

Take-Home messages  
mardi 29 janvier 2019

- Méningite *versus* méningoencéphalite vs encéphalite = infection du SNC
- Méningite bactérienne et atteinte quasi systématique de l'encéphale non liée à l'invasion bactérienne
- Recommandations, conférence de consensus
  - Sur méningite bactérienne (ESMID 2016, SPILF 2017)
  - Sur encéphalite : reco Fr 2017 Med Mal Infect

# Encéphalites (A. Mailles)

- Gravité +++
- **Séquelles importantes**
  - La résolution de l'infection n'est pas la guérison
  - Réhabilitation : déficits résiduels +/- importants pouvant avoir un impact parfois notable sur la vie quotidienne
  - **A 3 ans, : 39% évolution défavorables dont handicap grave (25/176)**
    - troubles de la concentration, mémoire, comportement
    - Surtout après HSV-1
    - Facteurs associés : comorbidité, âge, HSV, niveau d'étude (plus haute et mieux on s'en sort)
  - En fonction de l'importance des lésions
- Place des anticorps onco-neuronaux (NDMAr ...)
  - Complication des encéphalites infectieuses : 25% à 3 mois après admission (encéphalite à HSV-1)
  - Quel impact ?
    - Au cours encéphalite HSV-1, évolution plus péjorative
  - Place des corticoïdes

# Encéphalites (A. Mailles)

- Les virus en extension
  - West Nile en augmentation constante en Europe
  - TBEv
  - Nipah et Hendra
    - Rôle des chauve-souris, transmission interhumaine lors des épidémies
    - Grande létalité
  - Entérovirus A71
  - Rage : 55 0000 cas/an (OMS)
- Classement de ces étiologies en fonction
  - De la transmission : interhumaine, zoonose, à prévention vaccinale
  - Pour la prévention

# Epidémiologie des encéphalite en France 2016/18 A. Mailles

- HSV 25%,
- VZV 11%, TBEV 6%,
- Diminution des ME Listériennes 5% et surtout tuberculeuses
- INFLUENZA 3%,
- Cause inconnue (encéphalites auto-immunes écartées), létalité 7%
- Transmission interhumain 47%, zoonose 15%

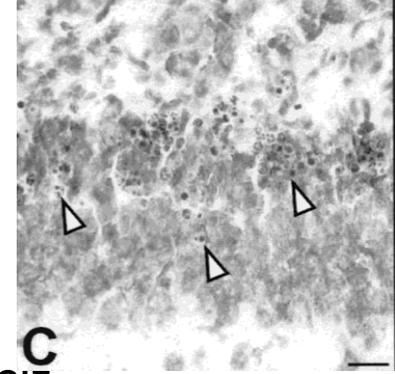
# Examen biologique – JP Stahl

- PCR 16S
  - Pb des contaminations
  - Multiples pathogènes (contamination pour les méningites)
  - Combinaison PCR16S et PCR ciblée bactérienne
- PCT : ne sert à rien
- Lactates seuil 3,4 mmol/l
  - Valeur prédictive négative 92% si seuil 4,3 mmol/l
- Détection de l'infection par le VIH
  - Sérologie AC-agP24, PCR sang)

# Examens biologiques ME

- Importance de la quantité de LCS prélevé ++
- Congeler une partie des prélèvements
- Nécessité de la rapidité des résultats (24 hr)
  - HSV-1, VZV, Entérovirus
- Dosage des AC anti-VZV sur LCS si PCR négative ?
  - Encéphalite VZV, lésions de vascularite prédominant : quel traitement ?
- Métagénomique
  - FilmArray discutable pour le LCS, mauvais pour Listeria, < PCR HSV-1

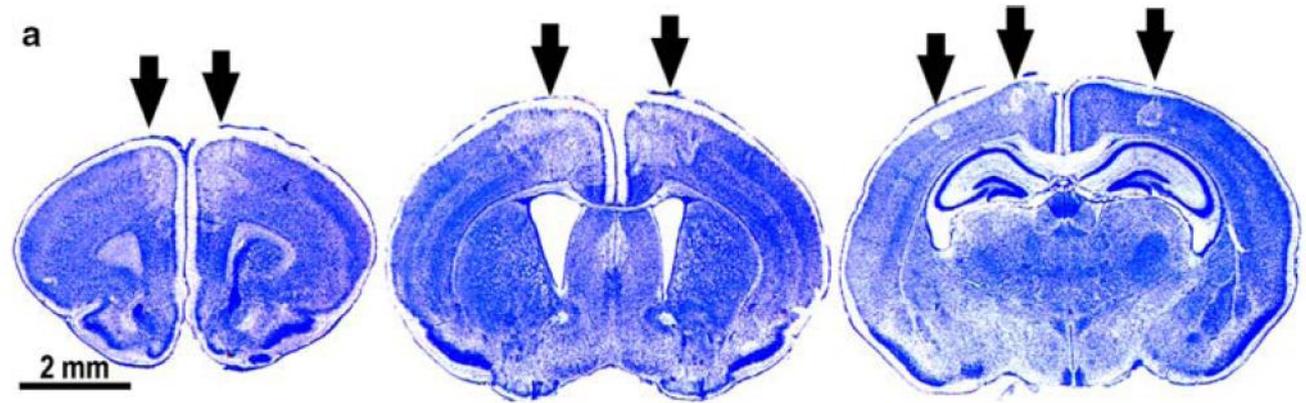
# Méningite à pneumocoque



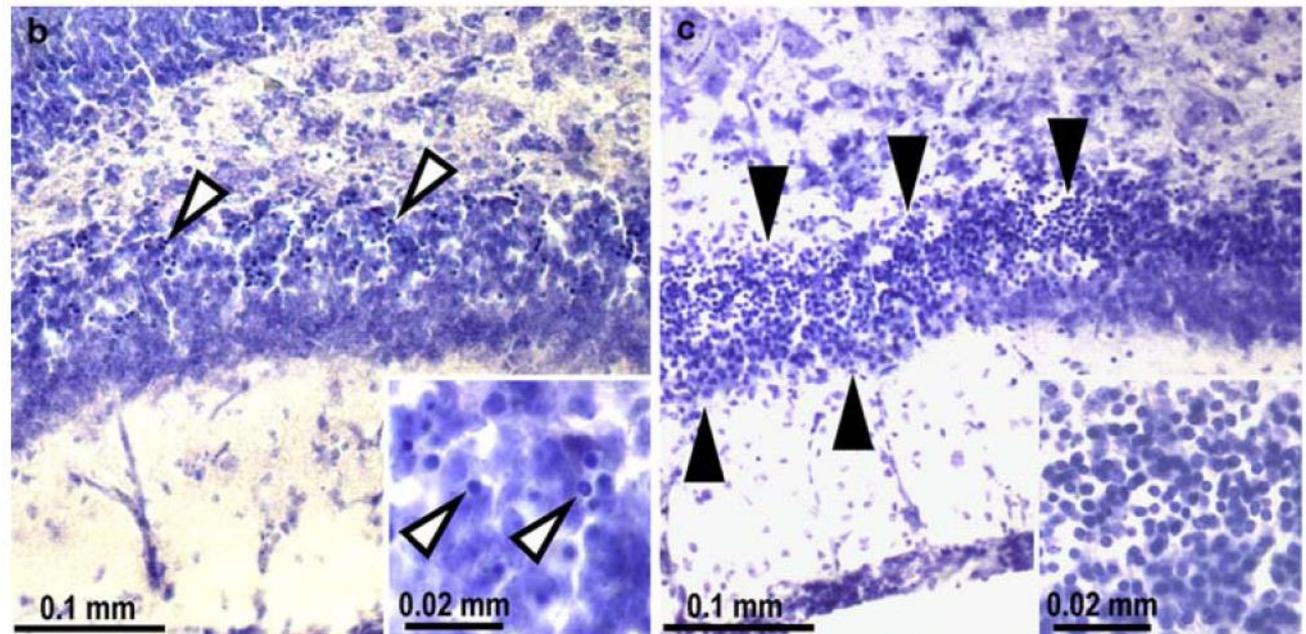
- Séquelles à long terme du pneumocoque : audition, déficit d'apprentissage, déficit moteur
- Pneumocoque dans le sang : moyens de protection contre le système immunitaire (fixation AC, empêche l'activation du complément)
- Séquelles des méningites à pneumocoque (30%)
  - Dommages neuronaux liée
    - Altération du flux cérébral, œdème cérébral , vascularite : ischiémie cérébrale
    - Apoptose hippocampe (activation des caspases, production radicaux libres) : compromet l'apprentissage ultérieur
  - Intérêt d'antibiotique moins lytique induisant moins de réaction inflammatoire (Daptomycine) : protocole en cours

# Méningite pneumocoque souris

Lésions corticales  
: nécrose



Apoptose girus  
dentelé



# Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture

Martin Glimåker,<sup>1</sup> Bibi Johansson,<sup>1</sup> Örjan Grindborg,<sup>1</sup> Matteo Bottai,<sup>2</sup> Lars Lindquist,<sup>1</sup> and Jan Sjölin<sup>3</sup>



## Importance de la rapidité d'instaurer une antibiothérapie efficace

**Table 3. Main Outcomes and Main Confounders Related to Different Sequences of Lumbar Puncture and Computerized Tomography of the Brain**

Outcome and Confounders	LP Without Prior CT	LP After CT	<i>P</i> Value
Number of patients (%): n = 414	178 (43.0)	236 (57.0)	
Outcomes:			
Treatment <1 h: n/n available data (%): n = 343	60/154 (39.0)	47/189 (24.9)	<.01
Treatment <2 h: n/n available data (%): n = 343	95/154 (61.7)	91/189 (48.1)	<.05
Mortality:	6/178 (3.4)	27/236 (11.4)	<.01
Sequelae <sup>a</sup> in survivors: n/n available data (%): n = 334	32/151 (21.2)	65/183 (35.5)	<.01
Favorable outcome <sup>b</sup> : n/n available data (%): n = 367	119/157 (75.8)	92/210 (43.8)	<.001
Confounders			
Age >60 y	86/178 (48.3)	102/236 (43.2)	NS
RLS ≥3/GCS ≤11 on admission: n/n available data (%)	55/160 (34.4)	75/221 (33.9)	NS
Pneumococcal etiology:	68/178 (38.2)	129/236 (54.7)	<.01
Meningococcal etiology:	38/178 (21.3)	21/236 (8.9)	<.01

Main outcomes were time from admission to adequate antibiotic treatment, mortality, and sequelae and main confounders were age, mental status on admission, and etiology. Two-tailed Fisher exact test was used for *P* values.

Abbreviations: CT, computerized tomography; GCS, Glasgow coma scale; LP, lumbar puncture; NS, not statistically significant; RLS, reaction level scale.

<sup>a</sup> Neurological and/or hearing deficits at follow-up 2–6 months after discharge (proportions of survivors with available data).

<sup>b</sup> Recovery to normal activity without neurological or hearing deficits at follow-up 2–6 months after discharge (proportions of all patients with available data).

# Traitement probabiliste avant PL

- Contre-indications neurologiques à la PL
  - Signes de localisation
  - Troubles de la vigilance ET un ou plusieurs signes suivants
    - anomalies pupillaires (mydriase fixée uni ou bilatérale)
    - dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire)
    - crises toniques postérieures
    - aréactivité aux stimulations
    - réactions de décortication ou de décérébration
  - Crises convulsives persistantes

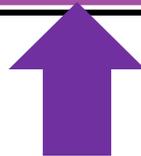
# Antibiothérapie avant la PL ?

## Retard à la PL = initiation antibiothérapie probabiliste

- **Antibiothérapie débutée avant la PL dans 3 situations :**
  - *purpura fulminans*
  - prise en charge hospitalière ne pouvant être réalisée dans les 90 min
  - CI à la réalisation de la PL :
    - anomalie connue de l'hémostase,
    - traitement anticoagulant efficace,
    - suspicion trouble majeur de l'hémostase (saignement actif)
    - risque élevé d'engagement cérébral
    - instabilité hémodynamique
- **Pratiquer hémoculture**
- **Débuter l'antibiothérapie sans attendre**
- PL sera réalisée dès que possible après correction des anomalies

# Traitement de 1ère intention / examen direct NEGATIF du LCR

Examen Direct	Antibiotique	Dose/jour*	Modalités administration IV
ED - (pas d'arguments pour listériose)	<b>Céfotaxime ou Ceftriaxone</b>	<b>300 mg/kg 100 mg/kg</b>	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions
<i>si enfant &lt; 3 mois</i>	<b>+ gentamicine</b>	<i>5 mg/kg</i>	<i>1 perfusion</i>
ED - (avec arguments pour listériose)	<b>Céfotaxime ou Ceftriaxone</b> <b>+ amoxicilline</b> <b>+ (gentamicine)</b>	<b>300 mg/kg 100 mg/kg</b> <b>200 mg/kg 5 mg/kg</b>	4 perfusions ou continue** 1 ou 2 perfusions 4 perfusions ou continue 1 perfusion



\* dose maximale enfant : céfotaxime = 12 g/j ; ceftriaxone = 4 g/j

\*\* si perfusion continue, dose de charge de 50 mg/kg sur 1h

# Dexaméthasone

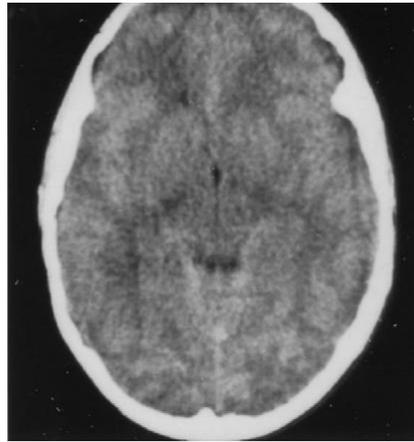
Dexaméthasone immédiatement avant ou de façon concomitante à la 1ère injection d'antibiotique **si** :

- Examen direct **positif** évoquant une méningite à
  - pneumocoque quel que soit l'âge
  - méningocoque chez l'adulte
  - *Haemophilus influenzae* chez l'enfant et le nourrisson
- Examen direct **néгатif** mais
  - **aspect trouble** du LCR
  - ou données fournies par les autres examens biologiques du LCR et du sang permettant de retenir le diagnostic de méningite bactérienne
- Empirique
  - A éviter dans la méningite listérienne et chez l'immunodéprimé

# Complications cérébrales secondaires des méningites à pneumocoque

## Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis

Œdème cérébral



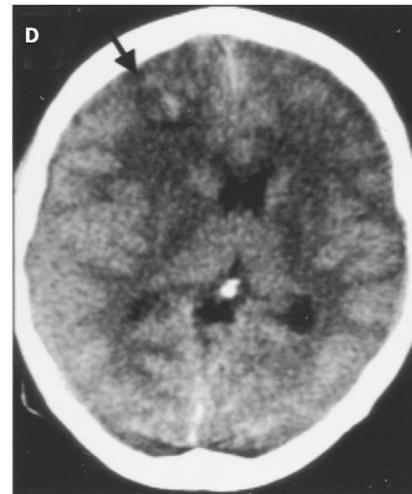
Hydrocéphalie



Vascularite cérébrale avec de multiples infarctus



Thrombophlébite avec infarctus d'origine veineuse et microhémorragies



# *Listeria monocytogenes*

- Traitement : Association amoxicilline + gentamicine 7 jours
  - Durée 21 jours
  - Gentamicine :
    - absence = facteur péjoratif augmentant la mortalité
    - La mortalité diminue avec la prolongation des injections de gentamicine
  - Pas de corticoïdes
    - Pronostic défavorable
- PL
  - Faible sensibilité de l'examen direct sur la PL (30%)
  - PCR listeria (gène Hly) : 50%
  - Hémocultures + (60%)

# Encéphalite herpétique

- Traitement rapide dans les 3 heures
- Si PCR dans le LCR négative,
  - n'arrêter le traitement par acyclovir que si nouvelle PCR négative sur le LCS de J4
- Traitement 14 jours chez Immunocompétent, 21 jours chez ID
- Si évolution défavorable
  - IRM
  - Penser encéphalite auto-immune - recherche AC anti récepteur anti-NDMA
  - résistance de HSV à l'aciclovir

# Encéphalite herpétique HSV-1

- ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
  - **Pas de place pour l'acyclovir per os, ni pour le valacyclovir**
- ✓ Dose acyclovir : 10 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
  - Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
  - Limiter les traitements néphrotoxiques associés
  - Réhydratation correcte
- ✓ Durée de traitement :
  - 14 jours chez l'adulte immunocompétent
  - 21 jours si immunodépression
- ✓ Si évolution favorable : pas de contrôle de LCS.
- ✓ En cas d'évolution clinique non favorable à J14
  - PL pour PCR HSV et recherche d'auto-anticorps
  - Si PCR HSV+ : prolonger le traitement par acyclovir à 21 jours

# Empyèmes cérébraux



## LOCALISATION

Détermine le pronostic +++

### Extra-dural

- BON pronostic
- Infections sinusiennes
- Contamination « contiguïté »
- Symptômes peu bruyants
- Pas de troubles conscience
- Pas de Réa
- Chir = nettoyage
- Guérison

**D  
U  
R  
E  
-  
M  
E  
R  
E**

### Sous-dural

- Pronostic CATASTROPHIQUE
- Infection sinusienne + ?
- Diffusion + agression
- Symptômes : coma fébrile + déficit
- Toujours altération vigilance
- Réa obligatoire
- Chir = nettoyage + décompression
- Mortalité > 5%, séquelles importantes

Nécessite souvent de plusieurs  
Intervention - craniectomie

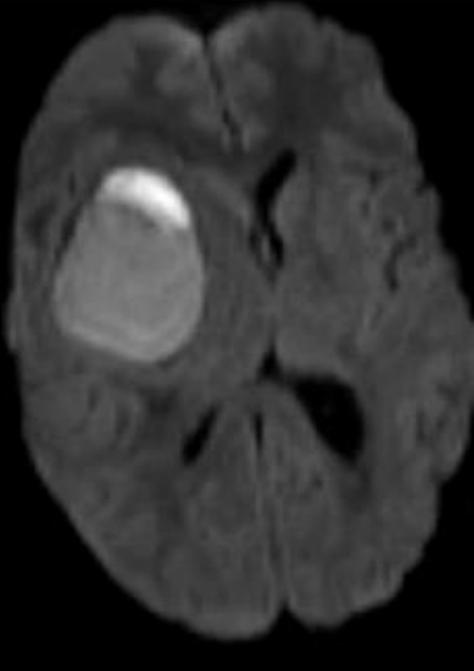
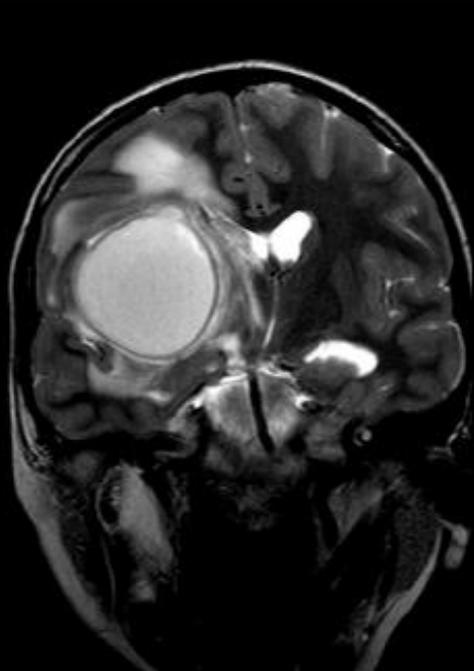
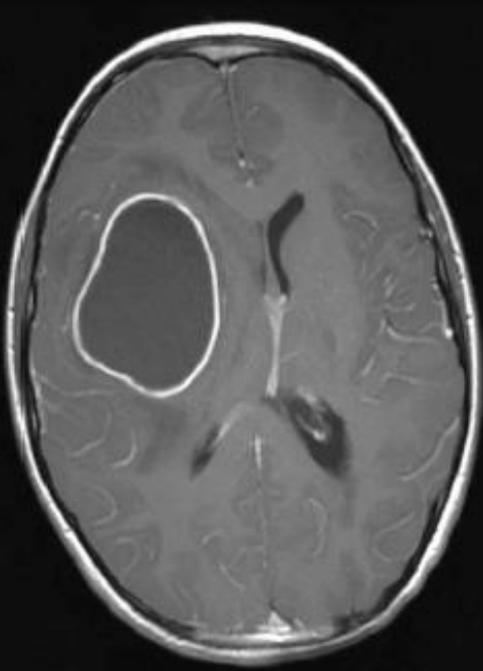
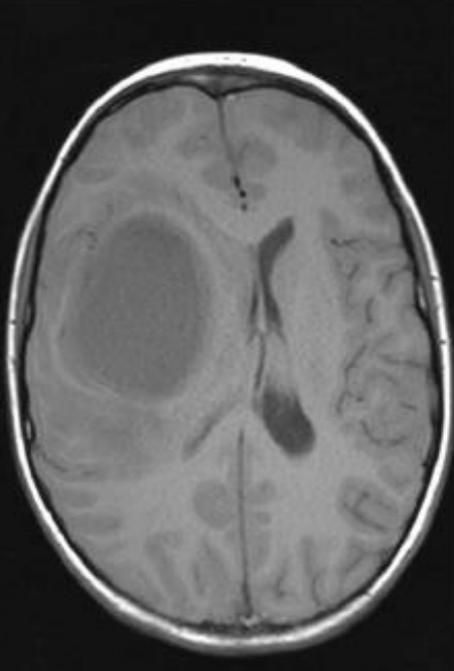
# Empyème sous-dural– point clé

- Origine sinusienne
- Syndrome infectieux avec signes méningés, altération vigilance  
= craindre effraction dure-mère : **empyème sous-dural**
- Altération vigilance = Réa, risque engagement brutal, menace vitale
- Rapprochement service de Neurochirurgie
- URGENCE diagnostique ET thérapeutique
- IRM sans et avec gadolinium, Diffusion, Flair = recherche signes d'atteinte parenchymateuse, zones d'ischémie et étendue
- Chirurgie précoce « sans bricolage » : craniectomie

# Abcès cérébraux



- Tout âge, origine dentaire +++
- Signes infectieux pas toujours présent
- Abcès cérébraux
  - Défaut de la clinique (céphalées) et de la biologie conventionnelle
- Diagnostic sur IRM
  - T1 sans et avec gado, séquence pondérée en TE et séquence de diffusion B1000 (spécificité et sensibilité 100%), sauf si épanchement sanguin associé (chirurgie préalable)
- Urgence neurochirurgicale
  - Permet la décompression
  - Les prélèvements microbiologiques
  - Possibilité de nécessité de nouvelle ponction 7-10j
  - Etre parfois chirurgicalement « agressif », mais geste à minima
- Pronostic
  - Très variable, mais peu de données sur les séquelles



T1

T1 gado

T2

Diffusion  
B1000



Lésion  
hypointense

PdC annulaire  
en cocarde

Coque  
hypointense

Abcès  
hyperintense

# Encéphalites auto-immunes

- ADEM : 50%
  - Fièvre
  - Souvent post-infectieux, voir post vaccination
  - PL inflammatoire, pas de pic monoclonal
  - Ac anti MOG (50% des cas pédiatriques)
  - Traitement cortisone +/- IgIV/EP
- Encéphalite avec auto-AC dirigé contre le SNC
  - NDMAR, VGKC Ac, GABAar, etc.
  - 0,5-2 cas/M/an, encéphalite avec souvent Mvt anormaux
  - Début subaigu avec signe d'encéphalite limbique + signes localisation, PL inflammation, IRM +
- Secondaire à une vascularite systémique (lupus, Sjögren, Behcet)

# PK des antibiotiques au niveau du SNC

- Ceftriaxone
  - Concentrations faibles sur méninges normale, probablement plus élevées sur méningite
- Cefotaxime
  - Conc. plus forte que cefotaxime, concentrations peut être élevé au pic
- Cefepime
  - PKPD en faveur d'une dose de charge, perfusion de 4 hr (x2)
- Vancomycine
  - Passe lentement dans les méninges > CMI, doses de charge nécessaire, peu d'indication
- Linezolid
  - Passe bien les méninges, mais peu de données cliniques et risque convulsivant