

Examens biologiques nécessaires devant une méningite à liquide clair et méningo-encéphalite - Valeurs prédictives positives-négatives

J.P. STAHL

UFR de
Médecine

 UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes



Bactérien ou pas?
Quel traitement empirique?



Méningites

- « décapitée » ou pas?

Hypothèse virale: PCR enterovirus

Intérêt des PCR bactériennes

Hypothèse bactérienne: lactates et PCT?

Entérovirus

- H. Peigue-Lafeuille et al. From prospective molecular diagnosis of enterovirus meningitis...to prevention of antibiotic resistance. Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 124–131
- ✓ Les adultes représentent 23% des méningites à entérovirus
- ✓ Première cause de « méningites aseptiques »

PCR bactériennes

Spécifiques:

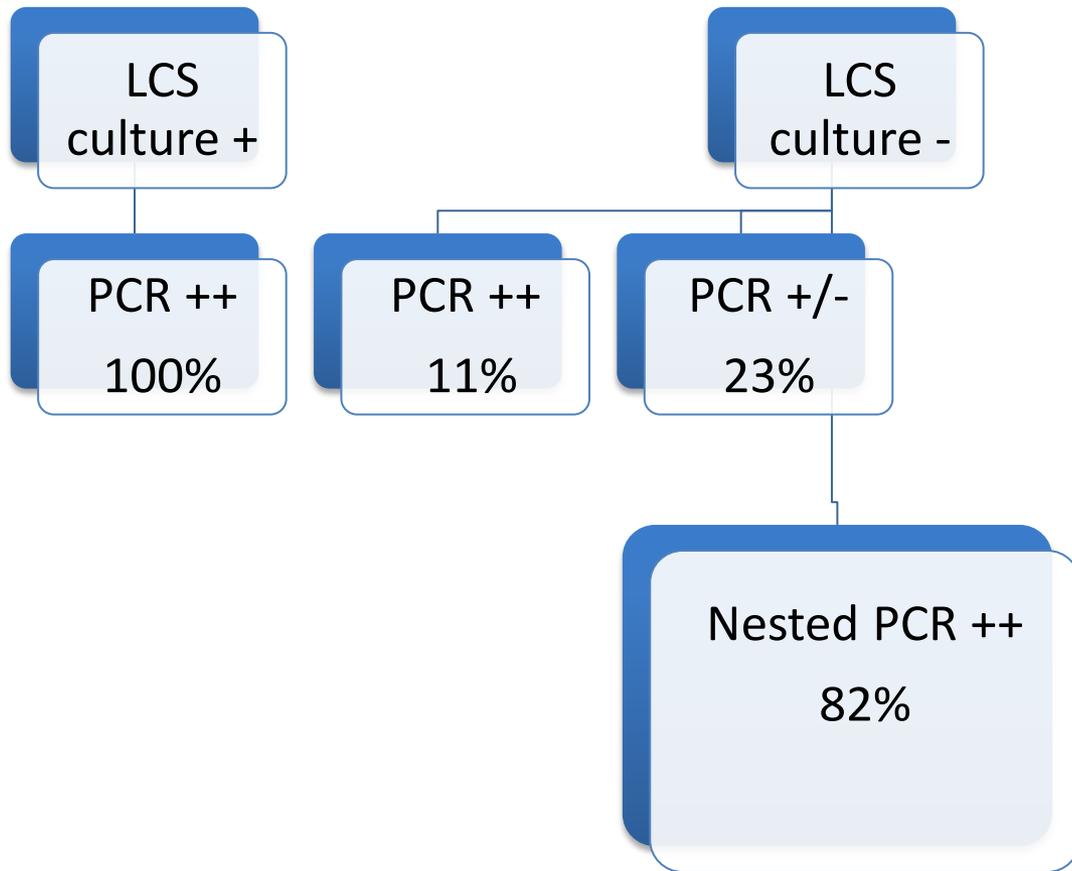
[Wu HM](#) et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae meningitis* diagnosis. [BMC Infect Dis.](#) 2013 Jan 22;13:26

- ✓ 40 *S. pneumoniae*, 36 *N. meningitidis*, and 4 *H. influenzae*
- ✓ Comparé à la culture, sensibilité et spécificité de la real-time PCR : 95.0% et 90.0%

PCR bactériennes

Non spécifique: 16S

- [Xu J](#) et al. **Employment of broad range 16S rDNA PCR and sequencing in the detection of aetiological agents of meningitis.** [New Microbiol.](#) 2005 Apr;28(2):135-43.
- ✓ 73 sérums, 413 LCS négatifs, 8 LCS positifs de patients suspects de meningite aiguë
- ✓ 63/73 (86.3%) des échantillons étaient positifs
- ✓ 8/63 (12.7%) étaient clairement positifs après séquençage direct des amplicons
- ✓ 55/63 (87.3%) indiquaient plus d'un pathogène



conclusions

- Dans les LCS à culture négative, les bactéries les plus fréquentes, identifiées par PCR étaient:
 - ✓ *Staphylococcus* spp (13/58, 22.4%)
 - ✓ *Neisseria meningitidis* (9/58, 15.52%)
 - ✓ *Pseudomonas* spp (8/58, 14.79%)
- La combinaison de 16S puis de spécifique parait utile
- Problème des contaminations

PCT ?

J.P. Quenot et al.

Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy

Annals of Intensive Care 2013, 3:21 doi:10.1186/2110-5820-3-21

Revue de littérature

- Schwarz et al., PCT pour le diagnostic de méningite bactérienne:
 - ✓ sensibilité 69%
 - ✓ spécificité 100%

- Viallon et al. : 112 adultes hospitalisés pour méningite (90 virales, 22 bactériennes)
 - ✓ PCT >0.93 ng/ml était 100% sensible
 - ✓ Lactates dans le LCS <3.2 mmoles/L avait une VPN de 100%

PCT?

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

Practice guidelines for

acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis). *Med Mal Infect* 2009, 39:356–367.

- Biomarqueurs utiles pour le diagnostic des méningites bactériennes de l'adulte, avec seuil de la PCT sérique à 0.5 ng/mL:
 - ✓ Sensibilité 99% (95% CI, 97–100)
 - ✓ Specificité 83% (95% CI, 76–90)
- « Une méningite bactérienne peut être considérée comme très peu probable si:
 - PCT sérique <0.5 ng/mL ou
 - Lactates dans le LCS <3 mmoles/L »

PCT?

Imanda M. E. Alons et al.

Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study

Brain and Behavior 2016 DOI: 10.1002/brb3.545

PCT moyenne dans le LCS

- ✓ Groupe méningites bactériennes :
 - Total (n = 26): 0.60 ng/mL (95% CI: 0.29–0.92)
 - méningites communautaires (n = 16) : 0.81 (95% CI: 0.33–1.28)
 - méningites postneurochirurgie (n = 10) : 0.28 (95% CI: 0.10–0.45)

- ✓ Groupe méningites virales (n = 14): 0.10 ng mL⁻¹ (95% CI: 0.08–0.12)

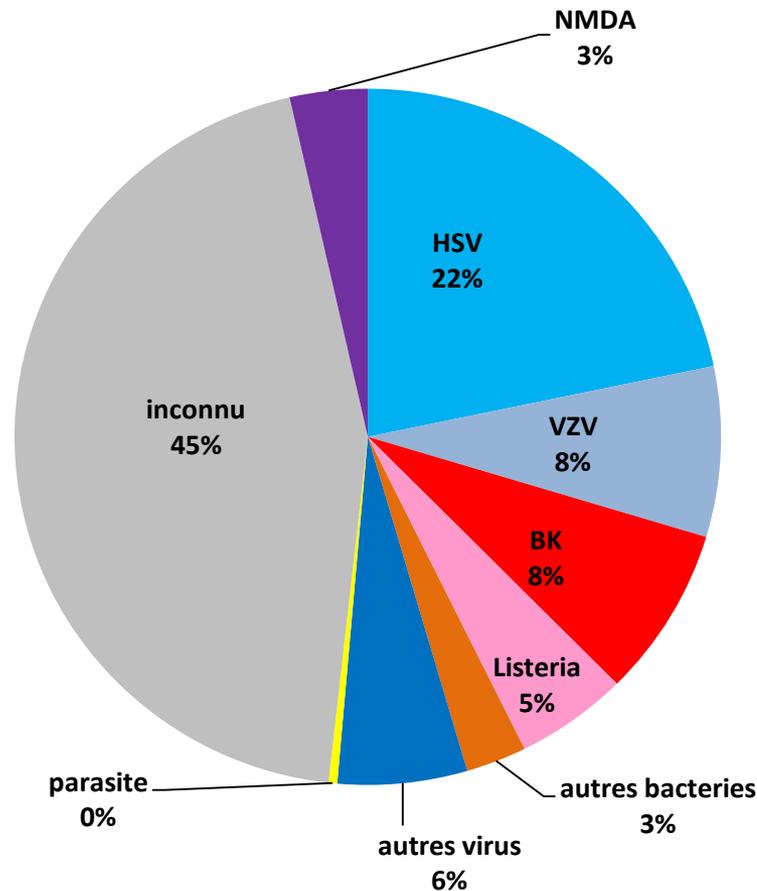
- ✓ Groupe non-infectieux (n = 14) : 0.08 ng mL⁻¹ (95% CI: 0.06–0.09)

PCT

- Pour les valeurs supérieures au seuil dans le LCS de 0.9 ng/mL (limite supérieure de l'IC du groupe non-infectieux)
 - ✓ Sensibilité à 92% (95% CI: 75%–99%)
 - ✓ Spécificité à 68% (95% CI: 48%–84%)
 - ✓ VPP 73% (95% CI: 55%–87%)
 - ✓ VPN 90% (95% CI: 70%–99%).

Encéphalites

- Elles sont toutes à liquide clair:



UNE RECOMMANDATION FRANÇAISE



J.P. Stahl et al.

Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

Med. Mal. Infect. 47 (2017) 179–194

Tout d'abord

- **La biologie sanguine**
 - ✓ Deux paires d'hémocultures
 - ✓ Une numération avec formule sanguine, un ionogramme sanguin, une glycémie (concomitante de la PL), un dosage de la CRP, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines), une évaluation de l'hémostase et un dosage des CPK
 - ✓ Une **sérologie VIH combinée** (détection simultanée des anticorps VIH1 et 2 et de l'antigène P24) est indispensable. En cas de suspicion de primo-infection VIH, une recherche d'ARN viral dans le sang (charge virale) est recommandée en plus de la sérologie.

Ensuite

- **La biologie du LCS (1)**

- ✓ LCS à prélever:
 - au moins 120 gouttes (environ 50 microl/goutte).
 - 20 gouttes pour biochimie,
 - 80 à 100 pour microbiologie et virologie
 - Conserver une partie du LCS (si possible -80° C) pour compléments d'investigations biologiques (dont le diagnostic de tuberculose).
- ✓ En urgence: cytologie, dosages des protéines totales, du glucose, et du lactate ; plus microbiologie.
- ✓ Glycorachie impérativement associée à une glycémie veineuse concomitante, à défaut capillaire par dextro.

Et ensuite

- **La biologie du LCS (2)**
 - ✓ Examen bactériologique standard (avec notamment examen direct après coloration de Gram et mise en culture).
 - ✓ PCR HSV, VZV et entérovirus sont impératives
 - ✓ La recherche de BK doit être mise en route en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion (clinique ou épidémiologique).

PCR HSV: gold standard

	Biopsie +	Biopsie -
PCR +	53	3
PCR -	1	44

	Sensibilité	98 %
	Spécificité	94 %
	VPP	95 %
	VPN	98 %

Lakeman J Infect Dis 1995

Pratiquer impérativement une seconde PCR sur LCS **au moins 4 jours après le début des signes neurologiques**, si la première est négative

Quelques cas spécifiques

Encéphalites HSV

évolution non favorable à J+14

- ✓ Ponction lombaire avec **PCR HSV** et **recherche d'auto-anticorps sur le LCS**.
- ✓ La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par aciclovir à 21 jours.
- ✓ L'exploration d'une résistance à l'aciclovir et des paramètres pharmacocinétiques (dosages de l'aciclovir dans le sang et le LCS) doit être discutée collégialement.

Recherche de VZV

- Les méthodes de détection des anticorps VZV ne sont pas standardisées. Il faut toujours coupler sérum et LCS prélevés avec un intervalle de moins de 24h.
- La sécrétion intrathécale d'anticorps anti VZV peut être présente dès la première semaine après le début des symptômes
- En cas de symptomatologie et/ou d'IRM évocatrices, une PCR VZV négative dans le LCS doit faire rechercher une sécrétion intrathécale d'anticorps anti VZV

Recherche de *Listeria* (autre que bactériologie standard)

- La sensibilité de la PCR *Listeria* dépend des amorces utilisées.
- La performance de la PCR 16s est faible.
- PCR en temps réel spécifique (amplification du gène *hly* codant pour la listeriolysine O de *L. monocytogenes*) dans le LCS.
- La sensibilité de cette PCR est de 58% et sa spécificité de 100%

Recherche de tuberculose

- ✓ La PCR-Temps réel doit être réalisé sur des échantillons dont le volume reçu est au minimum de 2ml.
 - ✓ La PCR-temps réel pour la tuberculose a une VPN de 84%
 - ✓ tests IGRA sériques:
 - Sensibilité 78%
 - Spécificité 61 %.
 - ✓ tests IGRA dans le LCS
 - Sensibilité 77 %
 - Spécificité 88 %
- Il n'est **pas recommandé** de les demander.

Si diagnostic étiologique non fait à 48h

Rechercher

- ✓ Virus plus rares en fonction des circonstances (voyages, immunodépression...). **Attention**: selon la chronologie, ce n'est pas toujours une PCR LCS (arbovirus)
- ✓ Une encéphalite auto-immune par la détection d'anticorps onco-neuronaux sériques et du LCS
- ✓ Une maladie systémique

NGS?

- Chan BK, et al. (2014) Deep Sequencing to Identify the Causes of Viral Encephalitis. PLoS ONE 9(4): e93993.
doi:10.1371/journal.pone.0093993
- ✓ 7 patients décédés d'encéphalite inconnue
- ✓ NGS sur **biopsie** = 2 rougeoles, 3 HSV, 2 négatifs

Metagénomique: avantages potentiels

- R. D. Schubert, M. R. Wilson. A tale of two approaches: how metagenomics and proteomics are shaping the future of encephalitis diagnostics. *Curr Opin Neurol*.2015, 28: 283-7
- ✓ identification d'un nouveau microbe pour lequel pas de test disponible
- ✓ identification d'un microbe connu mais pas dans cette expression clinique (astrovirus p.e.)
- ✓ identification d'un microbe connu mais dont la probabilité de responsabilité est très faible (Nipah p.e.)
- ✓ Valeur prédictive négative probablement élevée

Bactérie ou virus?

- Arguments pour garder une antibiothérapie?
- Pour l'arrêter?
- Arguments pour antiviral?

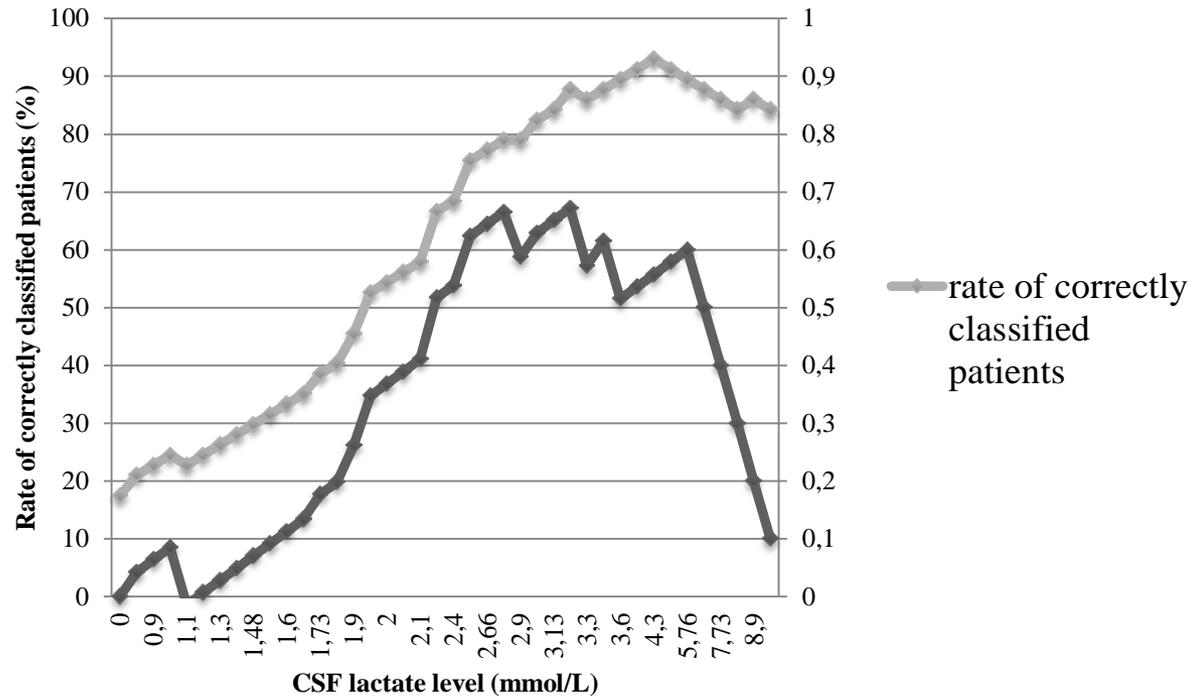
Cohorte encéphalites 2007 (A. Mailles, J.P. Stahl, CID 2009)

10 bactéries, 47 non bactéries

Analyse univariée et multivariée

	bactérie	Non bactérie	P (U)	OR	P (M)
Prot.	2,4 (0,8 – 4,1)	0,9 (0,7 – 1,2)	0.0005	1.4	0,65
Glyc.	3,1 (1,3 – 5,0)	4,1 (3,7 – 4,4)	0.07		
Cellules	158 (49 – 269)	77 (53 – 102)	0,02	1	0.98
lactates	5,6 (3,5 – 7,8)	2,1 (1,9 – 2,4)	7.10⁻⁹	2,7	0,03

Intérêt des Lactates dans le LCS



Cerebrospinal fluid lactate concentration and bacterial encephalitis diagnosis

M. Maillet, T. De Broucker, A. Mailles, P. Bouzat, J.P. Stahl. Médecine et maladies infectieuses (2018) 48: 396–402

Conclusions lactates et encéphalites (1)

Seuil 3,4 mmol/L:

- Allocation correcte pour 87,7% des cas
- Sensibilité pour étiologie bactérienne 70%
- Spécificité pour étiologie bactérienne 91,5%
- PPV 64%
- NPV 93%

Conclusions lactates et encéphalites (2)

Seuil à 4.3 mmol/L

- Allocation correcte des patients: 93%
- Sensibilité 60%
- Spécificité 95.7%
- PPV 75%
- NPV 92%.

Conclusions lactates et encéphalites (3)

Seuil à 5.76 mmol/L

- Sensibilité 60%
- Spécificité 100%
- PPV 100%
- NPV 92%

Merci pour votre attention

