

*La prise en charge diagnostique d'un patient suspect de méningite : apport des scores d'aide à la décision*

Bruno Hoen

Université de Franche-Comté – CHU de Besançon



# Les étapes du diagnostic des méningites communautaires

---

- Diagnostic positif de méningite
- Place de l'imagerie dans la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale
- Diagnostic étiologique (bactérie vs. virus)



# Les étapes du diagnostic des méningites communautaires

---

- **Diagnostic positif de méningite**
- Place de l'imagerie dans la stratégie diagnostique et thérapeutique initiale
- Diagnostic étiologique (bactérie vs. virus)



DOCTEUR,  
JE NE SAIS PAS  
CE QUE VOUS  
FAITES, MAIS  
...

SI C'EST  
POUR UNE  
TRÉPANATION,  
VOUS ÊTES TROP  
BAS

SI C'EST  
POUR UN  
TOUCHER RECTAL,  
VOUS ÊTES  
TROP HAUT

## 1.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne (1) ?

Examens recommandés, de manière systématique :

- analyse biochimique, cytologique et microbiologique du LCR :
  - recueil de 3 tubes de LCR (volume total : 40 gouttes = 2 ml enfant, 100 gouttes adulte)
  - communication des informations cliniques au bactériologiste
  - communication des résultats (cytologie, biochimie, coloration de Gram) à l'équipe en charge du patient dans l'heure qui suit la PL
  - Si positivité de la coloration de Gram : antibiogramme fait directement
  - Si *S. pneumoniae* suspecté : E-tests pour céfotaxime et ceftriaxone
  - La culture du LCR reste l'examen de référence :
    - identification agent étiologique
    - étude de la sensibilité aux antibiotiques : suivre les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Le jury recommande de déterminer la CMI à la fois pour le céfotaxime et la ceftriaxone
- au moins une hémoculture

## 1.2. Quels sont les examens biologiques à visée diagnostique qui doivent être réalisés pour déterminer l'étiologie bactérienne (2) ?

- Examens optionnels
  - Binax sur LCR (surtout si ED négatif) : détection pneumocoque
  - PCR sur LCR (si ED négatif) : PCR méningocoque, pneumocoque ou universelle. PCR entérovirus si faible suspicion MB
  - PCR méningocoque sur sang (si forte suspicion)
  - Biopsie cutanée si purpura : PCR méningocoque, ED, culture
  - Lactate LCR : si  $< 3,2$  mmol/l, MB très peu probable
  - Procalcitonine sérique : si  $< 0,5$  ng/ml, MB très peu probable
- Règles d'aide à la décision clinique aidant à différencier MB et méningite virale
  - Adulte : modèle de Hoen
  - Enfant : modèle de Hoen, Bacterial Meningitis Score, Meningitest<sup>®</sup>

(MB = méningite bactérienne)



# Les étapes du diagnostic des méningites communautaires

---

- Diagnostic positif de méningite
- Place de l'imagerie dans la démarche diagnostique initiale
- Diagnostic étiologique (bactérie vs. virus)

# 1.3. Quels sont les patients qui devraient avoir un scanner avant la ponction lombaire ?

- Résumé de la problématique
  - 1. PL indispensable au diagnostic de MB
  - 2. Pronostic MB fonction rapidité début antibiothérapie
  - 3. Culture LCR rapidement négativée après début AB
    - séquence AB probabiliste puis TDM puis PL entraîne négativation culture LCR en raison délai supplémentaire lié à réalisation TDM
  - 4. Risque théorique PL = engagement cérébral
  - 5. Risque engagement si déséquilibres de pression liés à un obstacle à l'écoulement du LCR ou si effet de masse.  
HTIC liée à méningite grave ne représente pas en elle-même une contre-indication à PL

## 1.3. Quels sont les patients qui devraient avoir un scanner avant la ponction lombaire (2) ?

- Imagerie cérébrale (TDM) avant PL trop fréquente dans les suspicions de méningite
- Seules indications à une imagerie avant la PL chez un patient suspect de méningite bactérienne
  - signes de localisation neurologique
  - troubles de la vigilance (Glasgow  $\leq$  11)
  - crises convulsives récentes ou en cours, focales ou généralisées après 5 ans, seulement si hémicorporelles avant 5 ans
- Signes d'engagement = CI à PL
- FO avant PL non indispensable

# CT scan of the head before LP in adults with suspected meningitis

**TABLE 2. PHYSICIANS' DECISIONS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT AND THE CLINICAL OUTCOME OF 301 ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS.**

VARIABLE	NO. OF PATIENTS (%)
Physicians' decisions	
Obtain CT of the head before performing lumbar puncture	235 (78)
Hospitalize patient	156 (52)
Institute empirical antibiotic therapy	124 (41)
Patients' clinical status 1 wk after study entry*	
Normal	232 (77)
Persistent headache	51 (17)
Neurologic deficit	6 (2)
Death†	4 (1)
Data unavailable	8 (3)

**TABLE 3. RESULTS OF CT OF THE HEAD IN 235 ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS.**

RESULT	NO. OF PATIENTS (%)
Normal*	179 (76)
Abnormal†	56 (24)
Focal lesion without mass effect	29 (12)
Nonfocal lesion without mass effect	12 (5)
Focal lesion with mass effect‡	9 (4)
Nonfocal lesion with mild mass effect	2 (1)
Combinations of focal and nonfocal lesions without mass effect	4 (2)

# CT scan of the head before LP in adults with suspected meningitis

\*characteristics:

- > 60 years
- immunosuppression
- history of a CNS disease
- seizure within 1 week before presentation
- and the following abnormalities:
  - abnormal level of consciousness
  - inability to answer 2 consecutive questions correctly
  - inability to follow two consecutive commands correctly
  - gaze palsy
  - abnormal visual fields,
  - facial palsy,
  - arm drift, leg drift,
  - abnormal language.

**TABLE 5.** IDENTIFICATION OF THE SUBGROUP OF ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS WHO HAVE A DECREASED LIKELIHOOD OF HAVING ABNORMAL FINDINGS ON CT OF THE HEAD.

PRESENCE OF ANY BASE-LINE CHARACTERISTIC*	RESULT ON CT OF THE HEAD†		
	NORMAL	ABNORMAL	TOTAL
	no. of patients (%)		
No	93 (97)	3 (3)	96 (100)
Yes	86 (62)	53 (38)	139 (100)
Total	179 (76)	56 (24)	235 (100)

# CT scan of the head before LP in adults with suspected meningitis

- Negative predictive value of clinical examination = 97 %.
- Of the 3 misclassified patients, only one had a mild mass effect on CT, and all three subsequently underwent LP, with no evidence of brain herniation one week later.
- **In adults with suspected meningitis, clinical features can be used to identify those who are unlikely to have abnormal findings on CT of the head.**

Final clinical diagnoses — no. (%)	
Meningitis†	83 (28)
Aseptic	55 (18)
Microbiologically documented pathogen in CSF	18 (6)
Associated with other CNS disease	8 (3)
Associated with bacteremia	2 (1)
Enterococcus	1 (<1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (<1)
Headache	70 (23)
Other CNS disease**	27 (9)
Viral syndrome	22 (7)
Pneumonia	20 (7)
Bacteremia	15 (5)
Sinusitis	13 (4)
Other††	51 (17)

5 méningites bactériennes documentées

# CT scan of the head before LP in adults with suspected meningitis

## 1. PRESENCE OR ABSENCE OF CEREBRAL COMPLICATIONS ON CRANIAL CT ON ADMISSION IN ADULTS WITH PNEUMOCOCCAL MENINGITIS.

CLINICAL CHARACTERISTIC	CEREBRAL COMPLICATIONS ON CT*		P VALUE†
	YES	NO	
	no./total no. (%)		
Focal neurologic sign‡			0.03
Yes	12/20 (60)	8/20 (40)	
No	17/55 (31)	38/55 (69)	
Seizures during the previous 24 hr			0.04
Yes	9/14 (64)	5/14 (36)	
No	20/61 (33)	41/61 (67)	
Glasgow Coma Scale score, ≤12			0.001
Yes	26/50 (52)	24/50 (48)	
No	3/25 (12)	22/25 (88)	

- 75 consecutive cases of pneumococcal meningitis
- Cerebral herniation occurred in 10 patients and could not be predicted by:
  - Focal signs
    - 3/10 vs 17/65, p=1
  - Seizures within past 24 hours
    - 3/10 vs. 11/65, p=0.38
  - GCS < 12
    - 7/10 vs. 43/65, p=1
  - CT scan abnormalities
    - 2/10 vs 27/65, p=0.3



## Timing of antibiotic administration and mortality in adult acute bacterial meningitis

---

- Retrospective review of 123 cases of AABM
- Does increased door-to-antibiotic time (DAT) increase mortality?
  - 2 independent predictors of mortality
    - Severely impaired mental status (OR 12.4,  $p=0.001$ )
    - DAT > 6 h (OR 9.7,  $p=0.002$ )
- Does CT scan before LP increase DAT?
  - AB / CT / LP was associated with the lowest DAT (2.5 h)
  - CT / LP / AB was associated with the highest DAT (12 h).

# Facteurs associés avec évolution défavorable\*

## 113 méningites bactériennes (adultes)

### Analyse multivariée

Variables	OR	IC95%	p
Délai antibiothérapie **	1,09/h	1,01-1,19	0,035
Facteurs de risque <sup>≠</sup>	1,55	0,997-2,41	0,052
Coma	1,58	0,88-2,86	0,13
Pas de stéroïdes	1,52	0,82-2,79	0,18
Non méningocoque	2,07	0,69-6,18	0,19

\* Mortalité ou séquelles

\*\* Par rapport à l'arrivée à l'hôpital

<sup>≠</sup>Cancer, diabète, alcoolisme



# Les étapes du diagnostic des méningites communautaires

---

- Diagnostic positif de méningite
- Place de l'imagerie dans la démarche diagnostique initiale
- Diagnostic étiologique (bactérie vs. virus)

# Contribution of CSF examination to the diagnosis of acute meningitis

500 consecutive cases of acute primary meningitis (older than one month) from a single center

Bacterial n = 115

Viral n = 283

Uncertain  
n = 102  
(20%)

	Bacterial meningitis (n = 115)	Viral meningitis (n = 283)	P value*
Age (years)	33.7 ± 23.2 (0.1–83)	18.0 ± 13.6 (1–66)	<.0001
Gender (M/F)	59/56	168/115	0.14
Leukocyte count (10 <sup>9</sup> /l)	19.9 ± 10.1 (4.5–52.7)	8.9 ± 3.4 (2.9–25.4)	<.0001
PMN count (10 <sup>9</sup> /l)	16.3 ± 9.1 (3.9–50.9)	6.2 ± 3.0 (1.2–23.0)	<.0001
Percent PMNs	82.7 ± 13.9 (10.0–97.0)	68.3 ± 13.0 (27.0–91.0)	<.0001
Blood glucose (mmol/l)	9.4 ± 4.8 (2.4–33.0)	5.3 ± 1.2 (2.7–9.6)	<.0001
CSF leukocyte count (10 <sup>6</sup> /l)	4990 ± 5000 (2.0–30000)	311 ± 400 (6–3500)	<.0001
CSF PMN count (10 <sup>6</sup> /l)	4750 ± 5026 (0–29700)	66 ± 134 (0–1260)	<.0001
Percent PMNs in CSF	83.6 ± 24.4 (0–100)	26.9 ± 29.3 (0–95)	<.0001
CSF protein (g/l)	3.6 ± 3.1 (0.2–20.0)	0.5 ± 0.3 (0.07–2.4)	<.0001
CSF glucose (mmol/l)	2.1 ± 2.2 (0–10.2)	3.1 ± 0.6 (1.1–4.7)	<.0001
CSF/blood glucose ratio	0.2 ± 0.3 (.001–2.3)	0.6 ± 0.2 (0.2–1.3)	<.0001

# Differentiating BM from VM: 2 methodological approaches

---

- ▶ **The "search for a single discriminating parameter" approach**
  - ▶ Inaccurate markers
    - ▶ Serum and CSF C-RP
    - ▶ CSF PCT
    - ▶ Cytokines in serum or CSF: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$
  - ▶ Potential accurate markers
    - ▶ CSF lactate
    - ▶ Serum PCT
- ▶ **The multivariate modeling approach**
  - ▶ Spanos' model
  - ▶ Hoen's model
  - ▶ BMS score
  - ▶ Meningitest



# Differentiating BM from VM: 2 methodological approaches

---

- ▶ The "search for a single discriminating parameter" approach
  - ▶ Inaccurate markers
    - ▶ Serum and CSF C-RP
    - ▶ CSF PCT
    - ▶ Cytokines in serum or CSF: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$
  - ▶ Potential accurate markers
    - ▶ CSF lactate
    - ▶ Serum PCT
- ▶ The multivariate modeling approach
  - ▶ Spanos' model
  - ▶ Hoen's model
  - ▶ BMS score
  - ▶ Meningitest



# Can CSF lactate be a useful parameter?

---

- ▶ Komorowski et al. 1986
  - ▶ 42 BM and 5 VM – cutoff: 3 mmol/l
    - ▶ No VM had CSF lactate > 3 mmol/l
    - ▶ 14% of BM had CSF lactate < 3 mmol/l
- ▶ 2 newer studies show a discriminant cutoff value

1st author Year (ref)	N	Lactate (mmol/l) BM	Lactate (mmol/l) VM	Cutoff	NPV (%)	PPV (%)	AUC ROC
Viallon 2000 (6)	32 BM 90 VM	Mean 10.0 Range 3.2-25	Mean 2.55 Range 0.5-4.1	3.2	100	76	0.988
Kleine 2003 (7)	40 BM 46 VM			3.5	100	100	1



# High Sensitivity and Specificity of Serum Procalcitonin in Adults with Bacterial Meningitis

---

- ▶ Prospective study of 105 consecutive adult patients admitted to an emergency care unit for suspicion of acute meningitis.

	Bacterial meningitis (n = 23)	Viral meningitis (n = 57)	No meningitis (n = 25)
Serum findings			
C-reactive protein, mg/L	166 ± 37* (18–662)	14 ± 4 (2–60)	17 ± 5 (2–66)
Procalcitonin, ng/mL	13.8 ± 5.0* (0.22–101)	0.03 ± 0.003 (0.01–0.1)	0.04 ± 0.002 (0.01–0.09)
CSF findings			
Glucose, mmol/L	2.5 ± 0.5* (0.5–5)	3.7 ± 0.2 (2.4–6.8)	4.2 ± 0.4 (1.4–14)
Protein, g/L	5.1 ± 0.9* (0.4–22)	0.95 ± 0.1† (0.3–5)	0.5 ± 0.08 (0.3–1.7)
PMNs/mm <sup>3</sup>	1,483 ± 427* (105–6,336)	83 ± 21† (19–624)	2 ± 0.7 (0–5)
Ratio of glucose, CSF to serum	0.3 ± 0.04* (0.1–0.5)	0.58 ± 0.02 (0.3–1.2)	0.68 ± 0.07 (0.5–2.4)



# Pooled analysis of PCT studies in differentiating BM from VM

	1st author Year (ref)	N	PCT (ng/ml) BM		PCT (ng/ml) VM		Cutoff	NPV (%)	PPV (%)	AUC ROC
CHILDREN	Gendrel 1998 (8)	23 BM 51 VM	mean range	60.9 4.8-335	mean range	0.32 0-1.7	2	100	100	ND##
	Prat 2004 (29)	25 BM 18 VM	median 5-95 per%	12.1 2.4-207	median 5-95 per%	0.55 0.1-1.7	2	100	100	0.87
	Dubos 2006 (30)	18 BM 134 VM	mean range	20.5 0.2-107	mean range	0.3 0.1-4.4	0.5	ND	ND	0.95
ADULTS	Viallon 2000 (6)	32 BM 90 VM	mean range	10.03 0.93-104	mean range	0.08 0.07-0.15	0.93	100	100	1
	Jereb 2001 (13)	20 BM 25 VM	median range	6.45 0.25-44	median range	0.27 0.05-0.44	0.5	93	100	ND
	Ray 2007 (10)	8 BM 55 VM	median range	3.75 0.1-6.16	median range	0.07 0-0.08	2.13	99	100	0.98

- ▶ Serum PCT may have low sensitivity in the diagnosis of BM in adults, especially in BM due to unusual agents or of nosocomial origin (Hoffmann, SJID 2001)

# Serum-PCT and CSF-lactate, an update

Serum parameters	Bacterial meningitis	Viral meningitis	p
	n = 35	n = 218	
<b>Glucose level (mmo l / L)</b> (min – max)	<b>8,4 ± 2,7</b> (4,9-14,6)	<b>6,1 ± 1,8</b> (4-18)	<b>0,03</b>
<b>Lactate (mmol / L)</b> (min – max)	<b>3 ± 1,8</b> (1-8)	<b>1,8 ± 1,7</b> (1-7)	<b>0,0001</b>
<b>Procalcitonin (ng / mL)</b> (min – max)	<b>17 ± 45</b> (0,2-257)	<b>0,09 ± 0,03</b> (0,07-0,1)	<b>0,0001</b>
<b>C-reactiv protein (mg / L)</b> (min – max)	<b>159 ± 148</b> (19-660)	<b>42 ± 39</b> (3-152)	<b>0,0001</b>
<b>CSFparameters</b>			
<b>leucocyte count / mm<sup>3</sup></b> (min – max)	<b>1515 ± 2000</b> (25-10320)	<b>257 ± 520</b> (23-6500)	<b>0,0001</b>
<b>Neutrophil count / mm<sup>3</sup></b> (min – max)	<b>1003 ± 2000</b> (22-10000)	<b>75 ± 160</b> (15-1188)	<b>0,0001</b>
<b>Glucose level (mmol / L)</b> (min – max)	<b>2,5 ± 1,5</b> (0,1-5)	<b>3,4 ± 1</b> (2,1-14)	<b>0,0001</b>
<b>CSF / serum glucose ratio</b> (min – max)	<b>0,24 ± 0,3</b> (0,1-0,5)	<b>0,51 ± 0,15</b> (0,3-1,8)	<b>0,01</b>
<b>Lactate (mmol / L)</b> (min – max)	<b>9 ± 5</b> (3,2-25)	<b>2,6 ± 1,6</b> (0,5-3,7)	<b>0,0001</b>
<b>CSF / serum lactate ratio</b> (min – max)	<b>3,7 ± 2,7</b> (1,5-8,4)	<b>1,5 ± 1,4</b> (1-1,9)	<b>0,0001</b>
<b>Protein level (g / L)</b> (min – max)	<b>4,9 ± 4,6</b> (0,5-24)	<b>1 ± 0,6</b> (0,3-4)	<b>0,0001</b>

# Serum-PCT and CSF-lactate, an update

	CSF parameters				Serum parameters	
	Neutrophil /mm <sup>3</sup>	Protéïn g/L	Glucose mmol/l	Lactate mmol/l	PCT ng/mL	CRP mg/L
<b>AUC</b>	0,86	0,93	0,69	0,96 ←	0,99 ←	0,92
<b>[IC 95%]</b>	[0,86-0,94]	[0,92-0,98]	[0,69-0,76]	[0,95-1]	[0,99-1]	0,92-0,98]
<b>Optimal cut-point</b>	118	1,88	2,2	3,8	0,28	37
<b>Sensitivity</b>	0,80	0,89	0,97	0,94	0,97	0,86
<b>Specificity</b>	0,85	0,93	0,49	0,97	1	0,84
<b>Positive predictive Value</b>	0,47	0,67	0,92	0,82	0,97	0,46
<b>Négative predictive Value</b>	0,96	0,98	0,71	0,99 ←	1 ←	0,97
<b>Global value</b>	0,84	0,92	0,9	0,96	0,99	0,84



# Differentiating BM from VM: 2 methodological approaches

---

- ▶ The "search for a single discriminating parameter" approach
  - ▶ Inaccurate markers
    - ▶ Serum and CSF C-RP
    - ▶ CSF PCT
    - ▶ Cytokines in serum or CSF: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$
  - ▶ Potential accurate markers
    - ▶ CSF lactate
    - ▶ Serum PCT
- ▶ **The multivariate modeling approach**
  - ▶ Spanos' model
  - ▶ Hoen's model
  - ▶ BMS score
  - ▶ Meningitest



# Multivariable modeling approach



## The Spanos' model

---

- The probability of ABM versus AVM (pABM) is calculated according to the logistic model equation:
  - $pABM = 1/(1 + e^{-L})$ , where

$$L = 0.52 \times \text{number of months from August 1} \\ - 12.76 \times \text{CSF-blood glucose ratio} \\ + 0.341 \times (\text{PMNs in CSF} \times 10^6/1)^{0.333} \\ + 2.29 \times \text{age} + 2.79 \text{ (if age} \leq 1 \text{ y)}, \\ - 2.71 \times \text{age} + 7.79 \text{ (if } 1 \text{ y} < \text{age} \leq 2 \text{ y)}, \\ - 0.159 \times \text{age} + 2.69 \text{ (if } 2 \text{ y} < \text{age} \leq 22 \text{ y) or} \\ + 0.100 \times \text{age} - 3.01 \text{ (if age} > 22 \text{ y)}.$$



# The Hoen's model

---

- The model
  - 500 consecutive cases of acute primary meningitis (older than one month) from a single center
  - $pABM = 1/(1+e^{-L})$ , où :
    - $L = 32,13 \times 10^{-4} \times \text{nb. CSF PMN count (} 10^6 /l)$   
+  $2,365 \times \text{CSF protein (g/l)}$   
+  $0,6143 \times \text{blood glucose (mmol/l)}$   
+  $0,2086 \times \text{WBC count (} 10^9 /l) - 11$
- Its performance indices: for  $pABM = 0,1$ 

Sensitivity = 97%	NPV = 99%
Specificity = 82%	PPV = 85%
AUC <sub>ROC</sub> = 0,98	

# External validation of the Hoen's model

---

- ▶ **Prospective Validation of a Diagnosis Model as an Aid to Therapeutic Decision in Acute Meningitis**
  - ▶ Baty, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000
- ▶ **Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age**
  - ▶ Jaeger et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000
- ▶ **In both validation studies**
  - ▶ pABM cutoff of 0.1 confirmed to be associated with high NPV (99% and 97% respectively)





## Prospective Validation of a Diagnosis Model as an Aid to Therapeutic Decision in Acute Meningitis

---


- 109 consecutive patients with acute meningitis and **negative** cerebrospinal fluid Gram stain.
- pABM was computed before therapeutic decision
- Diagnosis was established in 3 steps
  - **Clinical**: before pABM computation, bacterial, viral, uncertain
  - **Computed**: viral if  $pABM < 0.1$ , bacterial otherwise
  - **Definite**: after discharge and review of patients' charts  
bacterial: positive cerebrospinal fluid culture;  
viral: negative CSF culture, no other etiology and no Rx;  
unknown: fitting neither of the first two



## Prospective Validation of a Diagnosis Model as an Aid to Therapeutic Decision in Acute Meningitis

---


- Computed diagnoses were
  - viral in 78 of the 80 definite viral cases
  - bacterial in 4 of the 5 definite bacterial cases.
- Negative predictive value of the model was 98.7%
- Clinical diagnosis was uncertain in 22 cases
  - 15 of which were definite viral cases
  - in all of these 15 cases, computed diagnosis was viral, leading the physician to refrain from starting antibiotics in all of them.
- The model is reliable and helps physicians identify patients in whom antibiotics can be avoided safely.



## Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age

Distribution of the causative microorganisms in 103 cases of acute meningitis

Causative microorganism	Cases (n)
<b>Bacterial (<i>n</i> = 48)</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	33
<i>Neisseria meningitidis</i>	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
<b>Viral (<i>n</i> = 36)</b>	
Mumps virus	3
Enterovirus	2
Herpes zoster virus	1
Unidentified	30
<b>Undetermined (<i>n</i> = 19)</b>	



## Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age

Performance of the model for different cut-off points of the probability of bacterial meningitis (pABM).

pABM	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
0.05	97.9	88.9	92.2	97.0	94.0
0.1	97.9	94.4	95.9	97.1	96.4
0.2	91.7	97.2	97.8	89.7	94.0
0.3	89.6	100	100	87.8	94.0

# On-line, web-based calculation of pABM

Méningite Aiguë : Virale ou Bactérienne ? - Mozilla Firefox

http://chu-besancon.fr/meningite

Document à l'usage des professionnels de santé

[English version for PABM calculation](#)

  
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Méningite Aiguë : Virale ou Bactérienne ?  
Calcul de la probabilité modélisée qu'une méningite soit bactérienne PABM

Cher Confrère,

La 17<sup>e</sup> Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la [SPILF](#) ( Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) de novembre 2008 sur la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires a recommandé l'utilisation du "modèle de HOEN" dans l'aide au diagnostic différentiel entre méningite virale et méningite bactérienne dans les situations où ce diagnostic est difficile.

A cet effet, vous trouverez sur cette page Web :

- un [calculateur](#) de la probabilité modélisée que la méningite soit bactérienne PABM + quelques conseils
- les publications qui rendent compte des travaux d'élaboration et validation du modèle.

Pour mémoire, lorsque la valeur de PABM fournie par le modèle est inférieure à 0.1 la valeur prédictive négative du modèle est supérieure à 99 %. Autrement dit, lorsque la valeur de PABM est inférieure à 0.1 le risque de se tromper en disant que la méningite n'est pas bactérienne est inférieur à 1 %.

Le concepteur de ce modèle est heureux de le mettre à la libre disposition des médecins qui souhaitent l'utiliser. Il rappelle également que ce modèle n'est pas un substitut à la démarche et au raisonnement diagnostiques mais doit être considéré comme un outil diagnostique supplémentaire destiné à aider le clinicien dans sa décision thérapeutique en particulier dans les situations difficiles. Dans ce cadre, l'utilisation de cet outil d'aide à la décision ne peut s'envisager que sous votre seule responsabilité. En aucun cas, ma responsabilité ou celle du CHU de Besançon ne pourrait être engagée.

J'espère que cet outil vous rendra service dans la prise en charge de vos malades. Si vous souhaitez me contacter au sujet de cet outil diagnostique, vous pouvez m'adresser un message électronique en utilisant le lien en bas de cette page.

Terminé

FoxyProxy: Défaut

Acknowledgment: Nicolas de Saint-Agathe & AlainDussaucy

# On-line, web-based calculation of pABM

Calcul de la probabilité d'une méningite bactérienne - Mozilla Firefox  
 http://www.chu-besancon.fr/meningite/pabm\_hoen\_simple.htm

**Calculateur de la probabilité modélisée que la méningite soit bactérienne PABM**

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Calculateur de la probabilité modélisée que la méningite soit bactérienne PABM	
Zone	Libre <input type="text"/>
LCR	Protéïnorachie <input type="text"/> g / l
	Polynucléaires <input type="text"/> n / mm <sup>3</sup> <input type="button" value="Effacer"/>
Sang	Glycémie <input type="text"/> mmol / l
	Leucocytose <input type="text"/> n x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>
Résultat	<b>PABM =</b> <input type="text"/> <input type="button" value="Calculer"/>

Pr HOEN - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Besançon mäj 20090205

**Conseils**

- Utilisez le point et non la virgule comme séparateur décimal
- A la première utilisation testez votre calculateur avec des valeurs de références en reproduisant l'exemple ci dessous
- Après calcul vous pouvez imprimer cette page et la joindre au dossier du patient
- Pour un usage hors ligne : enregistrez cette page sur votre ordinateur

**Interprétation**  
Terminé

Calcul de la probabilité d'une méningite bactérienne - Mozilla Firefox  
 http://www.chu-besancon.fr/meningite/pabm\_hoen\_simple.htm

**Interprétation**

- Lorsque la valeur de PABM est inférieure à 0.1 le risque de se tromper en disant que la méningite n'est pas bactérienne est inférieur à 1 %
- Ce modèle a été validé pour les adultes et pour les enfants de plus d'un mois

**Remerciements**

- au Dr Dussaucy pour son travail de conception et pour l'écriture du code de ce calculateur

**Testez le calculateur avec les valeurs ci dessous puis vérifiez que le résultat est bien 0.0324**

Calculateur de la probabilité modélisée que la méningite soit bactérienne PABM

Zone	Libre<30 caractères	CALIBREUR
LCR	Protéïnorachie	0.87 g / l
	Polynucléaires	195 n / mm <sup>3</sup>
Sang	Glycémie	5.7 mmol / l
	Leucocytose	6.8 n x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>
Résultat	<b>PABM = 0.0324</b>	

Pr HOEN - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Besançon mäj 20090202

**Contacts**

[malad-infectieuses@chu-besancon.fr](mailto:malad-infectieuses@chu-besancon.fr) relatif aux notions infectieuses  
[webmaster@chu-besancon.fr](mailto:webmaster@chu-besancon.fr) relatif aux notions informatiques

Terminé

Acknowledgment: Nicolas de Saint-Agathe & AlainDussaucy

# 32-year-old male yuppy

- Acute
- admis
- CSF (
  - 700
  - P C
- Blood
  - WE
  - Glu

Calcul de la probabilité d'une méningite bactérienne			
<b>Patient</b>	Identifiant	<input type="text"/>	<input type="button" value="Effacer"/>  <input type="button" value="Calculer"/>
<b>LCR</b>	Protéinorachie	<input type="text" value="0.43"/> g / l	
	Polynucléaires	<input type="text" value="525"/> n / mm <sup>3</sup>	
<b>Sang</b>	Glycémie	<input type="text" value="7"/> mmol / l	
	Leucocytose	<input type="text" value="6.3"/> n x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	
<b>Résultat</b>	<b>p(ABM) =</b>	<input type="text" value="0.064"/>	

Pr HOEN - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU Besançon



- To treat or not to treat?
  - $pABM_{hoen} = 0.064$
  - Ab Rx was withheld
  - Afebrile within 48 hours – Discharge by Day 3

# The Bacterial Meningitis

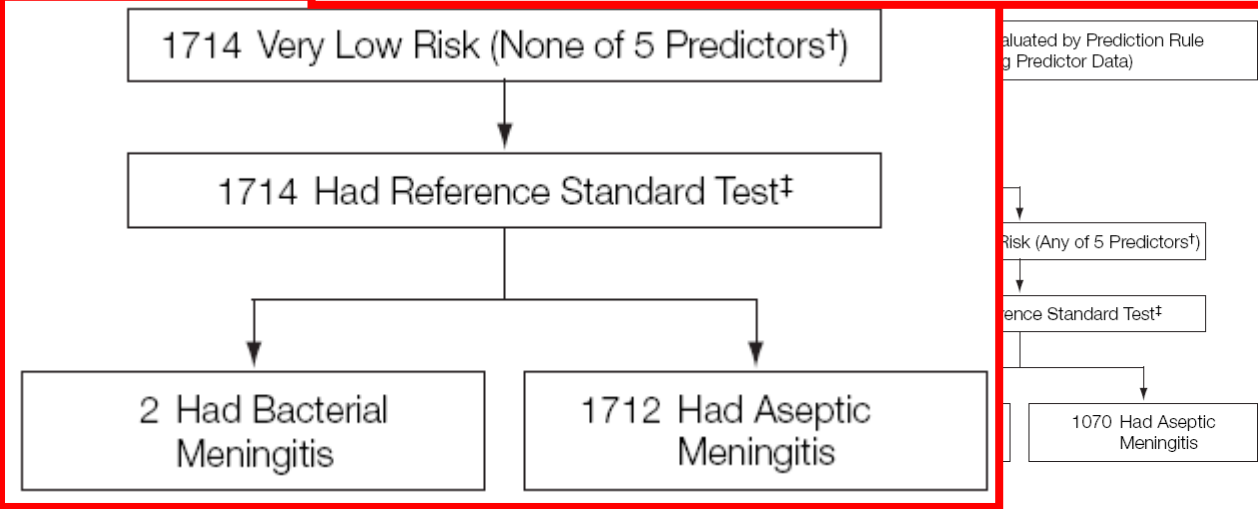
Multivariable logistic regression analysis

- ▶ Positive CSF Gram stain
- ▶ CSF absolute neutrophil count  $\geq 1000$  cells/ $\mu$ L
- ▶ CSF protein  $\geq .8$  g/L
- ▶ Peripheral blood neutrophil count  $\geq 10\,000$  cells/ $\mu$ L
- ▶ History of seizure before or at the time of admission

Patients are classified as very low risk if NONE of these variables are present

1074 Excluded\*

- 515 Required Admission Regardless of Risk of Bacterial Meningitis
  - 218 Were Critically Ill
  - 15 Had Purpura
  - 214 Had Ventricular Shunt or Recent Neurosurgery
  - 71 Were Immunosuppressed
  - 85 Had Other Bacterial Infection Requiring Antibiotic Treatment
  - 39 Had Active Lyme Disease
- 544 Received Antibiotic Treatment Before Lumbar Puncture
  - 15 No CSF Culture Obtained



▶ Nigrovic L, Pediatrics 2002;110;712-719 – Nigrovic L, JAMA. 2007;297:52-60

# The "Dijon" score

## Categorical analysis regression tree (CART) method

Variable		Area under the curve of ROC analysis	Categorical analysis		
			Breakpoints	Percentage of meningitis	
				Bacterial	Viral
Leucocytosis (cells/ml)	Adult	0.84	>15	100	0
			≤15	10	90
	Children	—	—	—	—
CSF leucocyte count (cells per ml)	Adult	0.76	>1700	100	0
			≤1700	15	85
	Children	0.75	≥1800	84	16
% CSF-PMN	Adult	0.91	<1800	5	95
			>90	100	0
	Children	0.94	>80	72	28
			≤80	7	93
			<25	0	100
CSF protein level (g/l)	Adult	0.93	≥80	80	20
			<80	3	97
	Children	0.92	>2.3	92	8
CSF/blood glucose ratio	Adult	0.87	≤2.3	9	91
			<0.8	0	100
	Children	0.91	>1.2	100	0
			≤1.2	2	98
			>0.33	7	93
Children	0.91	≤0.33	93	0	
		≥0.3	3	95	
			<0.3	87	10

# The "Dijon" score

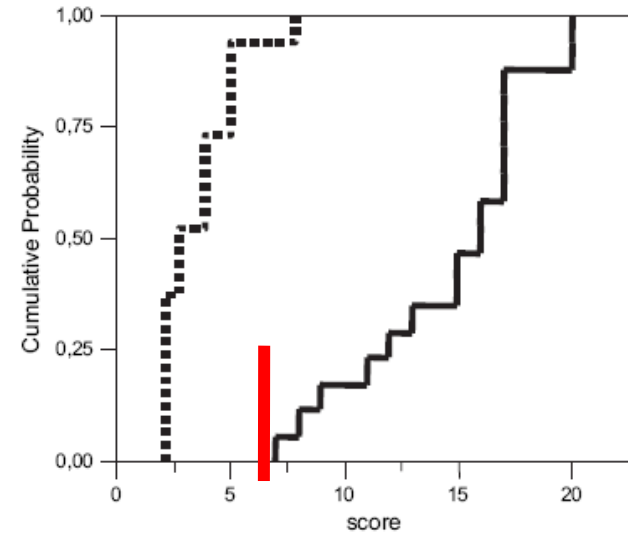
Categorical analysis regression tree (CART) method

Parameter	Value of category			
	Adult		Children	
	Breakpoint	Value	Breakpoint	Value
Leucocytosis (cells/ml)	> 15 000	3	—	—
CSF leucocytes count (c/ml)	> 1700	4	≥1800	2
	< 1700	2		
CSF PMNs (%)	≤250	1		
	> 90	4		
	> 80	2	> 80	3
CSF protein level (g/l)	> 25	1		
	> 2.3	5	> 1.2	3
CSF/Blood glucose ratio	> 0.8	2		
	≤ 0.35	4	≤ 0.3	3

## ▶ Discriminant cutoff values

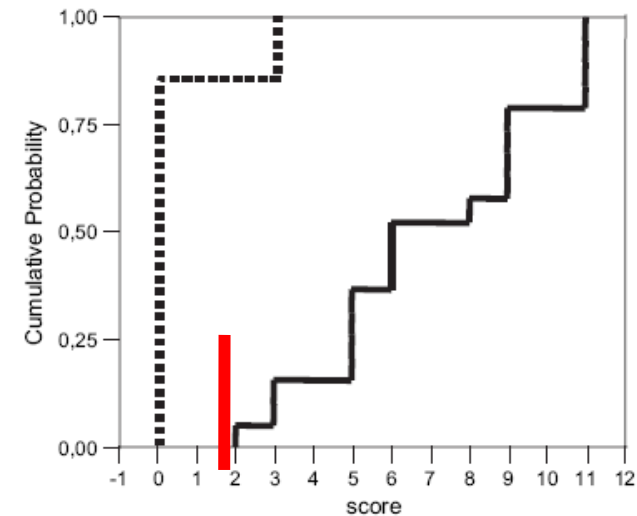
- ▶ Adults 6
- ▶ Children 2

ADULTS



VM  
.....

CHILDREN



BM  
——

# Comparison of 4 major multivariate models/scores for diagnosis of BM

- ▶ Four models evaluated on the same dataset as the one used to build up the Meningitest score

	Dijon		Hoen		Spanos		BMS	
	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult
Sensitivity	1.00	1.00	0.89	1.00	1.00	1.00	0.95	1.00
Specificity	0.85	0.71	0.94	0.70	0.01	0.08	0.99	0.85
Positive predictive value	0.54	0.46	0.74	0.52	0.15	0.26	0.95	0.68
Negative predictive value	1.00	1.00	0.98	1.00	1.00	1.00	0.99	1.00

## Conclusions (1)

---

- ▶ la PCT sérique est un marqueur performant pour discriminer entre MB et MV
  - ▶ mais peut être pris en défaut dans les 2 sens dans des cas individuels,
- ▶ la mesure du lactate dans le LCR
  - ▶ bon prédicteur de MB si lactate<sub>LCR</sub> > 3,5 mmol/l
  - ▶ MB exclue si lactate<sub>LCR</sub> < 3 mmol/l
- ▶ des scores/modèles performants d'aide au diagnostic différentiel ont été validés et peuvent être proposés pour l'utilisation clinique quotidienne, notamment dans les SAU, aussi bien d'adultes que d'enfants, pour identifier les patients ayant une très faible probabilité d'avoir méningite bactérienne, chez lesquels l'antibiothérapie peut ainsi être évitée



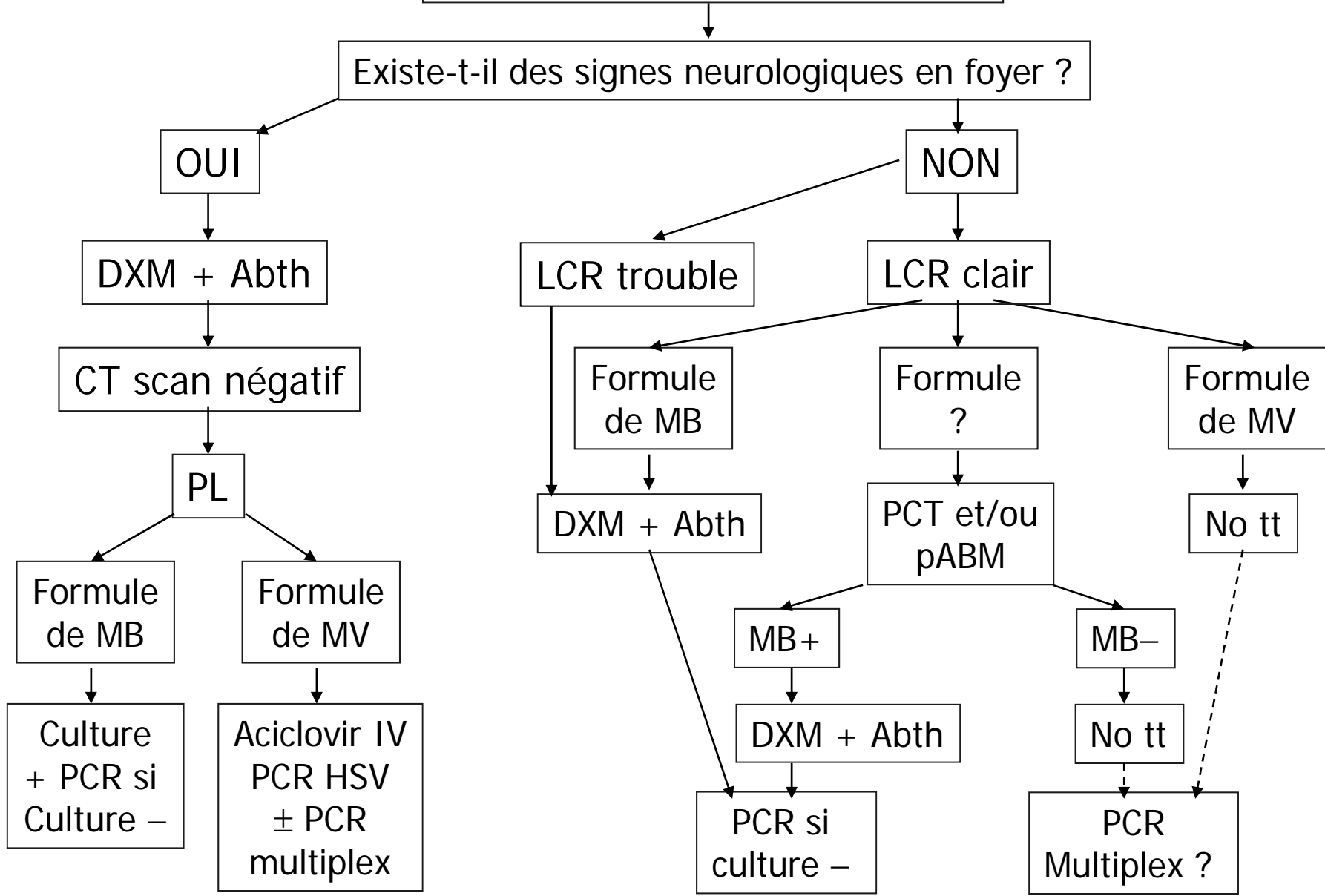
## Conclusions (2)

---

- ▶ Ces modèles fournissent
  - ▶ une probabilité de méningite bactérienne assortie d'une bonne valeur prédictive négative
  - ▶ une probabilité par un diagnostic !
- ▶ Leur utilisation ne doit pas se substituer au raisonnement diagnostique et à l'analyse rigoureuse de chaque cas
- ▶ Il faut les considérer un examen complémentaire performant, un élément d'aide au diagnostic



# Syndrome méningé fébrile sans purpura






Back-up slide





## Damien, 15 year-old schoolboy

---

- Oct. 1<sup>st</sup> 2003, 10 pm : acute fever + signs of meningitis for 8 hours at the time of lumbar tap – no purpura
- CSF: clear, 185 WBC/mm<sup>3</sup> (130 PMN), P 0.7 g/l, G 3.1 mmol/l
- WBC count : 15 G/l, 91% PMN – blood glucose 5.0 mmol/l
- serum C-RP 15 mg/l – serum procalcitonin : 5 ng/ml
- Rx with Ceftriaxone (pending CSF PCR results) 
- $pABM_{hoen} = 0,06$
- J5 : acute cholecystitis (ceftriaxone-induced)
- J7 : diagnosis
  - CSF PCR for *N. meningitidis* and *S. pneumoniae*: negative
  - Throat and stool viral culture: positive for Enterovirus.