



Année 2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Romain ASMOLOV

Né le 3 Février 1984 à Minsk (Biélorussie)

TITRE

Intérêt d'un glucomètre pour identifier une hypoglycorachie pathologique

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juin 2017 date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale, Médecine d'Urgence, PUPH, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Saïd LARIBI, Médecine d'Urgence, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Antoine GUILLON, Réanimation Médicale et Médecine d'Urgence, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Antoine GUILLON, Réanimation Médicale et Médecine d'Urgence - Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSEESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREH, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZÉ - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne Cardiologie
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire

ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

Résumé

Introduction :

La méningite aiguë bactérienne nécessite un diagnostic et un traitement rapides. Le rapport glycorachie/glycémie bas est un élément important pour le diagnostic d'une méningite aiguë bactérienne. Le glucomètre est un appareil de biologie délocalisée permettant une analyse immédiate de la glycémie ; nous ne connaissons pas sa capacité à mesurer une concentration de glucose dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Le but de notre travail était de calculer le rapport glycorachie/glycémie au lit du malade grâce à un glucomètre, et de détecter ainsi les patients ayant une méningite aiguë bactérienne immédiatement après le prélèvement de LCS.

Matériels et Méthodes :

Etude prospective, observationnelle dans 3 services du CHRU de Tours. Etaient inclus les adultes suspects d'avoir une méningite. Le diagnostic final de méningite aiguë bactérienne était porté par 2 experts indépendants. Les prélèvements de LCS, sang veineux et capillaire étaient réalisés simultanément. La glycorachie a été analysée par un glucomètre au lit du malade et par le laboratoire central. Nous avons comparé les rapports glycorachie/glycémie calculés intégralement grâce au glucomètre (mesure du glucose dans le sang et dans le LCS) avec les rapports glycorachie/glycémie de références calculés par le laboratoire central. Nous avons calculé la performance diagnostique du rapport glycorachie/glycémie fourni par le glucomètre pour identifier une méningite aiguë bactérienne.

Résultats :

Nous avons analysé 172 prélèvements de LCS. Une méningite aiguë bactérienne a été diagnostiquée dans 17/172 (9,9%) des cas. Le délai d'obtention du résultat était de 5 [2 ; 10] min avec le glucomètre alors qu'il était de 112 [86 ; 154] min avec le laboratoire central. Le seuil optimal du rapport glycorachie/glycémie obtenu avec un glucomètre au lit du malade pour détecter une méningite aiguë bactérienne était de 0,46 : sensibilité 94% [IC 95% 71-99%], spécificité 91% [IC 95% 85-95%], rapport de vraisemblance positif de 10.

Conclusion :

L'analyse de la concentration de glucose dans le sang et dans le LCS grâce à un glucomètre permettait d'identifier des hypoglycorachies pathologiques immédiatement après le prélèvement de LCS. La détection au lit du malade du rapport glycorachie/glycémie bas par un glucomètre pourrait être un outil précieux pour une orientation rapide des malades suspects de méningite aiguë bactérienne des services d'urgence vers les secteurs de médecine intensive – réanimation.

Mots-clés : méningite bactérienne, biologie délocalisée, services d'urgence, triage, rapport glycorachie/glycémie

Abstract

Introduction.

Acute bacterial meningitis requires rapid diagnosis and treatment. The low cerebrospinal fluid (CSF)/blood glucose ratio is an important factor for the diagnosis of acute bacterial meningitis. The glucometer is a point-of-care device for rapid blood glucose analysis. We do not know its ability to measure a glucose concentration in the CSF. The aim of our work was to calculate the CSF/blood glucose ratio at the patient's bed using a glucometer, and to detect patients with acute bacterial meningitis immediately after the collection of CSF.

Materials and Methods.

Prospective, observational study in 3 departments of the CHRU of Tours. Adults suspected of having meningitis were included. The final diagnosis of acute bacterial meningitis was carried out by two independent experts. CSF, venous and capillary blood samples were taken simultaneously. CSF glucose was analyzed by the bed-side glucometer and by the central laboratory. We compared CSF/blood glucose ratio calculated integrally with the glucometer (glucose measurement in the capillary blood and in the CSF) with the reference CSF/blood glucose ratio calculated by the central laboratory. We calculated the diagnostic performance of the CSF/blood glucose ratio provided by the glucometer to identify acute bacterial meningitis.

Results.

We analyzed 172 CSF samples. Acute bacterial meningitis was diagnosed in 17/172 (9.9%) cases. The time to obtain the result was 5 [2; 10] min with the glucometer while it was 112 [86; 154] min with the central laboratory. The optimal cut off of CSF/blood glucose ratio calculated from a bed-side glucometer to detect acute bacterial meningitis was 0.46: a sensibility 94% [95% CI 71-99%], a specificity 91% [95% CI 85% 95%], a positive likelihood ratio of 10.

Conclusion.

Analysis of the glucose concentration in the blood and in the CSF by a glucometer allow to identify pathological hypoglycorachias immediately after the collection of CSF. Bedside detection of a low CSF/blood glucose ratio by a glucometer could be a valuable tool for rapid referral of suspected acute bacterial meningitis patients from emergency departments to intensive care units.

Key words : bacterial meningitis, point-of-care testing, emergency departments, triage, CSF/blood glucose ratio

Remerciements

A Monsieur le Professeur Marc LAFFON

Vous me faites honneur de présider et de juger ce travail.

Merci d'avoir partagé votre expérience au cours de ces cinq années.

A Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN

Merci pour votre disponibilité, votre ouverture d'esprit ainsi que votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Saïd LARIBI

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Antoine GUILLON

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et guidé tout au long de ce projet, ta présence et patience, même à 9 000 km. Ton enthousiasme est sans limite. C'est un honneur et un vrai plaisir de travailler avec toi.

A **Geoffroy** et **Adrien**, merci pour votre aide dans ce projet.

A mes **co-internes** et **amis** de Tours et de la Réunion.

Aux **équipes d'anesthésie et de réanimations** de **Tours** et de **la Réunion**.

A **ma famille**.

Maman, la distance n'est que géographique, tu es toujours dans mon cœur.

Gilles, Josiane vous êtes comme mes parents, je vous remercie pour tout.

Mila et **Alice**, vous êtes les merveilles de ce monde.

Je vous aime tant.

A **Olivia**, tu es l'étoile de mon ciel. Tous les jours passés avec toi me remplissent de joie et de bonheur. Je t'aime de tout mon être !

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Tables des matières

LISTE DES PROFESSEURS	3
RESUME	7
ABSTRACT	8
REMERCIEMENTS	9
SERMENT D'HIPPOCRATE	11
INTRODUCTION :	
Méningite aiguë bactérienne : épidémiologie et pronostic	14
Diagnostic d'une méningite bactérienne	15
Physiopathologie de l'hypoglycorachie	16
Les techniques de mesure des concentrations en glucose dans un fluide biologique	19
Problématique	19
Objectif	20
RESULTATS :	
1. La glycémie capillaire ne peut pas remplacer la glycémie veineuse dans le calcul du rapport glycorachie/glycémie. Etude prospective, observationnelle	22
<i>Manuscript 1: Capillary glucose meters cannot substitute serum glucose measurement to determine the cerebrospinal fluid to blood glucose ratio. A prospective observational study</i>	
2. Diagnostic rapide d'une méningite bactérienne à l'aide d'un glucomètre	31
<i>Manuscript 2: Rapid Detection of Bacterial Meningitis Using a Point-Of-Care Glucometer</i>	
CONCLUSION ET PERSPECTIVE	55
ABREVIATIONS	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
ANNEXES	65

Introduction

Méningite aiguë bactérienne : épidémiologie et pronostic

Les méningites bactériennes communautaires sont des maladies graves, mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel. C'est une inflammation des méninges d'origine bactérienne communautaire (non liée aux soins) avec à l'examen du liquide cérébro-spinal (LCS), une mise en évidence d'une bactérie ou d'anomalies fortement évocatrices (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et al. 2009). Elles sont caractérisées cliniquement par l'association d'un syndrome méningé et infectieux.

L'incidence annuelle est de 1,5 cas pour 100 000 habitants en France métropolitaine (Epibac, 2013, InVS), ce qui est comparable aux autres pays occidentaux. Les germes le plus souvent rencontrés sont représentés dans le tableau 1.

Bactérie	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46%
<i>Neisseria meningitidis</i>	24%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	13%
<i>Listeria monocytogenes</i>	10%
<i>Haemophilus influenzae</i>	7%

Tableau 1 : Fréquence des différentes bactéries à l'origine des méningites, tous âges confondus, en France métropolitaine (Epibac, InVS, 2015).

Avec une mortalité de 20% (plus de 30% en cas de méningite à pneumocoque) et des séquelles neuro-auditives chez jusqu'à 45% des survivants, le devenir des malades atteints d'une méningite aiguë communautaire est sombre (van de Beek et al. 2004; Glimåker et al. 2015).

Un des facteurs permettant d'améliorer le pronostic chez ces malades est la précocité d'administration de l'antibiothérapie (Figure 1) (Proulx et al. 2005; Auburtin et al. 2006).

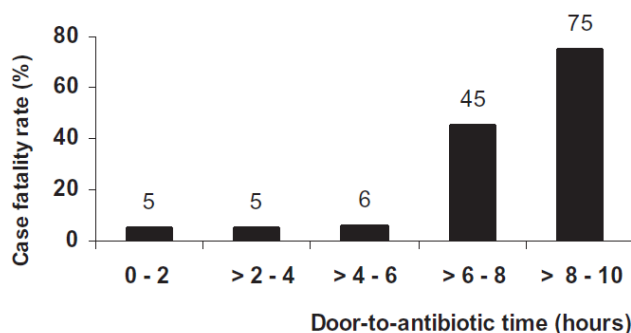


Figure 1 : Taux de mortalité en fonction du délai d'administration de l'antibiothérapie au cours de la méningite aiguë communautaire chez adultes (Proulx et al. 2005).

Une étude récente suggère même que chaque heure de retard de début de l'antibiothérapie augmente la mortalité de 13% (Figure 2), une situation semblable aux états septiques graves (Kumar et al. 2006; Rhodes et al. 2017). Pour cette raison, la recommandation la plus récente préconise la mise en route de l'antibiothérapie au cours de la première heure suivant le premier contact médical (McGill et al. 2016).

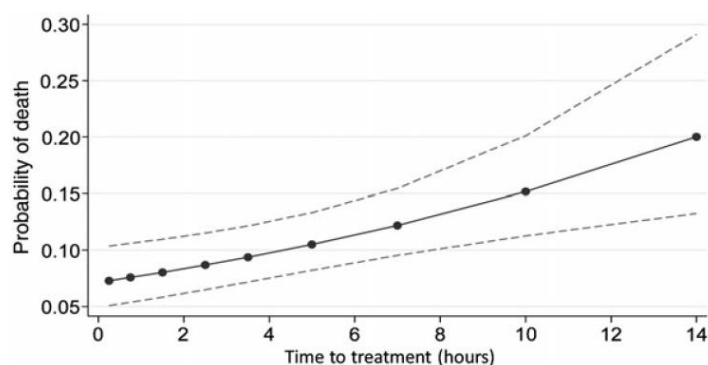


Figure 2 : Risque de décès en fonction du délai entre l'admission et le début de l'antibiothérapie (Glimåker et al. 2015).

A l'instar des méningites communautaires, la survenue d'une méningite nosocomiale modifie fortement le pronostic des malades. Il s'agit d'un ensemble très hétérogène des méningites bactériennes liées aux soins ou secondaires à un traumatisme crânien (Tunkel et al. 2017). L'incidence de cette complication varie entre 2% en chirurgie intracrânienne réglée (Korinek 1997), 5-8% pour les systèmes de dérivation externe de LCS et allant jusqu'à 17% pour les dérivations internes (van de Beek, Drake, and Tunkel 2010). La mortalité est conditionnée par la pathologie neurologique préexistante, elle varie entre 4% et 35% (Wang et al. 2005; Weisfelt et al. 2007; Conen et al. 2008). L'importance du délai d'initiation de l'antibiothérapie est non connue, elle devrait être instaurée après les prélèvements de LCS sans en attendre les résultats lorsqu'une méningite nosocomiale est suspectée (Tunkel et al. 2017).

Diagnostic d'une méningite bactérienne

L'analyse du LCS est la clé du diagnostic. La moindre suspicion clinique doit conduire systématiquement à son prélèvement (en l'absence de contre-indications), que ce soit par ponction lombaire ou par prélèvement sur un dispositif de dérivation ventriculaire de LCS lorsqu'il est présent. Il permet de confirmer le diagnostic de méningite bactérienne, identifier le germe responsable et tester sa sensibilité aux antibiotiques.

Malgré les avancées technologiques récentes, son diagnostic microbiologique reste difficile et inconstant, que le contexte soit communautaire ou nosocomial. L'examen de référence est la

culture du LCS. Elle est positive dans 80-90% des méningites aiguës communautaires en l'absence d'administration préalable de l'antibiothérapie (Brouwer, Tunkel, and van de Beek 2010). Cependant, les délais d'obtention du résultat sont longs allant de quelques heures à plusieurs jours. La coloration de Gram est un examen simple et rapide mais avec une sensibilité beaucoup plus faible variant entre 23% et 97% en fonction du germe ; la spécificité est proche de 100% (van de Beek et al. 2004; Brouwer, Tunkel, and van de Beek 2010). Lorsqu'elle est négative, différents marqueurs ont été proposés pour orienter vers l'origine bactérienne de la méningite : cellularité du LCS supérieure à 100 par mm³, prédominance de polynucléaires neutrophiles, élévation de la protéinorachie ou de la lactatorachie, diminution de la glycorachie (Tableau 2).

	Normal	Bactérienne	Virale
Cellularité LCS (éléments/ μ L)	<5	>100	5-1000
Prédominance cellulaire		neutrophiles	Lymphocytes
Protéinorachie (g/L)	<0,4	élevée	peu élevée
Glycorachie (mmol/L)	2,6-4,5	très bas	normal/bas
Glycorachie/Glycémie	>0,66	très bas	normal/bas
Lactatorachie	< 2,7 mmol/L	> 3,9 mmol/l	<3,9 mmol/L

Tableau 2 : Caractéristiques classiques du LCS associées aux méningites bactériennes et virales (adapté de McGill et al. 2016).

Physiopathologie de l'hypoglycorachie :

Le cerveau humain représente seulement 2% de la masse corporelle et pourtant il utilise 25 % de la consommation totale de glucose du corps au repos (Squire et al. 2008). Le glucose, principale source d'énergie pour le cerveau, est une petite molécule hydrophile qui ne peut pas passer à travers les membranes lipidiques ; il a besoin d'un transporteur (GLUT 1) pour passer la barrière hémato-encéphalique. On le retrouve notamment dans le plexus choroïde. Le taux de glucose dans le LCS est dépendant, comme tout liquide biologique, d'un équilibre entrée/sortie. En effet, jusqu'à présent il n'existe pas de preuve d'une existence d'un système de régulation de glucose dans le LCS. L'entrée dans le LCS se fait principalement par une diffusion facilitée, selon un gradient de concentration établi de part et d'autre de la membrane cellulaire, à travers la barrière sang-LCS représentée par les cellules choroïdiennes au niveau des plexus choroïdes du système ventriculaire cérébral. Ce transfert dépend donc également du taux de glucose dans le sang (Irani 2009).

La sortie de glucose du LCS est sous l'influence de son utilisation métabolique par le cerveau et la moelle épinière, ainsi que de la résorption du LCS dans les villosités arachnoïdiennes des granulations de Pacchioni (se trouvant principalement au niveau du sinus veineux sagittal supérieur).

Depuis le début du prélèvement de glucose dans le LCS au début du XX siècle, l'hypoglycorachie a été associée à la méningite bactérienne et son mécanisme a été le sujet de multiples discussions. Parmi les mécanismes les plus communément cités, on peut retenir les trois principaux : (1) l'inhibition du transport facilité de glucose vers le LCS, (2) la consommation de glucose par les bactéries, (3) la glycolyse anaérobie. Il semble que ce dernier soit le mécanisme prépondérant. En effet, l'association fréquente de l'augmentation de lactate dans le LCS avec en parallèle une baisse de la glycorachie (Figure 3) est un argument fort en faveur de la stimulation de la glycolyse anaérobie des tissus au contact immédiat avec le LCS (augmentation de la demande métabolique des neurones et cellules gliales et/ou des cellules inflammatoires qui ont infiltrées les méninges) (Menkes 1969; Fishman, Sligar, and Hake 1977; Guerra-Romero et al. 1992).

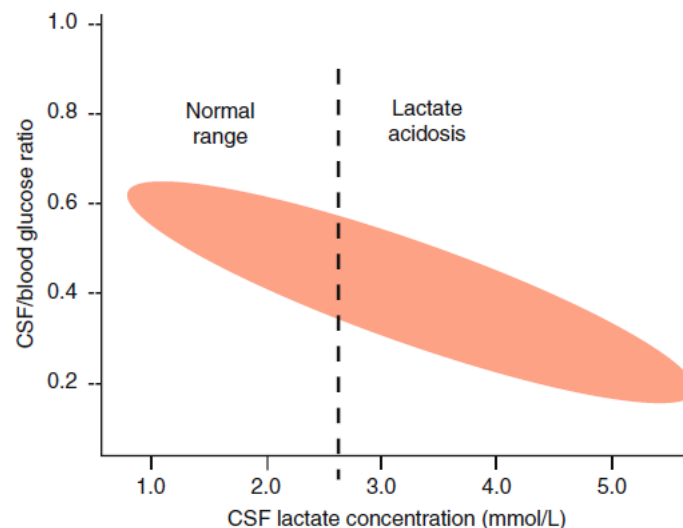


Figure 3 : La relation inverse entre le rapport glycorachie/glycémie et la lactatorachie (adapté de Deisenhammer et al. 2015).

En revanche, même si la consommation bactérienne de glucose existe, elle ne participe que de façon très marginale à la baisse de la glycorachie (Figure 4). Par ailleurs, on peut remarquer que l'hypoglycorachie peut persister pendant plusieurs jours voire semaines après le début de l'antibiothérapie alors que la culture de CSF devient négative (Wood 1980).

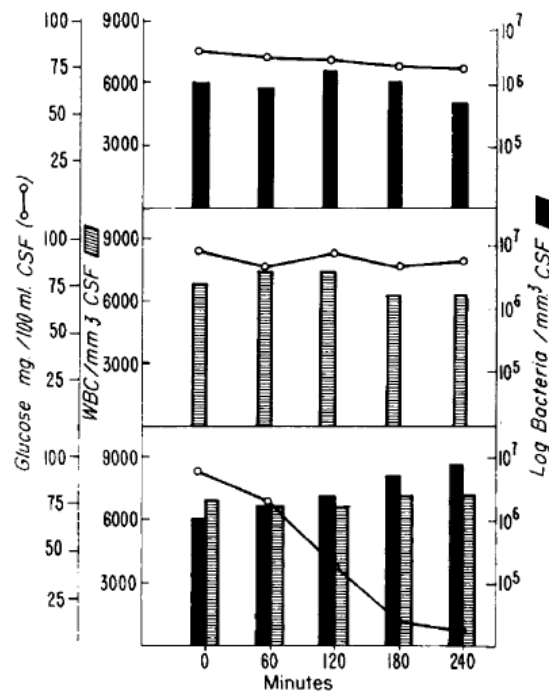


Figure 4 : Expérience *ex-vivo* sur le LCS de chien. Mesure de glycorachie en fonction du temps dans trois conditions expérimentales: (haut) ajout d'un inoculum de pneumocoques dans le LCS sans cellules ; (milieu) le LCS contenant uniquement des leucocytes sans bactérie ; (bas) le LCS contenant les leucocytes et un inoculum de pneumocoques (Petersdorf and Harter 1961).

L'hypoglycorachie peut se rencontrer dans plusieurs pathologies différentes. En effet, plusieurs études mettent en exergue la non spécificité de l'hypoglycorachie à la méningite bactérienne (Silver and Todd 1976; Chow and Troy 2014). Leur point commun reste la réaction méningée prépondérante. Ainsi, d'autres méningites infectieuses, principalement tuberculeuse (74-100%) et fongique (42-60%), sont associées très fréquemment à l'hypoglycorachie. En revanche, les méningites virales ne le sont qu'exceptionnellement (0-4%). On peut citer également des méningites non-infectieuses comme carcinomateuse (40% des cas) liée aux cancers solides ou hématologiques (Grossman and Krabak 1999). Enfin, une hypoglycorachie peut parfois être observée lors d'hémorragie méningée non traumatique (Vincent 1981). Les autres causes sont beaucoup plus rares.

La manière la plus pertinente, physiologiquement et cliniquement, pour déterminer la normalité de la glycorachie consiste à la rapporter à la glycémie veineuse et de calculer le rapport glycorachie/glycémie. La valeur normale est normalement égale à 0,6 (0,46 - 0,88 chez adultes) (Leen et al. 2012). En effet, la glycorachie dépend étroitement de la glycémie (voir plus haut) et dans les conditions de stress où la glycémie peut-être élevée ou en cas de perfusion d'un soluté glucosé, la glycorachie peut-être supérieure au seuil classique de 2,2 mmol/l lors de la méningite bactérienne. Cette situation est encore plus marquée chez les patients diabétiques où ce seuil est dépassé dans plus de 15% des cas (Powers 1981). Par conséquent, l'utilisation du rapport glycorachie/glycémie est indispensable. Il permet d'avoir une meilleure sensibilité et spécificité pour détecter une méningite bactérienne (Hegen, Auer, and Deisenhammer 2014). La valeur de ce

rapport inférieure à 0,36 est hautement prédictive d'une méningite d'origine bactérienne avec une très bonne sensibilité et spécificité (Tamune et al. 2014).

La question du délai entre le prélèvement de LCS et de la glycémie veineuse est cependant déterminante. La plupart des travaux cliniques chez l'homme étudiant les marqueurs biochimiques au cours de la méningite bactérienne précisent que les deux sont réalisés simultanément, mais la quantification précise de ce délai est rare et sans aucune description de la phase pré-analytique. On peut supposer que dans les conditions d'un protocole de recherche, ces mesures sont faites de façon très rapprochée. En revanche, dans les conditions réelles de pratique clinique ceci n'est pas le cas comme le souligne la recommandation britannique (McGill et al. 2016). Globalement dans 20 à 50% des cas on ne peut pas déterminer le rapport glycorachie/glycémie en raison du délai trop important entre le prélèvement de LCS et de glycémie veineuse (Leen et al. 2012; Nigrovic et al. 2012). A la lumière de ces données, il est recommandé que le prélèvement de glycémie veineuse soit fait en même temps que le prélèvement de LCS.

Les techniques de mesure des concentrations en glucose dans un fluide biologique

Les techniques de mesure de glucose au laboratoire utilisent principalement des méthodes photométriques basées sur la conversion enzymatique. Globalement, toutes ces méthodes sont fiables et superposables (Steffes and Sacks 2005) quel que soit le liquide biologique analysé, plasma ou LCS (Deisenhammer et al. 2015).

D'autres techniques de mesures ont été également développées. Un des exemples le plus classique est celui des lecteurs de glycémie ou glucomètres. Les glucomètres ont été conçus pour les personnes souffrant de diabète ou d'hypoglycémie, et sont des éléments essentiels de la surveillance de la glycémie à domicile. Depuis les années 1960, les glucomètres ont été améliorés afin d'aider les patients à mieux maintenir leur niveau de glucose sanguin. Ils permettent maintenant la mesure de la glycémie capillaire sur un très faible volume de sang et de façon indépendante des laboratoires. Secondairement, ces lecteurs de glycémie ont été également largement répandus dans les services de soins, et il est très aisé d'avoir une lecture directe de la glycémie au lit d'un patient.

Problématique

Depuis plusieurs années nous assistons à une augmentation de durée de séjour pour tous les patients se présentant aux urgences, y compris pour les plus graves (Herring et al. 2009). Or, la durée de séjour prolongée aux urgences est associée à une augmentation de morbi-mortalité des malades nécessitant des soins critiques (Richardson 2006; Chalfin et al. 2007).

Plusieurs facteurs ont été avancés pour expliquer ce phénomène, parmi eux l'utilisation d'examens complémentaires, d'imagerie ou d'examens biologiques.

Dans la très large majorité des cas, les malades atteints d'une méningite aigüe communautaire sont hospitalisés initialement aux urgences et près de 60% d'entre eux seront transférés secondairement en soins intensifs (Flores-Cordero et al. 2003). Par ailleurs, le laboratoire central de biologie médicale peut se trouver sur un site différent des urgences et des soins intensifs. Cette décentralisation peut jouer un rôle important dans l'augmentation de la durée de séjour aux urgences alors que la décision sur la nécessité de transférer un malade suspect de méningite bactérienne aux soins intensifs doit se faire dans la première heure de l'admission aux urgences selon les dernières recommandations (McGill et al. 2016).

Classiquement, le prélèvement de LCS est réalisé dans un service de soin (urgences, soins intensifs ou service de médecine), le LCS est acheminé aux différents laboratoires qui réalisent les analyses et communiquent les résultats aux services. Cette organisation impose un délai incompressible d'acheminement, d'analyse et de validation des résultats qui peut être allongé dans les services éloignés du laboratoire. A titre d'exemple, le délai de réponse (du prélèvement à la publication du résultat final) est de l'ordre de deux heures sur notre établissement (Auvet et al. 2016, 2017).

Depuis plusieurs années, l'évolution des technologies a permis la miniaturisation des analyseurs et leur développement en dehors des laboratoires conventionnels. Ce concept de biologie délocalisée a comme avantage majeur de réduire les délais d'obtention de résultats en diminuant fortement le temps de la phase pré-analytique d'un examen biologique et raccourcir ainsi les délais entre le prélèvement et la prise de décision médicale en situation d'urgence.

Ainsi, les appareils de biologie délocalisée investissent de plus en plus les services de soins critiques. Actuellement, de nombreuses mesures biologiques sont faites au lit des patients, par exemple des paramètres de gazométrie ou d'un ionogramme sanguin, de l'hémostase ou encore des biomarqueurs cardiaques.

Objectif :

L'objectif global de ce travail était d'évaluer comment l'utilisation de glucomètre permettrait d'améliorer notre appréciation du rapport glycorachie/glycémie.

Objectif 1 : Alors que le rapport glycorachie/glycémie est souvent non-calculable dans les conditions réelles de pratique clinique du fait de l'absence de la mesure de la glycémie veineuse réalisée simultanément à l'analyse du LCS, nous avons évalué la possibilité de substituer cette mesure par celle de la glycémie capillaire pour le calcul du rapport glycorachie/glycémie.

Objectif 2 : Nous avons évalué si les mesures de concentrations de glucose dans le LCS et dans le sang effectuées par un glucomètre au lit du malade lors de la soustraction du LCS permettait de détecter les patients ayant une méningite aigüe bactérienne.

Résultats

Résultat 1 :

La glycémie capillaire ne peut pas remplacer la glycémie veineuse dans le calcul du rapport glycorachie/glycémie. Etude prospective, observationnelle.

L'hypoglycorachie est un marqueur important de la méningite bactérienne. La glycorachie est directement dépendante de la glycémie plasmatique et par conséquent doit être interprétée en fonction de cette dernière par le rapport glycorachie/glycémie. Malheureusement, la glycémie plasmatique n'est pas toujours réalisée de façon simultanée, souvent, remplacée par la glycémie capillaire. Cependant, cette pratique n'est pas validée et n'a jamais été étudiée.

Nous avons comparé de façon prospective les rapports glycorachie/glycémie où la glycémie a été mesurée soit à l'aide d'un glucomètre au lit du malade à partir du sang capillaire, soit à partir d'un prélèvement veineux au laboratoire central. Les deux mesures n'étaient pas équivalentes et le pourcentage d'erreur était de 57%.

En conclusion, alors que la mesure de la glycémie veineuse est souvent manquante, la glycémie capillaire ne peut la remplacer pour établir le rapport glycorachie/glycémie de façon fiable.

Le travail a été réalisé sous la forme de *research letter* et soumis à la revue *European Journal of Anaesthesiology* :

Capillary glucose meters cannot substitute serum glucose measurement to determine the cerebrospinal fluid to blood glucose ratio. A prospective observational study

Soumission du manuscrit : le 22 février 2017

Accepté sous réserve de révisions mineures : le 5 avril 2017

European Journal of Anaesthesiology

Capillary glucose meters cannot substitute serum glucose measurement to determine the cerebrospinal fluid to blood glucose ratio. A prospective observational study --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJA-D-17-00139R2
Full Title:	Capillary glucose meters cannot substitute serum glucose measurement to determine the cerebrospinal fluid to blood glucose ratio. A prospective observational study
Article Type:	Letter to the Editor
Corresponding Author:	Antoine Guillon, M.D., Ph.D. (1)CHRU de Tours, Service de Réanimation Polyvalente FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	(1)CHRU de Tours, Service de Réanimation Polyvalente
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Romain Asmolov
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Romain Asmolov
	Geoffroy Rousseau
	Leslie Grammatico-Guillon
	Antoine Guillon, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Response to Reviewers:	Dear Prof. Michelle S Chew Associate Editor European Journal of Anaesthesiology, We are glad that our manuscript is now suitable for publication. We made the ultimate corrections you asked and stay at your disposal for further questions. Best regards, Antoine Guillon

Title page

Correspondence

Title:

Capillary glucose meters cannot substitute serum glucose measurement to determine the cerebrospinal fluid to blood glucose ratio. A prospective observational study

Authors: Romain Asmolov^{*1,2}, Geoffroy Rousseau^{*1,3}, Leslie Grammatico-Guillon^{1,4}, Antoine Guillon^{1,5}

Institutional addresses:

1. Faculté de Médecine, Université François Rabelais 10, boulevard Tonnellé, 37032 Tours cedex, France

2. Département d'Anesthésie et Réanimation, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

3. Département de Médecine d'Urgence, Hôpital Trousseau, CHRU Tours, avenue de la République, 37170 Chambray les Tours, France

4. Service d'Information Médicale, Epidémiologie et Economie de la Santé, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

5. Service de Réanimation Polyvalente, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

* These authors contributed equally to this work.

Corresponding author's full address:

Dr Antoine Guillon (corresponding author),

Service de Réanimation Polyvalente, CHRU Bretonneau,

2 Bd Tonnellé, F-37044 Tours Cedex 9, France.

Phone: 0033247471322; Fax: 0033247396536; antoine.guillon@univ-tours.fr

E-mail addresses:

Romain Asmolov: r.asmolov@gmail.com

Geoffroy Rousseau: grousseau.tours@gmail.com

Leslie Grammatico-Guillon: leslie.guillon@univ-tours.fr

Antoine Guillon: antoine.guillon@univ-tours.fr

1

2

3 **Acknowledgements relating to this article**

4 Assistance with the study: We would like to thank Veronique Siméon-Vieules, Christine
5 Mabilat, and Aurélie Aubrey for help in data acquisition.

6 Financial support and sponsorship: None

7 Conflicts of interest: None

8

9

10 **Authors' contributions:**

11 RA, GR, and AG conceived and designed the study, and were involved in drafting the
12 manuscript. RA and GR performed the data retrieval. GR, LGG, and AG performed the
13 statistical analysis. All authors read and approved the version to be published.

14

1 Editor,

2
3 Bacterial meningitis is a life-threatening infectious disease requiring prompt recognition and
4 treatment.¹ The gold standard for diagnosing meningitis is examination of the cerebrospinal
5 fluid (CSF). However, no CSF parameter provides an absolute indication of cause (for
6 example, an elevated white blood cell count and high protein levels are nonspecific features
7 of the CSF after neurosurgery). A low CSF glucose concentration is an important finding for
8 the investigation: a CSF/serum glucose ratio cutoff of 0.36 is both highly sensitive and
9 specific (both 93%) for diagnosing bacterial meningitis.² The CSF glucose concentration is
10 influenced by that serum concentration and, therefore, cannot be independently interpreted
11 without the CSF/serum glucose ratio. Nevertheless, recent guidelines have emphasized that
12 serum glucose measurements are often not performed in clinical practice, leading to
13 suboptimal analysis of CSF glucose levels.³⁻⁴ We previously conducted an internal quality
14 assessment in our institution and confirmed that serum glucose simultaneously measured with
15 CSF glucose is performed in only one-third of CSF examinations. This has been addressed in
16 the clinic by measuring the capillary glucose value using a bedside glucometer, at the time of
17 the lumbar puncture, to calculate the CSF/capillary glucose ratio. However, this practice has
18 not been tested nor validated. We aimed to evaluate whether the CSF/capillary glucose ratio is
19 equivalent to the CSF/serum glucose ratio.

20 We performed a prospective study and analyzed CSF samples in patients hospitalized
21 in two ICUs during an eight-month period. Venous and capillary blood samplings were taken
22 within one hour before/after CSF sampling. Glucose (CSF and serum) was measured by the
23 central laboratory, whereas capillary glucose was measured by a point-of-care glucometer
24 (FreeStyleOptium, Abbott, Australia). The results are presented according to the Bland-
25 Altman method. We calculated the bias between paired glucose ratios (CSF/capillary glucose
26 - CSF/serum glucose), the limits of agreement. We assessed if the bias was influenced by the
27 range of measurements by performing the linear regression of the difference versus average
28 and calculating the coefficient of determination (R^2) from the Pearson correlation coefficient.
29 We calculated the mean percentage error to evaluate if the magnitude of errors between the
30 two techniques has clinical importance. The mean percentage error was derived by dividing
31 the confidence interval obtained by the Bland-Altman method (difference between the lower
32 and upper limits of agreement) by the overall mean value of the CSF/serum glucose ratio
33 obtained with the central laboratory. Ethical approval for this study (Ethical Committee N°
34 2015-042) was provided by the Ethical Committee ERERC of Centre Val de Loire, Tours,

3

1 France (Chairperson Dr B. Birmele) on 16 October 2015. All patients included in this study
2 were personally informed by a written document about the treatment of the data, as well as
3 their right to object to the study and obtain access to the data, according to articles L.1121-1
4 and R1121-2 of the French Public Health Code and gave their consent.

5 We analyzed 129 CSF samples (50 [39%] obtained by lumbar puncture, 79 [61%]
6 obtained by ventricular external drain) in 86 patients. The median age was 62 [IQR 52 – 72]
7 years; men represented 56% of the patients. Bacterial meningitis was diagnosed in 13 cases
8 (the diagnosis of bacterial meningitis was determined by two expert physicians after
9 reviewing the entire medical chart, including the history of the clinical presentation, CSF
10 features and CSF microbial diagnosis). Bland and Altman plots showed that the bias was
11 0.02, with lower and upper limits of agreement of -0.15 and 0.19 (Fig. 1). Thus, 95% of the
12 differences from the bias between two diagnostic-methods are expected to be within a
13 confidence interval equal to 0.34. The mean glucose ratio was 0.6 with the gold standard
14 methods; indeed, the percentage error was 57%. The clinical question is one of substitution:
15 whether it is possible to measure the glucose ratio with either capillary bedside glucose or
16 serum glucose and obtain the same results. We conclude that the variability of the method is
17 unacceptable and, thus, the two methods are not interchangeable.

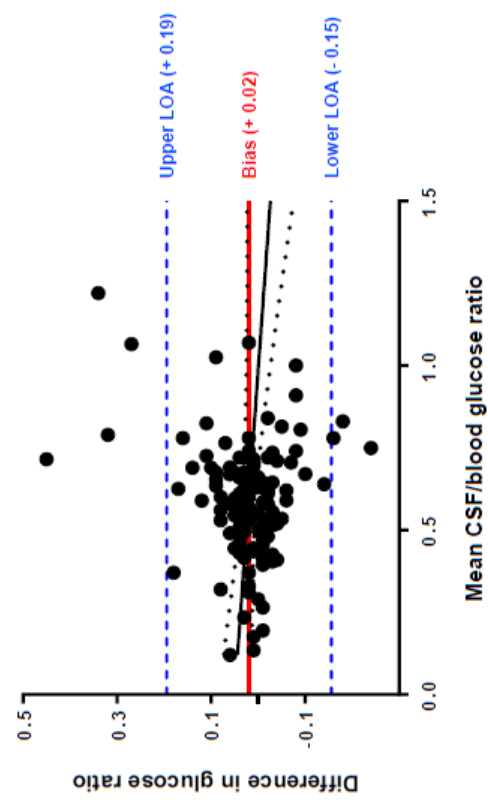
18 Finally, although timely blood glucose measurement is often lacking during CSF
19 sampling, capillary bedside glucose measurements may not be used as a surrogate of serum
20 glucose assessment to measure the CSF/Blood glucose ratio.

References

- 1 Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* 2008; **57**:449-454
- 2 Tamune H, Takeya H, Suzuki W *et al*. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *Am J Emerg Med* 2014; **32**:263-266
- 3 McGill F, Heyderman RS, Michael BD *et al*. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 2016; **72**:405-438
- 4 Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG *et al*. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007; **297**:52-60

Figure 1. Bland–Altman plots for the comparison of CSF/blood glucose ratios with blood capillary glucose assessed by bedside glucometer or serum glucose by the central laboratory. The solid red line indicates the mean difference (bias) between the methods (CSF/capillary bedside glucose - CSF/serum glucose); the broken blue lines indicate the limits of agreement (LOA). The solid and dash black lines represent the regression line of difference versus average and its 95% confidence interval ($y = -0.05x + 0.05$, $R^2 = 0.03$ with $P = 0.06$).

Figure
Fig 1. Asmolov et al.



Résultat 2 :

Diagnostic rapide d'une méningite bactérienne à l'aide d'un glucomètre.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer si les mesures de concentrations de glucose dans le LCS et dans le sang effectuées par un glucomètre au lit du malade lors de la soustraction du LCS permettaient de détecter les patients ayant une méningite aigue bactérienne.

Nous avons étudié prospectivement tous les prélèvements de LCS réalisés dans 3 services du CHRU de Tours avec une mesure simultanée de la glycorachie à l'aide d'un glucomètre et au laboratoire central, de la glycémie veineuse et de la glycémie capillaire. Nous avons comparé les rapports de glycorachie/glycémie obtenus à l'aide d'un glucomètre au lit du malade et au laboratoire central. Puis, nous avons calculé la performance diagnostique du rapport glycorachie/glycémie obtenu par un glucomètre pour identifier une méningite bactérienne. Ainsi, et à la différence du travail précédent, la concentration du glucose dans le sang et dans le LCS sont toutes les deux calculées par le même appareil, le glucomètre. L'intérêt principal de ce travail était de montrer que l'utilisation d'un glucomètre au lit malade était suffisamment fiable pour détecter une hypoglycorachie témoin d'une méningite bactérienne aiguë. Cet outil, qui permet de donner le résultat en moins de 5 minutes, pourrait être utilisé dans les services d'urgence pour une orientation très précoce des patients suspects d'une méningite bactérienne vers les services de soins intensifs conformément aux recommandations actuelles.

Le travail a été soumis à la revue *European Journal of Emergency Medicine* sous forme d'un article original :

Rapid Detection of Bacterial Meningitis Using a Point-Of-Care Glucometer

Soumission du manuscrit : le 24 mars 2017

Statut actuel du manuscrit : *under review* (le 19 mai 2017)

European Journal of Emergency Medicine

Rapid Detection of Bacterial Meningitis Using a Point-Of-Care Glucometer.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Rapid Detection of Bacterial Meningitis Using a Point-Of-Care Glucometer.
Article Type:	Original Article
Keywords:	Bacterial meningitis; Point-of-Care Testing; Emergency Departments; Triage; CSF/blood glucose ratio
Corresponding Author:	Antoine GUILLON, M.D., Ph.D. Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours Tours, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Geoffroy ROUSSEAU, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Geoffroy ROUSSEAU, M.D. Romain ASMOLOV, Resident Leslie GRAMMATICO-GUILLON, M.D., Ph.D. Adrien AUVET, M.D. Said LARIBI, M.D., Ph.D. Denis GAROT, M.D. Youenn JOUAN, M.D. Pierre-François DEQUIN, M.D., Ph.D. Antoine GUILLON, M.D., PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Abstract:	Background. In case of acute bacterial meningitis, a decision regarding the need for intensive care admission should be made within the first hour. The aim of this study was to assess the ability of a point-of-care glucometer to determine abnormal cerebrospinal fluid (CSF) glucose concentration at the bedside that contributes to bacterial meningitis diagnosis. Methods. We performed a prospective study and simultaneously measured the glucose concentrations in CSF and blood using a central laboratory and point-of-care glucometer. We compared CSF/blood glucose ratios obtained at the bedside with a glucometer versus those obtained by the central laboratory. We determined the performance characteristics of the CSF/blood glucose ratio provided by a glucometer to detect bacterial infection in the CSF immediately after CSF sampling. Results. We screened 201 CSF collection procedures during the study period and included 172 samples for analysis. Acute bacterial meningitis was diagnosed in 17/172 (9.9%) of CSF samples. The median turnaround time for a point-of-care glucometer analysis was 5 [IQR 2-10] min versus 112 [IQR 86-154] min for the central laboratory ($p < 0.0001$). The optimal cut-off of CSF/blood glucose ratio calculated from a bedside glucometer was 0.46 with a sensibility of 94.1% [95% CI 71.3 - 99.9%], a specificity of 91% [95% CI 85.3 - 95%] and a positive likelihood ratio of 10. Conclusion. We demonstrated that the CSF/blood glucose ratio measured by a glucometer can serve as a clinical decision support tool for the early detection of

	bacterial infection in CSF and the triage immediately after lumbar puncture.
Suggested Reviewers:	Hidetaka Tamune, M.D. Tokyo Metropolitan Tama Medical Center tamune@gmail.com Expert in CSF analysis
	Kuan-Yu Chen, M.D. National Taiwan University Hospital tuff.chen@msa.hinet.net Expert in the management of meningitis
Opposed Reviewers:	

Title page

Title:

Rapid Detection of Bacterial Meningitis Using a Point-Of-Care Glucometer.

Short Title:

Detection of Bacterial Meningitis with a Glucometer.

Authors: Geoffroy ROUSSEAU*^{1,2}, Romain ASMOLOV*^{2,3}, Leslie GRAMMATICO-GUILLON⁴, Adrien AUVET^{2,3}, Said LARIBI^{1,2}, Denis GAROT⁵, Youenn JOUAN^{2,5}, Pierre-François DEQUIN^{2,5}, Antoine GUILLON^{2,5}

* These authors contributed equally to this work.

Institutional addresses:

1. Département de Médecine d'Urgence, CHRU Tours, Tours, France
2. Université François Rabelais, Faculté de Médecine, Tours, France
3. Département d'Anesthésie et Réanimation, CHRU Tours, Tours, France
4. Service d'Information Médicale, Epidémiologie et Economie de la Santé, CHRU Tours, Tours, France
5. Service de Médecine Intensive Réanimation, CHRU Tours, Tours, France

Corresponding author's full address:

Dr Antoine Guillon (corresponding author),

Service de Réanimation Polyvalente, CHRU Bretonneau,

2 Bd Tonnellé, F-37044 Tours Cedex 9, France.

Phone: 0033247471322; Fax: 0033247396536; antoine.guillon@univ-tours.fr

Word count: 3443 (excluding the title page)

4 Figures, 2 Tables

Competing interests:

No competing interests to declare

Abstract.

Background. In case of acute bacterial meningitis, a decision regarding the need for intensive care admission should be made within the first hour. The aim of this study was to assess the ability of a point-of-care glucometer to determine abnormal cerebrospinal fluid (CSF) glucose concentration at the bedside that contributes to bacterial meningitis diagnosis.

Methods. We performed a prospective study and simultaneously measured the glucose concentrations in CSF and blood using a central laboratory and point-of-care glucometer. We compared CSF/blood glucose ratios obtained at the bedside with a glucometer *versus* those obtained by the central laboratory. We determined the performance characteristics of the CSF/blood glucose ratio provided by a glucometer to detect bacterial infection in the CSF immediately after CSF sampling.

Results. We screened 201 CSF collection procedures during the study period and included 172 samples for analysis. Acute bacterial meningitis was diagnosed in 17/172 (9.9%) of CSF samples. The median turnaround time for a point-of-care glucometer analysis was 5 [IQR 2-10] min versus 112 [IQR 86-154] min for the central laboratory ($p < 0.0001$). The optimal cut-off of CSF/blood glucose ratio calculated from a bedside glucometer was 0.46 with a sensibility of 94.1% [95% CI 71.3 – 99.9%], a specificity of 91% [95% CI 85.3 – 95%] and a positive likelihood ratio of 10.

Conclusion. We demonstrated that the CSF/blood glucose ratio measured by a glucometer can serve as a clinical decision support tool for the early detection of bacterial infection in CSF and the triage immediately after lumbar puncture.

Key words: Bacterial meningitis, Point-of-Care Testing, Emergency Departments, Triage, CSF/blood glucose ratio

Introduction

Emergency physicians are well-aware of the life-threatening risks of acute bacterial meningitis and that the early administration of antibiotics is life-saving. A door-to-antibiotic time of more than 3 hours independently confers a higher incidence of death from meningitis [1,2]. Despite advances in diagnostic techniques and antibiotic treatment, community-acquired bacterial meningitis still results in a high rate of morbidity/mortality, killing or injuring approximately one fifth of infected individuals [3].

Early clinical suspicion of bacterial meningitis is the keystone to the rapid administration of antibiotics, increasing survival and reducing morbidity. However, the majority of patients consulting for meningitis symptoms at the emergency department (ED) have non-bacterial meningitis. Viral meningitis is particularly common, regardless of the age of the patient, and shares clinical features with bacterial meningitis [4]. The analysis of cerebrospinal fluid (CSF) is necessary to support or exclude a diagnosis of bacterial meningitis, even if antibiotic therapy must start directly after lumbar puncture, without waiting for the CSF analysis [5].

The time required to provide the results of CSF increases the length-of-stay (LoS) in the ED [6]. In our institution, the median time to obtain results from the central laboratory is 80 to 112 minutes and is mainly due to the shipping process [7,8]. Importantly, the risk of patient morbidity/mortality increases according to the time spent in the ED [9]. Transferring promptly these high-risk septic patients to specific care units is a priority: bacterial meningitis patients can deteriorate rapidly, despite falsely reassuring initial symptoms. Recent guidelines on the management of acute meningitis recommend that a decision regarding the need for intensive care admission should be made within the first hour [10]. Obviously, the decision of level of hospital care is mainly determined by the patient's clinical status. However, clinical

decision support tools could be very useful in facilitating prompt and appropriate triage decision-making. While it is difficult to shorten the turnaround time of the central laboratory, simple point-of-care testing (POCT) could improve the early detection of bacterial meningitis and shorten the ED LoS. A low CSF glucose concentration is a useful measure to detect acute bacterial meningitis cases [11], and helps to discriminate bacterial meningitis from other meningeal infectious or inflammatory processes [12]. The CSF glucose concentration is currently measured in the central laboratory. However, glucometers are easily available in the ED to determine blood glucose concentration. Detection of an abnormal glucose concentration in the CSF by a glucometer would allow emergency physicians to identify bacterial meningitis from the first drop of CSF after the lumbar puncture. The aim of our study was to assess the ability of the point-of-care glucometer to determine abnormal CSF glucose concentration at the bedside that contributes to bacterial meningitis diagnosis.

Methods

Study Design and Setting

We performed a prospective, observational, multicenter study. We collected CSF between October 2015 and June 2016 in an academic ED and in two academic intensive care units (ICUs) in France. Ethical approval was obtained by an independent Research Ethics Committee and all patients included were informed by a written document about the treatment of the data.

CSF and Blood Glucose Measurement

CSF collection were obtained from patients over 16 years of age for whom an analysis of CSF was indicated by the physician in charge and blood sampling for glucose

concentration measurement was performed within one hour. We excluded CSF of patients receiving antibiotics up to 24 h prior to CSF sampling, those under guardianship, or pregnant women. CSF collection was performed by lumbar puncture or sampling of a ventricular shunt. Biochemical analyses (including CSF glucose concentration measurement) were performed by the central laboratory (AU2700 chemistry analyzer; Beckman coulter Inc, Miami, USA) using normal sample and data handling procedures. CSF was centrifuged at 3000 x g for 10 min prior to analysis.

CSF glucose measurements were also performed using a point-of-care glucometer (FreeStyle Optium with FreeStyle Optium Blood Test Strips; Abbott, Doncaster, Australia). We applied a drop of CSF to the top of the test strip immediately after collection. All other recommended CSF investigations were performed: CSF white cell count (WCC), microbiological analyses, and other specific analysis if clinically required. Venous blood samples were collected and analyzed for glucose concentration by the central laboratory. Capillary blood glucose monitoring was also performed with the same glucometer previously used for the CSF analysis.

Interpretation of CSF Analysis

Normal CSF features include: WCC < 5 cells/ μ L, CSF protein < 0.4 g/L, CSF/plasma glucose ratio > 0.66 [12]. Acute bacterial meningitis was considered when the following CSF abnormalities were present: elevated CSF WCC (typically > 100 cell/ μ L) with neutrophil predominance in CSF (> 80%), elevated CSF protein concentration, and a very low CSF/plasma glucose ratio (typically < 0.4) [10]. No CSF parameters provide an absolute indication of cause, but a diagnosis of acute bacterial meningitis according to the CSF analysis had to be made for this study. Thus, the adjudicated diagnosis of bacterial meningitis was determined by two expert physicians (DG, LGG) after reviewing the entire medical chart

(including the history of the clinical presentation, initial clinical symptoms, and CSF microbial diagnosis). They were blinded for the glucose measurement performed at the bedside.

Test Method and Statistical Analysis

We calculated the CSF/blood glucose ratio for each patient using two distinct methods:

- Point-of-care measurement: CSF glucose concentration (glucometer)/capillary glucose (glucometer), hereafter called the CSF/blood glucose POCT ratio
- Central laboratory measurement: CSF glucose concentration (central laboratory)/venous blood glucose concentration (central laboratory), hereafter called the CSF/blood glucose LAB ratio

We determined the reliability of POCT measurements using Lin's concordance correlation coefficient (CCC). Lin's CCC ranges from -1 to 1, with a score of 1 indicating perfect agreement. Then, we calculated the biases and limits of agreement between paired measurements (glucometer and central laboratory) using to the Bland and Altman methods [13]. Results were presented as bias, inferior limit of agreement (-1.96 SD); and superior limit of agreement (+1.96 SD).

We next determined the performance characteristics of the CSF/blood POCT and LAB glucose ratios for the adjudicated diagnosis of acute bacterial meningitis. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed using the CSF/blood POCT and LAB glucose ratios as a predictor of the final diagnosis. Cut-off values for optimal sensitivity and specificity for each glucose ratio were chosen. By use of these values, the resulting sensitivity, specificity, and positive/negative likelihood ratios were obtained for both the

POCT and LAB glucose ratio. We also described the results at a cut-off defined to provide the highest specificity and a cut-off to provide the highest sensitivity.

Quantitative data are reported as the median values and interquartile range (IQR). Comparisons of quantitative values were analyzed using the paired t-test (for time interval comparison and Gaussian distribution). Statistical analyses were performed using GraphPad Prism® v6.0 and p value < 0.05 was considered to be significant.

Results

We screened 201 CSF collection procedures during the study period and included 172 samples for analysis. The excluded procedures are presented in *Figure 1*. We analyzed 43 CSF samples in ED and 129 in ICU.

The WCC was abnormal for 32% of the CSF samples. The CSF characteristics are shown in *Table 1*. The median turnaround time for glucose concentration analysis with the point-of-care glucometer was substantially shorter than for the central laboratory: 5 [IQR 2-10] min versus 112 [IQR 86-154] min ($p < 0.0001$), respectively. The correlation between the CSF/blood glucose POCT and LAB ratios was $r = 0.84$ [95% CI = 0.79-0.88] (*Figure 2*). Bland-Altman difference plots were generated for the CSF/blood glucose POCT ratio against the “gold standard” (CSF/blood glucose LAB ratio) (*Figure 3*). The bias and limits of agreement were 0.01 [-0.29; 0.32]. The dispersion of the values was non uniform in the Bland-Altman graphic representation: there was clearly high variability for values above 0.4, but the bias and limits of agreement for the ratio values below 0.4 were 0.01 [-0.10; 0.12].

Next, we assessed the performance characteristics of the CSF/blood glucose ratio by itself to diagnose acute bacterial meningitis. First, we tested the CSF/blood LAB glucose ratio and observed a cut off value of 0.44 for the identification of bacterial meningitis based on the

adjudicated diagnosis. We next tested the CSF/blood POCT glucose ratio and observed a cut off value of 0.46. The areas under the curve (AUCs) were 0.96 [0.89 – 1.02] and 0.95 [95% CI 0.88 – 1.02], respectively (*Figure 4*). The sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) were shown in the *Table 2*.

Discussion

Increased LoS contributes to overcrowding of the ED, which is rapidly becoming a major challenge for emergency physicians. Furthermore, physicians have to promptly detect patients suspected of having acute bacterial meningitis, due to the possibility of their rapid deterioration and the need to rapidly decide whether they require admission to the ICU [14]. Here, we demonstrated that the CSF/blood glucose ratio could be measured by a glucometer at the bedside within five minutes of lumbar puncture and is highly predictive of bacterial meningitis. Indeed, the point of care glucometer could be a useful tool for the early triage of emergency patients with symptoms consistent with meningitis.

A low CSF glucose concentration is a helpful and well-known CSF feature that orients the diagnosis towards bacterial meningitis. However, the glucose concentration also varies depending on the plasma glucose concentration and thus the CSF/blood glucose ratio must be used [10,15-17]. Optimal cut-off values and global test performance are consistent with our observations: a sensitivity and specificity of 92.9 and 92.9%, respectively, have been reported for a cut-off value near 0.4 for the CSF/blood glucose ratio [11]. We confirmed this observation and demonstrated that this information could be obtained at the bedside immediately after lumbar puncture. When the CSF/blood glucose POCT and LAB ratio values were plotted using the Bland-Altman method (*Figure 3*), the low values of the glucose ratio (below 0.4) were accurate, whereas the high values were more approximate. It has been previously demonstrated that values generated using a glucometer less closely reflect central laboratory glucose results for high glucose values [18]. We needed to measure glucose as

reliability and accurately as possible for low values to identify patients with abnormal CSF, but do not attribute significant importance to glucose ratio values far above 0.66 [10]. Indeed, the accuracy of the glucometer for low glucose ratio values was sufficient to diagnose bacterial meningitis as further demonstrated by the ROC curve. In contrast, the low accuracy of the higher values was not a limiting factor from a pragmatically clinical point of view, but physicians need to be aware of this limitation.

The issue of cost is often raised when the utility of point-of-care biomarkers in the ED decision-making pathway is debated. Physicians must choose between speed and accuracy, due to cost-effectiveness considerations. Exceptionally, the POCT we tested is almost without cost (a total cost of 0.75 \$ per blood glucose analysis with a glucometer in critically ill patients) [19] and does not require any additional investment as it is already commonly found in EDs. The CSF/blood glucose POCT ratio should be considered as supplementary information, but not a substitute for regular laboratory analyses. Physicians can have both speed (early identification of patients with bacterial meningitis in five minutes) and accuracy (final glucose ratio provided by the central laboratory nearly two hours later).

This study has several limitations. First, it must be emphasized that central laboratory tests impose a handling process between blood sampling and laboratory reception. The handling process for the central laboratory represents the major part of the total turnaround time, as previously demonstrated [8]. Our study protocol led us to analyze two combined factors: point-of-care device performance and reduced turnaround time. We could not dissociate one aspect from the other. It would have been more accurate to compare the glucometer directly with the chemistry analyzer without the shipping process as a potential confounding factor. This raises the issue of what is really the “gold standard”: the immediate bedside analysis with a non-validated device or the result from the recommended analyzer but after a lengthy handling process? Second, samples were collected from the lumbar puncture or

ventricular shunt, more prone to acute bacterial meningitis with different pathogens. The cut-off value of the CSF/blood glucose ratio was the same for all sources of bacterial meningitis (community- or hospital-acquired), as previously demonstrated [20], and all patients were not using antibiotics. Thus, the CSF collection procedure is unlikely to be a confounding factor in this proof-of-concept study. Finally, we designed this proof-of-concept study to assess the potential of the point-of-care glucometer to allow early detection of acute bacterial meningitis in adults, but not to affect the medical decision process for antibiotic delivery. Antibiotics must be initiated according to guidelines [10,17]. Point-of-care CSF/blood glucose assessment can only serve as an immediate and powerful backup in case of omission.

Conclusion

In conclusion, glucometer accurately detects abnormal CSF/blood glucose ratio at the bedside. This costless point-of-care method has the potential to expedite medical decision making for the triage of adult patients with suspected meningitis in the ED, immediately after the lumbar puncture.

Acknowledgments

The authors thank Veronique Siméon-Vieules, Christine Mabilat, and Aurélie Aubrey for their help in the data acquisition. The authors also thank Romain Bouygues, Charles Delalé, and all physicians participating to the inclusion of patients.

Abbreviations:

ED: emergency department; CSF: cerebrospinal fluid; LoS: length-of-stay; POCT: Point-of-care testing; ICU: intensive care unit; WCC: white cell count; CCC: concordance correlation coefficient; ROC: receiver operating characteristic; IQR: interquartile range; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; AUC: area under the curve

References

1. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2758–65.
2. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005;98(4):291–8.
3. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet.* 2012;380(9854):1693–702.
4. Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Crit Care.* 2015;19:345.
5. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med.* 2006;354(1):44–53.
6. Oredsson S, Jonsson H, Rognes J, Lind L, Göransson KE, Ehrenberg A, et al. A systematic review of triage-related interventions to improve patient flow in emergency departments. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:43.
7. Auvet A, Espitalier F, Grammatico-Guillon L, Nay M-A, Elaroussi D, Laffon M, et al. Preanalytical conditions of point-of-care testing in the intensive care unit are decisive for analysis reliability. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):57.

8. Auvet A, Nay M-A, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Dequin P-F, Guillon A. Therapeutic decision-making process in the intensive care unit: role of biological point-of-care testing. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(2):e41–3.
9. Herring A, Wilper A, Himmelstein DU, Woolhandler S, Espinola JA, Brown DFM, et al. Increasing Length of Stay Among Adult Visits to U.S. Emergency Departments, 2001–2005. *Acad Emerg Med*. 2009;16(7):609–16.
10. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016;72(4):405–38.
11. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, Tagashira Y, Kuki T, Honda H, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *Am J Emerg Med*. 2014;32(3):263–6.
12. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ*. 2008;336(7634):36–40.
13. Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*. 1986;327(8476):307–10.
14. Hsu C-L, Chang C-H, Wong K-N, Chen K-Y, Yu C-J, Yang P-C. Management of Severe Community-acquired Septic Meningitis in Adults: From Emergency Department to Intensive Care Unit. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(2):112–8.
15. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report

- of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):649–59.
16. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA*. 2006;296(16):2012–22.
 17. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–84.
 18. Meynaar IA, van Spreuwel M, Tangkau PL, Dawson L, Sleeswijk Visser S, Rijks L, et al. Accuracy of AccuChek glucose measurement in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2691–6.
 19. Rice MJ, Coursin DB. Glucose Meters: Here Today, Gone Tomorrow? *Crit Care Med*. 2016;44(2):e97-100.
 20. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):69–74.

Figures:

Figure 1. Flowchart for cerebrospinal fluid (CSF) samples selection.

Figure 2. Correlation curve of CSF/blood glucose ratio obtained by glucometer and central laboratory.

Figure 3. Comparison between the CSF/blood glucose ratio obtained by the laboratory and by a glucometer. Bland-Altman plots for the comparison between the CSF/blood glucose ratio obtained by the central laboratory and that obtained by glucometer at the bedside. The solid red line indicates the mean difference (bias) between the values obtained using the glucometer – the values obtained by the laboratory. The broken blue lines indicate the 95% limits of agreement.

Figure 4. ROC curves of CSF/blood glucose ratios obtained using a glucometer and by the laboratory. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves of CSF/blood glucose ratios obtained using a glucometer (red) and those obtained by the central laboratory (blue) for the diagnosis of bacterial meningitis.

Tables:

Table 1. Initial CSF analysis according to clinical presentations.

Table 2. Diagnostic performances of the CSF/blood glucose ratio provide by central laboratory and point-of-care glucometer.

Figure 1

Rousseau G, et al.
Figure 1

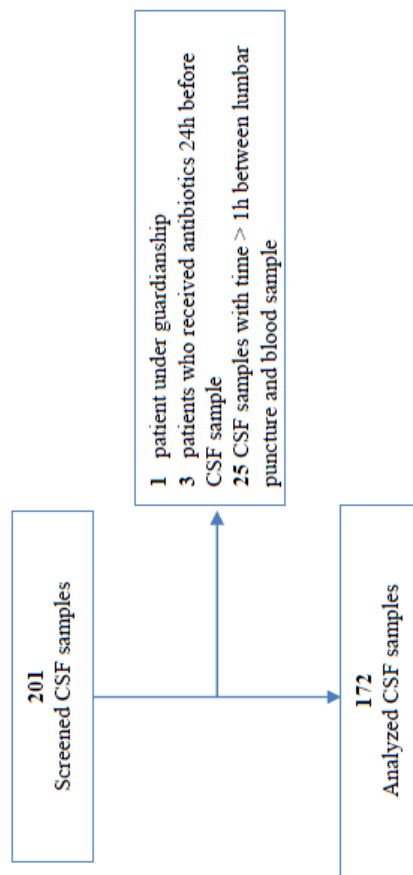


Figure 2

Rousseau G, et al.

Figure 2

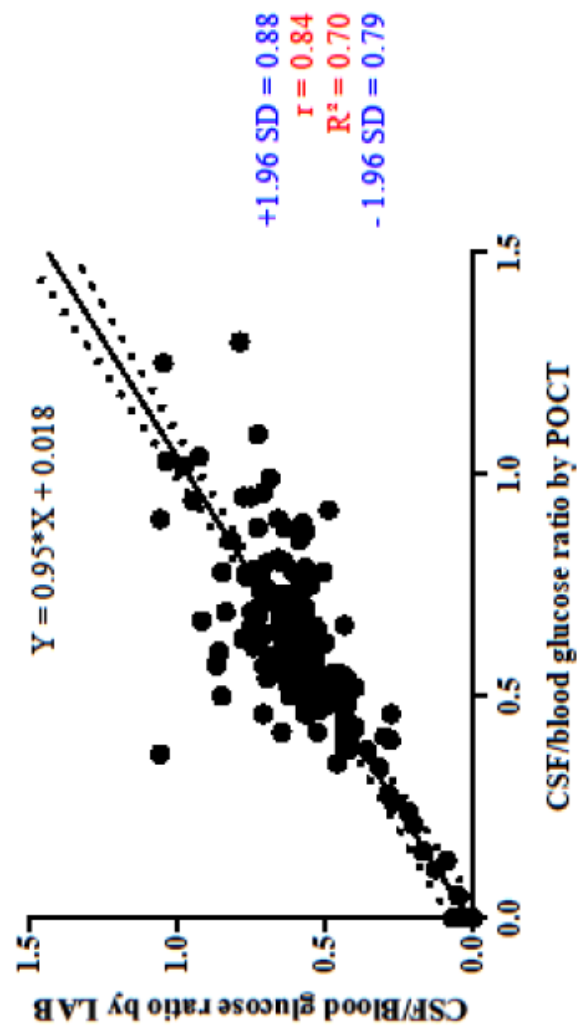


Figure 3

Rousseau G, et al.
Figure 3

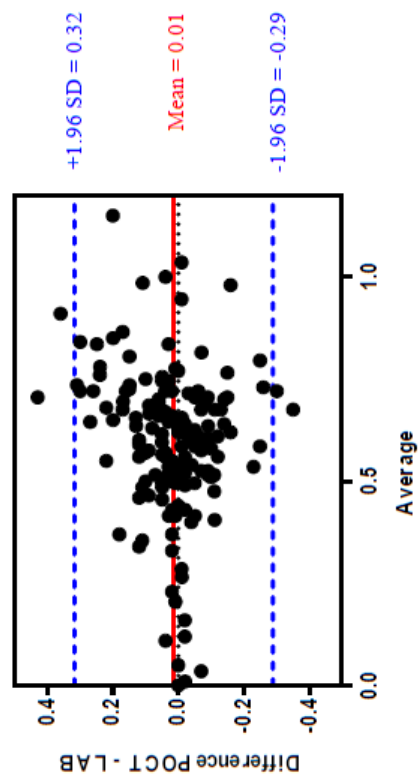


Figure 4

Rousseau G, et al.
Figure 4

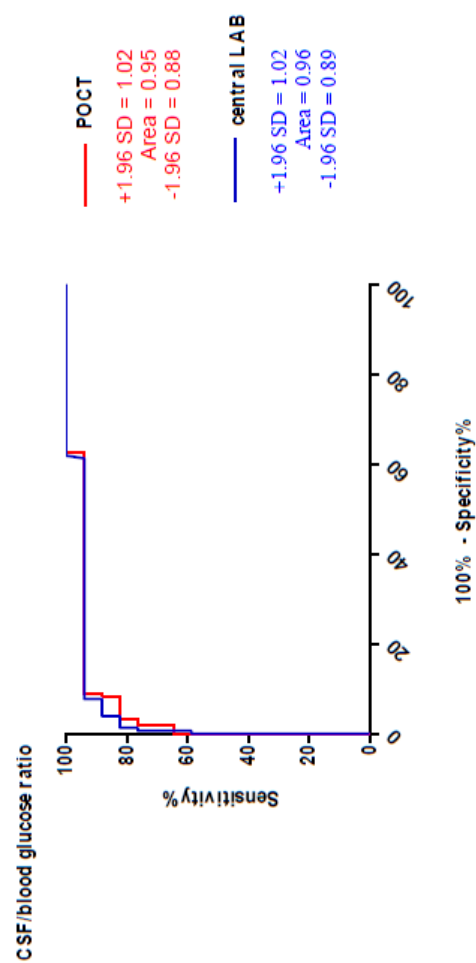


Table 1. Initial CSF analysis according to clinical presentations.

CSF features	Bacterial meningitis <i>n</i> =17	Non bacterial meningitis <i>n</i> =38	Others <i>n</i> =117
White cell count (cells/ μ L)	343 [3-3450]	54 [10-192]	1 [0-2]
Protein (g/L)	2.9 [1.2-4.1]	1.0 [0.7-1.2]	0.5 [0.3-0.7]
Lactate (mmol/L)	10.3 [6.6-11.5]	3.1 [2.6-3.7]	2.3 [1.7-3.2]
Glucose (mmol/l)	1.8 [1.0-3.1]	4.3 [3.6-4.7]	4.6 [3.8-5.7]

Values are presented as median [IQR].

Table 2

Table 2. Diagnostic performances of the CSF/blood glucose ratio provide by central laboratory and point-of-care glucometer.

	Central laboratory				Point-of-care glucometer			
	Cut-off	Sensitivity (%)		Likelihood ratio	Cut-off	Sensitivity (%)		Likelihood ratio
		median (IQR)	median (IQR)			median (IQR)	median (IQR)	
Cut-off defined for optimal Specificity	0.27	58.8 [32.9-81.6]	100 [97.7-100]	LR- 0.41	0.31	64.7 [38.3-85.8]	100 [97.7-100]	LR- 0.35
Cut-off defined for optimal Sensitivity	0.64	100 [80.5-100]	38.4 [30.4-46.2]	LR+ 1.62	0.67	100 [80.5-100]	37.4 [29.8-45.5]	LR+ 1.60
Cut-off defined for optimal Sensitivity and Specificity	0.44	94.1 [71.3-99.9]	92.3 [86.9-95.9]	LR+ 12.2 LR- 0.06	0.46	94.1 [71.3-99.9]	91.0 [85.3-95.0]	LR+ 10.4 LR- 0.06
Optimal cut-off of CSF glucose	3.49	82.4 [56.6-96.2]	86.5 [80.0-91.4]	LR+ 6.1 LR- 0.20	3.28	82.4 [56.6-96.2]	84.5 [77.8-89.8]	LR+ 5.3 LR- 0.21

IQR: interquartile range, LR-: negative likelihood ratio, LR+: positive likelihood ratio

Conclusion et perspective

La question de l'utilité de la biologie délocalisée est souvent posée. Le bénéfice clinique doit être pertinent. Alors que certains appareils peuvent apporter ce bénéfice, par exemple les appareils de gazométrie, les hémoglobinomètres ou encore ceux permettant de doser des biomarqueurs cardiaques, d'autres comme les thromboélastographes doivent encore prouver leur intérêt clinique. En effet, plusieurs paramètres doivent être analysés : la fiabilité, le coût, la formation du personnel, le contrôle du matériel par l'équipe de laboratoire central ainsi que le bénéfice potentiel pour le patient et/ou pour la structure hospitalière.

Les glucomètres, simples d'utilisation, sont disponibles dans tous les services hospitaliers, le coût de l'analyse est non significatif (0,75 euro par analyse), ils ne demandent que très peu d'entretien et ne nécessitent aucun contrôle par le laboratoire central. Leur fiabilité en soins intensifs a été mise en défaut depuis plusieurs années. En effet, alors que la précision des analyseurs de laboratoire est de 3%, celle des glucomètres est de 20% pour la glycémie supérieure à 75 mg/dL. Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ce manque de précision, la principale est que les glucomètres mesurent la glycémie à partir du sang total alors que la glycémie mesurée au laboratoire central se fait à partir du plasma. Par conséquent, un facteur de correction devrait être appliqué pour améliorer la précision. Dans le premier article, nous avons effectivement confirmé la limite de précision des glucomètres qui ne permettait pas de substituer la glycémie veineuse par la glycémie capillaire. Il est par contre important de noter que dans le deuxième article, le contexte est différent. La glycorachie et la glycémie sont mesurées simultanément par la même technique (le glucomètre) et sur des liquides biologiques non centrifugés. Ainsi, s'il existe une déviation à la mesure, elle est mathématiquement éliminée dans le calcul du rapport. Ce qui n'est pas le cas dans le premier article où la glycorachie et la glycémie sont mesurées par 2 techniques différentes.

Dans notre travail, le diagnostic de la méningite bactérienne était porté par 2 experts indépendants (1 réanimateur et 1 spécialiste en maladies infectieuses) après la revue de tout le dossier médical du patient. Ce choix délibéré nous a paru plus pertinent et proche de la réalité clinique. En effet, le diagnostic de la méningite bactérienne peut être complexe lorsque les examens bactériologiques sont négatifs. Cette situation peut être encore plus difficile dans un contexte nosocomial où la coloration Gram ou la culture du LCS peuvent être positifs par des souillures sans rapport avec une infection invasive.

Un autre point critiquable de notre étude est la non spécificité de l'hypoglycorachie. On peut remarquer, cependant, qu'elle n'est jamais anodine, et même si elle n'est pas pathognomonique de la méningite bactérienne, toutes les autres maladies qui peuvent en être responsables sont toutes aussi graves (méningite tuberculeuse, fongique ou carcinomateuse, hémorragie méningée spontanée) et justifient pleinement le rapprochement des malades vers un plateau technique comprenant les soins intensifs.

Au vue des résultats de notre travail, nous pensons que le glucomètre n'a bien sûr pas vocation à remplacer la mesure de la glycorachie et de la glycémie par le laboratoire central pour établir le rapport glycorachie/glycémie (le risque de faux négatif par le glucomètre, même s'il est faible, existe). Cependant, le glucomètre permet avec un surcoût quasi inexistant de détecter

immédiatement au lit du malade une hypoglycorachie fortement évocatrice d'une méningite bactérienne, qui pourra être secondairement confirmée par le laboratoire central.

Ainsi, on pourrait envisager la création d'une filière de soins plus claire et plus rapide entre les services d'urgence et les soins intensifs pour les malades suspects d'avoir une méningite bactérienne avec pour objectif la décision de transfert dans l'heure suivant l'admission aux urgences (voir Figure 5)

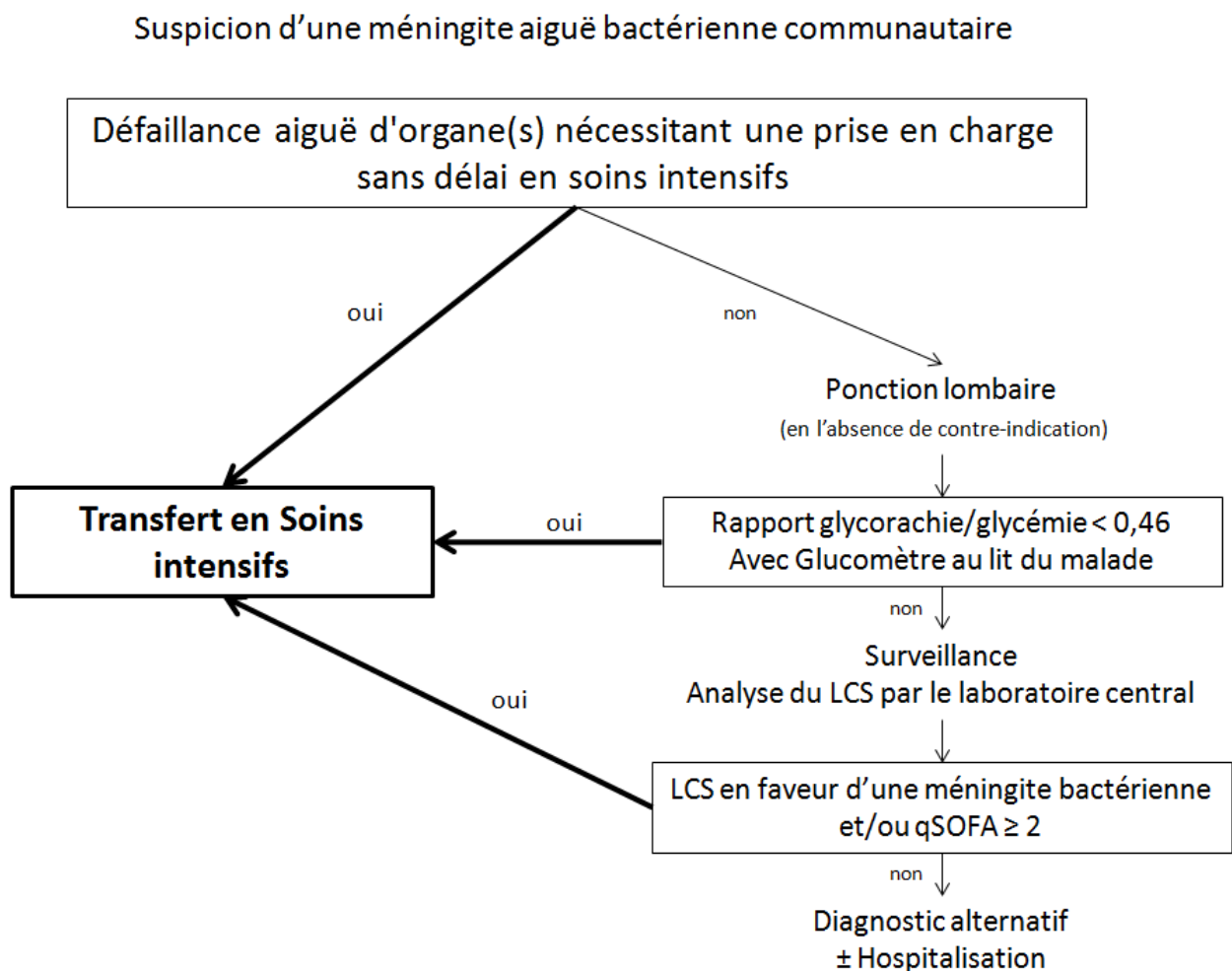


Figure 5 : Proposition d'un algorithme de prise en charge de patients avec suspicion d'une méningite aiguë bactérienne communautaire aux urgences. GCS : Glasgow Coma Scale, LCS : Liquide Cérébro-Spinal, qSOFA : quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (adapté de (McGill et al. 2016; Flores-Cordero et al. 2003).

Abréviations

- ED : Emergency Department
- GCS : Glasgow Coma Scale
- IQR : Interquartile Range
- LCS : Liquide Cérébro-Spinal
- LOA : Limits of Agreement
- LoS : Length-of-Stay
- POCT : Point-of-Care Testing
- qSOFA : quick Sepsis-related Organ Failure Assessment

Références bibliographiques

- Auburtin, Marc, Michel Wolff, Julien Charpentier, Emmanuelle Varon, Yves Le Tulzo, Christophe Girault, Ismaël Mohammedi, et al. 2006. “Detrimental Role of Delayed Antibiotic Administration and Penicillin-Nonsusceptible Strains in Adult Intensive Care Unit Patients with Pneumococcal Meningitis: The PNEUMOREA Prospective Multicenter Study.” *Critical Care Medicine* 34 (11): 2758–65.
- Auvet, Adrien, Fabien Espitalier, Leslie Grammatico-Guillon, Mai-Anh Nay, Djilali Elaroussi, Marc Laffon, Christian R. Andres, et al. 2016. “Preanalytical Conditions of Point-of-Care Testing in the Intensive Care Unit Are Decisive for Analysis Reliability.” *Annals of Intensive Care* 6 (1): 57.
- Auvet, Adrien, Mai-Anh Nay, Leslie Grammatico-Guillon, Fabien Espitalier, Pierre-François Dequin, and Antoine Guillon. 2017. “Therapeutic Decision-Making Process in the Intensive Care Unit: Role of Biological Point-of-Care Testing.” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 55 (2): e41–43.
- Beek, Diederik van de, James M. Drake, and Allan R. Tunkel. 2010. “Nosocomial Bacterial Meningitis.” *The New England Journal of Medicine* 362 (2): 146–54.
- Beek, Diederik van de, Jan de Gans, Lodewijk Spanjaard, Martijn Weisfelt, Johannes B. Reitsma, and Marinus Vermeulen. 2004. “Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis.” *The New England Journal of Medicine* 351 (18): 1849–59.
- Brouwer, Matthijs C., Allan R. Tunkel, and Diederik van de Beek. 2010. “Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis.” *Clinical Microbiology Reviews* 23 (3): 467–92.
- Chalfin, Donald B., Stephen Trzeciak, Antonios Likourezos, Brigitte M. Baumann, R. Phillip Dellinger, and DELAY-ED study group. 2007. “Impact of Delayed Transfer of Critically Ill Patients from the Emergency Department to the Intensive Care Unit.” *Critical Care Medicine* 35 (6): 1477–83.
- Chow, Eric, and Stephanie B. Troy. 2014. “The Differential Diagnosis of Hypoglycorrhachia in Adult Patients.” *The American Journal of the Medical Sciences* 348 (3): 186–90.
- Conen, Anna, Laura Naemi Walti, Adrian Merlo, Ursula Fluckiger, Manuel Battegay, and Andrej Trampuz. 2008. “Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt-Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (1): 73–82.
- Deisenhammer, Florian, Finn Sellebjerg, Charlotte E. Teunissen, and Hayrettin Tumani. 2015. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. Springer.

- Fishman, Robert A., Kurt Sligar, and Randall B. Hake. 1977. "Effects of Leukocytes on Brain Metabolism in Granulocytic Brain Edema." *Annals of Neurology* 2 (2): 89–94.

- Flores-Cordero, Juan M., Rosario Amaya-Villar, Maria D. Rincón-Ferrari, Santiago R. Leal-Noval, José Garnacho-Montero, Ana C. Llanos-Rodríguez, and Francisco Murillo-Cabezas. 2003. "Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults Admitted to the Intensive Care Unit: Clinical Manifestations, Management and Prognostic Factors." *Intensive Care Medicine* 29 (11): 1967–73.

- Glimåker, Martin, Bibi Johansson, Örjan Grindborg, Matteo Bottai, Lars Lindquist, and Jan Sjölin. 2015. "Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 60 (8): 1162–69.

- Grossman, S. A., and M. J. Krabak. 1999. "Leptomeningeal Carcinomatosis." *Cancer Treatment Reviews* 25 (2): 103–19.

- Guerra-Romero, L., M. G. Täuber, M. A. Fournier, and J. H. Tureen. 1992. "Lactate and Glucose Concentrations in Brain Interstitial Fluid, Cerebrospinal Fluid, and Serum during Experimental Pneumococcal Meningitis." *The Journal of Infectious Diseases* 166 (3): 546–50.

- Hegen, Harald, Michael Auer, and Florian Deisenhammer. 2014. "Serum Glucose Adjusted Cut-off Values for Normal Cerebrospinal Fluid/serum Glucose Ratio: Implications for Clinical Practice." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 52 (9): 1335–40.

- Herring, Andrew, Andrew Wilper, David U. Himmelstein, Steffie Woolhandler, Janice A. Espinola, David F. M. Brown, and Carlos A. Camargo. 2009. "Increasing Length of Stay among Adult Visits to U.S. Emergency Departments, 2001-2005." *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 16 (7): 609–16.

- Irani, David N. 2009. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*. Saunders Elsevier.

- Korinek, A. M. 1997. "Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy: A Prospective Multicenter Study of 2944 Patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. Service Epidémiologie Hygiène et Prévention." *Neurosurgery* 41 (5): 1073-1079-1081.

- Kumar, Anand, Daniel Roberts, Kenneth E. Wood, Bruce Light, Joseph E. Parrillo, Satendra Sharma, Robert Suppes, et al. 2006. “Duration of Hypotension before Initiation of Effective Antimicrobial Therapy Is the Critical Determinant of Survival in Human Septic Shock.” *Critical Care Medicine* 34 (6): 1589–96.
- Leen, Wilhelmina G., Michèl A. Willemsen, Ron A. Wevers, and Marcel M. Verbeek. 2012. “Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice.” *PloS One* 7 (8): e42745.
- McGill, F., R. S. Heyderman, B. D. Michael, S. Defres, N. J. Beeching, R. Borrow, L. Glennie, et al. 2016. “The UK Joint Specialist Societies Guideline on the Diagnosis and Management of Acute Meningitis and Meningococcal Sepsis in Immunocompetent Adults.” *The Journal of Infection* 72 (4): 405–38.
- Menkes, J. H. 1969. “The Causes for Low Spinal Fluid Sugar in Bacterial Meningitis: Another Look.” *Pediatrics* 44 (1): 1–3.
- Nigrovic, Lise E., Amir A. Kimia, Samir S. Shah, and Mark I. Neuman. 2012. “Relationship between Cerebrospinal Fluid Glucose and Serum Glucose.” *The New England Journal of Medicine* 366 (6): 576–78.
- Petersdorf, R. G., and D. H. Harter. 1961. “The Fall in Cerebrospinal Fluid Sugar in Meningitis.” *Archives of Neurology* 4 (January): 21–30.
- Powers, W. J. 1981. “Cerebrospinal Fluid to Serum Glucose Ratios in Diabetes Mellitus and Bacterial Meningitis.” *The American Journal of Medicine* 71 (2): 217–20.
- Proulx, N., D. Fréchette, B. Toye, J. Chan, and S. Kravcik. 2005. “Delays in the Administration of Antibiotics Are Associated with Mortality from Adult Acute Bacterial Meningitis.” *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 98 (4): 291–98.
- Rhodes, Andrew, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, Mitchell M. Levy, Massimo Antonelli, Ricard Ferrer, Anand Kumar, et al. 2017. “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.” *Intensive Care Medicine* 43 (3): 304–77.
- Richardson, Drew B. 2006. “Increase in Patient Mortality at 10 Days Associated with Emergency Department Overcrowding.” *The Medical Journal of Australia* 184 (5): 213–16.
- Silver, T. S., and J. K. Todd. 1976. “Hypoglycorrhachia in Pediatric Patients.” *Pediatrics* 58 (1): 67–71.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET), Société Française de Microbiologie (SFM), Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Société Française de Neurologie (SFN), Société Française d'ORL (SFORL), Société Française de Pédiatrie (SFP), Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), and Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). 2009. "[Management of acute community-acquired bacterial meningitides, except in newborn infants. Short text. November 2008. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française]." *Revue Neurologique* 165 Spec No 3 (September): F205-216.

- Squire, Larry, Darwin Berg, Floyd Bloom, Sascha du Lac, Anirvan Ghosh, and Nicholas Spitzer. 2008. *Fundamental Neuroscience*. Third Edition. Elsevier.
- Steffes, Michael W., and David B. Sacks. 2005. "Measurement of Circulating Glucose Concentrations: The Time Is Now for Consistency among Methods and Types of Samples." *Clinical Chemistry* 51 (9): 1569–70.
- Tamune, Hidetaka, Hiroaki Takeya, Wakako Suzuki, Yasuaki Tagashira, Takaie Kuki, Hitoshi Honda, and Mitsuhiro Nakamura. 2014. "Cerebrospinal Fluid/blood Glucose Ratio as an Indicator for Bacterial Meningitis." *The American Journal of Emergency Medicine* 32 (3): 263–66.
- Tunkel, Allan R., Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj, Karin Byers, Sheldon L. Kaplan, W. Michael Scheld, Diederik van de Beek, Thomas P. Bleck, Hugh J. L. Garton, and Joseph R. Zunt. 2017. "2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, February.
- Vincent, F. M. 1981. "Hypoglycorrhachia after Subarachnoid Hemorrhage." *Neurosurgery* 8 (1): 7–14.
- Wang, Kuo-Wei, Wen-Neng Chang, Chi-Ren Huang, Nai-Wen Tsai, Huan-Wen Tsui, Hung-Chen Wang, Thung-Ming Su, et al. 2005. "Post-Neurosurgical Nosocomial Bacterial Meningitis in Adults: Microbiology, Clinical Features, and Outcomes." *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 12 (6): 647–50.
- Weisfelt, M., D. van de Beek, L. Spanjaard, and J. de Gans. 2007. "Nosocomial Bacterial Meningitis in Adults: A Prospective Series of 50 Cases." *The Journal of Hospital Infection* 66 (1): 71–78.
- Wood, James H. 1980. *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*. Plenum Press.

Annexes

1 Avis éthique :



**GROUPE ÉTHIQUE D'AIDE À LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Dr Antoine GUILLON

Titre du projet de recherche : Mesure délocalisée de la Glycorachie

N° du projet : 2015 042

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

☒ FAVORABLE

☐ DÉFAVORABLE

☐ SURSIS A STATUER

☐ DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2015 042

A Tours, le 16 octobre 2015

Dr Béatrice Birmelé
Directrice ERERC

2 Feuille de recueil :



Mesures délocalisées de glucose et lactate dans le liquide cébrospinal, au lit du patient.

Protocole GLAM (Glycorachie et Lactatorachie Au lit du Malade)

CAHIER DE RECUEIL

Chaque patient doit avoir :

- un prélèvement de LCR (PL ou DVE)
 - . Mesure de la glycorachie avec le lecteur de glycémie capillaire (1 goutte de LCR suffit)
 - . Prélever un tube supplémentaire(10 gouttes) pour la lactatorachie avec l'appareil à GDS
 - . Envoyer d'autres prélèvements au labo (bactériologie, cytologie, biochimie) en urgence
- une glycémie capillaire
- un GIC 30 min avant OU au maximum 30 min après le prélèvement du LCR, à envoyer en urgence

A REMPLIR LORS DU PRÉLÈVEMENT DE LCR (par l'infirmier/ère)

Etiquette:

patient

Date : __/__/____

Si PL, conditions de réalisation:

Opérateur : senior interne

Position : assise ou décubitus latéral

Nombre de tentative : _

Ponction lombaire []

Dérivation ventriculaire externe []

Heure de prélèvement de LCR : __h : __min

Valeur de la glycorachie par HGT : __, __ (g/L mmol/l) entourer l'unité

Valeur de lactatorachie par appareil de gaz du sang : __, __ mmol/l (joindre la ticket de GDS)

Heure de la glycémie capillaire : __h : __min

Valeur de la glycémie capillaire : __, __ (g/L mmol/l) entourer l'unité

Heure de la prise de sang : __h : __min

Commentaires éventuels :

À remettre dans le bureau des internes (bannette orange). Merci !

N ° du dossier __

A RECUPERER SECONDAIREMENT PAR ROMAIN ASMOLOV

Glycémie veineuse:

Heure d'analyse : __h : __ min
Valeur glycémie: __, __ mmol/l

LCR

Biochimie :

Heure de réception : __h : __ min
Heure de résultat : __h : __ min
Valeur glycorachie : __, __ mmol/l
Valeur lactatorachie : __, __ mmol/l
Valeur protéinorachie : __, __ g/l

Cytologie :

GR -----
GB -----
PNN __ %
Ly __ %

Bactériologie :

ED :
Culture :

Diagnostic retenu :

.....

Commentaires:

.....
.....

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

ASMOLOV Romain

71 pages – 2 tableaux – 5 figures

Résumé :

La méningite aiguë bactérienne nécessite un diagnostic et un traitement rapides. Le rapport glycorachie/glycémie bas est un élément important pour son diagnostic. Le glucomètre est un appareil de biologie délocalisée permettant une analyse rapide de la glycémie ; nous ne connaissons pas sa capacité à mesurer une concentration de glucose dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Le but de notre travail était de calculer le rapport glycorachie/glycémie au lit du malade grâce à un glucomètre, et de détecter ainsi les patients ayant une méningite aiguë bactérienne immédiatement après le prélèvement de LCS.

Etude prospective, observationnelle dans 3 services du CHRU de Tours. Etaient inclus les adultes suspects d'avoir une méningite. Le diagnostic final de méningite aiguë bactérienne était porté par 2 experts indépendants. Les prélèvements de LCS, sang veineux et capillaire étaient réalisés simultanément. La glycorachie a été analysée par un glucomètre au lit du malade et par le laboratoire central. Nous avons comparé les rapports glycorachie/glycémie calculés intégralement grâce au glucomètre avec les rapports glycorachie/glycémie de références calculés par le laboratoire central. Nous avons calculé la performance diagnostique du rapport glycorachie/glycémie fourni par le glucomètre pour détecter une méningite aiguë bactérienne.

Nous avons analysé 172 prélèvements de LCS. Une méningite aiguë bactérienne a été diagnostiquée dans 17/172 (9,9%) des cas. Le délai d'obtention du résultat était de 5 [2 ; 10] min avec le glucomètre alors qu'il était de 112 [86 ; 154] min avec le laboratoire central. Le seuil optimal du rapport glycorachie/glycémie obtenu avec un glucomètre au lit du malade pour détecter une méningite aiguë bactérienne était de 0,46 : sensibilité 94% [IC 95% 71-99%], spécificité 91% [IC 95% 85-95%], rapport de vraisemblance positif de 10.

L'analyse de la concentration de glucose dans le sang et dans le LCS grâce à un glucomètre permettait d'identifier des hypoglycorachies immédiatement après le prélèvement de LCS. La détection au lit du malade du rapport glycorachie/glycémie bas par un glucomètre pourrait être un outil précieux pour une orientation rapide des malades suspects de méningite aiguë bactérienne des services d'urgence vers les soins intensifs.

Mots clés : Méningite bactérienne, biologie délocalisée, services d'urgence, triage, rapport glycorachie/glycémie

Jury :

Président du Jury :	Professeur Marc LAFFON
Directeur de thèse :	Docteur Antoine GUILLON
Membres du Jury :	Professeur Pierre-François DEQUIN
	Professeur Saïd LARAIBI

Date de soutenance : le 9 Juin 2017