subjectif de la définition utilisée, qui introduit un risque de biais d'incorporation : les cliniciens ayant fondé leur diagnostic en partie sur les mêmes paramètres biochimiques évalués, ce qui pourrait surestimer les performances diagnostiques.

2 Force de l'étude

2.1 Homogénéité de la population

La population à l'étude était homogène, limitée aux patients ayant présenté une HSA anévrysmale. Ce choix se justifie de plusieurs manières. L'HSA anévrysmale représente la première cause d'HSA spontanée et constitue un facteur de risque indépendant de VRI [21], en raison de l'altération de la BHE et de la durée prolongée de la DVE. Par ailleurs, la réponse inflammatoire aseptique induite par l'irruption de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens modifie spécifiquement la composition du LCS, rendant l'interprétation des biomarqueurs particulièrement difficile dans ce contexte. Le choix d'exclure les HSA d'étiologies autres permettait d'étudier une population homogène sur le plan physiopathologique, alors que la plupart des travaux antérieurs, et notamment la méta-analyse de Dorresteijn et al. [28], avaient inclus des populations hétérogènes (traumatismes crâniens, tumeurs cérébrales, hydrocéphalies d'étiologies variées). Seules de rares études [16,44] se sont spécifiquement intéressées au contexte d'HSA anévrysmale, soulignant la nécessité de données dédiées à cette population. Cette homogénéité permet une meilleure caractérisation des performances diagnostiques des biomarqueurs dans ce contexte, où l'inflammation aseptique post-hémorragique constitue le principal facteur de confusion.

2.2 Choix de la définition de VRI

La littérature se caractérise par une importante hétérogénéité terminologique et des définitions, avec a minima 16 définitions différentes de VRI recensées, ce qui contribue aux variations d'incidence rapportées et limite la comparabilité des études [62]. Le choix de la définition de référence constitue donc un enjeu méthodologique majeur dans cette étude, qui évalue les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS.

Les définitions purement microbiologiques, reposant sur la seule culture positive, telles que celle proposée par Mayhall et al. [63] exposent au risque de surdiagnostic en incluant les contaminations et les colonisations. À l'inverse, les définitions composites intégrant des critères biologiques du LCS, comme celle du CDC [64], sont plus proches de la réalité clinique mais posent un problème méthodologique spécifique dans le

cadre de notre étude. En effet, son utilisation comme définition principale aurait conduit à un biais d'incorporation, les biomarqueurs évalués participant alors à la définition du critère de jugement lui-même.

Ainsi, nous avons choisi d'adopter, en analyse principale, la définition de l'IDSA, en associant une culture positive et des signes cliniques compatibles, sans prendre en compte les critères biologiques du LCS. Ce choix privilégie la spécificité diagnostique au détriment de la sensibilité, mais apparaît méthodologiquement plus rigoureux pour l'évaluation non biaisée des biomarqueurs. Par ailleurs, l'ensemble des cas classés comme MN correspondaient à des diagnostics retenus en pratique clinique par l'équipe de RNC du CHU de Lille, ayant conduit à une prise en charge thérapeutique effective, ce qui renforce la validité clinique de cette classification.

Enfin, l'utilisation, en analyse secondaire de la définition du CDC permet d'évaluer la sensibilité des résultats au choix de la définition diagnostique. En confrontant une définition stricte (selon les critères de l'IDSA dans l'analyse principale) à une définition plus inclusive (selon les critères du CDC dans l'analyse secondaire), cette approche offre une lecture plus nuancée des performances des biomarqueurs. L'analyse des performances selon deux définitions apparaît particulièrement pertinente dans un domaine où l'absence de consensus constitue une source majeure d'hétérogénéité entre les études.

2.3 Statistiques

L'obtention d'une différence statistiquement significative malgré le faible effectif suggère un effet de taille importante, bien que la précision de cette estimation reste limitée et que l'amplitude de l'effet puisse être surestimée.

La réalisation d'une technique LASSO puis une confirmation par Elastic Net sont des méthodes recommandées en cas de faible nombre d'évènements.

Ces points forts doivent néanmoins être pondérés par plusieurs limites méthodologiques.

3 Limites de l'étude

3.1 Design rétrospectif et monocentrique

Le design rétrospectif et le caractère monocentrique de l'étude font partie des limites de notre travail. Le recueil rétrospectif expose à un biais de sélection et à des données manquantes, notamment pour le compte de PNN, la lactatorachie et les glycémies per-prélèvement nécessaires au calcul du rapport glycorachie/glycémie.

Le caractère monocentrique limite l'extrapolation des résultats, les pratiques de gestion de la DVE et les indications de prélèvement de LCS pouvant varier d'un centre à l'autre.

3.2 Absence de considération du facteur temps et de la standardisation du moment du prélèvement

Les études s'étant intéressées à l'évolution des paramètres du LCS après une HSA [42,43] ont pu montrer leurs fluctuations en fonction du temps et du délai par rapport à la rupture anévrysmale. Cette inflammation aseptique en réponse à l'extravasation sanguine complique considérablement l'interprétation des marqueurs du LCS pour le diagnostic de VRI. Ainsi, la prise en compte du facteur temps semble cruciale pour l'interprétation des marqueurs du LCS dans ce contexte et pour le diagnostic de VRI. Par ailleurs, l'absence de standardisation du moment de prélèvement par rapport à la rupture anévrysmale constitue un facteur confondant potentiel, les performances diagnostiques des biomarqueurs pouvant varier selon le délai de prélèvement. Une analyse stratifiée selon le délai du prélèvement aurait été souhaitable mais n'était pas réalisable compte tenu du faible effectif. L'intégration du facteur temps dans l'évaluation des biomarqueurs du LCS constitue l'un des objectifs prioritaires des études prospectives à venir dans ce domaine.

3.3 Faible effectif

Le choix de la définition de VRI dans notre étude a mené à un nombre limité de patients inclus dans le groupe *VRI*.

Ainsi, le faible effectif a limité la puissance statistique de notre étude, se traduisant par des intervalles de confiance larges autour des AUC. Cette limite est toutefois partagée

par la plupart des études dans ce domaine, comme en témoigne la médiane de 41 patients par étude rapportée dans la méta-analyse de Dorresteijn et al. [28]. Le faible effectif a également limité la possibilité de réaliser des analyses multivariées robustes et interprétables, et d'intégrer notamment le facteur temps. En effet, le faible nombre d'événements a empêché la construction d'un modèle multivarié, les modèles LASSO et Elastic Net n'ayant retenu que la lactatorachie comme variable discriminante pour la construction d'un modèle combiné.

3.4 Définition de MN

La définition de MN constitue une limite inhérente à ce domaine de recherche. L'absence de gold standard consensuel rend toute évaluation de performance diagnostique dépendante de la définition choisie.

3.5 Population étudiée

L'inclusion de patients sans DVE, bien que justifiée par la volonté de ne pas exclure les méningites post-opératoires sur clippage, introduit une hétérogénéité dans la population. Toutefois, la totalité des patients ayant développé une MN dans notre cohorte étaient porteurs d'une DVE, ce qui rend cette limite essentiellement théorique.

4 Perspectives

Bien que notre étude ait retrouvé des performances diagnostiques intéressantes pour certains biomarqueurs classiques du LCS, notamment la lactatorachie et le compte leucocytaire, les limites inhérentes à ces paramètres en contexte d'HSA justifient l'exploration de marqueurs alternatifs et de nouvelles approches diagnostiques susceptibles d'améliorer la précocité et la fiabilité du diagnostic de VRI.

4.1 Cell index

Le *cell index*, décrit par Pfausler et al. [29], repose sur le principe que lors d'une HSA, le LCS est contaminé par du sang périphérique. Ainsi, les érythrocytes et les leucocytes sont supposés y être présents dans les mêmes proportions que celles

observées dans le sang périphérique, déterminant un *cell index* égal à 1. La formule développée pour le calcul du *cell index* est la suivante :

$$\frac{\text{leucocytes (CSF)}/\text{erythrocytes (CSF)}}{\text{leucocytes (blood)}/\text{erythrocytes (blood)}}$$

Figure 9. Calcul du *cell index* chez les patients au LCS hémorragique, d'après Pfausler et al, 2004.

Toute augmentation disproportionnée des leucocytes dans le LCS, détectée par une élévation du *cell index*, serait alors évocatrice d'un processus infectieux.

Dans cette étude pilote [29], le *cell index* permettait un diagnostic jusqu'à 3 jours avant la positivité des cultures. Cependant, aucun seuil n'a pu être défini en raison de fluctuations du *cell index* chez les patients non infectés, en partie liées à la migration physiologique des leucocytes activés pour la phagocytose des érythrocytes.

Les études ultérieures retrouvent des résultats hétérogènes selon les populations et les définitions de VRI utilisées [38,43,50,65–70]. En contexte spécifique d'HSA, Zinganell et al. [43] confirmaient qu'un *cell index* élevé était caractéristique des cas de VRI et que son élévation précoce était prédictive de la survenue ultérieure d'une VRI.

Bien que le *cell index* soit théoriquement prometteur, son utilisation n'a pas été validée par les recommandations de l'IDSA de 2017 [17], et à ce jour, aucune étude prospective à grande échelle n'a démontré sa fiabilité comme outil diagnostique.

4.2 Marqueurs inflammatoires alternatifs : cytokines et procalcitonine

En contexte d'HSA, les concentrations d'IL-1B, d'IL-6 et d'IL-8 sont augmentées à la phase aiguë. Ces cytokines pro-inflammatoires sont synthétisées au niveau intrathécal par les leucocytes activés, les astrocytes, les cellules microgliales et endothéliales et ont un rôle immunomodulateur et de médiateurs pro-inflammatoires [71].

Parmi ces cytokines, l'IL-6 est la plus étudiée pour le diagnostic de VRI. En contexte d'HSA, Lenski et al. [72] ont rapporté un excellent potentiel diagnostique de l'IL-6 dans le LCS pour différencier VRI de l'HSA sans complication (AUC 1,00) et suggèrent un seuil optimal de 707 pg/mL (sensibilité et spécificité de 100 %).

Cependant, le vasospasme constitue le principal facteur confondant de l'augmentation de l'IL-6. Lenski et al. [72] ont observé une diminution de la performance diagnostique

pour différencier VRI de vasospasme (AUC 0,757) avec un seuil optimal de 3100 pg/mL, (sensibilité 87 %, spécificité 71 %). Les valeurs d'IL-6 associées au vasospasme peuvent atteindre des concentrations extrêmement élevées (moyenne $37\,209 \pm 26\,951$ pg/mL chez les patients avec DCI), bien supérieures aux seuils diagnostiques proposés pour la VRI, limitant considérablement la spécificité de ce marqueur en pratique [73].

Concernant la procalcitonine (PCT), les données sont discordantes, évaluée à la fois dans le LCS et dans le sérum pour le diagnostic de VRI. Dans le LCS, la méta-analyse de Biasucci et al. [74] rapportait une sensibilité poolée de 82% et une spécificité poolée de 81% respectivement chez les patients en post-opératoire de neurochirurgie pour le diagnostic de MN, et la combinaison PCT et lactatorachie atteignait une sensibilité poolée de 96 %. Toutefois, en contexte d'HSA, l'interprétation de la PCT dans le LCS est limitée par la présence de sang [75], facteur indépendant d'élévation de la PCT, et par la DCI [76].

Concernant la PCT sérique, certaines études rapportent une élévation significative en cas de MN [77,78], tandis que d'autres, dont celle de Lenski et al. en contexte d'HSA, retrouvent des valeurs normales à subnormales, le caractère localisé de l'infection n'entraînant pas systématiquement de réponse systémique suffisante [16,79].

Selon les recommandations de l'IDSA de 2017, la PCT dans le LCS, seule ou en association avec la lactatorachie, pourrait être utile pour le diagnostic de VRI (recommandation faible, niveau de preuve modéré). Une élévation de la PCT sérique pourrait aider à différencier des anomalies du LCS liées à la neurochirurgie ou à l'hémorragie intracrânienne de celles liées à une VRI (recommandation faible, niveau de preuve faible)[17]. Ces biomarqueurs inflammatoires, bien que prometteurs, nécessitent une validation spécifique en contexte d'HSA intégrant le vasospasme comme facteur confondant.

4.3 PCR multiplex

Les techniques de PCR multiplex appliquées au LCS représentent une perspective prometteuse pour le diagnostic précoce des VRI. Gordon et al. [80] ont évalué l'intérêt d'un nouveau test PCR mutliplex, le test MassTag PCR, capable de tester simultanément 11 pathogènes responsables de VRI. Les patients étaient classés en

trois groupes : *VRI certaine*, *VRI possible*, *pas de VRI*. Ce test retrouvait une sensibilité de 100% mais une spécificité de 68%, expliquée par la détection d'acides nucléiques microbiens à faible intensité chez des patients non infectés, traduisant une colonisation ou une contamination de la DVE.

Rath et al. [37] ont également étudié l'apport d'un test PCR multiplex, le SeptiFast, capable de détecter 25 pathogènes, et rapportant une sensibilité de 80,1 % et une spécificité de 97,6 % pour ce test. Ces auteurs proposent d'associer la PCR multiplex à des biomarqueurs intrathécaux tels que l'IL-6 et le lactate, significativement augmentés en cas d'infection, afin d'améliorer le diagnostic précoce de VRI.

Au total, la PCR multiplex apparaît comme un outil performant pour le diagnostic précoce de VRI. Bien qu'elle partage avec la culture bactériologique la limite de ne pouvoir distinguer formellement infection, colonisation et contamination, elle offre un avantage majeur en termes de délai de résultat : les résultats de PCR sont généralement disponibles en moins d'une heure, contre un minimum de 24 heures pour la culture [37]. Ceci est appuyé par les recommandations de l'IDSA de 2017 : « Les tests d'amplification des acides nucléiques, tels que la PCR, réalisés sur le LCS pourraient à la fois améliorer la capacité d'identification d'un agent pathogène et réduire le délai nécessaire pour établir un diagnostic spécifique (recommandation faible, faible niveau de preuve) » [17]. Le développement futur de ces techniques, notamment en association avec les biomarqueurs du LCS, pourrait permettre une identification rapide et spécifique des pathogènes et améliorer la distinction entre infection et colonisation.

4.4 Combinaison de marqueurs

Le faible nombre d'événements dans notre cohorte n'a pas permis la construction de modèles multivariés robustes, les tests LASSO et Elastic Net n'ayant retenu que la lactatorachie comme variable discriminante indépendante. Plusieurs auteurs ont néanmoins tenté de développer de tels modèles afin d'obtenir une meilleure performance diagnostique.

La méta-analyse de Dorresteijn et al. [28] recense deux études ayant évalué la combinaison de biomarqueurs chez des patients porteurs de DVE. Boer et al. [36] rapportaient une bonne performance diagnostique (AUC 0,89) de la combinaison de

l'IL-6 dans le LCS, du compte leucocytaire sanguin et de la CRP sérique avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 78%. Munoz-Gomez et al. [81] proposaient quant à eux la combinaison d'une lactatorachie supérieure à 6 mmol/L, d'un compte leucocytaire dans le LCS supérieur à 50/mm³, d'un examen direct positif et d'une culture positive, cette association n'entraînant aucun résultat faussement positif dans leur cohorte. Toutefois, l'inclusion de la culture dans ce modèle en fait davantage un outil de confirmation diagnostique que de détection précoce, limitant son applicabilité dans la démarche décisionnelle initiale où l'enjeu est précisément d'orienter la prise en charge avant l'obtention des résultats de culture.

En dehors du contexte spécifique de DVE, Hernández Ortiz et al. [82] ont développé une règle de prédiction diagnostique chez 320 patients en post-opératoire de neurochirurgie, incluant des patients présentant une HSA anévrysmale. Leur modèle intégrait six variables : diagnostic d'HSA (1 point), CRP ≥ 6 mg/dL (1 point), ratio glycorachie/glycémie $\leq 0,4$ (1 point), fuite de LCS (1,5 points), PNN ≥ 50 % dans le LCS (1,5 points), lactatorachie ≥ 4 mmol/L (4 points). Ce modèle présentait une excellente performance diagnostique (AUC 0,94), un score supérieur ou égal à 6 points suggérant une forte probabilité de MN. À noter, la lactatorachie représentait le poids le plus important du modèle, ce qui est cohérent avec les performances diagnostiques individuelles de ce paramètre retrouvées dans notre étude.

Spécifiquement en contexte d'HSA, Lenski et al. [16] ont évalué, en analyse secondaire, la performance diagnostique de combinaisons de marqueurs. La combinaison du pourcentage de neutrophiles sériques au compte leucocytaire du LCS avait un excellent potentiel diagnostique (AUC 1,00), tandis que la combinaison de la protéinorachie au compte leucocytaire du LCS présentait une bonne performance (AUC 0,827).

Malgré ces résultats prometteurs, aucun de ces modèles n'a fait l'objet d'une validation externe, et les définitions de VRI utilisées varient d'une étude à l'autre, limitant la comparabilité et l'extrapolation de ces données. Le développement de modèles multiparamétriques validés prospectivement, intégrant le facteur temps et le statut de vasospasme, constitue une perspective essentielle pour améliorer le diagnostic précoce de VRI en contexte d'HSA.

Conclusion

Cette étude identifie la lactatorachie comme le biomarqueur du LCS le plus performant pour le diagnostic de MN dans le contexte d'HSA anévrismale, et constitue, à notre connaissance, la première évaluation de sa performance diagnostique par courbe ROC dans cette population. Ces résultats, limités par leur caractère rétrospectif et monocentrique, nécessitent une validation sur un effectif plus large. Une étude rétrospective multicentrique, en cours de constitution avec d'autres centres, devrait permettre de confirmer ces seuils et d'évaluer l'influence du vasospasme et du délai par rapport à la rupture anévrismale sur les performances diagnostiques. À terme, une étude prospective multicentrique apparaît indispensable pour définir des seuils diagnostiques validés et applicables en pratique clinique.

Liste des tables

Tableau 1. Caractéristiques de la population. Légendes : Méningite nosocomiale (MN), Artère cérébelleuse inféro- postérieure (PICA), Artère cérébrale antérieure (ACA), Artère cérébrale moyenne (ACM), Artère cérébrale postérieure (ACP), Artère communicante antérieure (ACoA), Artère communicante postérieure (ACoP), Dérivation ventriculaire externe (DVE), Pression intracrânienne (PIC).	35
Tableau 2. Caractéristiques microbiologiques des échantillons de LCS à culture positive. Légende : Méningite nosocomiale (MN).	37
Tableau 3. Caractéristiques biologiques du LCS des groupes MN et absence de MN. La différence était statistiquement significative si la P-value était < 0,05. Légende : Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN).	38

Liste des figures

Figure 1. Le système ventriculaire et ses relations avec l'espace sous-arachnoïdien. La circulation du LCS est indiquée par des flèches. D'après Fuller G, Neurology : An Illustrated Colour Text, 2010.	7
Figure 2. Définitions des infections du LCS chez les patients ayant une DVE ; Lozier ; 2002.	14
Figure 3. Définitions des ventriculites. Tableau issu de l'article de Ramanan et al., publié en 2021.....	15
Figure 4. Médiane du compte érythrocytaire (a), du compte de leucocytaire (b) et du rapport érythrocytes/leucocytes (c) dans le LCS $\leq$ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. Koopman et al., 2020.....	21
Figure 5. Glycorachie moyenne $\leq$ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. La zone ombrée correspond à l'intervalle de confiance à 95 %. Koopman et al., 2020.....	21
Figure 6. Protéïnorachie médiane $\leq$ 20 jours après l'ictus d'HSA anévrismale. aSAH = hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale ; CSF = liquide cébrospinal. La zone ombrée correspond à l'intervalle de confiance à 95 %. Koopman et al., 2020.....	22
Figure 7. Courbe ROC des niveaux des biomarqueurs du LCS chez les patients ayant développé une MN en contexte d'HSA. Le compte leucocytaire correspond aux éléments figurés du LCS, mentionné comme tel dans les comptes rendus de microbiologie du CHU de Lille. Légende : Receiver Operating Characteristic (ROC), Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN), Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), Liquide cébrospinal (LCS).	38
Figure 8. Courbe ROC des niveaux des biomarqueurs du LCS chez les patients avec MN selon les critères du CDC. Le compte leucocytaire correspond aux éléments figurés du LCS, mentionné comme tel dans les comptes rendus de microbiologie du CHU de Lille. Légende : Receiver Operating Characteristic (ROC), Méningite nosocomiale (MN), Polynucléaires neutrophiles (PNN), Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), Liquide cébrospinal (LCS).	41
Figure 9. Calcul du cell index chez les patients au LCS hémorragique, d'après Pfausler et al, 2004.	56

Références

- [1] Sommer JB, Gaul C, Heckmann J, Neundörfer B, Erbguth FJ. Does Lumbar Cerebrospinal Fluid Reflect Ventricular Cerebrospinal Fluid? A Prospective Study in Patients with External Ventricular Drainage. *Eur Neurol* 2002;47:224–32. <https://doi.org/10.1159/000057904>.
- [2] Alostery N, Démaret C, Gorny M, Lamour V, Vega E, Baroncini M. Gestion paramédicale de la dérivation ventriculaire externe en réanimation neurochirurgicale. *Médecine Intensive Réanimation* 2016. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1228-x>.
- [3] Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomie et physiologie du liquide cérébrospinal. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale* 2011;128:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.aforl.2011.09.004>.
- [4] Chapitre 17 : Ponction lombaire et analyse du liquide cérébrospinal | www.cen-neurologie.fr n.d. <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/les-fondamentaux-de-la-pathologie-neurologique/explorations-paracliniques-en-neurologie/chapitre-17-ponction-lombaire-et-analyse-du-liquide-cerebrospinal> (accessed January 8, 2026).
- [5] Lindgren C, Koskinen L-O, Ssozi R, Naredi S. Cerebrospinal fluid lactate and neurological outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.025>.
- [6] Baheerathan A, Pitceathly RD, Curtis C, Davies NW. CSF lactate. *Pract Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002191>.
- [7] Slack SD, Turley P, Allgar V, Holbrook IB. Cerebrospinal fluid lactate: measurement of an adult reference interval. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* 2016;53:164–7. <https://doi.org/10.1177/0004563215591633>.
- [8] Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377:257–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1605827>.
- [9] Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2022;400:846–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00938-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00938-2).
- [10] Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, De Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:588. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>.
- [11] Foreman PM, Chua M, Harrigan MR, Fisher WS, Vyas NA, Lipsky RH, et al. Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2016;125:1383–9. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151959>.

- [12] Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect* 2013;66:424–31. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.12.010>.
- [13] Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 2008;255:1617–24. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0059-8>.
- [14] Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related Infections: A Critical Review of the Literature. *Neurosurgery* 2002;51:170–82. <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00024>.
- [15] Ziai WC, Lewin JJ. Advances in the Management of Central Nervous System Infections in the ICU. *Crit Care Clin* 2006;22:661–94. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.11.009>.
- [16] Lenski M, Hüge V, Schmutzer M, Ueberschär M, Briegel J, Tonn J-C, et al. Inflammatory Markers in Serum and Cerebrospinal Fluid for Early Detection of External Ventricular Drain-associated Ventriculitis in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019;31:227–33. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000496>.
- [17] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. *Clin Infect Dis* 2017;64:e34–65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>.
- [18] Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampfl A, Engelhardt K, Schober M, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003;98:1040–4. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.5.1040>.
- [19] Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis* 2015;15:3. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0712-z>.
- [20] Sundbärg Gör, Nordström C-H, Söderström S. Complications due to Prolonged Ventricular fluid Pressure Recording. *Br J Neurosurg* 1988;2:485–95. <https://doi.org/10.3109/02688698809029603>.
- [21] Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent J-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2005;103:468–72. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>.
- [22] Luque-Paz D, Revest M, Eugène F, Boukthir S, Dejoies L, Tattevin P, et al. Ventriculitis: A Severe Complication of Central Nervous System Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab216. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab216>.
- [23] Luque Paz D, Díaz-Pollán B, Boyer-Besseyre M, Djanikian F, Munier A-L, Cunha F, et al. Ventriculitis characteristics and outcomes (VELCRO): an international retrospective cohort study. *Brain* 2026;149:333–42. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf178>.
- [24] Citerio G, Signorini L, Bronco A, Vargiolu A, Rota M, Latronico N. External Ventricular and Lumbar Drain Device Infections in ICU Patients: A Prospective

- Multicenter Italian Study. *Crit Care Med* 2015;43:1630–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001019>.
- [25] Ebel F, Westarp E, Poretti M, von Rotz M, Stohler S, Chen R, et al. Impact of Hemorrhage Extent on External Ventricular Drain-Associated Infections in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2026;44:191–202. <https://doi.org/10.1007/s12028-025-02310-4>.
 - [26] Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 1986;80:369–76. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90708-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90708-4).
 - [27] Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)* 2008. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>.
 - [28] Dorresteyn KRIS, Jellema K, Van De Beek D, Brouwer MC. Factors and measures predicting external CSF drain-associated ventriculitis: A review and meta-analysis. *Neurology* 2019;93:964–72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008552>.
 - [29] Pfausler B, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E, Beer R. Cell index ? a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:477–81. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0258-8>.
 - [30] Dorresteyn KRIS, Brouwer MC, Jellema K, van de Beek D. Bacterial external ventricular catheter-associated infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:219–29. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1717949>.
 - [31] Mounier R, Lobo D, Cook F, Martin M, Attias A, Aït-Mamar B, et al. From the Skin to the Brain: Pathophysiology of Colonization and Infection of External Ventricular Drain, a Prospective Observational Study. *PLOS ONE* 2015;10:e0142320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142320>.
 - [32] Couffin S, Lobo D, Cook F, Jost PH, Et. A. Coagulase-negative staphylococci are associated to the mild inflammatory pattern of healthcare-associated meningitis: a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3171-9>.
 - [33] Fukui MB, Williams RL, Mudigonda S. CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1510–6.
 - [34] Laban KG, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Nosocomial Infections after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Time Course and Causative Pathogens. *Int J Stroke* 2015;10:763–6. <https://doi.org/10.1111/ijis.12494>.
 - [35] Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. IMPACT OF NOSOCOMIAL INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Neurosurgery* 2008;62:80–7. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA>.
 - [36] Boeer K, Vogelsang H, Deufel T, Pfister W, Et. A. Immediate diagnosis of ventriculitis: evaluation of parameters independent of microbiological culture. *Acta Neurochir (Wien)* 2011. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1079-1>.

- [37] Rath P-M, Schoch B, Adamzik M, Steinmann E, Et. A. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients. *Infection* 2014. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0590-8>.
- [38] Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, Van Dijk MC, et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg* 2006;104:101–8. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.101>.
- [39] Rass V, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, Ianosi B-A, Rhomberg P, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome as Predictor of Poor Outcome in Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med* 2018;46:e1152–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003429>.
- [40] Giovampola MD, Vieno A, Higuete A, Cavalli I, Stella C, Coppalini G, et al. Association between systemic inflammation biomarkers and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2026;17:1749871. <https://doi.org/10.3389/fneur.2026.1749871>.
- [41] Güresir E, Coch C, Fimmers R, Ilic I, Hadjiathanasiou A, Kern T, et al. Initial inflammatory response is an independent predictor of unfavorable outcome in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2020;60:45–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2020.07.018>.
- [42] Koopman I, Zuithoff NPA, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. The course of cerebrospinal fluid parameters ≤ 20 days after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2020;415:116899. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116899>.
- [43] Zinganell A, Bsteh G, Di Pauli F, Rass V, Helbok R, Walde J, et al. Longitudinal ventricular cerebrospinal fluid profile in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2022;13:861625. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861625>.
- [44] Togni C, Pasqualini M, de Trizio I, Casagrande F, Stretti F, Keller E, et al. Association of Serial Ventricular Routine Cerebrospinal Fluid Findings with Complications and Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Observational Study. *Neurocrit Care* 2026;44:445–55. <https://doi.org/10.1007/s12028-025-02406-x>.
- [45] Korinek A-M, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain ? related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:39–46. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0416-z>.
- [46] Provencio JJ, Fu X, Siu A, Rasmussen PA, Et. A. CSF Neutrophils Are Implicated in the Development of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9308-7>.
- [47] Killian JA. Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. *Exp Biol Med* 1926. <https://doi.org/10.3181/00379727-23-2920>.
- [48] Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:R240. <https://doi.org/10.1186/cc9395>.

- [49] Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255–62. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.010>.
- [50] Grille P, Verga F, Biestro A. Diagnosis of ventriculostomy-related infection: Is cerebrospinal fluid lactate measurement a useful tool? *J Clin Neurosci* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.07.031>.
- [51] Wong GK, Poon WS, Ip M. Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2008;15:654–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.03.011>.
- [52] Oddo M, Levine JM, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Et. A. Brain Lactate Metabolism in Humans With Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2012. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.648568>.
- [53] Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023;54. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000436>.
- [54] Messina R, De Gennaro L, De Robertis M, Pop R, Chibbaro S, Severac F, et al. Cerebrospinal Fluid Lactate and Glucose Levels as Predictors of Symptomatic Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2023;170:e596–602. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.068>.
- [55] 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* 2008;57:207–9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47518-0>.
- [56] Zhai T, Fu Z lian, Qiu Y bing, Chen Q, Et. A. Application of combined cerebrospinal fluid physicochemical parameters to detect intracranial infection in neurosurgery patients. *BMC Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01781-6>.
- [57] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Et. A. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 2004. <https://doi.org/10.1086/425368>.
- [58] McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Et. A. Acute bacterial meningitis in adults. *The Lancet* 2016. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30654-7).
- [59] Gierson HW. Chloride Content of the Cerebrospinal Fluid n.d.
- [60] Gerber J, Tumani H, Kolenda H, Nau R. Lumbar and ventricular CSF protein, leukocytes, and lactate in suspected bacterial CNS infections. *Neurology* 1998. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1710>.
- [61] Bådholm M, Blixt J, Glimåker M, Ternhag A, Hedlund J, Nelson DW. Cerebrospinal fluid cell count variability is a major confounding factor in external ventricular drain-associated infection surveillance diagnostics: a prospective

- observational study. *Crit Care* 2021;25:291. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03715-1>.
- [62] Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Et. A. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. *Br J Neurosurg* 2015. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1080222>.
 - [63] A Prospective Epidemiologic Study, Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, et al. Ventriculostomy-Related Infections. *N Engl J Med* 1984;310:553–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403013100903>.
 - [64] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3).
 - [65] Garcia JJB, Sanchez DJ, Santos KTDJ, Tan MA, Khu KJO, Pasco PMD. Utility of cell index in the diagnosis of healthcare-associated ventriculitis and meningitis: an analytical cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2024;24:1160. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10042-7>.
 - [66] Wiegand J, Hickson L, Merz TM. Indicators of external ventricular drainage-related infections—a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien)* 2016. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2709-4>.
 - [67] Boeer K, Siegmund R, Pfister W, Isenmann S, Et. A. Correction of ventricular cerebrospinal fluid (CSF) samples for blood content does not increase sensitivity and specificity for the detection of CSF infection. *Clin Chem Lab Med* 2008. <https://doi.org/10.1515/cclm.2008.167>.
 - [68] Lackner P, Beer R, Broessner G, Helbok R, Et. A. Efficacy of Silver Nanoparticles-Impregnated External Ventricular Drain Catheters in Patients with Acute Occlusive Hydrocephalus. *Neurocrit Care* 2008. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9071-1>.
 - [69] Liew S, Richards S, Ho KM, Murray R. Utility of the Cell Index in Predicting External Ventricular Drain-Related Ventriculo-Meningitis. *Neurocrit Care* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00964-w>.
 - [70] Lunardi LW, Zimmer ER, dos Santos SC, Merzoni J, Portela LV, Stefani MA. Cell Index in the Diagnosis of External Ventricular Drain-Related Infections. *World Neurosurg* 2017;106:504–8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.012>.
 - [71] Sercombe R, Dinh YRT, Gomis P. Cerebrovascular Inflammation Following Subarachnoid Hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 2002. <https://doi.org/10.1254/jjp.88.227>.
 - [72] Lenski M, Hüge V, Briegel J, Tonn J-C, Et. A. Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.131>.
 - [73] Ridwan S, Grote A, Simon M. Interleukin 6 in cerebrospinal fluid is a biomarker for delayed cerebral ischemia (DCI) related infarctions after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79586-3>.
 - [74] Biasucci DG, Sergi PG, Bilotta F, Dauri M. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Infections of the CNS: An Updated Systematic Review, Meta-

- Analysis, and Meta-Regression. *Crit Care Med* 2024;52:112–24. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000006017>.
- [75] Wang H, Zhou C, Fu Y. Factors influencing procalcitonin in the cerebrospinal fluid of patients after neurosurgery and its diagnostic value for intracranial infection. *BMC Neurol* 2023;23:288. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03339-8>.
- [76] Veldeman M, Lepore D, Höllig A, Clusmann H, Stoppe C, Schubert GA, et al. Procalcitonin in the context of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2021;135:29–37. <https://doi.org/10.3171/2020.5.JNS201337>.
- [77] Omar AS, ElShawarby A, Singh R. Early monitoring of ventriculostomy-related infections with procalcitonin in patients with ventricular drains. *J Clin Monit Comput* 2015. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9663-1>.
- [78] Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis: *Crit Care Med* 2002;30:1778–81. <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00017>.
- [79] Martínez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschaikowsky K. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2002;28:208–10. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1176-3>.
- [80] Gordon CL, Tokarz R, Briese T, Lipkin WI, Et. A. Evaluation of a multiplex polymerase chain reaction for early diagnosis of ventriculostomy-related infections. *J Neurosurg* 2015. <https://doi.org/10.3171/2014.11.jns141036>.
- [81] Muñoz-Gómez S, Wirkowski E, Cunha BA. Post craniotomy extra-ventricular drain (EVD) associated nosocomial meningitis: CSF diagnostic criteria. *Heart Lung* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.01.003>.
- [82] Hernández Ortiz OH, García García HI, Muñoz Ramírez F, Cardona Flórez JS, Et. A. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study. *J Neurosurg* 2018. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS16379>.

Annexe 1

	Charte d'utilisation de l'EDS INCLUDE CHU de Lille	Date : 11/02/22 Page 1 sur 1
---	--	---------------------------------

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a, le 5 septembre 2019, autorisé le CHU de Lille à mettre en œuvre un traitement automatisé de données à caractère personnel ayant pour finalité un entrepôt de données de santé (EDS), intitulé « INCLUDE ».

Le CHU de Lille garantit de la protection et de la confidentialité des données traitées dans le cadre de la recherche en santé enjoint les utilisateurs des données à la plus grande vigilance quant à la sécurité physique ou logique de ces données.

La présente charte d'utilisation des données de l'EDS INCLUDE s'applique à tous les utilisateurs, chercheur ou expert, qui sont préalablement habilités par le Comité Scientifique et Ethique (CSE) du CHU de Lille à accéder à tout ou partie des données de santé soit en raison de leur fonction ou en raison d'une autorisation temporaire.

Conformément au protocole de recherche validé en CSE, un ou plusieurs jeux de données chiffrées vous seront transmis. Les données ne pourront être utilisées qu'à cet usage exclusif. Aucun détournement ne sera autorisé. Tout usage non prévu nécessitera un avenant soumis au CSE.

En signant cette charte, le demandeur s'engage en particulier à :

- N'utiliser ces données que dans le cadre des finalités de l'étude préalablement autorisée par le CSE ;
- Ne pas utiliser les données auxquelles il peut accéder à des fins autres que celles prévues par ses attributions ;
- Prendre toutes les mesures conformes aux usages et à l'état de l'art dans le cadre de ses attributions afin d'éviter l'utilisation détournée ou frauduleuse de ces données ;
- Ne traiter ces données que sur un ordinateur fixe connecté au serveur sécurisé du CHU de Lille ;
- N'accéder aux données qu'en utilisant les informations de connexion nominatives fournies, informations dont le demandeur assurera la non divulgation.
- S'assurer, dans la limite de ses attributions, que seuls les moyens de communication sécurisés seront utilisés pour transférer ces données ;
- Ne pas sortir ces données en dehors du CHU de Lille ;
- Prendre toutes précautions conformes aux usages et à l'état de l'art pour préserver la sécurité physique ou logique de ces données ;
- Ne communiquer ces données par des moyens sécurisés validés par le Responsable de la Sécurité du Systèmes Information qu'aux signataires de la présente charte et dûment autorisés par le CSE ;
- Ne divulguer ces données qu'aux personnes dûment autorisées, en raison de leurs fonctions, à en recevoir communication, qu'il s'agisse de personnes privées, publiques, physiques ou morales ;
- Assurer l'intégrité et la confidentialité des données pendant et après l'exercice de ses fonctions.
- Ne faire aucune copie de ces données sauf à ce que cela soit nécessaire à l'exécution de ses fonctions ;
- Ne pas utiliser de support amovible comme base de stockage ;
- En cas de cessation de ses fonctions, supprimer l'intégralité des données, fichiers informatiques et tout support d'information relatif à ces données.
- En cas de doute sur la sécurisation des données, de l'environnement de travail ou du traitement, en référer à la Sécurité Opérationnelle SI du CHU ou au Responsable de la Sécurité du Systèmes d'Information

Cet engagement de confidentialité, en vigueur pendant toute la durée de mes fonctions, demeurera effectif, sans limitation de durée après la cessation de mes fonctions, quelle qu'en soit la cause, dès lors que cet engagement concerne l'utilisation et la communication de données à caractère personnel.

Je déclare être informé(e) que toute violation du présent engagement m'expose à des sanctions disciplinaires et pénales conformément à la réglementation en vigueur, notamment au regard des articles 226-13 et suivants du Code pénal.

NOM, Prénom(s) de l'investigateur principal :Christophe HUZ.....

exerçant les fonctions de : chef de clinique des universités, assistant hospitalier

au sein de la société/établissement : CHU de Lille/Université de Lille

Le cas échéant, indiquer le(s) co-demandeur(s) habilité(s) par le CSE : Ségolène Fellah

.....Audrey Vincent.....

étant à ce titre amené(e) à accéder à des données à caractère personnel, déclare(nt) reconnaître les impératifs liés à la sécurité, à l'intégrité et à la confidentialité desdites données.

Signature de l'investigateur principal :



Fait à Lille, le 20/12/2024

Signature(s) du(es) co-demandeur(s) :



AUTEUR : Nom : VINCENT **Prénom :** Audrey
Date de Soutenance : 18/05/2026
Titre de la Thèse : Évaluation des performances diagnostiques des marqueurs du liquide cébrospinal pour le diagnostic de méningite nosocomiale chez les patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrismale
Thèse - Médecine - Lille 2026
Cadre de classement : Médecine
DES + FST ou option : Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-opératoire
Mots-clés : méningoventriculite - infection liée aux DVE – HSA anévrismale

Contexte : L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) anévrismale nécessite fréquemment la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe (DVE), exposant au risque de méningite nosocomiale (MN). Le diagnostic de MN est rendu difficile par le caractère non spécifique des signes cliniques et par la perturbation des biomarqueurs du LCS induite par la réaction inflammatoire post-hémorragique. L'objectif était d'évaluer les performances diagnostiques des biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de MN dans le contexte d'une HSA anévrismale.

Matériel et Méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant les patients majeurs hospitalisés en réanimation neurochirurgicale pour HSA anévrismale entre janvier 2017 et juin 2025. Les biomarqueurs analysés étaient le compte et la formule leucocytaire, la glycorachie, le rapport glycorachie/glycémie, la protéinorachie, la chlororachie et la lactatorachie. La MN était définie selon les critères de l'IDSA (une ou plusieurs cultures positives, associées à des signes cliniques). La performance diagnostique a été évaluée à l'aide de l'aire sous la courbe ROC.

Résultats : 293 patients ont été inclus, dont 9 ont présenté une MN. Le compte leucocytaire et la lactatorachie présentaient les meilleures performances diagnostiques avec des AUC respectivement de 0,89 (IC95% : 0,83-0,96) et 0,87 (IC95% : 0,76-0,97). Les seuils optimaux étaient de 27 leucocytes/mm³ (sensibilité 100%, spécificité 76%) et de 4,3 mmol/L pour la lactatorachie (sensibilité 100%, spécificité 69%). La chlororachie (AUC 0,80), la glycorachie (AUC 0,76) et la protéinorachie (AUC 0,71) avaient des performances intermédiaires. Les modèles LASSO et Elastic Net n'ont retenu que la lactatorachie comme variable discriminante indépendante, ne permettant pas la construction d'un score composite.

Conclusion : La lactatorachie et le compte leucocytaire apparaissent comme les biomarqueurs les plus performants pour le diagnostic de MN en contexte d'HSA, la lactatorachie semblant posséder la meilleure valeur discriminante indépendante. Le faible effectif de MN identifiées, inhérent à l'utilisation des critères stricts de l'IDSA, ainsi que le caractère monocentrique et rétrospectif de cette étude sont les limites de notre étude. L'utilisation d'une définition moins restrictive de la MN aurait pu permettre d'identifier un plus grand nombre d'événements et potentiellement modifier les performances diagnostiques observées. Une validation prospective multicentrique reste nécessaire pour confirmer ces résultats et les seuils proposés.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel FAURE
Assesseeurs : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER
 Madame le Docteur Marielle BOYER-BESSEYRE
 Monsieur le Docteur Marc BARONCINI
Directeur : Monsieur le Docteur Christophe HUZ