

# Diagnostic rapide des méningites à entérovirus et économies de la santé: utile pour le patient, utile pour la collectivité

Hélène Peigue-Lafeuille

*\*Laboratoire de Virologie, CHU*

*EA3843, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand*

*Journées Nationales d'Infectiologie, Lyon, 10-12 juin 2009*

Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 175–186



Texte court

17e Conférence de Consensus  
en Thérapeutique Anti-infectieuse

**Prise en charge des méningites  
bactériennes aiguës communautaires  
(à l'exclusion du nouveau-né)**

Mercredi 19 novembre 2008

ASIEM, 6, rue Albert-de-Lapparent, 75007 Paris, France

« Reconnaître précocement les situations qui conduisent à évoquer le diagnostic de méningite est essentiel pour diminuer le délai entre les premiers symptômes et le traitement d'une méningite bactérienne, condition indispensable pour améliorer le pronostic. **La stratégie diagnostique doit privilégier en préhospitalier la sémiologie la plus sensible, et à l'hôpital la sémiologie la plus spécifique.**

[...]

Dans les cas de faible suspicion de méningite bactérienne, la réalisation d'une **PCR à la recherche d'un entérovirus est recommandée**. Sa positivité permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter le traitement antibiotique ;

[...]

La réalisation d'une imagerie cérébrale, en général une tomодensitométrie (TDM), avant la ponction lombaire en cas de suspicion de méningite est une **pratique trop fréquente en France.** »

***Conférence de Consensus –méningites bactériennes - 2008***

| LCR, Aspect                      | trouble  | clair  | clair   |
|----------------------------------|--|--|---|
| Eléments nucléés/mm <sup>3</sup> | > 10<br>500 - >1000                              | > 10   | > 10  |
| Type d'éléments                  | > 50%<br>poly.neutro.                            | > 50%<br>lymphocytes   | 50% polyneutro.<br>50% lympho.                                  |
| Protéines                        | > 0.4 g/l  | > 0.4 g/l  | < 0.4 g/l   |
| Glucose                          | < 40%  | < 40%  | > 60%   |
| LCR/sang                         |  | (sauf virus)   |   |
| Orientation                      | Méningite<br>bactérienne<br><b>(entérovirus)</b> | <b>Virus</b> (gluc~)<br><i>Listeria</i> (gluc↓)<br>BK (chlor↓) | <b>Début<br/>méningite</b><br><i>Listeria</i><br>Abcès cérébral |

REMIC

Conférence de Consensus –méningites bactériennes - 2008

De plus, 10 à 15 % des Méningites à entérovirus (PCR+) : pas de pleiocytose  
(Henquell, JCV 2001), (Chambon, JMV 2001), (Peigue-Lafeuille, JMV 2000)...etc

**Méningites à culture [*bactérienne*] négative (→ 30%)**

- fragilité bactérienne (méningocoque)
- délai de transport
- traitement antibiotique précoce
- ➔ PCR (spécificité et sensibilité +++)

**2008**

**Nombreux moyens à combiner pour le diagnostic**

**La culture [*bactérienne*] reste la référence**

**Conférence de Consensus –méningites bactériennes - 2008**

À l'admission, une seule question:  
traiter ou ne pas traiter

Bactéries

Herpes Simplex Virus

Virus Varicelle Zona

*Réponse rapide*

ENTEROVIRUS

*rare et grave*

*Traitement urgent*

*fréquent et bénin*

*Aucun traitement*

- Méningites aseptiques ou virales :  
26 000 – 42 000 hospitalisations/an aux USA  
*MMWR 2003, 52 :761-764.*
- Entre 1988 et 1999 : méningites virales =  
434 000 hospitalisations avec une moyenne de  
36 000 par an, correspondant à 2,1 millions de  
jours d'hospitalisation (175 000 jour / an en  
moyenne)  
*Khetsuriani N et al, Neuroepidemiology 2003, 22 :345-352.*
- *Pour le dernier rapport sur la surveillance des  
entérovirus de 1970 à 2005 = déclarations faites  
au CDC sur les prélèvements positifs à  
entérovirus*  
*MMWR Khetsuriani N et al, 2006, 55 :1-21.*

## Techniques disponibles pour le diagnostic moléculaire des méningites à entérovirus

|                                  | <b>ANNEES 1990</b>  | <b>DEBUT ANNEES<br/>2000</b>  | <b>MAI 2006 → .....</b>  |
|----------------------------------|---|---|--|
| <b>Techniques<br/>« maison »</b> | <p><i>Extraction des acides nucléiques<br/>manuelle<br/>RT-PCR classique<br/>en 1 ou 2 étape(s)<br/>pas de contrôle interne<br/>Révélation des produits amplifiés<br/>hybridation avec sondes spécifiques<br/>sur<br/>membrane ou par ELISA<br/>temps* = 8 heures minimum</i></p> | <p><i>Extraction des acides nucléiques<br/>manuelle<br/>RT-PCR en temps réel<br/>pas de contrôle interne<br/>temps* = 3 heures 15 min</i></p>                                   | <p><i>Extraction des acides nucléiques<br/>manuelle ou automatisée<br/>RT-PCR en temps réel<br/>nécessité de développer un<br/>contrôle interne<br/>temps* = 3 à 3h30 heures</i></p>   |
| <b>Trousses<br/>commerciales</b> | <p>- <b>Trousse Roche Diagnostics</b><br/>fin de commercialisation en 1998</p>  | <p>- <b>Trousse Argène-Biosoft**</b><br/>extraction manuelle<br/>RT-PCR classique<br/>présence de contrôle interne<br/>révélation format ELISA<br/>temps* = 6 heures 30 min</p> | <p>• avec extraction manuelle ou automatisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>trousse Argène-Biosoft**</b><br/>RT-PCR classique</li> <li>- <b>trousse Artus-Qiagen**</b><br/>RT-PCR en temps réel<br/>temps* = 3 à 4 heures</li> <li>- <b>trousse Instrumentation Laboratory**</b><br/>RT-PCR en temps réel<br/>temps* = 3 à 4 heures</li> <li>- <b>trousse bio-Mérieux**</b><br/><b>Technique NASBA</b><br/>temps* = 3 heures 50 min</li> </ul> <p>• automatisation complète :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- système fermé*** <b>GeneXpert®</b> de<br/>Instrumentation Laboratory**<br/>temps* = 2 heures 30 min</li> </ul> |

*Etc, non exhaustif*

# Quelle qualité intrinsèque des techniques de détection moléculaire?

## *CQMD européens EV depuis 2002*

En mai 2009:

201 participants volontaires, tout pays

*38 en France*

*Depuis 3 ans gestion par le CNR*

∇ techniques :

commerciales (31%) ou « maison »,

- PCR conventionnelles
- PCR temps réel
- nasba

- *Sensibilité*
- *Spécificité*
- *Reproductibilité*
- *Limite de détection*



Block 4, Kelvin Campus,  
West of Scotland Science Park,  
Glasgow, G20 0SP  
Scotland  
Tel: +44 (0) 141 945 6474  
Fax: +44 (0) 141 945 5795  
www.qcmd.org  
info@qcmd.org

QUALITY CONTROL for MOLECULAR DIAGNOSTICS

Final Report

**QCMD 2008  
French**

**Enterovirus and Parechovirus  
(EVRNA08)  
EQA Programme**

William G MacKay  
on behalf of QCMD and its Scientific Advisory Board  
June 2008

Not to be reproduced or quoted without permission of QCMD.  
Any queries about this report should be addressed to the QCMD Neutral Office.

**Avant les outils moléculaires...**

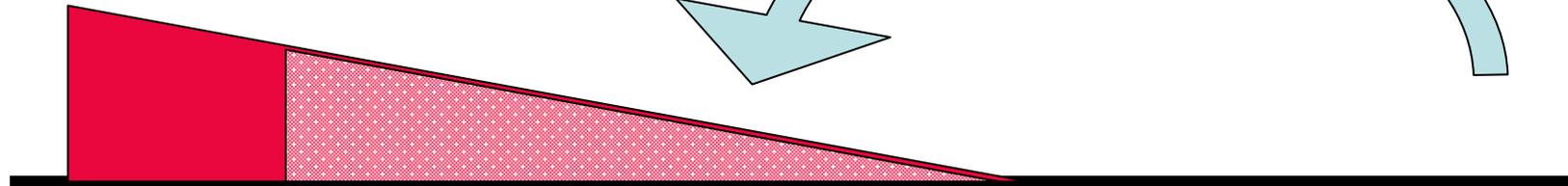
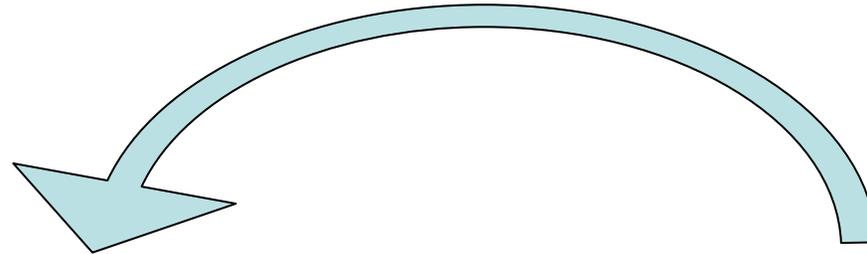
**Jusqu'aux années 1990.**

**Préhistoire...**



**C'était bénin**

Ça devait être un virus



J1

J2

J3

J4

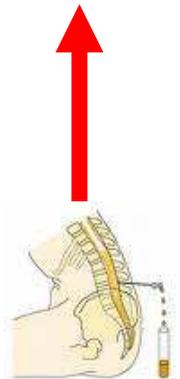
J5

J6

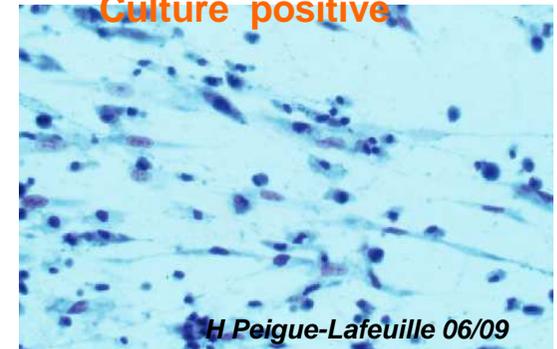
J7

J8

J9



**GORGE , SELLES:**  
Culture positive



H Peigue-Lafeuille 06/09

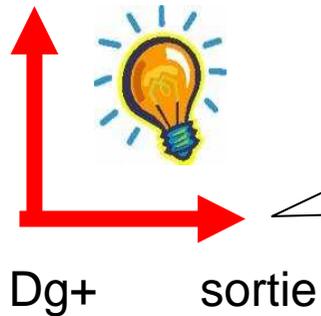
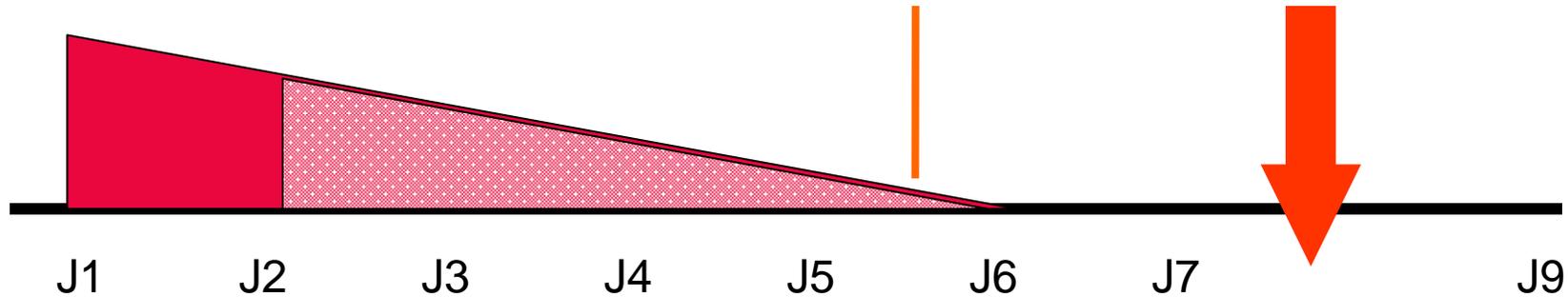
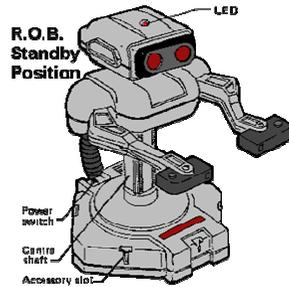
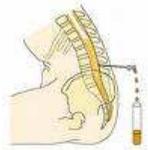
# Depuis 2001...période post-moderne...

avancées technologiques

détection du génome : 3h = **résultat J0 ou J1**

diagnostic *prospectif* possible

*la remise en cause des dogmes sur les méningites à entérovirus*



C'est un entérovirus, c'est bénin

...touchent les enfants : mais: **27% chez les adultes... jusqu'à 95 ans !**

...en été / automne et **30% en hiver!**

... lymphocytaires...une fois sur 2 !  
(voire sans pleiocytose...)

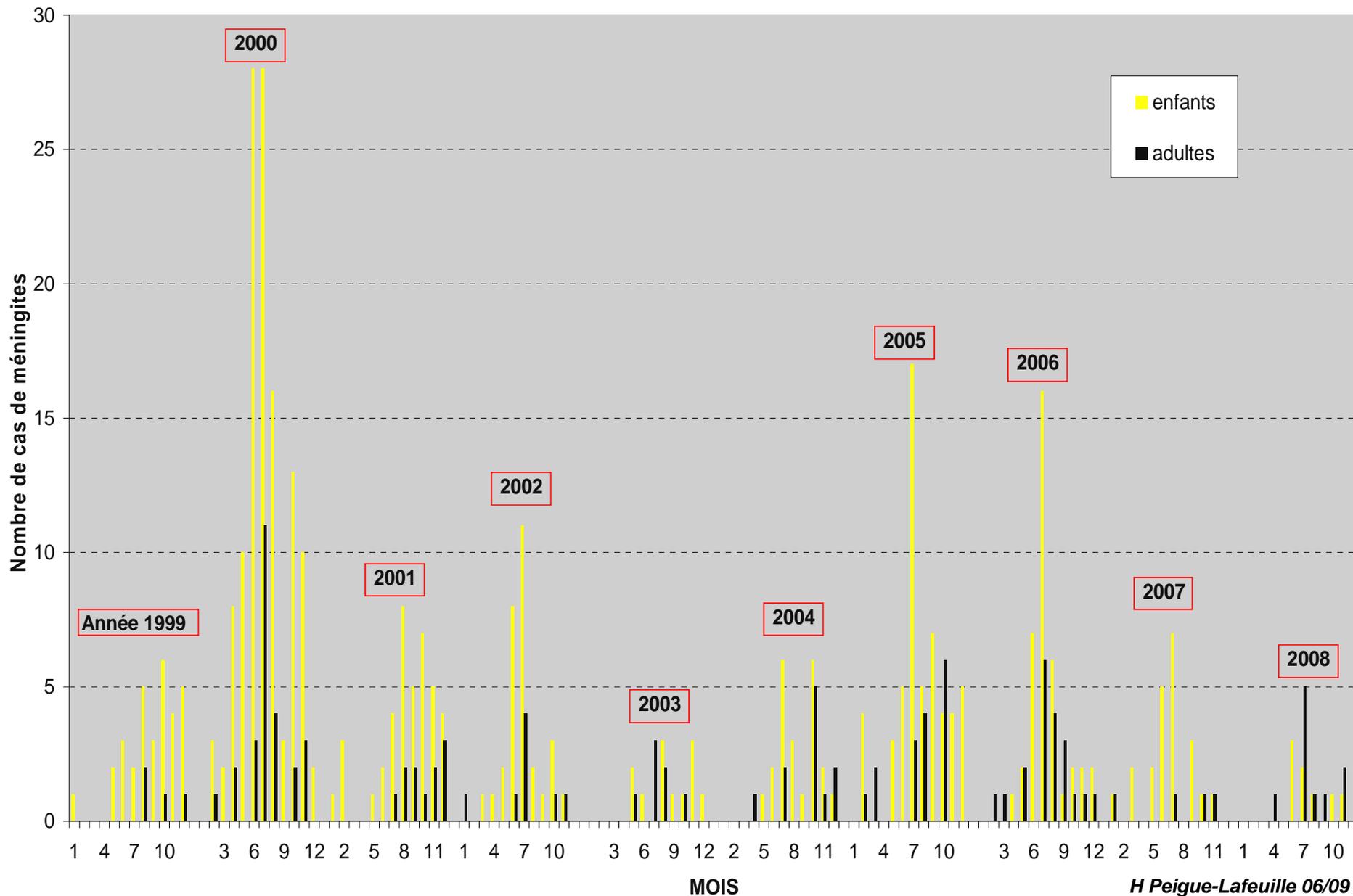
**Tableau I : Méningites à entérovirus (EV) prouvées par détection du génome (RT-PCR)  
de 1999 à 2008 au CHU de Clermont-Ferrand**

| Années       | Nombre de tests RT-PCR EV réalisés |            |            | Nombre de positifs |            |            |
|--------------|------------------------------------|------------|------------|--------------------|------------|------------|
|              | Total                              | Enfants    | Adultes    | Total              | Enfants    | Adultes    |
| 1999         | 67                                 | 79%        | 21%        | 34                 | 85%        | 15%        |
| 2000         | 340                                | 77%        | 23%        | 149                | 83%        | 17%        |
| 2001         | 227                                | 66%        | 34%        | 51                 | 78%        | 22%        |
| 2002*        | 256                                | 64%        | 36%        | 37                 | 86%        | 14%        |
| 2003         | 161                                | 54%        | 45%        | 19                 | 63%        | 36%        |
| 2004         | 334                                | 35%        | 65%        | 33                 | 65%        | 34%        |
| 2005         | 446                                | 51%        | 49%        | 70                 | 77%        | 23%        |
| 2006         | 559                                | 35%        | 65%        | 56                 | 66%        | 34%        |
| 2007         | 465                                | 38%        | 62%        | 26                 | 85%        | 15%        |
| 2008         | 472                                | 35%        | 65%        | 18                 | 44%        | 56%        |
| <b>Total</b> | <b>3327</b>                        | <b>53%</b> | <b>47%</b> | <b>493</b>         | <b>73%</b> | <b>27%</b> |

2002\* : Durant l'hiver 2001-2002 est survenue une épidémie de méningocoque de groupe C à Clermont-Ferrand

**15% des tests sont positifs, 27% chez l'adulte**

# Répartition mensuelle des méningites à entérovirus diagnostiquées par détection moléculaire au CHU de Clermont Ferrand du 01/01/1999 au 31/12/2008 chez les adultes et les enfants



# Dans la vraie vie...



**Détection rapide du génome EV =  
innovation diagnostique**



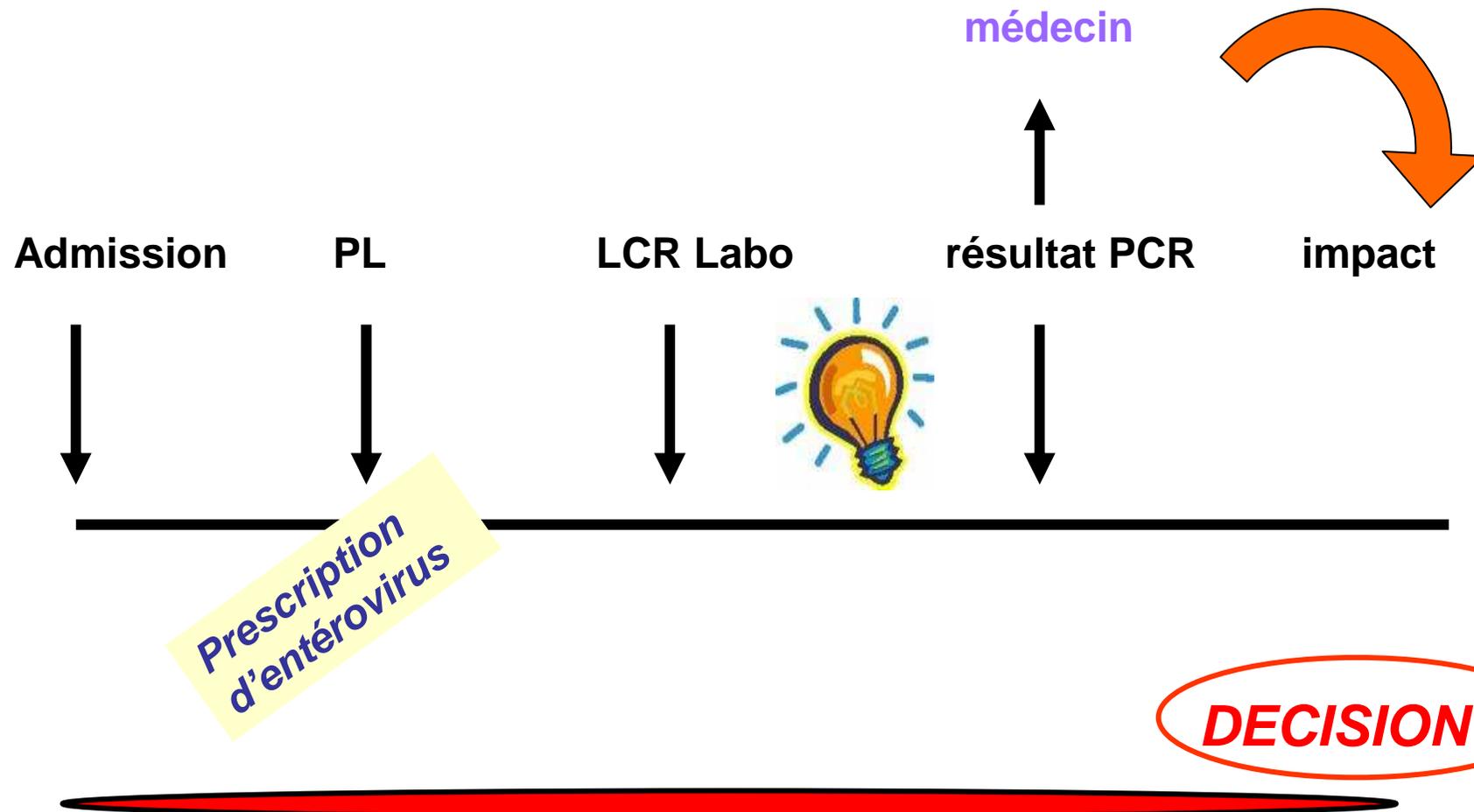
**Mais y a –t-il *service médical rendu?***

- si tous les corps de métiers participent
- si un maillon de la chaîne manque,

→ *coup d'épée dans l'eau*

**OUI**

**Service médical rendu = œuvre collective**



*Le rendu téléphonique du résultat à un médecin ... Pendant les heures ouvrables... La séniorisation ...*

*« l'articulation est du côté de l'attention au détail, à l'enchaînement des tâches et des opérations... du côté de la préparation des actes nobles ...plutôt que de l'acte noble lui-même... »*

## QUELQUES RESULTATS D'ETUDES CLERMONTOISES

---

**Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children and adults with aseptic meningitis.**

**ARCHIMBAUD C**, CHAMBON M, BAILLY JL, PETIT I, HENQUELL C, MIRAND A, AUBLET-CUVELIER B, UGHETTO S, BEYTOUT J, CLAVELOU P, LABBE A, PHILIPPE P, SCHMIDT J, REGAGNON C, TRAORE O, PEIGUE- LAFEUILLE H.

*Journal of Medical Virology 2009 ; 81: 42-48.*

*[NB: évaluation des pratiques quotidiennes, en dehors de tout protocole]*

Année 2005, 442 patients admis pour suspicion de méningite, 69 m.à entérovirus (16%), *RT-PCR maison*:

- 8 nourrissons (12% ; 7 - 68 jours)
- 45 enfants (65%; 2,8 – 11 ans)
- 16 adultes (23%; 18 – 86 ans)
- 28% en hiver (*E30 surtout...*)

## **RESULTATS- DISCUSSION**

*Après connaissance d'un diagnostic moléculaire positif de méningite à entérovirus,*

### **La sortie des patients :**

- *63 % des enfants sortants dans un délai de 2h30*
- *95 % dans les 24h.*

Ce délai était supérieur pour les nourrissons et les adultes (1,8 et 2 jours respectivement).

### **Le recours aux antibiotiques :**

- moindre ( $p= 0.002$ ) chez les enfants que chez les adultes et les nourrissons.
- les résultats positifs en PCR ont entraîné *l'arrêt des AB* chez 50% (11/22) des patients.

## **RESULTATS- DISCUSSION**

*Après connaissance d'un diagnostic moléculaire positif de méningite à entérovirus,*

**Si résultats de PCR obtenus dans les 24h suivant PL** (n=32),

-durée du ttt AB significativement réduite (- 2,3 jours) par rapport aux patients dont les résultats obtenus après 24h (n=14)

-Réduction moyenne de 0,6 jours (ns), soit 19 jours d'hôpital, soit 14 364 \$

## **RESULTATS- DISCUSSION**

*Mais encore des progrès à faire...en particulier chez les adultes:*

### **La prescription d'aciclovir: 11 patients**

- 29 jours cumulés
- 7% des enfants
- 50% des adultes ( $p < 0.0006$ )

### **La réalisation de 16 scanners\* ... :**

- 0% chez les nourrissons
- 11% chez enfants
- 69% chez les adultes ( $p < 0.0001$ )

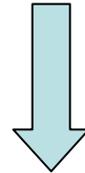
*Normal dans tous les cas*

*\*cf conférence de consensus*

**Archimbaud JMV 2009**

*H Peigue-Lafeuille 06/09*

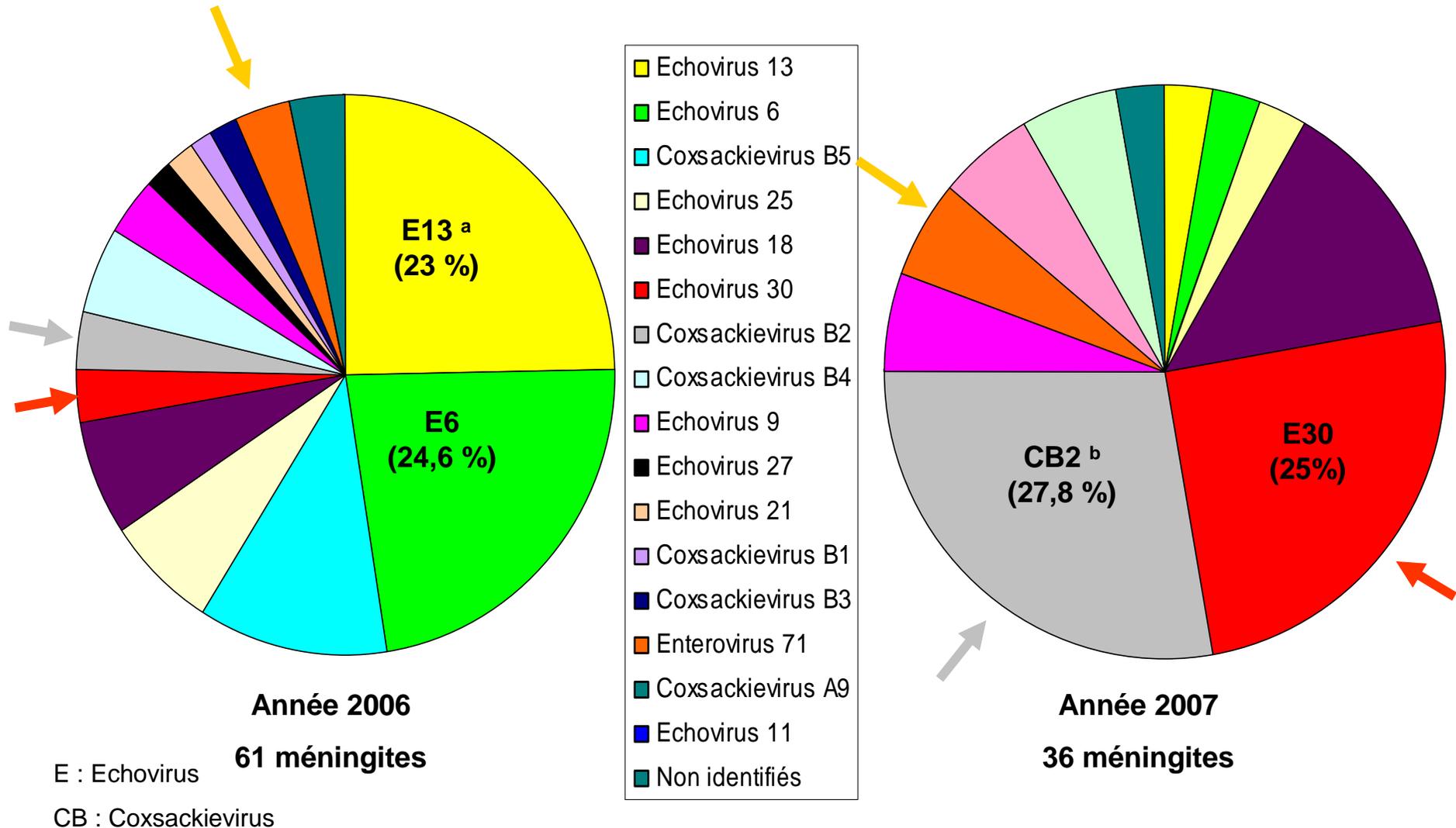
***...À l'heure des alertes sanitaires  
...l'intérêt du diagnostic***



***Service médical rendu...  
à la Collectivité...***

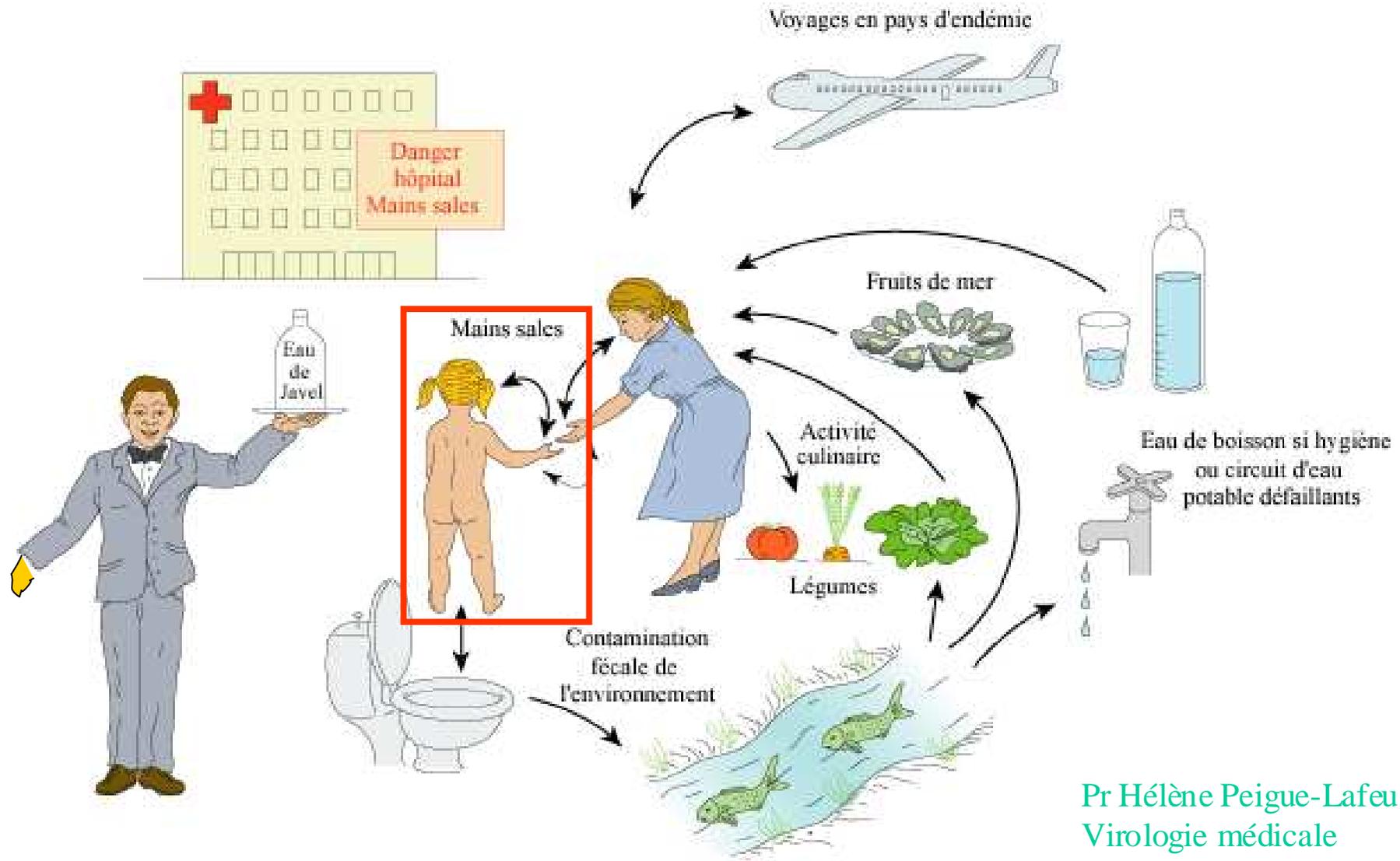
## Suivre l'émergence des entérovirus variants ...

*Répartition des sérotypes responsables de méningites diagnostiquées à Clermont-Ferrand en 2006 et 2007*



*MIRAND A, J Clin Microbiol. 2008; 46; 87-96.*

# Renforcer les mesures d'hygiène...



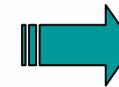
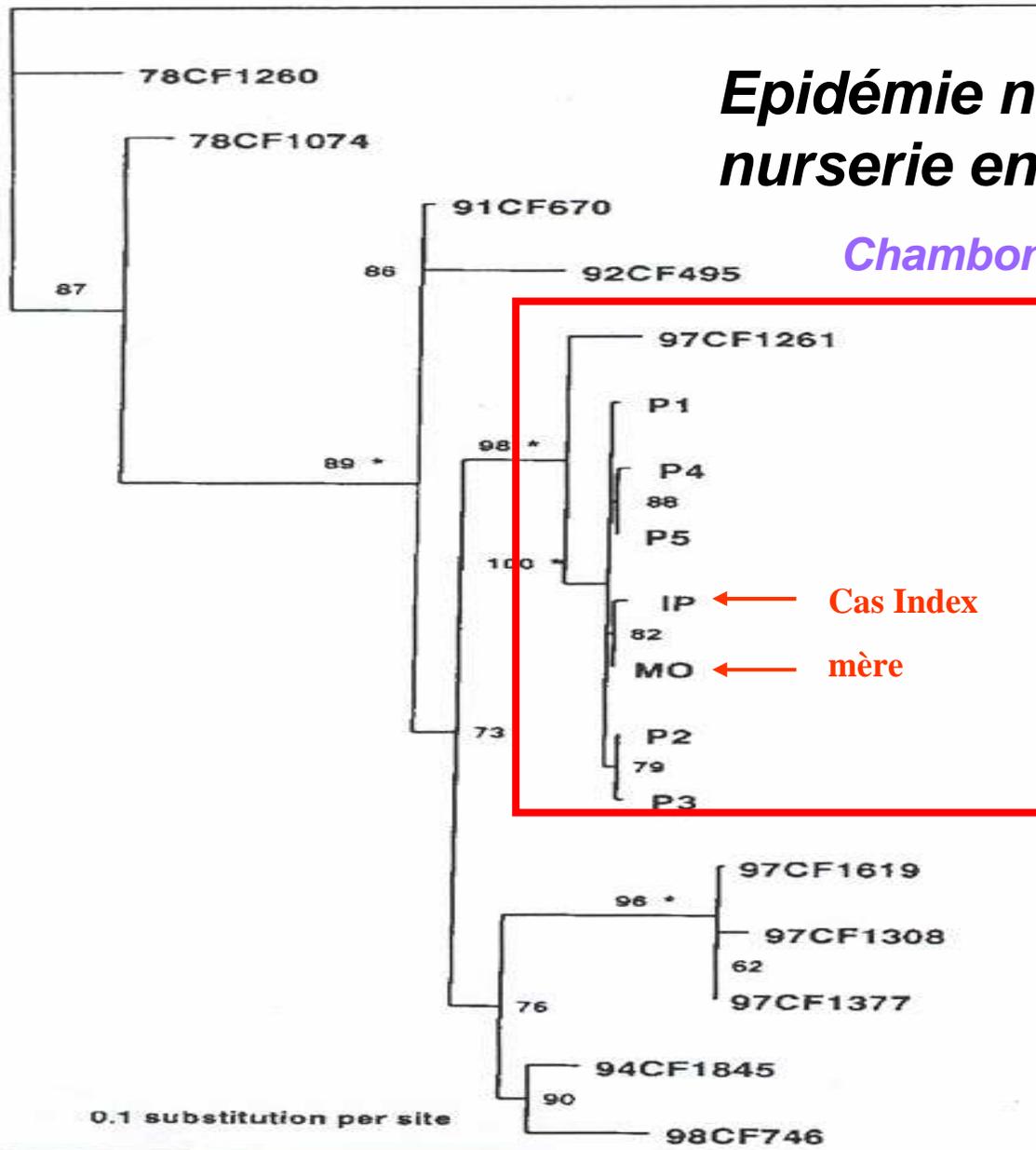
Pr Hélène Peigue-Lafeuille  
Virologie médicale  
ESTEM 2003

**...sans oublier les mesures d'hygiène à l'hôpital ...**

Bastianni

## **Epidémie nosocomiale dans une nursérie en 1997**

*Chambon, Bailly 2000 JCM; 38:2889-92*

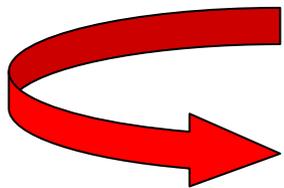


5 cas  
secondaires  
dont deux  
méningites

## Faire des diagnostics différentiels ...

---

- Début 2005, le **chikungunya...le virus West Nile**
- 20 juin 2005, alerte du Ministère de la santé sur  du nombre de méningites à entérovirus... « *bien que cette recrudescence de méningites virales survienne à une époque de l'année moins propice aux infections invasives à méningocoques* »...
- Mais depuis 2003 à ce jour, hyperendémicité des infections à **méningocoques** en Seine Maritime...
- Depuis 2005 la rougeole...



**Ces maladies infectieuses : rien en commun, sauf tableaux neuroméningés possibles parmi tous les modes de présentation clinique initiale...et réalisation d'une PL !**

***Ou, a contrario, ne pas oublier les entérovirus trop vite ...***

---

***Epidémie de méningites aseptiques pendant une  
épizootie à virus West Nile***

***Julian, Emerging Infectious Diseases, 2003; 9 : 1082-1088***

**Observation**

- entre le 1/06 et le 30/09/2001, **113 méningites aseptiques** observées à Baltimore dans 6 hôpitaux

- en même temps, épizootie de grande ampleur à **WNV** :

***(288 oiseaux morts infectés par WNV, 14 colonies de moustiques infectées par WNV, 100% des corbeaux morts positifs pour WNV)***

## Résultats: 113 cas de méningites aseptiques

- patients: 18 ans [1 sem.-74 ans], aucun décès
- LCR: n leuco = 135/mm<sup>3</sup> [7-1083], 41% PNN  
prédominants

## Recherche d'une infection à WNV

- 69 patients: pas d'IgM positive
- 27 patients: aucune détection de génome WNV

## Recherche du génome des EV dans le LCR

- 43/70 patients (61%) = positif
- dont 13/30 (43%) sont des adultes

*Echovirus*  
13 et 18

Autres diagnostics: 2 HSV, 1 maladie de Lyme, 4 HIV

*67 malades (59%) = aucune étiologie*

## Économies

AB / antibiorésistance

antiviraux

Imagerie / tests  
supplémentaires

jours d'hôpital

risque nosocomial

conseils d'hygiène...

diagnostic rassurant

*Si on parle  
médecine **et**  
budget de la santé,  
l'intérêt du patient,  
de l'hôpital, et de  
la collectivité se  
rejoignent*

appareil extraction

automate pour  
biologie  
moléculaire

*Formation  
techniciens*

*Réorganisation du  
Laboratoire*

*Et de toute la  
chaîne amont/aval*



*Détection moléculaire =  
acte à la Nomenclature !*

**Nathalie RODDE**

**Gwendoline JUGIE**

**Isabelle SIMON**

**Audrey MIRAND**

**EA3843**

« Génétique, variabilité et pouvoir pathogène des entérovirus »

Laboratoire de Virologie  
CHU Clermont-Fd  
Université d'Auvergne

**Jean-Luc BAILLY**

**Martine CHAMBON**

**Christine ARCHIMBAUD**

**Christel REGAGNON**

**Françoise CHARBONNE**

**Cécile HENQUELL**

**Pr Hélène PEIGUE-LAFEUILLE**

**Personnel du laboratoire de Virologie Médicale**