

# Cas clinique N°3

- Vous êtes d'astreinte pour les avis téléphoniques dans le service des Maladies Infectieuses de votre CHU et vous recevez lundi 23 juin au matin un appel qui vous retrace l'histoire suivante :
- « Nous avons reçu dans la matinée du dimanche Mr F, 73 ans, ayant comme antécédents
  - une cirrhose OH Child A5 non sevrée,
  - une cardiopathie ischémique,
  - un diabète de type 2 non insulino dépendant,
  - une dyslipidémie,
  - une hypertension artérielle
  - et une surcharge pondérale.
- Sur l'ordonnance qu'il fournit, on retrouve un bêtabloquant, un thiazidique, une statine, du kardegic et de la metformine. Ce dernier traitement a été instauré il y a 8 mois au décours d'un tableau d'éruption cutanée rapporté possiblement au DAONIL® (glibenclamide) qu'il prenait initialement pour son diabète. Il n'a pas d'autres allergies connues.

# Histoire clinique

- Il présente des céphalées progressivement croissantes, non pulsatiles, depuis 48 heures.
- Il a consulté son médecin traitant la veille, l'examen clinique est normal, pas de fièvre. Celui-ci a prescrit du paracétamol.
- Le soir de la fête de la musique, il n'a pas voulu sortir comme convenu avec ses amis.
- C'est quand ces derniers rentrent au petit matin après une soirée bien arrosée qu'ils le retrouvent agité et tenant des propos incohérents. Il devient de plus en plus somnolent.
- Ses amis décident alors d'appeler les secours.
- Mr F est alors adressé aux urgences de l'hôpital local.

- A l'admission
  - il est fébrile à 39°C, hémodynamiquement stable, sans signe d'hypoperfusion périphérique.
  - Glasgow initial =11. Pas de signe de focalisation.
  - foyer de crépitant en base droite.
- scanner sans injection.
  - normal.
- Ponction lombaire réalisée non sans difficulté compte tenu de l'agitation du patient, le liquide est rosé, non purulent

- le liquide est rosé, non purulent
  - GR : 83 000/mm<sup>3</sup>,
  - GB : 1 300/mm<sup>3</sup>, 70% de PNN,
  - Protéïnorachie 2,6g/L, glycorachie 4,5mmol/L (glycémie contemporaine 6,8 mmol/L),
  - Examen direct négatif
- Prise en charge
  - Après une paire d'hémoculture, début d' amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3 IV pour couvrir la pneumopathie d'inhalation.
  - H0 dans l'unité de surveillance continue en lui prescrivant du loxapac et des contentions poignets et chevilles.

Si vous aviez été sollicité dès le début de la prise en charge, quelle stratégie diagnostique et thérapeutique auriez-vous proposé depuis l'accueil aux urgences jusqu'à l'interprétation de la PL ?

# Quel est votre diagnostic initial ?

1 - Existe t-il une pneumopathie d'inhalation ?

2 - **Existe t-il une encéphalite ?**

- Les symptômes et signes de dysfonctionnement du SNC les plus fréquents sont :
  - des troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma) ;
  - des troubles du comportement ;
  - des crises épileptiques ;
  - des signes neurologiques focaux. !
- Les signes méningés peuvent être absents.
- La fièvre est très fréquente mais peut être masquée par la prise d'antipyrétiques.
- Recommandations :
  - Grade A : Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du SNC associé à la fièvre doit faire évoquer une encéphalite infectieuse.
  - Grade A : La fièvre doit être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient

# Prise en charge diagnostique

- 1 – Retenez-vous le diagnostic de méningite bactérienne dans le coma avec piqure vasculaire :
  - Gram et culture
  - PCR pneumocoque, Méningocoque, Listéria
  - Lactate
- 2 – Peut-il s'agir d'une ME à liquide clair (piqure vasculaire)
  - PCR Herpès, VZV, entérovirus
  - Recherche de BAAR si orientation clinique ou examens précédents négatifs
  - VIH (sérologie systématique)
  - Encéphalite non infectieuse uniquement dans un 2<sup>e</sup> temps

# Traitement

- 1 – Céfotaxime ou ceftriaxone + Amoxicilline  
(Reco méningites, ESCMID 2016)
- 2 – Place de l'aciclovir ?  
(reco encéphalites France 2017)  
amoxicilline + aciclovir sans gentamicine
- 3 – place des corticoïdes  
méningite bactérienne pneumocoque : corticoïdes  
encéphalite, pas de corticoïdes si sauf tuberculeuse  
documentée (Reco encéphalite)  
Attendre le Gram ? (90 % de positivité si pneumocoque) ?

# Evolution

- Transfert du patient dans le service de réanimation médicale de votre hôpital après l'appel.
- A son arrivée,
  - 39°C, Glasgow = 12, rythme cardiaque = 100/min
  - **Strabisme avec une atteinte du VI droit sans autre signe de focalisation.**
- Vous discuter de compléter l'imagerie
- Vous refaites la PL
  - 450 GR/mm<sup>3</sup>, 120 GB/mm<sup>3</sup>, dont 55% PN, 45% Lymphocytes, protéinorachie à 2,4 g/L, glycorachie normale et examen direct négatif.
  - PCR méningocoque, pneumocoque, Hémophilus

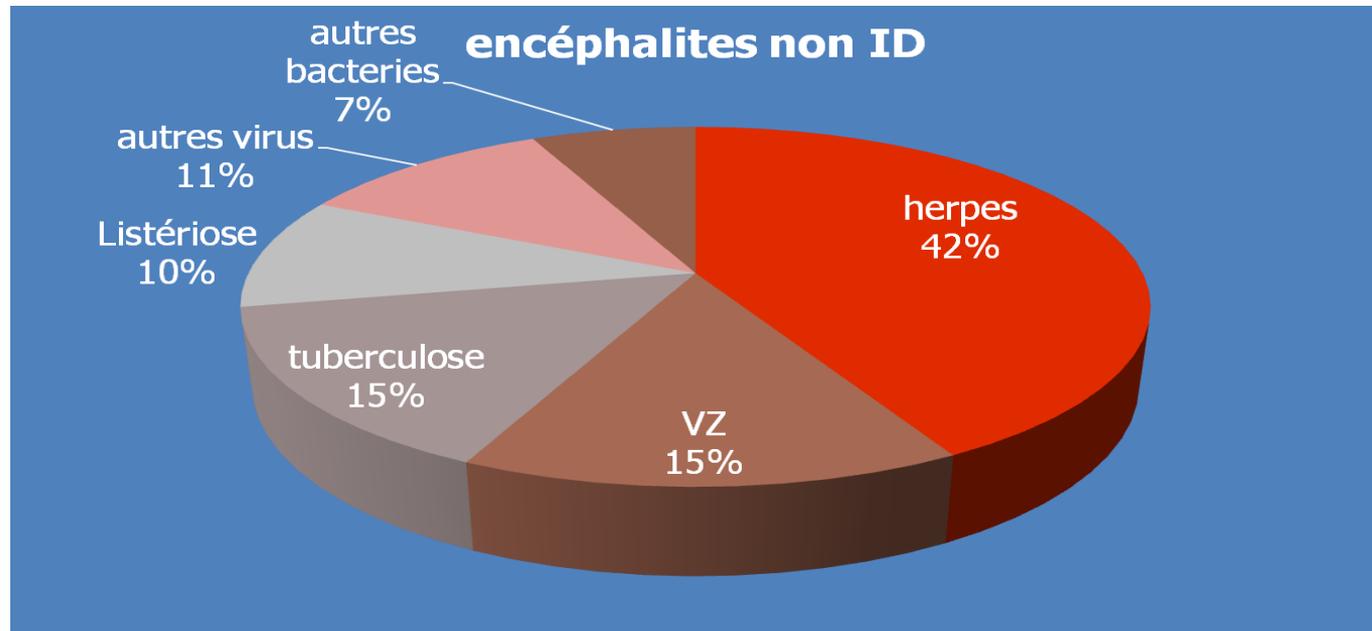
**2 – Modifiez-vous votre traitement anti-infectieux ?**

# Quelle autre demande en biologie sur la nouvelle PL

- Lactate,
- PCR en temps réel (pneumocoque, méningocoque)?
- Herpèsviridae vs HSV-1
- PCR BK ? (quelles sont les risques de tuberculose ?)
- ARN 16S ?
- Cultures
- 2<sup>e</sup> ligne de recherche ? Pas avant résultat des cultures usuelles

# Encéphalite chez non ID - France 2008

## Patients de réanimation ou SI



2 une encéphalite à EBV, à CMV

2 adultes avaient une encéphalite post-infectieuse démyélinisante

infections à *Cryptococcus*, à *Francisella*, à *Influenza*, à *Legionella*, à *Mycoplasma pneumoniae*, à *Rickettsia coronii* et à Toscana.

# Autres causes d'encéphalite

## Non infectieuses

- L'ADEM
  - Post-infectieuse
  - VZV, Herpes, EBV, grippe, entérovirus, rougeole ...
  - Fièvre généralement absente
- Encéphalite auto-immune
- Vascularite

## Intracellulaires

- Rickettsia
- Coxiella burnetii
- Mycoplasma
- typhus-associated encephalitis
- Brucella
- Bartonella henselae
- Tropheryma whipplei
- Ehrlichia encephalitis

PI VIH : 11 à 17% manifestation neuro, méningite dans 57%, encéphalite dans 9%

- 4 - Si vous aviez introduit un traitement spécifique de l'herpès, Quels arguments pouvez-vous utiliser pour arrêter ce traitement ou le continuer en sachant qu'à J3, il a moins de fièvre, mais que son état de vigilance ne s'améliore pas franchement ?

#### 4 – 1 Faut-il poursuivre l'aciclovir si PCR HSV - ?

- **Probabilité pré-test?**

- Clinique

- Pas de signes discriminants
    - Troubles de conscience 90%
    - Confusion 76-81%
    - Convulsion 33-55%

- LCS

- 83-237 EN/mm<sup>3</sup>, 4-12% de PNN
    - 2% des cas avec majorité PNN (max 69%)
    - <10 EN/mm<sup>3</sup> pour 15% des patients
    - Protéinorachie rarement > 1g/L (25%)

- IRM

- Exceptionnellement normal (5%), précoce
    - Lésions surtout temporales, unilatérales

Sili U, *J Clin Virol* 2014  
Raschilas F, *Clin Infect Dis* 2002  
Poissy J, *Clin Microbiol Infect* 2009  
Chow FC, *Clin Infect Dis* 2015

- **Valeur du test?**

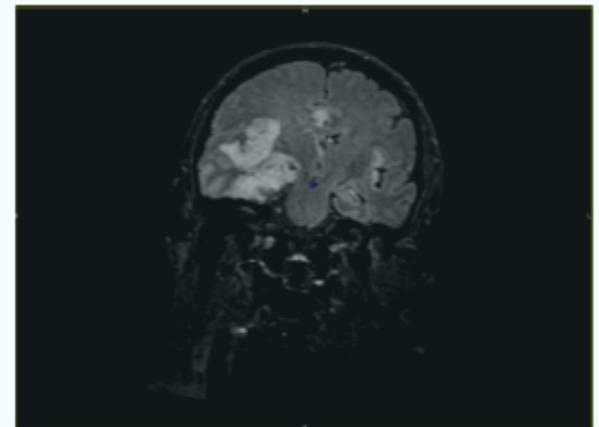
- Se 98% comparativement à la biopsie cérébrale
  - Se 74% à J0 du début des signes
  - + souvent négatif si EN < 10/mm<sup>3</sup> (mais pas que)
  - Exceptionnellement décrit après J4

Lakeman FD, *J Infect Dis*. 1995  
De Tiège X, *Clin Infect Dis* 2003

- Mais ça reste exceptionnel +++

- 55/55 avec 1<sup>ère</sup> PCR +
    - Dont 27/55 sur PL avant J2

Mailles A, *Clin Infect Dis* 2009



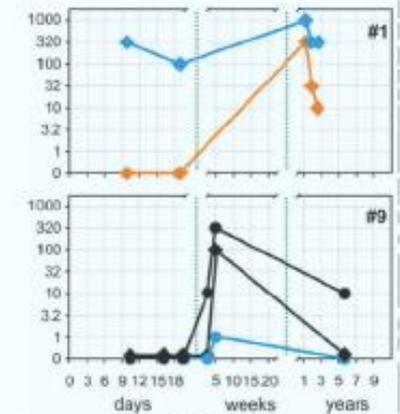
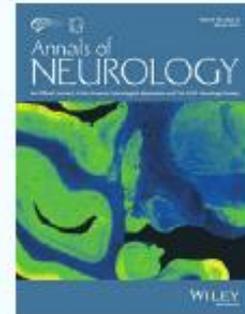
**Grade A** Le diagnostic peut être MEH écarté sur la négativité de la PCR HSV obtenue sur 2<sup>ème</sup> PL à partir de 4<sup>ème</sup> jour d'apparition des signes neurologiques. Dans ce cas, l'aciclovir doit être maintenu jusqu'au résultat de cette seconde PCR.

# Encéphalite herpétique

## N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis

Harald Prüss, M.D.<sup>1</sup>, Carsten Finke, M.D.<sup>1</sup>, Markus Höltje, Ph.D.<sup>2</sup>, Joerg Hofmann, M.D.<sup>3</sup>, Christine Klingbeil<sup>4</sup>, Christian Probst, Ph.D.<sup>4</sup>, Kathrin Borowski<sup>4</sup>, Gudrun Ahnert-Hilger, Ph.D.<sup>2</sup>, Lutz Harms, M.D.<sup>1</sup>, Jan M. Schwab, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Christoph J. Ploner, M.D.<sup>1</sup>, Lars Komorowski, Ph.D.<sup>4</sup>, Winfried Stoecker, M.D.<sup>4</sup>, Josep Dalmau, M.D., Ph.D.<sup>5,6</sup>, and Klaus-Peter Wandinger, M.D.<sup>4,7</sup>

Ann Neurol 2012

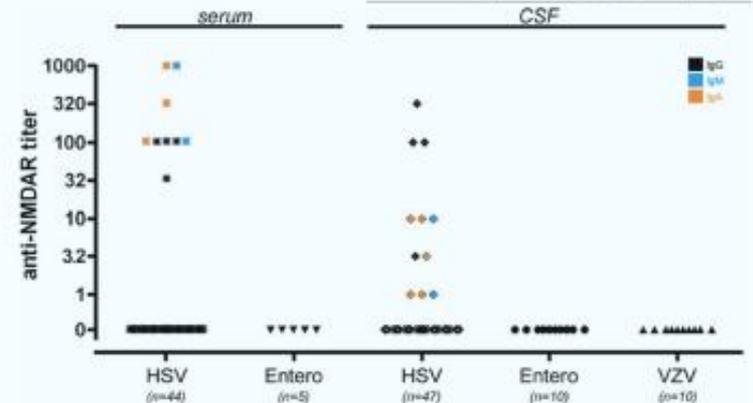


Analyse rétrospective de 44 patients avec MHE à HSV

Témoins VZV (n=10) ou entérovirus (n=10)

30% d'AC anti NMDA-R sérum / LCS

MHE herpétique comme trigger de l'atteinte auto immune?



- 4 – Si la PCR herpes simplex de type 1 était positive en PCR, quelle serait votre traitement : posologie, durée ?

# Durée du traitement de l'encéphalite herpétique

	<b>Posologie quotidienne</b>	<b>Voie et rythme</b>	<b>Durée (jour)</b>
<b>adulte</b>	<b>30 mg/kg</b>	<b>IVSE (1hr) : 3/j</b>	<b>IC : 15j * ID : 21 j</b>
<b>enfants</b>	<b>1,5 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>IVSE (1hr) : 3/j</b>	<b>10 – 14 j</b>

Pas d'intérêt du valaciclovir en relai de traitement IV

- A J4, le médecin qui a pris en charge initialement le patient téléphone pour vous dire que Finalement l'hémoculture réalisée à son admission le dimanche matin est positive à BGP. Votre recherche de tuberculose est négative de même que les PCR virales que vous avez réaliser ?

6 - Comment adaptez-vous le traitement ?

## Encéphalite à *Listeria*

### Recommandations

- Grade A Le traitement recommandé de l'encéphalite listérienne documentée est l'**amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/jour en 4 perfusions au moins ou en administration continue par 24 heures pendant 21 jours**.
- « Grade C » La **gentamicine 5 mg/kg/j en dose unique quotidienne pendant au maximum 5 jours** est recommandée en tant qu'antibiotique supplémentaire.
- Grade A **En cas de contre-indication** à l'amoxicilline (allergie grave prouvée), l'association **triméthoprime/sulfaméthoxazole** à forte dose (6 à 9 ampoules (1 ampoule = 80mg/400mg) par jour en 3 injections iv) doit être administrée pendant 21 jours.

**Recommandations : débuter le traitement antibiotique dans les 3 heures qui suivent la prise en charge hospitalière**

# Pensez à la listériose si facteurs de risque

- Clinique
  - Pas de signes discriminants
  - Raideur méningée 65%
  - GCS moyen 12 +/- 3
  - Rhombencéphalite 17%
- LCS
  - 310-660 EN/mm<sup>3</sup>, panaché 65% de PNN
  - hypoglycorrachie inconstante
  - examen direct + : 14 – 32%
  - culture + : 42 – 84%
  - PCR Listeria positive : 58 – 63%
- Autres
  - Hémocultures + : 63%



Reynaud L, Diagn Microbiol Infect Dis 2007  
Le Monnier A, J Clin Microbiol 2011  
Charlier C, Lancet Infect Dis 2017

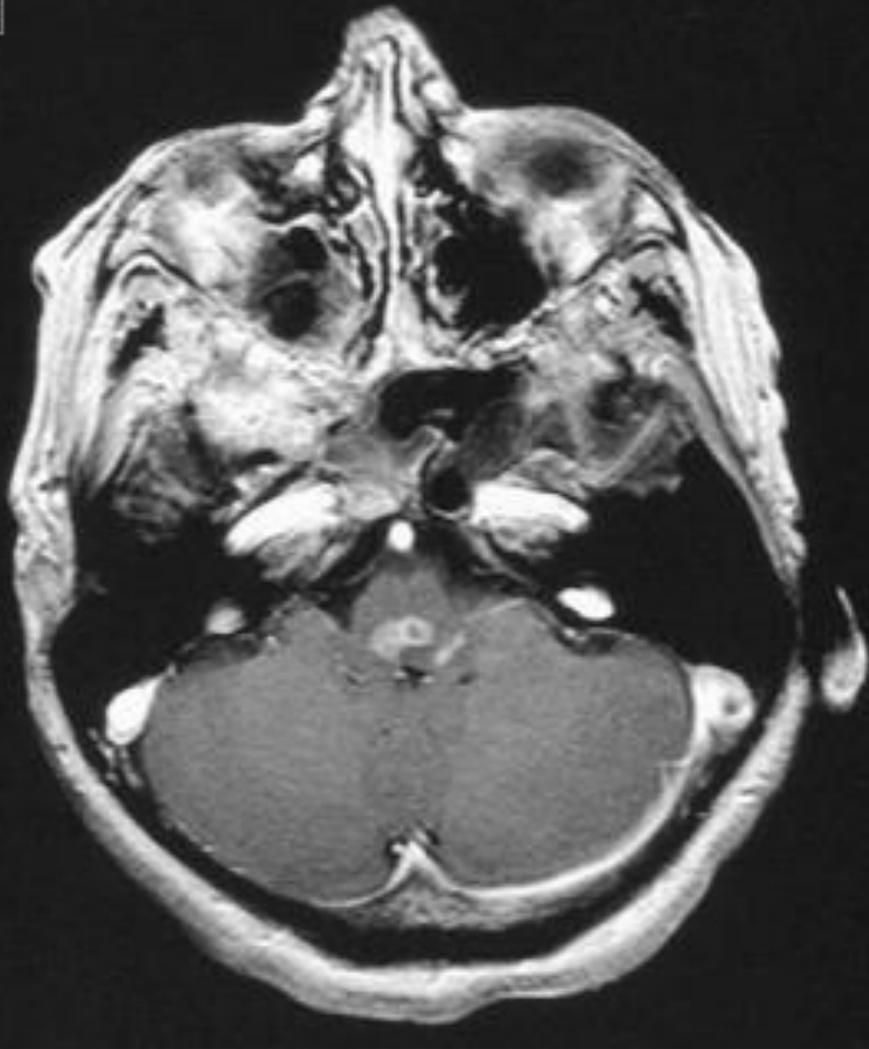
7 - Parallèlement, Mme F reçoit un traitement adapté contre la neurolistériose.

Le score de Glasgow reste à 12.

Vous vous demandez s'il faut introduire ou poursuivre les corticoïdes ?

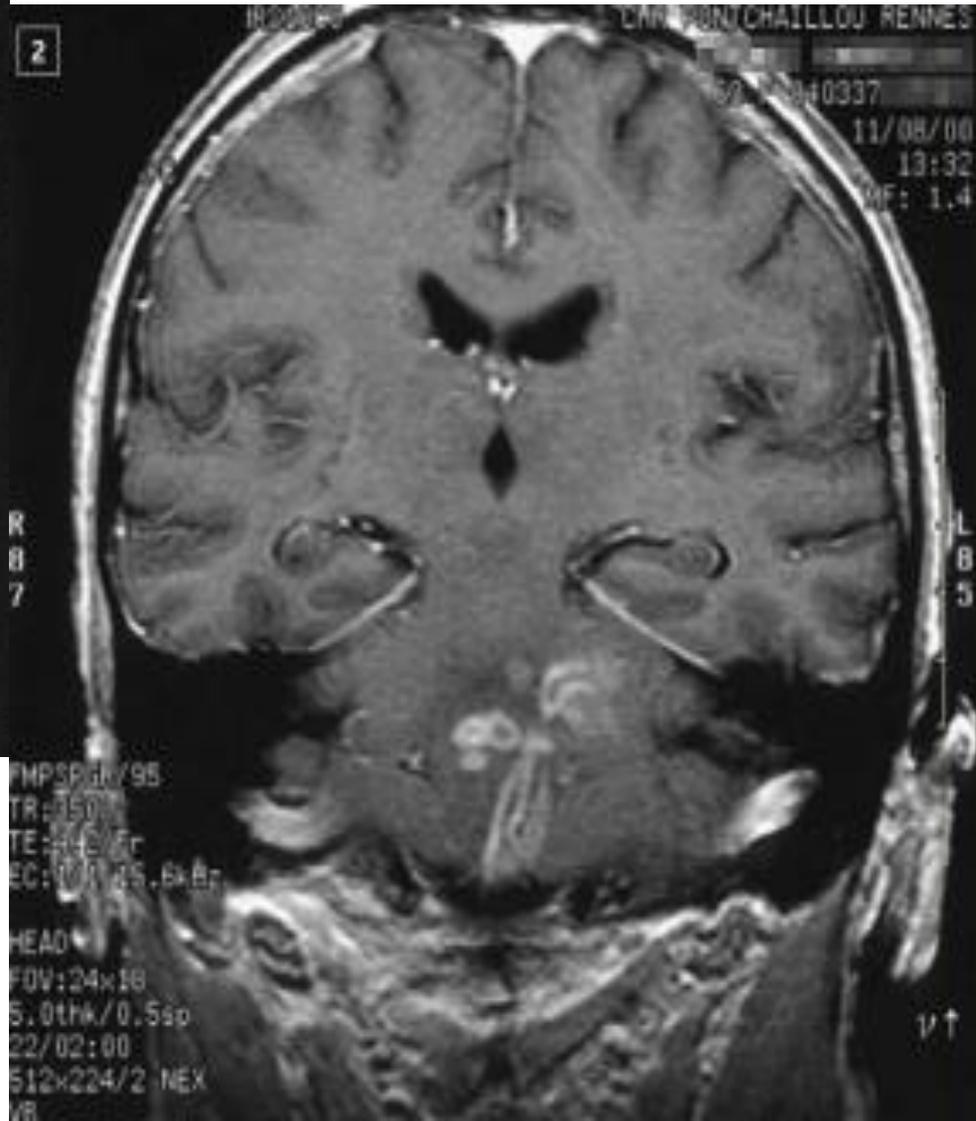
Que pensez-vous de cette proposition ?

1



IRM

2



8 – Modifiez-vous le traitement ?

# Alternatives thérapeutiques et abcès à Listéria

- Association cotrimoxazole ?
  - Aucune donnée de la littérature sur l'association
- Autres alternatives pas très bien étayées
  - Moxifloxacine : peu de donnée, < amoxicilline sur modèles animaux
  - Linezolide : cas de chasse
  - Méropénem ?

# Les données dans la littératures

- Chez l'homme :
  - Des échecs de la vancomycine sont rapportés (atteintes neurologiques)
  - Quelques succès du méropénème + rifampicine
  - Résistance à la rifampicine en monothérapie
- Chez l'animal
  - Echec de la vancomycine (Modèle expérimental de la gerbilles)
  - Intérêt du triméthoprime (SMX-TMP)
  - Intérêt de la rifampicine, de la lévofloxacine, moxifloxacine
  - Linézolide ? (38)

- Au 9<sup>ème</sup> jour du traitement par amoxicilline, et 3 jours après l'introduction du TMP/SMX, le patient présente une érythrodermie, sans intervalle de peau saine avec un prurit généralisé et une fièvre à 40°C.
- Il n'y a pas d'autre traitement introduit récemment .
- Cliniquement le patient va plutôt mieux mais reste très somnolent et ralenti (Glasgow 14).
- Question N°9 : Quelles hypothèses à l'origine de cette érythrodermie? Conduite thérapeutique ?

- Question N°10 : Que répondre à la femme du patient qui vous demande pourquoi son mari a présenté cette infection neuro-méningée neuro méningée et s'il faut rechercher un déficit immunitaire sous-jacent ? – Quelle est la probabilité de rechute ?

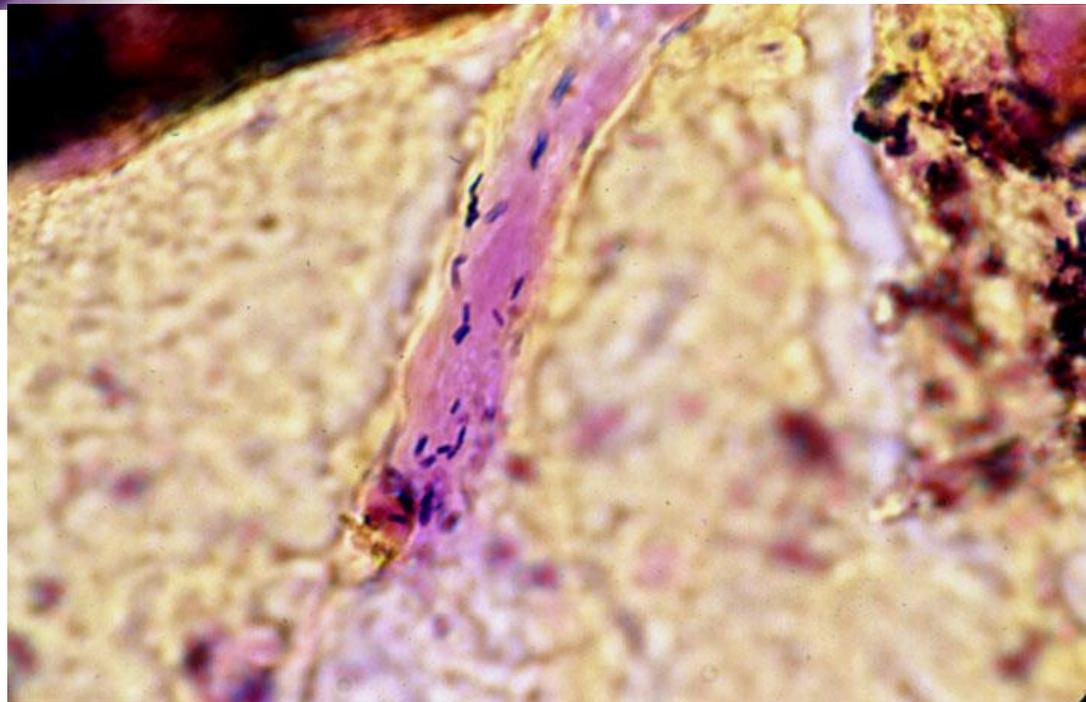
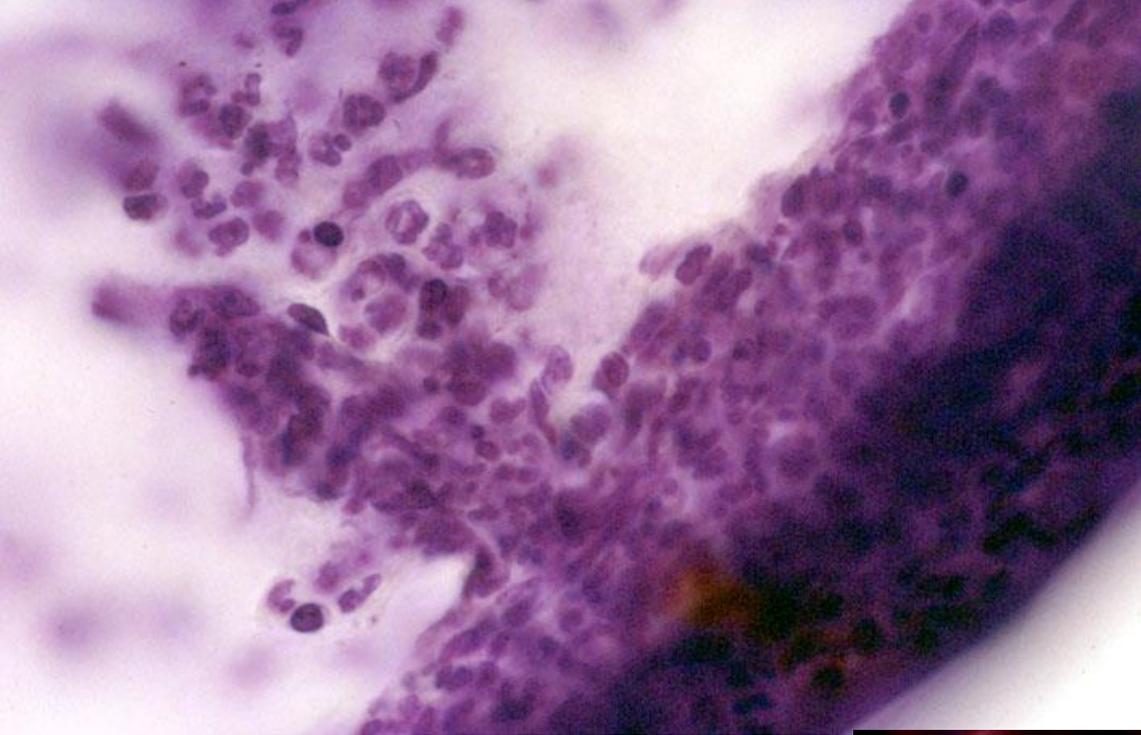
# Listériose

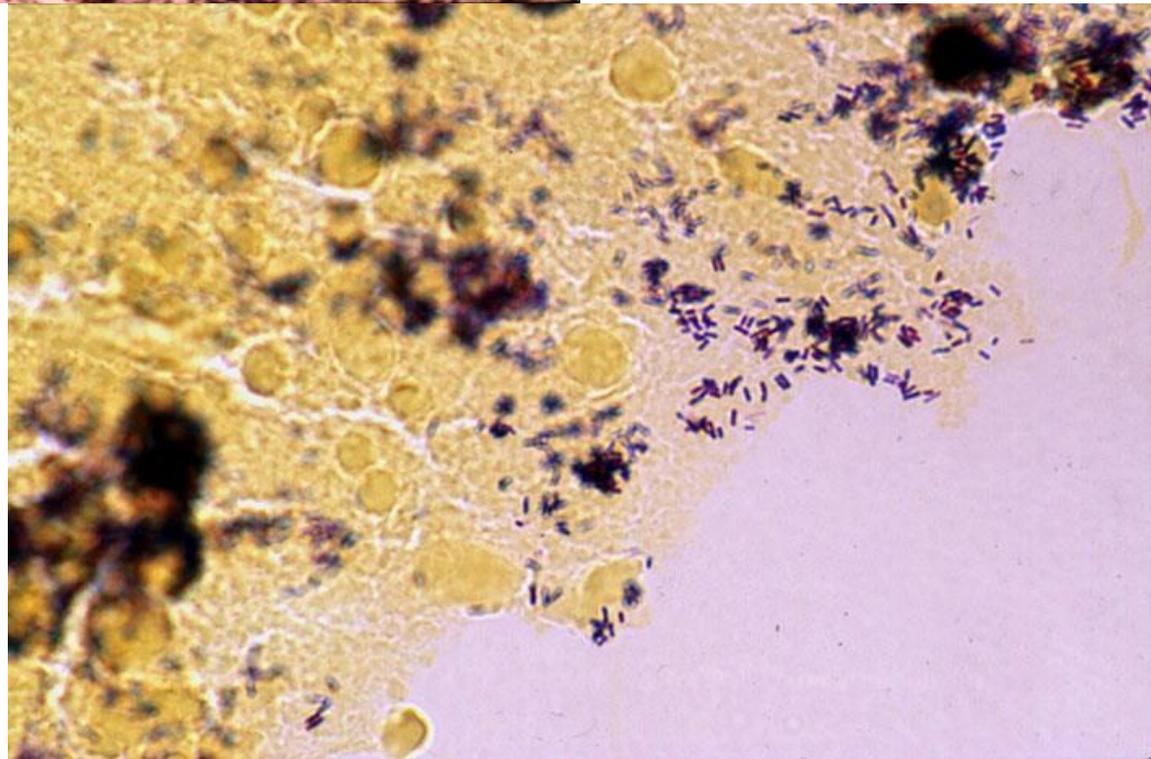
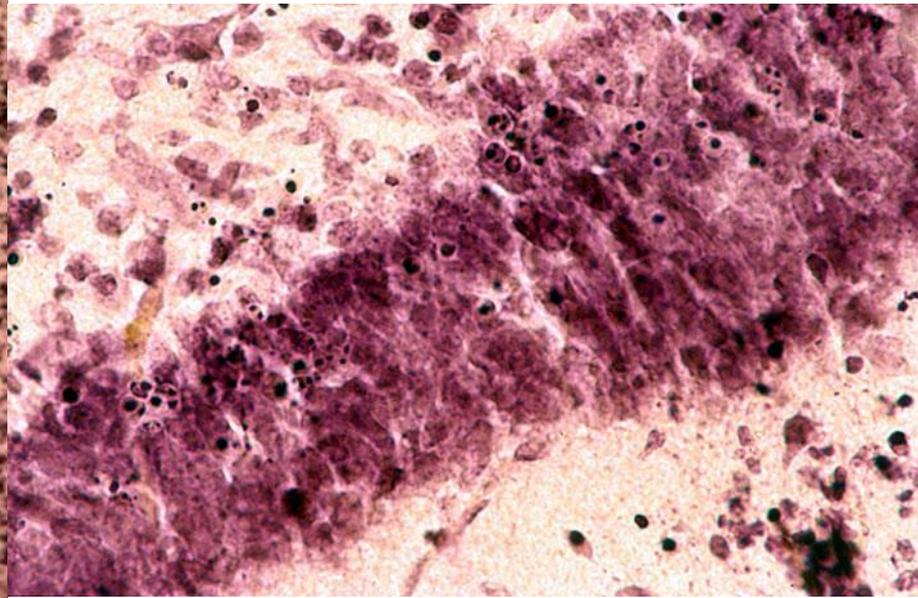
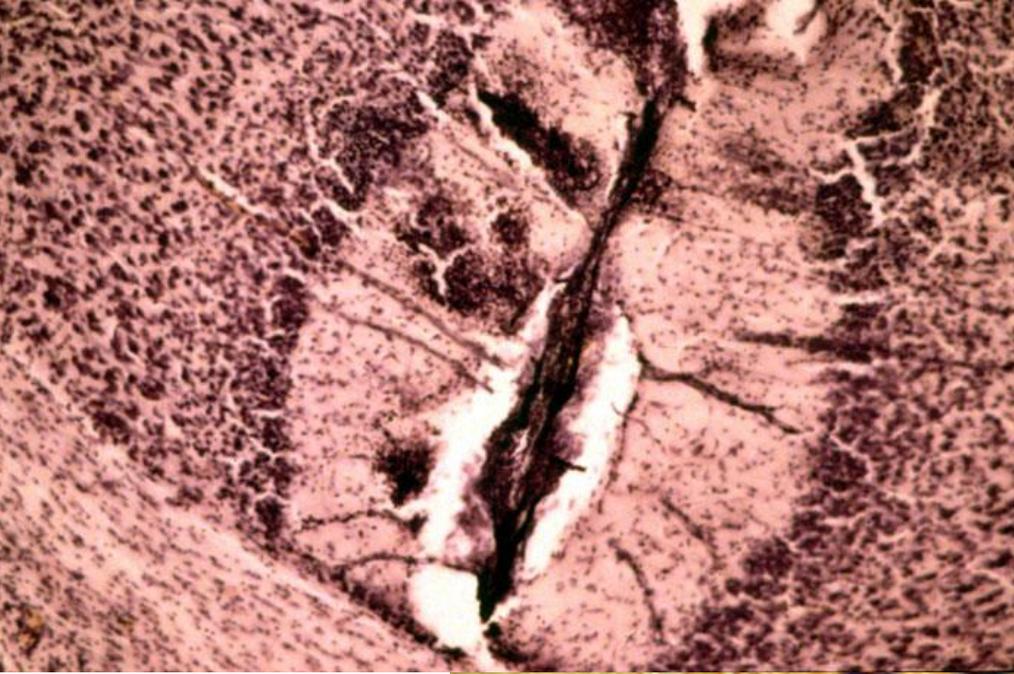
	Maternal (n=107)	Bacteraemia (n=427)	Neurolisteriosis (n=252)	Difference in means or proportions between bacteraemia and neurolisteriosis (95% CI)	p value for bacteraemia vs neurolisteriosis
Age (years)	30 (5)	73 (14)	67 (16)	6 (4 to 8)	<0.0001*
Male	-	246/427 (58%)	152/252 (60%)	-3 (-10 to 5)	0.489†
Female	107/107 (100%)	181/427 (42%)	100/252 (40%)	3 (-5 to 10)	0.489†
<b>Associated comorbidities</b>					
Median number of comorbidities	0 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-4)	0.7 (0.4 to 1.0)	<0.0001*
Median number of immunosuppressive comorbidities‡	0 (0-0)	2 (1-4)	2 (1-3)	0.5 (0.3 to 0.8)	<0.0001*
At least one immunosuppressive comorbidity‡	7/107 (7%)	416/427 (97%)	216/252 (86%)	12 (7 to 16)	<0.0001†
Median time interval from first symptom to diagnosis (days)	1 (0-3); n=98	2 (0-6); n=369	2 (1-4); n=243	1.6 (0.3 to 3.0)	0.684*
Temperature >37.7°C	83/107 (78%)	370/427 (87%)	244/252 (97%)	-10 (-14 to -6)	<0.0001†
Mean maximal body temperature (°C)	39 (1); n=100	39 (1); n=389	40 (1); n=246	-0.5 (-0.6 to -0.3)	<0.0001*
Influenza-like symptoms (muscle and joint pains, chills)	35/107 (33%)	87/427 (20%)	69/252 (27%)	-7.0 (-13.7 to -0.3)	0.036†
Systolic blood pressure <90 mm Hg	1/93 (1%)	27/390 (7%)	8/247 (3%)	3.7 (0.3 to 7.0)	0.047†
Diarrhoea (>3 stools per day)	8/107 (8%)	92/427 (22%)	38/252 (15%)	6 (1 to 12)	0.039†
Septic shock	0	5/427 (1%)	5/252 (2%)	-1 (-3 to 1)	0.512‡
<b>Score on Glasgow Coma Scale</b>					
Mean score	15 (0); n=107	14 (2); n=420	12 (3); n=244	2.1 (1.7 to 2.4)	<0.0001*
<14 (change in mental status)	1/107 (1%)	57/420 (14%)	121/244 (50%)	-36 (-43 to -29)	<0.0001†
<8 (coma)	0	12/420 (3%)	24/244 (10%)	-7 (-11 to -3)	0.0001†

- Question N°11 : Faut-il faire une enquête sur la provenance de cette listéria ?

# Données du CNR : formes neuroméningées

- En 2013, 97% (92/95 [2012 : 97/104]) des listérioses neuroméningées ont bénéficié de ce type d'enquête
- ↗ régulière depuis 2006 : 56% en 2006, 62% en 2007, 77% en 2009, 82% en 2010 96% en 2011, 93% en 2012.
- 24 investigations (26% ; contre 40% en 2012) n'ont pas été suivies d'enquêtes localement donnant lieu à des prélèvements dans le réfrigérateur du patient ou de sa famille (DGAI).
- En 2013, parmi les 9 cas (10%, le plus bas taux depuis 2003) où des souches alimentaires ou de l'environnement du réfrigérateur ont été isolées ;
  - 60% des cas souche identique
  - dans fromages, des végétaux cuisinés et dans un cas du saumon fumé.





I HAVE A HEADACHE  
BUT THE DOCTOR  
CAN'T FIND THE  
CAUSE.



HE SAYS IT'S ALL  
IN MY HEAD...



Renee Levy  
© 03