



Encéphalites

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses & Réanimation Médicale,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Liens d'intérêt

Conseils scientifiques / financements recherche ou congrès

- Astellas
- AstraZeneca
- **Biomérieux**
- Coreviome
- Gilead
- MSD
- Mylan
- Pfizer

Diagnostic multiplex & infections du SNC

- La qualité de la prise en charge des infections du système nerveux central (SNC) a un impact majeur sur le pronostic
- Les règles de prise en charge ne sont pas évidentes
 - **hétérogénéité** des situations
 - **diversité des étiologies**
 - interactions **méningites** ↔ **encéphalites**
 - importance des mesures initiales (**1^{ères} heures**)
- **Prélèvements limités**



Recos 'encéphalites' US, UK, Australie/NZ, France

IDSA GUIDELINES

The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

Allan R. Tunkel,¹ Carol A. Glaser,² Karen C. Bloch,² James J. Sejvar,⁴ Christina M. Marr,³ Barry J. Hartman,⁷ Sheldon L. Kaplan,³ W. Michael Scheld,⁶ and Richard J. Whitley^{1#}

IDSA 2008

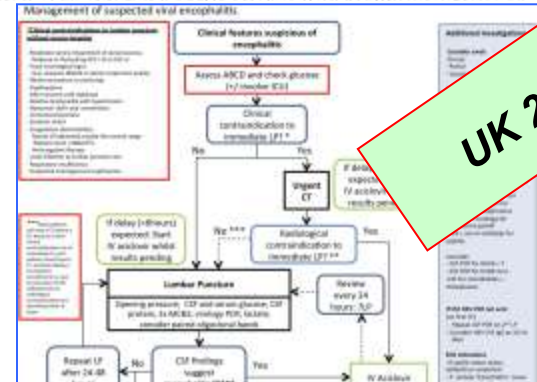
MAJOR ARTICLE

Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium

A. Venkatesan,¹ A. R. Tunkel,² K. C. Bloch,^{1,4} A. S. Lauring,⁵ J. Sejvar,⁶ A. Bitnun,⁷ J.-P. Stahl,⁸ A. M. C. E. Rupprecht,¹¹ J. Yoder,¹² J. R. Cope,¹³ M. R. Wilson,^{13,14} R. J. Whitley,^{15,16,17,18} J. Sullivan,¹⁹ K. Eastwood,²⁰ K. N. Ward,^{20,24} D. N. Durrheim,^{25,26} M. V. Solbrig,²⁷ L. Guo-Dong,²⁸ and C. A. Jones,^{1,2} International Encephalitis Consortium

IEC 2013

Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines



UK 2012

INTERNAL MEDICINE JOURNAL

Internal Medicine Journal 45 (2015)

POSITION PAPER

Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand

P. N. Britton,^{1,2} K. Eastwood,^{3,4} B. Paterson,¹ D. N. Durrheim,⁴ R. C. Dale,^{1,5} A. C. Jones,^{1,2} B. J. Brew,^{11,12} J. Burrow,¹³ Y. Nagree,^{14,15} P. Leman,^{14,15} D. W. Smith,¹⁴ K. Rees,¹⁶ C. A. Jones,^{1,2} on behalf of the Australasian Society of Infectious Diseases (ASID), Australasian Society of Emergency Medicine (ASEM), Australian and New Zealand Association of Public Health Physicians (ANZAPHP), and the Public Health Association of Australia (PHAA)

Australia/NZ 2015

Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte

J.P. Stahl^{a,*,1}, P. Azouvi^b, F. Brunel^c, T. De Broucker^d, X. Duval^e, B. Fantin^f, N. Girard^g, J.L. Herrmann^h, J. Honnoratⁱ, M. Lecuit^{j,k}, A. Mailles^{l,1}, L. Martinez-Almoyna^m, P. Morand^o, L. Piroth^u, P. Tattevin^{p,1}, The reviewing group²

France 2017

Traitement empirique des encéphalites

Recos	Traitement empirique
IDSA, 2008	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
UK, 2012	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
India, 2012	ceftriaxone + aciclovir + artesanate (to be stopped if malaria test neg)
Australia/NZ, 2015	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
France, 2017	aciclovir + amoxicillin + follow meningitis guidelines if meningitis suspected

Tunkel AR et al. Clin Infect Dis 2008

Solomon T et al. J Infect 2012

Kneen R et al. J Infect 2012

Sharma S et al. Indian Pediatrics 2012

Britton PN et al. Intern Med J 2015

Stahl JP et al. Med Mal Infect 2017



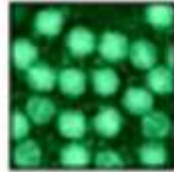
FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

1 Test. 14 Targets. All in about an hour.



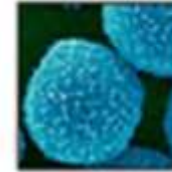
Bacteria

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae



Viruses

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human parechovirus
Varicella zoster virus (VZV)



Fungi

Cryptococcus neoformans/gattii



<http://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarray-meningitis-encephalitis-me-panel>

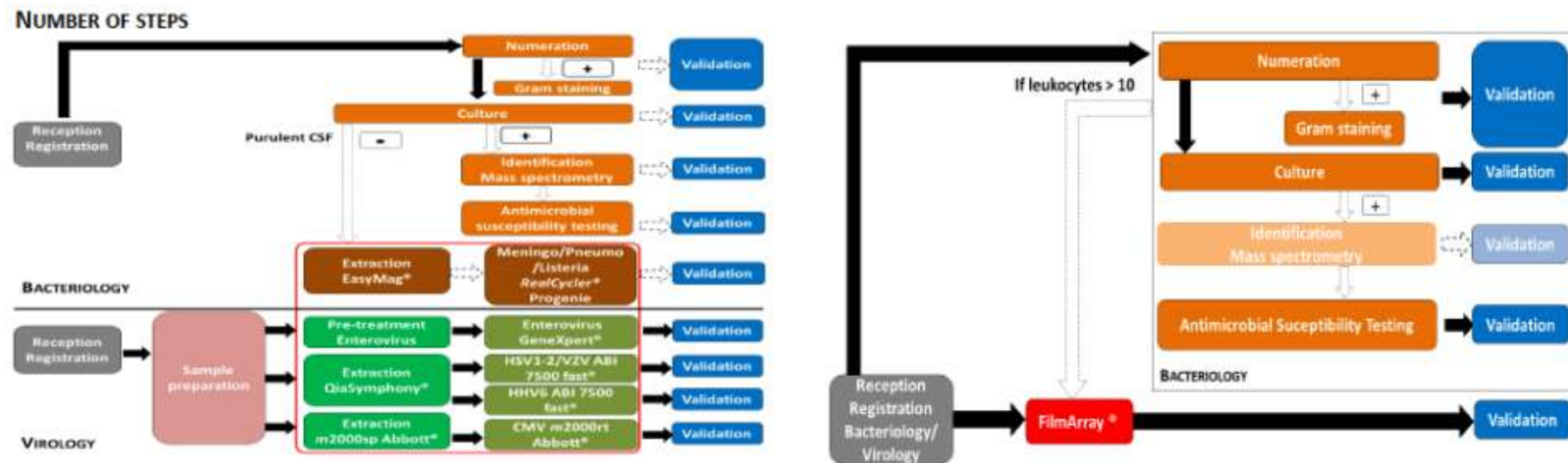
- Ce qui n'est pas testé:
 - Tuberculose
 - Rougeole
 - VIH, syphilis...

Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

Comparison of FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel assay and conventional techniques on the TurnAround Time of cerebrospinal fluid microbiological testing

Camille Boussioux¹, Clotilde Rousseau², Maud Salmons^{1,2}, Nancy Bourdon², Carole Durand², Cédric Delaire², François Simon^{1,2}, Richard Gonzalez², Justine Lallement¹, Jérôme Legoff^{1,2}

¹ Microbiology Department, Saint-Louis Hospital, 1 avenue Claude Vellefaux, Paris, France, ² Paris Diderot University, ³ bioMérieux, 376, chemin de l'Orme, 69280 Marcy l'Etoile, France



Boussioux et al. ECCMID 2016

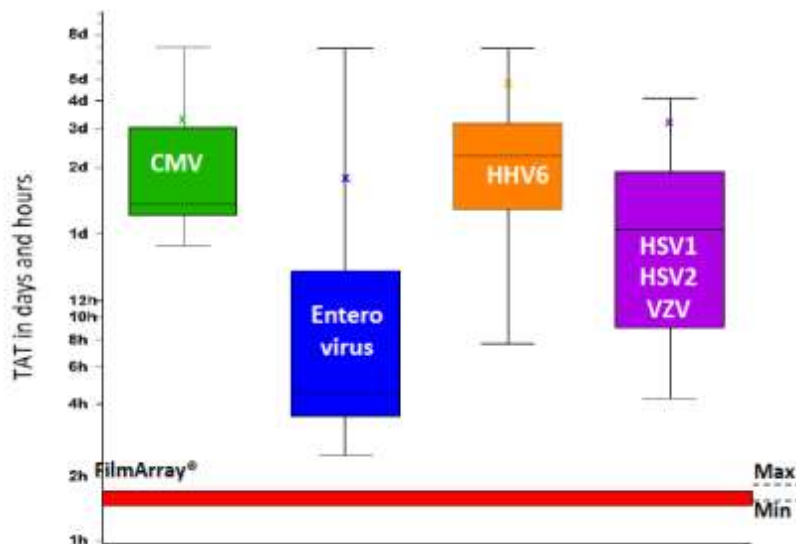
Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

Comparison of FilmArray[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel assay and conventional techniques on the TurnAround Time of cerebrospinal fluid microbiological testing

Camille Boussioux¹, Clotilde Rousseau², Maud Salmons^{1,2}, Nancy Bourdon³, Carole Durand³, Cédric Delaire³, François Simon^{1,2}, Richard Gonzalez³, Justine Lallement¹, Jérôme Legoff^{1,2}

¹ Microbiology Department, Saint-Louis Hospital, 1 avenue Claude Vellefaux, Paris, France, ² Paris Diderot University, ³ bioMérieux, 376, chemin de l'Orme, 63280 Marcy l'Etoile, France

OBSERVED TURNAROUND TIME FOR VIRUS DETECTION



THEORETICAL TURNAROUND TIME FOR BACTERIA DETECTION

	Numeration + Gram staining + PCR + validation	Numeration + Gram staining + FilmArray [®] + validation
Minimum	3h 32m	1h 48m
Maximum	3d 3h 39m	1h 54m

Boussioux et al. ECCMID 2016

Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

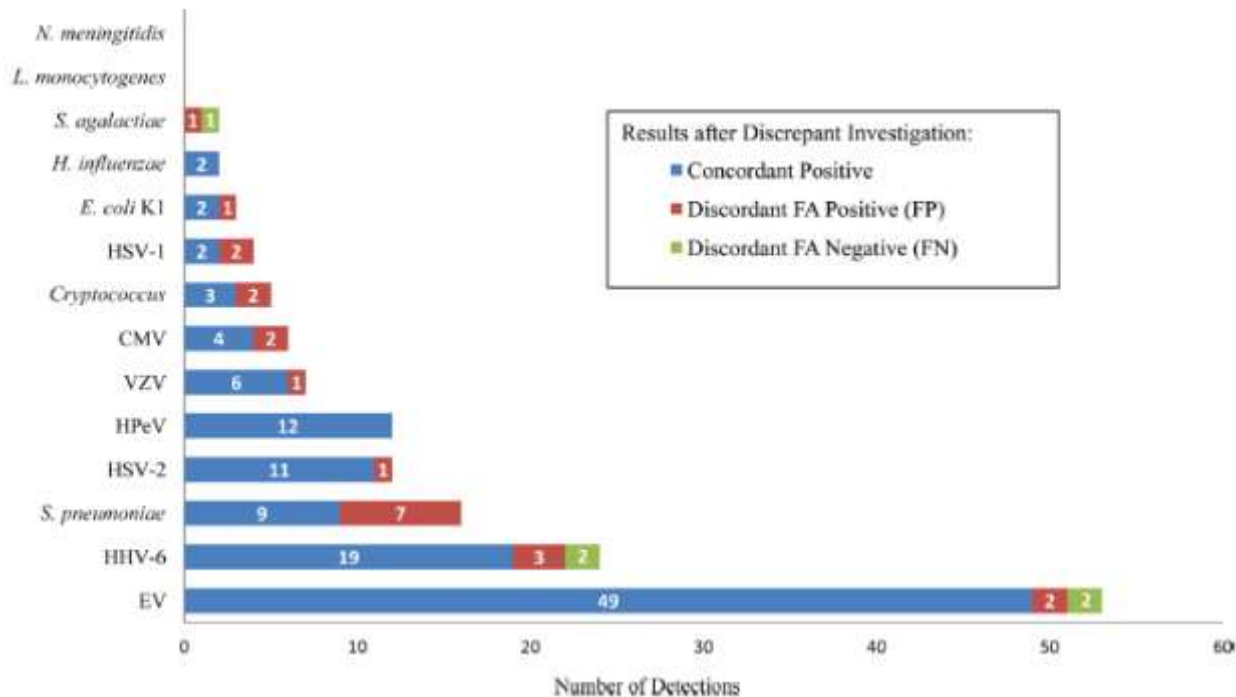


AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology



Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens



Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology



CrossMark
click for updates

TABLE 3 Performance summary and characteristics of the FilmArray ME Panel versus those of the comparator assays^a

Analyte	Sensitivity/PPA ^b			Specificity/NPA ^b		
	TP/(TP + FN) ^c	%	95% CI	TN/(TN + FP) ^c	%	95% CI
Bacteria						
<i>E. coli</i> K1	2/2	100	34.2–100	1,557/1,558	99.9	99.6–100
<i>H. influenzae</i>	1/1	100		1,558/1,559	99.9	99.6–100
<i>L. monocytogenes</i>	0/0			1,560/1,560	100	99.8–100
<i>N. meningitidis</i>	0/0			1,560/1,560	100	99.8–100
<i>S. agalactiae</i>	0/1	0.0		1,558/1,559	99.9	99.6–100
<i>S. pneumoniae</i>	4/4	100	51.0–100	1,544/1,556	99.2	98.7–99.6
Viruses						
CMV	3/3	100	43.9–100	1,554/1,557	99.8	99.4–99.9
EV	44/46	95.7	85.5–98.8	1,507/1,514	99.5	99.0–99.8
HSV-1	2/2	100	34.2–100	1,556/1,558	99.9	99.5–100
HSV-2	10/10	100	72.2–100	1,548/1,550	99.9	99.5–100
HHV-6	18/21	85.7	65.4–95.0	1,532/1,536	99.7	99.3–99.9
HPeV	9/9	100	70.1–100	1,548/1,551	99.8	99.4–99.9
VZV	4/4	100	51.0–100	1,553/1,556	99.8	99.4–99.9
Yeast						
<i>C. neoformans/C. gattii</i>	1/1	100		1,555/1,559	99.7	99.3–99.9

Publications 2018



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology®

One Year in the Life of a Rapid Syndromic Panel for Meningitis/Encephalitis: a Pediatric Tertiary Care Facility's Experience

Samia N. Naccache,² Maryann Lustestica,² Margil Fahit,² Javier Mestas,² Jennifer Dion Bard^{2,b}

Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis

Rachael M. Liesman,^{2*} Angela P. Strasburg,² Angela K. Heitman,² Elitza S. Thool,²  Robin Patel,^{2,b} Matthew J. Binnicker²

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel

Daniel A. Green,¹ Marcus Pereira,² Benjamin Miko,² Sara Radmard,³ Susan Whittier,¹ and Kiran Thakur¹

¹Department of Pathology & Cell Biology, ²Division of Infectious Diseases, and ³Department of Neurology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York

A review of 15 patients who tested positive for human herpesvirus 6 (HHV-6) on the FilmArray Meningitis/Encephalitis panel revealed that the majority were unlikely to have HHV-6 encephalitis. Criteria to assist interpretation of HHV-6 positive results are presented.



Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

- Etude rétrospective : collection de 200 LCS congelés
- Saint-Louis, Saint-Joseph, Lariboisière et Bichat,
- Comparaison avec tests de routines (biologie moléculaire, coloration de Gram, culture) et contrôle des discordances par une 3^e méthode

Sensibilité globale 89,5%
Spécificité globale 99,8 %
Concordance : kappa 0,88

Sensibilité pour les bactéries : 100% (16/16, sauf *Listeria* non testé)

Sensibilité pour les virus : 100%

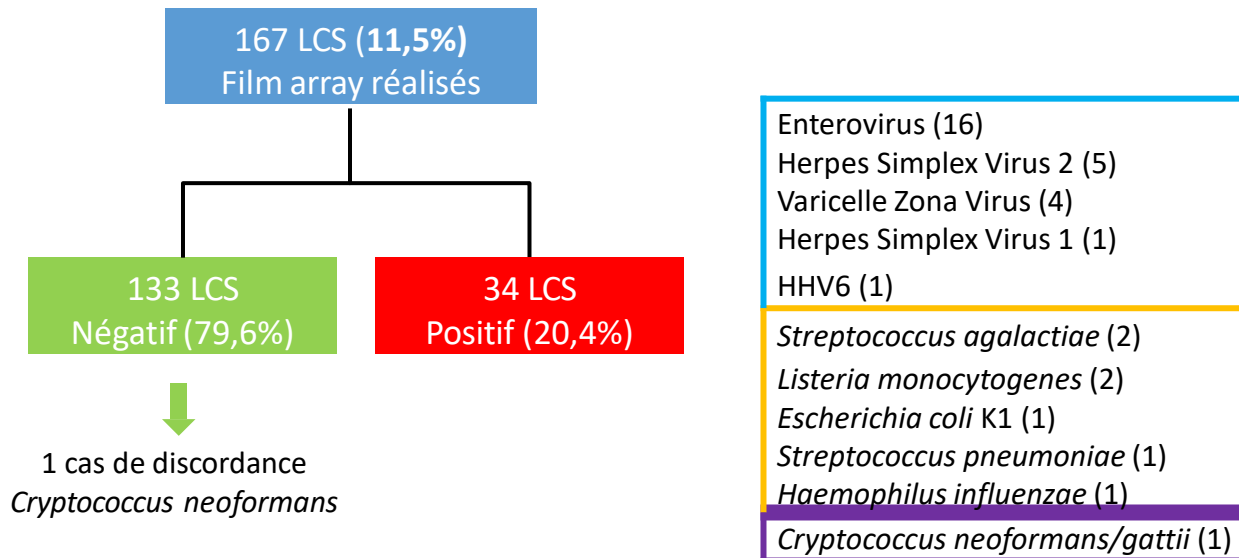
A l'exception du CMV (57,9%, 11/19)
de HHV6 (58,3% 7/12)
(Parechovirus non testé)

} sous le seuil de détection

Sensibilité pour *Cryptococcus neoformans* : 100%

Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

Juin 2016 - Septembre 2017



Alban Le Monnier, SFM 2017

Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

Evaluation médico-économique (12 mois)

Population

71 hommes (53,8%) / âge moyen : 50,9 ans (+/- 21,8)

=> Taux de positivité 20% ⇔ prescription **surveillée**

=> **Diagnostic étiologique avancé de 3,6 (+/- 1,8) jours**

- Enterovirus (n=12)
- HSV2 (n=5)
- VZV (n=4)
- *Haemophilus influenzae* (n=1)
- *Streptococcus agalactiae* (1)
- *Listeria monocytogenes* (2)
- *Escherichia coli* K1 (1)
- *Streptococcus pneumoniae* (1)
- *Haemophilus influenzae* (1)
- *Cryptococcus neoformans/gattii* (n=1)

Diagnostiqués à J0 !

Alban Le Monnier, SFM 2017

Le FilmArray Méningite/Encéphalite en pratique

Evaluation médico-économique (12 mois)

12
mois



FilmArray Meningitis/
Encephalitis (ME) Panel

3.5
jours

Diminution du TTR
(+/-1,8 jours)

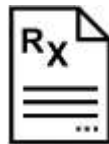


D'hospitalisation évités

13
jours



~13.280€
Évités en coûts
d'hospitalisation



~75%
Réduction
d'exams
supplémentaires

32
jours

De traitements non
nécessaires évités



Alban Le Monnier, SFM 2017

Expérience Film Array ME, CHU Rennes (2017)



- **Juillet-décembre 2017**

- 16/92 LCS + (17,4%)

- **Diagnostics**

- Enterovirus (n=3)
 - HSV1/2 (n=3)
 - CMV (n=3)
 - HHV-6 (n=3)
 - VZV (n=2)
 - *Haemophilus influenzae* (n=2)
 - *Streptococcus pneumoniae* (n=2)

Données: Prof. Vincent Thibault, virologie, CHU Rennes

Cas n° 1: Sidonie G, 6 ans

- **Pas de souci jusqu'ici**
- **Calendrier vaccinal incomplet**
 - Un seul ROR
 - Manque 2 infanrix penta
 - Pas de vaccin méningo ni pneumocoque
- **3/10/17: Diagnostic d'otite sur otorragie + otalgie (tympan non vu)**
 - => amox-acide clav, prises irrégulières**
- **9/10/17: céphalées, vomissements (depuis 48 h), obnubilée**
 - Constantes, RAS à part T=39° C et FC = 110/min

Cas n° 1: Sidonie G, 6 ans

- **PL 'difficile': LCS trouble et faible volume**
 - 750 élts nucléés/mm³ (92% PN); 380 hématies
 - Glycorachie 1,8 mmol/L (glycémie 5)
 - Protéinorachie 1,4 g/L
 - ED Gram: négatif

- **Examens ?**

Cas n° 1: Sidonie G, 6 ans

nat. du prélèvement Liquide céphalo-rachidien

Date prél. : 10/10/2017 10:06

N° Pat. : 001823213

N° demande : 7100735003

N° Séj :

No séjour : : 183792446

N° Aux :

Docteur :

Né(e) le : 08/09/2011

Unité de soins : HC REANIMATION PEDIAT HS

Sexe : Féminin

FA BActéries

E.coli K1 Négative

H.influenzae Négative

L.monocytogenes Négative

N.meningitidis Négative

S.agalactiae Négative

S.pneumoniae Positive

FA Virus

CMV Négative

Enterovirus Négative

HSV1 Négative

HSV2 Négative

HHV6 Négative

Parechovirus Négative

VZV Négative

FA CHampignons

C.neoformans Négative

Commentaire

Détection d'acides nucléiques de Streptococcus pneumoniae en faveur d'une infection neuro-méningée à ce micro-organisme.
Résultats à confronter au contexte clinique.

Expeditions

References

Date prelevement	10/10/2017
Nature prelevement	Liquide céphalo-rachidien
Examen expédié	Typage Pneumocoque
Labo exécutant	laboratoire de microbiologie Hopital Georges Pompidou Paris
Date d'expédition	11/10/2017

Cas n° 2: Marc E, 30 ans

- Pas d'ATCD
- Novembre 2017 (quelques jours)
 - Paresthésies des mains
 - Lombalgies
 - Dysurie
- Urgences: T = 38.3° C
- J1: paraplégie flasque
- Quels examens ?



Myélite aiguë transverse

Cas n° 2: Marc E, 30 ans

- **PL : LCS clair**
 - 250 élts nucléés/mm³ (85% PN); 30 hématies
 - Glycorachie 4 mmol/L (glycémie 4.5)
 - Protéïnorachie 1,5 g/L
 - ED Gram: négatif
- **Aciclovir + céfotaxime + méthylprednisolone**
- **Transfert neuro ou maladies infectieuses CHU**

Cas n° 2: Marc E, 30 ans

- **Résultats complémentaires**

- PCR LCS HSV, VZV, EBV, entérovirus, CMV **neg**
- Sérologies VIH, syphilis, *Mycoplasma* sp., Lyme, CMV **neg**
- Sérologie EBV ancienne (EBNA+)
- FAN neg, Ac anti-NMO, Ac anti-MOG neg (CNR Lyon)

Que faites vous quand il arrive (avec un tube de LCS) ?

Film array ME: CMV+, mais PCR CMV spécifique LCS à nouveau neg

Cas n° 2: Marc E, 30 ans

- **Epilogue**

- **Séroconversion CMV**
- Myélite aiguë transverse / primo-infection CMV
- Ganciclovir 21 jours

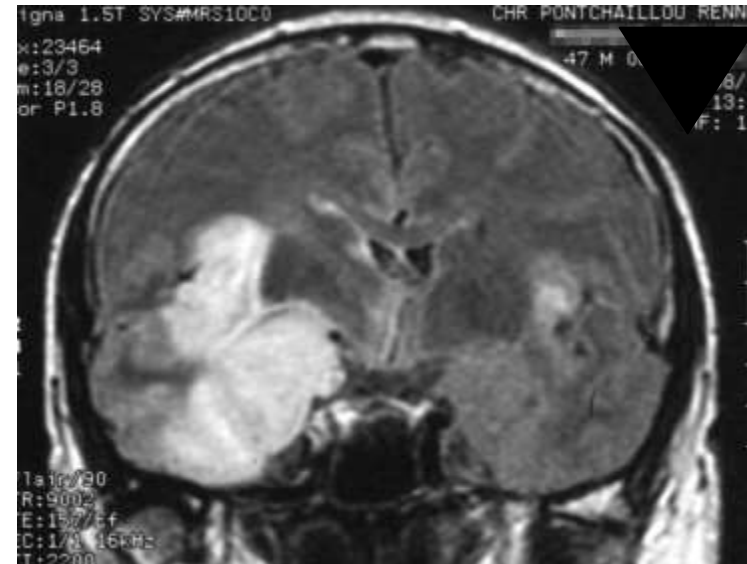
=> négativation PCR CMV LCS J7, mais **aucune récupération**

Cas n° 3: Julien P, 47 ans

- **ATCD**
 - HTA, dyslipidémie
- **HDLM**
 - 29 06 2017: 'bizarre'
 - 30 06: troubles du comportement, désinhibitions, hallucinations
 - 01 07: fièvre, céphalées
- **Urgences**
 - **T = 38,7° C**
 - **Confus, agité, aphasique**

Cas n° 3: Julien P, 47 ans

- **PL: LCS clair**
 - 125 éltés nucléés/mm³, 82% lymphos; 30 hématies
 - Glycorachie 3,8 mmol/L (glycémie 5)
 - Protéinorachie 1,1 g/L
 - ED Gram: négatif
- **Examens ?**
- **PCR LCS HSV+**



Conclusion: Approche syndromique 'multiplex' & SNC

- **Le diagnostic des temps modernes ?**

- **Un nouvel outil, avec des atouts**

- **Rapidité**, simplicité, 'check-list'
- Faible exigence volume (**200 uL**)
- **Robuste**, performances diagnostiques (VPP, VPN)
- Frontière **méningite/méningo-encéphalite**



- **Et des risques...**

- Dérapages : **coût / mésusages**
- **Qu'on ne réfléchisse plus !**
 - **Étiologies 'autres'** (BK, maladies émergentes, hésitation vaccinale, IST, etc.)
 - Association fortuite (HHV-6)



=> De l'importance du 'bon usage'