



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Best of neuro-infectiologie 2014

Prof. Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses & Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou, Rennes





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

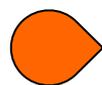
du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) : Aucun

Intervenant : Pierre Tattevin

Titre : Best of neuro-infectiologie



Consultant ou membre d'un conseil scientifique

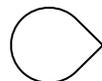
Astellas, AstraZeneca, BMS, Gilead, Janssen & Janssen



OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

Astellas, AstraZeneca, Janssen & Janssen



OUI



NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

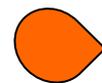
Astellas, AstraZeneca, BMS, Gilead, Janssen & Janssen



OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique



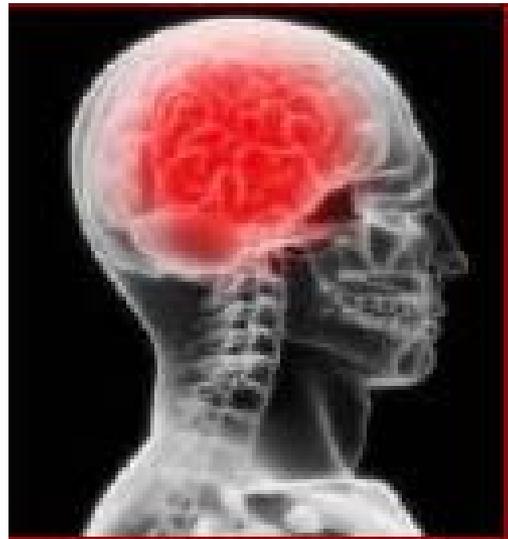
OUI



NON



1. Méningites



Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial

Bruno Mourvillier, MD; Florence Tubach, MD, PhD; Diederik van de Beek, MD, PhD; Denis Garot, MD; Nicolas Pichon, MD; Hugues Georges, MD

- **Contexte**

- Hypothermie ⇔ protection cérébrale (post-hypoxie)
- Impact au cours des méningites bactériennes sévères ?
 - Données expérimentales
 - Une série (n=10)

Lepur D. J Infect 2011

- **Méthode**

- Etude **prospective randomisée**, 49 réanimations Françaises
- **Inclusions**: adultes, méningites **PCQ** ou **MCQ**, **GCS** ≤ 8 (< 12 h)
- **Intervention**: NaCl 9‰, 4° C => T° oeso. 32-34° C pendant 48 h

Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial

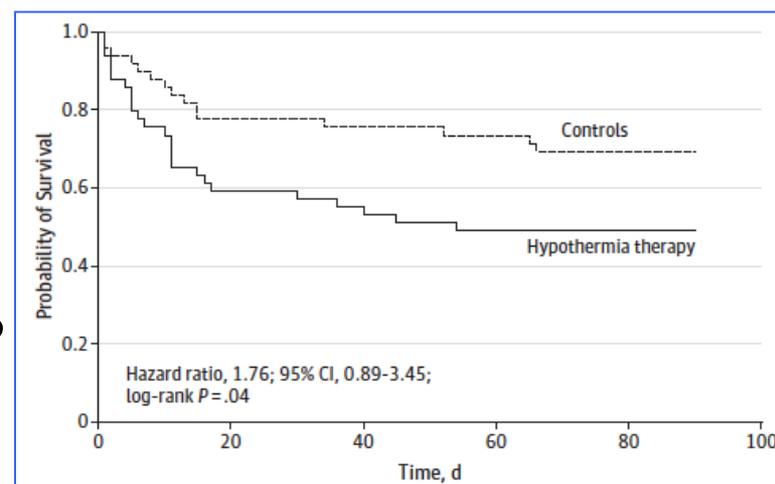
Bruno Mourvillier, MD; Florence Tubach, MD, PhD; Diederik van de Beek, MD, PhD; Denis Garot, MD; Nicolas Pichon, MD; Hugues Georges, MD

• Résultats

- Médiannes âge = 57, GCS admission = 7
- Essai interrompu par DSMB après 98 patients inclus
- Surmortalité à M3 (50% vs. 30%, $P=0.04$)
 - Durée réa: 15 j vs. 7 j ($P=0.006$)
 - Durée séjour: 33 j vs. 20 j ($P=0.03$)

• Conclusions

- Hypothermie thérapeutique **délétère** ?
- Explication pas évidente
- Pas un souci de sélection de patients (groupes comparables, mortalité contrôles 'attendue')



Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis

A Randomized Clinical Trial

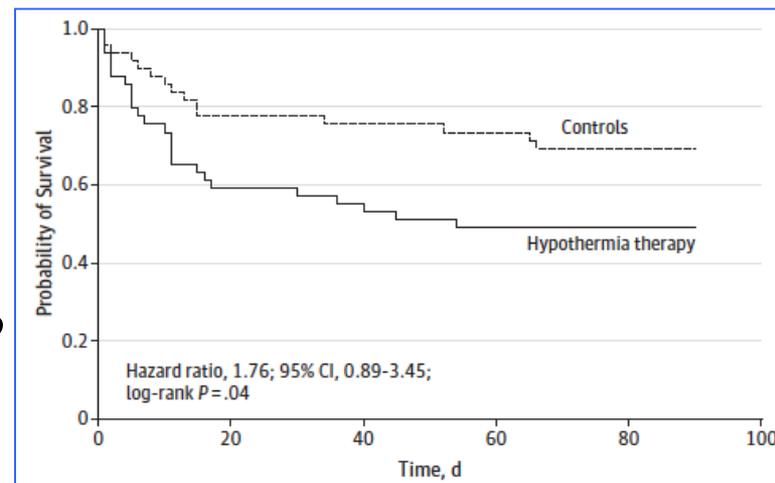
Bruno Mourvillier, MD; Florence Tubach, MD, PhD; Diederik van de Beek, MD, PhD; Denis Garot, MD; Nicolas Pichon, MD; Hugues Georges, MD

• Résultats

- Médiannes âge = 57, GCS admission = 7
- **Essai interrompu par DSMB après 98 patients inclus**
- **Surmortalité à M3 (50% vs. 30%, P=0.04)**
 - Durée réa: 15 j vs. 7 j (P=0.006)
 - Durée séjour: 33 j vs. 20 j (P=0.03)

• Conclusions

- Hypothermie thérapeutique **délétère** ?
- Explication pas évidente
- Pas un souci de sélection de patients (groupes comparables, mortalité contrôles 'attendue')



Neuro-Intensive Treatment Targeting Intracranial Hypertension Improves Outcome in Severe Bacterial Meningitis: An Intervention-Control Study

- **Contexte**

- HTIC = facteur de mauvais pronostic des méningites bactériennes
- **Monitoring des Pressions Intra-Crâniennes (PIC)** bénéfique dans d'autres pathologies cérébrales avec HTIC

- **Méthodes**

- Etude comparative **prospective non randomisée**, 2004-2012
- Critères d'inclusion: **adulte, méningite bactérienne, GCS ≤ 9**
- **Intervention** (Stockholm) = monitoring PIC + traitement HTIC
- **Contrôles** (reste Suède) = prise en charge selon guidelines

Neuro-Intensive Treatment Targeting Intracranial Hypertension Improves Outcome in Severe Bacterial Meningitis: An Intervention-Control Study

• Résultats

- Groupes comparables à l'inclusion (âge médian 57 ans, 75% PCQ)
- Intervention (n=52)
 - 100% HTIC (objectifs: PPC > 50 mmHg et PIC < 20 mmHg)
 - Dérivation ventriculaire externe (n=48), hyperosmolaires (n=21)
 - Mortalité J60 = 10%, évolution favorable = 54%
- Contrôle (n=53)
 - Mortalité J60 = 30%, évolution favorable = 32% => P<0.05

• Conclusions

- Le monitoring des PIC dans les méningites bactériennes sévères (GCS < 9) réduit la mortalité de 68% et le risque d'évolution défavorable de 40 %

Neuro-Intensive Treatment Targeting Intracranial Hypertension Improves Outcome in Severe Bacterial Meningitis: An Intervention-Control Study

• Résultats

- Groupes comparables à l'inclusion (âge médian 57 ans, 75% PCQ)
- Intervention (n=52)
 - 100% HTIC (objectifs: PPC > 50 mmHg et PIC < 20 mmHg)
 - Dérivation ventriculaire externe (n=48), hyperosmolaires (n=21)
 - Mortalité J60 = 10%, évolution favorable = 54%
- Contrôle (n=53)
 - Mortalité J60 = 30%, évolution favorable = 32% => P<0.05

• Conclusions

- Le monitoring des PIC dans les méningites bactériennes sévères (GCS < 9) réduit la mortalité de 68% et le risque d'évolution défavorable de 40 %

- Première AMM pour un vaccin 'méningo B' (janv. 2013)
 - Composition exclusivement protéique
 - Durée protection plus limitée => nécessité rappel(s)
 - Tolérance 'acceptable'
 - Réactions fébriles post-vaccin (65% > 38.5° C)
 - Convulsions (2/4000), Kawasaki (2/4800)



Vesikari et al. Lancet 2013

• Indications

- Pas au calendrier g^{al}, ni pour les sujets contacts cas sporadiques
- Immunodéprimés (asplénie, greffe CSH)
- Cas groupés (≥ 2) ou seuil épidémique

- Première AMM pour un vaccin 'méningo B' (janv. 2013)
 - Composition exclusivement protéique
 - Durée protection plus limitée => nécessité rappel(s)
 - Tolérance 'acceptable'
 - Réactions fébriles post-vaccin (65% > 38.5° C)
 - Convulsions (2/4000), Kawasaki (2/4800)



• Indications

- Pas au calendrier g^{al}, ni pour les sujets contacts cas sporadiques
- Immunodéprimés (asplénie, greffe CSH)
- Cas groupés (≥ 2) ou seuil épidémique

Invasive meningococcal disease among men who have sex with men



- Epidémies infections invasives méningo C jeunes hommes
 - Gays 'voyageurs'
 - Canada (2001), n=6 (2 décès), clonal
 - Chicago (2003), n=6 (3 décès), clonal
 - New York (2010-2013), n=22 (7 décès), probablement clonal
 - Paris (2013), n=3; Berlin, Londres, Bruxelles (souches clonales)
 - Incidence 12.6/100 000 MSM 18-64 ans vs. 0.16 non MSM (x 100)

Simon, Annals Intern Med 2013

- Méningo C comme infection opportuniste c/o VIH ?
 - Infections invasive méningocoque, New York, 2000-2011 (15-64 ans)
 - RR = 10 (7.2-14.1) si VIH +
 - Parmi VIH, RR = 5.3 (1.4-20.4) si CD4 < 200/mm³

Miller, Annals Intern Med 2013

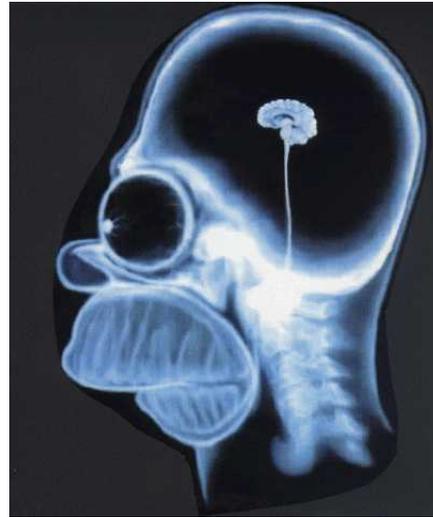
AVIS

relatif aux recommandations de vaccination contre le méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)

1^{er} juillet 2013

- **Vaccination anti-méningo C conjugué, quelque soit l'âge:**
 - MSM fréquentant les lieux de convivialité ou rencontre parisiens
 - MSM se rendant à un rassemblement gay (France, Europe)

2. Encéphalites



Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study



• Contexte

- HHV6 => encéphalite limbique c/o greffés CSH
 - rare (< 1% ?) si CSH donneur adulte
 - + fréquent (10% ?) si sang de cordon (déplétion LT)
- Epidémiologie & FDR peu connus => **Prévention non codifiée**

• Méthodes

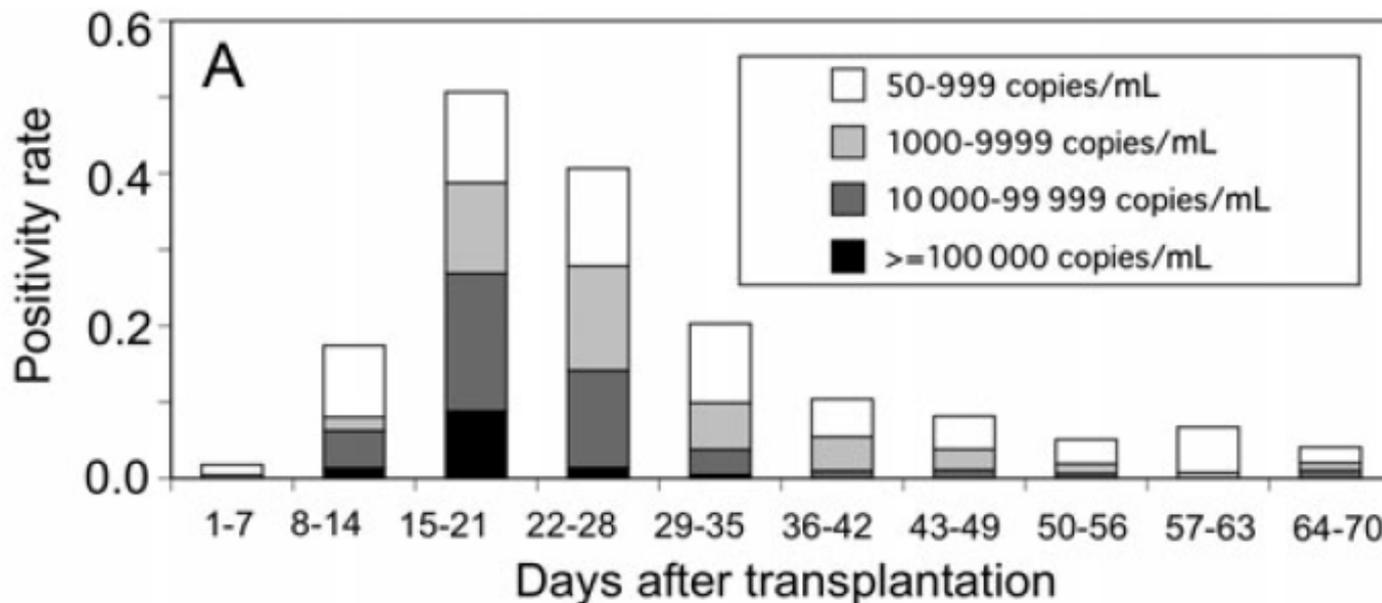
- Suivi prospectif ADN plasma HHV-6
- 2/semaines => S10 post greffe CSH
- 2010-2011, 230 adultes, Japon
 - NB: pas de prophylaxie systématique CMV (pré-emptif)
aciclovir, 600-1000 mg/j pour prophylaxie HSV

Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study



• Résultats (1)

- 72% des greffés CSH répliquent HHV-6 ($> 10^4$ copies/mL, 37%)
- FDR = Chimio myélo-ablative et sang de cordon (8% vs. 1%, $P=0.008$)

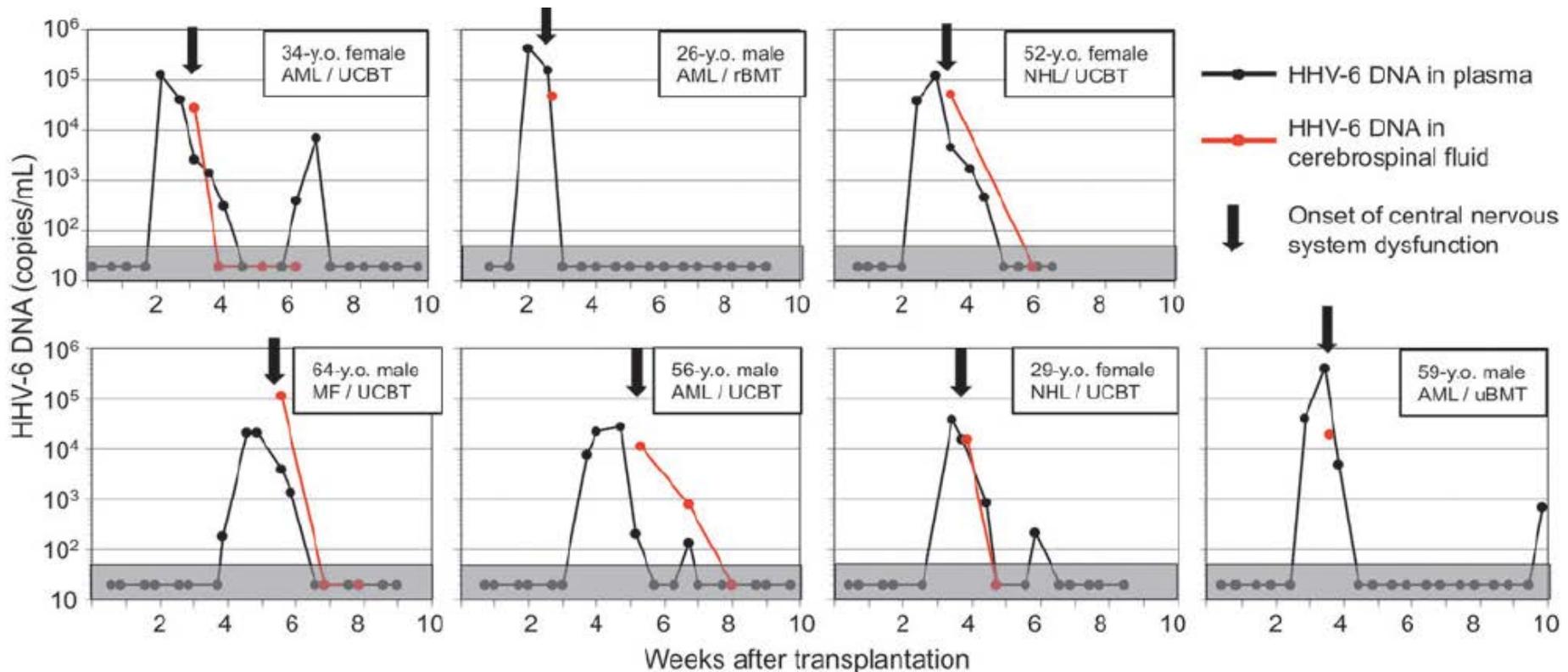


Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study



• Résultats (2)

- 7 encéphalites HHV-6 => 3% (PCR LCR + et pas autre cause)



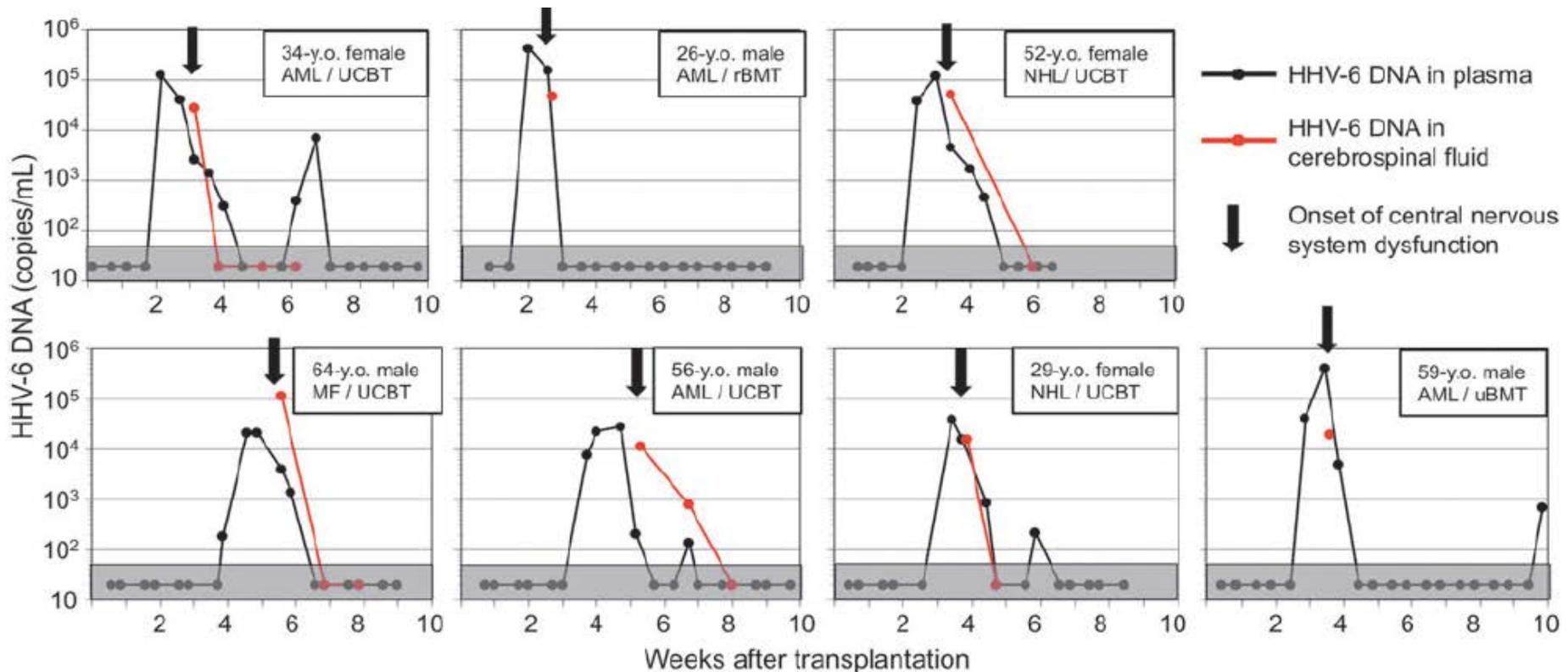
- Evolution favorable 71% (ganciclovir, foscarnet)

Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study



• Résultats (2)

- 7 encéphalites HHV-6 => 3% (PCR LCR + et pas autre cause)



- Evolution favorable 71% (ganciclovir, foscarnet) *Ogata et al. Clin Infect Dis 2013*

Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study

MAJOR ARTICLE

Clinical Infectious Diseases

AIDS
hivma
OXFORD



- **Contexte**
 - Complications neurologiques grippe H1N1 2009 peu connues
- **Méthodes**
 - Registre UK, 2011-2013 (questionnaire mensuel)
 - Signalement par neurologues et neuro-pédiatres
 - **Critères inclusion**
 - Grippe documentée (PCR)
 - Manifestations neurologiques aiguës, délai < 1 mois

Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study

MAJOR ARTICLE

Clinical
Infectious
Diseases

HDSA
hivma
OXFORD



• Résultats

– 21 enfants

- Encéphalopathie (n=12)
- Encéphalite (n=8)
- Méningo-encéphalite (n=1)

– 4 adultes

- Encéphalopathie (n=2)
- Encéphalite (n=1)
- Guillain-Barré (n=1)

– PCR influenza LCR négative (100%)

– Seulement 8 (33%) guérison complète

Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study

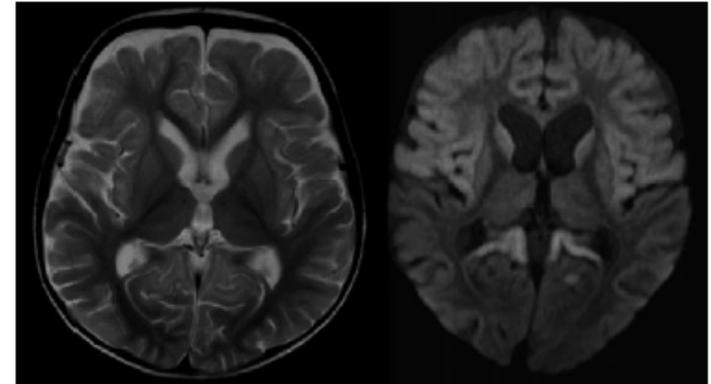
• Résultats

– 21 enfants

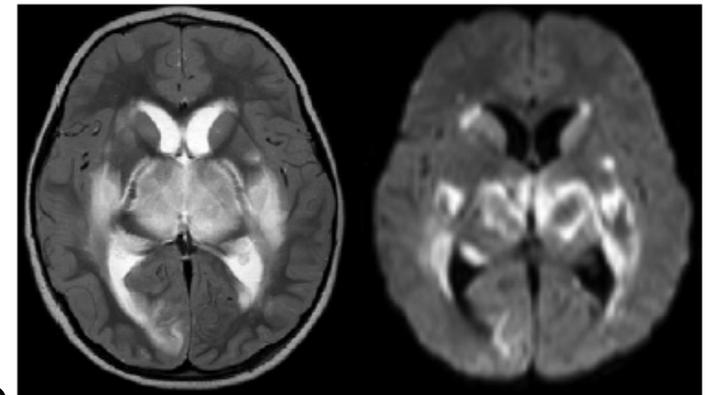
- Encéphalopathie (n=12)
- Encéphalite (n=8)
- Méningo-encéphalite (n=1)

– 4 adultes

- Encéphalopathie (n=2)
 - Encéphalite (n=1)
 - Guillain-Barré (n=1)
- PCR influenza LCR négative (100%)
 - Seulement 8 (33%) guérison complète



Encéphalite frontale => séquelles lourdes



Encéphalite nécrosante => décès

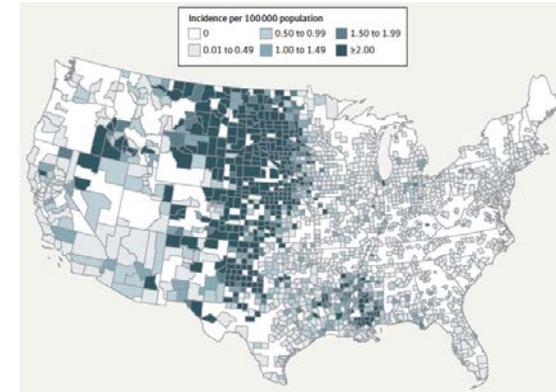
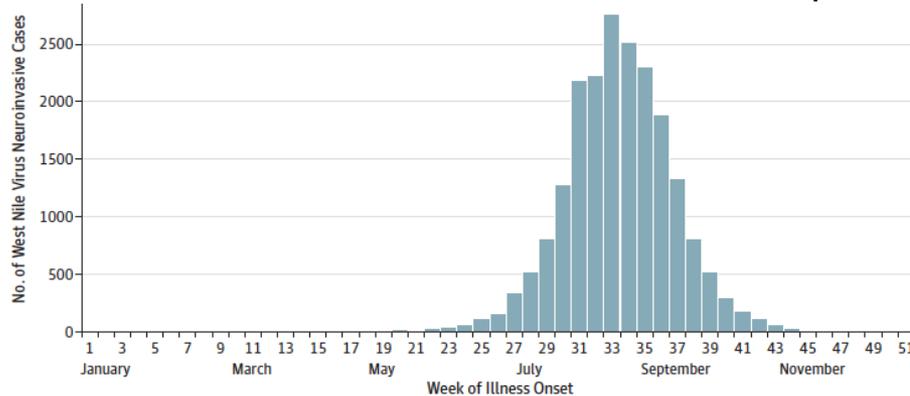
West Nile Virus: Review of the Literature

Lyle R. Petersen, MD, MPH; Aaron C. Brault, PhD; Roger S. Nasci, PhD

Actualités West Nile

– Bien installée aux USA

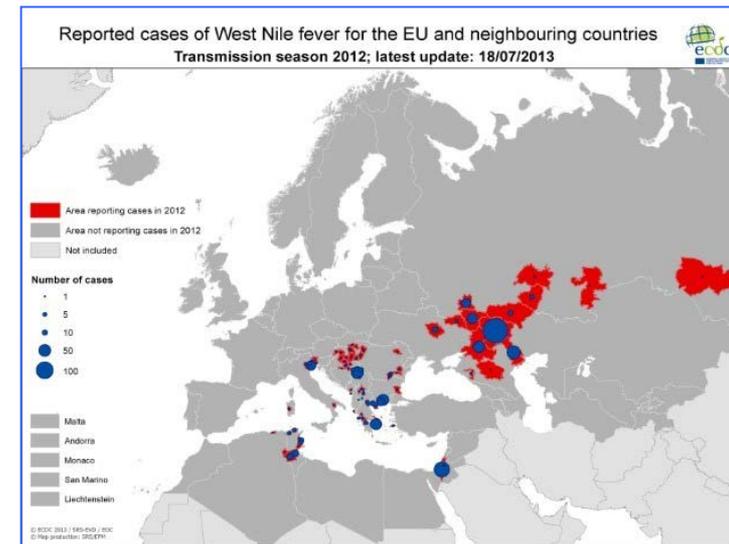
- 1999-2012 = > 16 000 encéphalites => 1 550 décès
- Saisonnalité = été-automne (moustiques)



Petersen et al. JAMA 2013

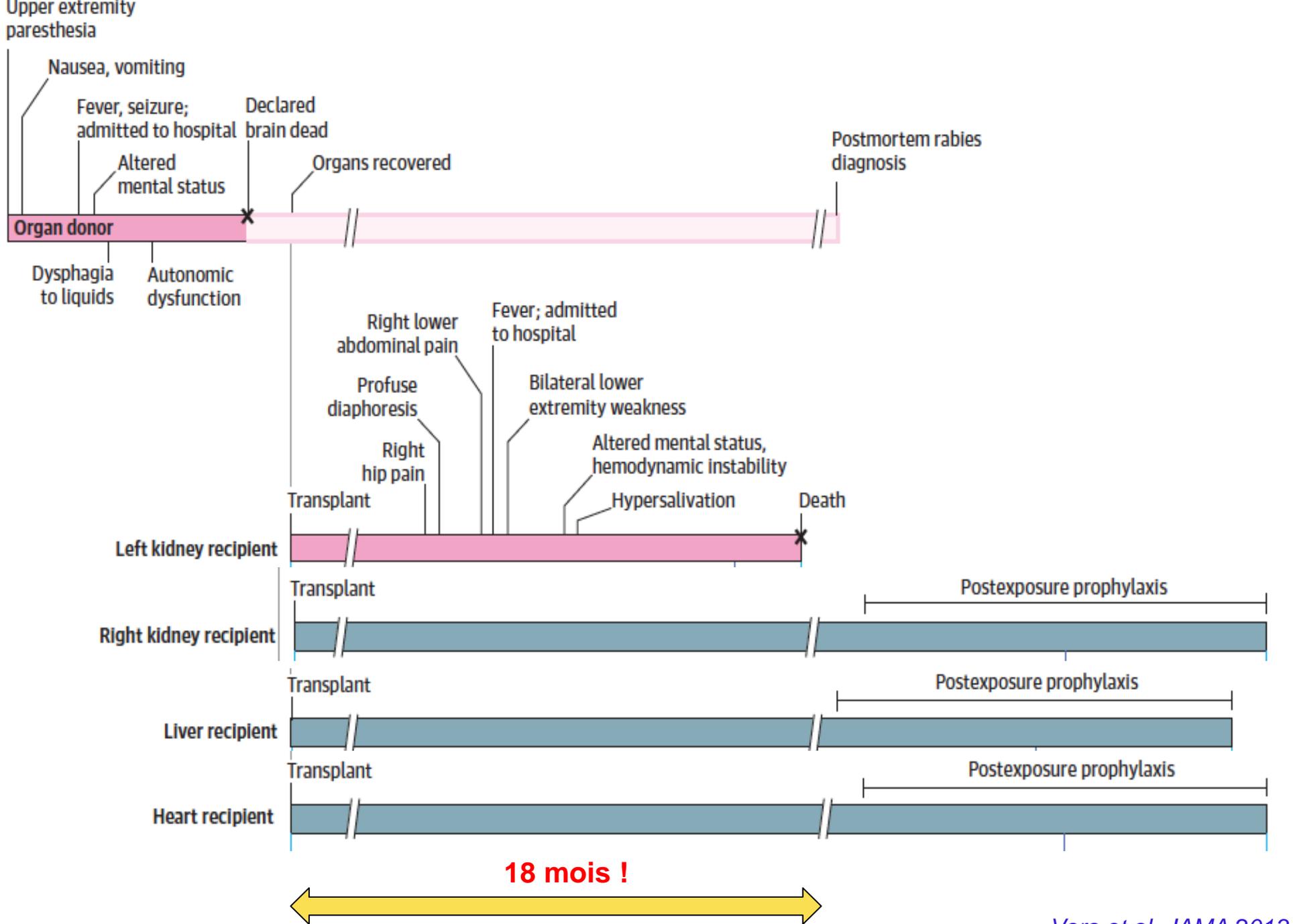
– Zones d'endémie Europe

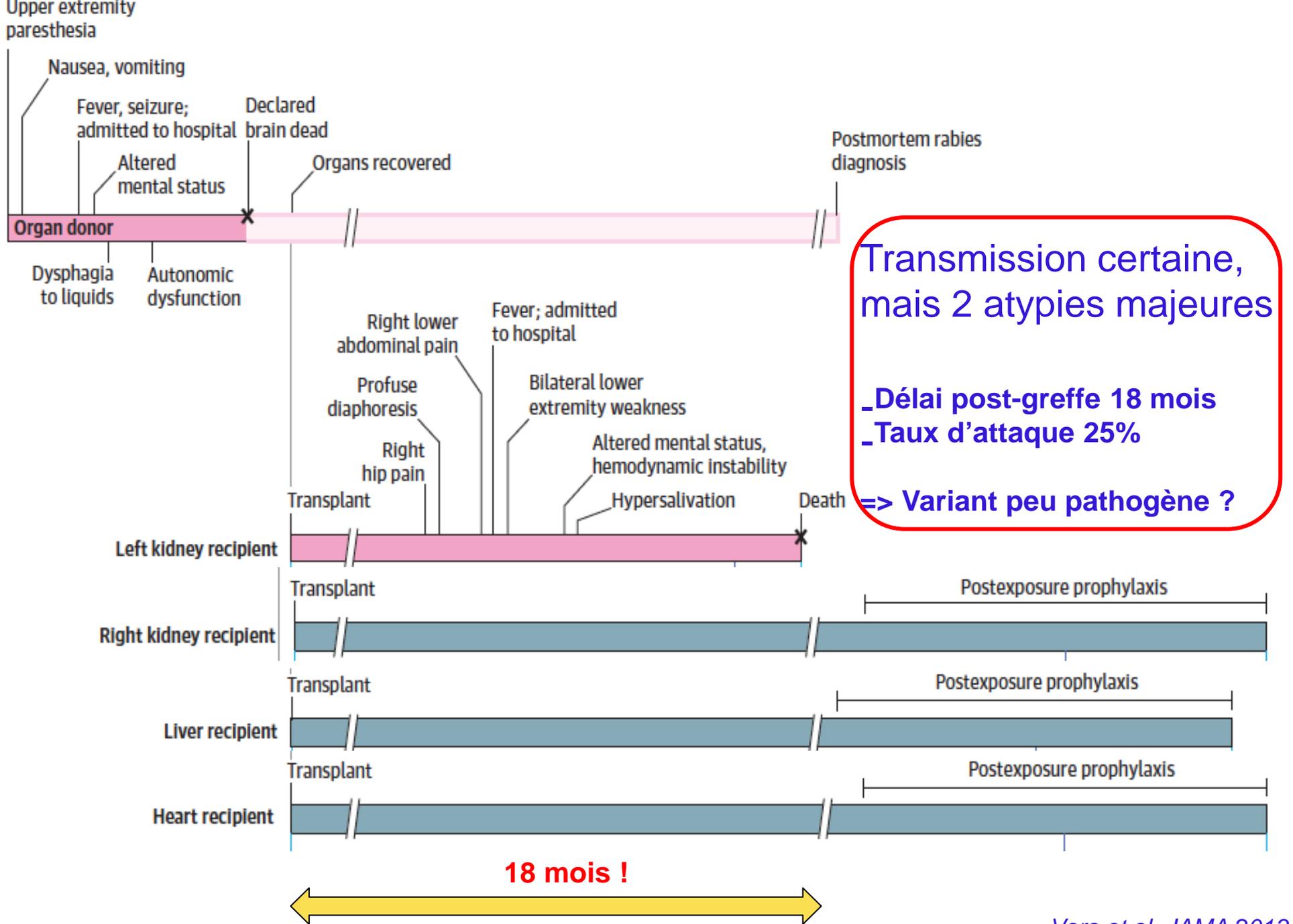
- Balkans
- Russie, Ukraine
- Israël



Raccoon Rabies Virus Variant Transmission Through Solid Organ Transplantation

- **Contexte**
 - Rage transmise par dons d'organes
 - Taux d'attaque 100% si non vacciné avant greffe
 - Incubation < 40 jours, 100% décès
- **USA, février 2013**
 - Homme, greffé rénal (18 mois plus tôt)
 - Encéphalite rapidement fatale (décès J22)
 - Diagnostic post-mortem = rage
 - sans FDR
 - Lyssavirus du raton-laveur (raccoon)

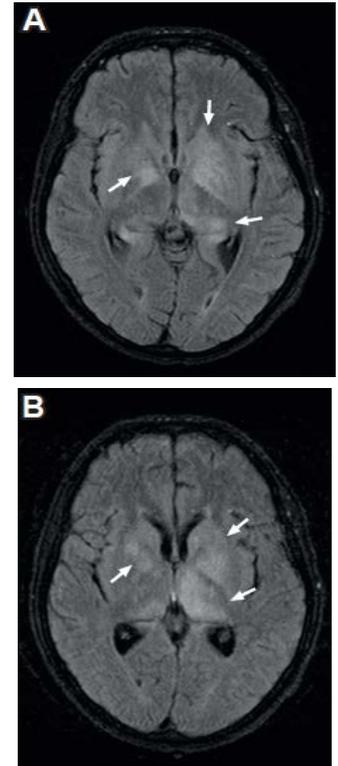




A case of Japanese encephalitis in a 20 year-old Spanish sportsman, February 2013

- **Contexte**

- **Compétition art martial**
- **Koh Samui Island, février 2013**
 - 72 h 'fièvre, myalgies, céphalées'
 - Puis coma, convulsions, hémiparésie => tétraparésie
 - IOT, puis trachéostomie => rapatriement Barcelone
- **Barcelone**
 - Diagnostic encéphalite Japonaise
 - IRM: lésions hippocampe, noyaux gris centraux
 - Longue récupération (séquelles motrices/cognitives)



A case of Japanese encephalitis in a 20 year-old Spanish sportsman, February 2013

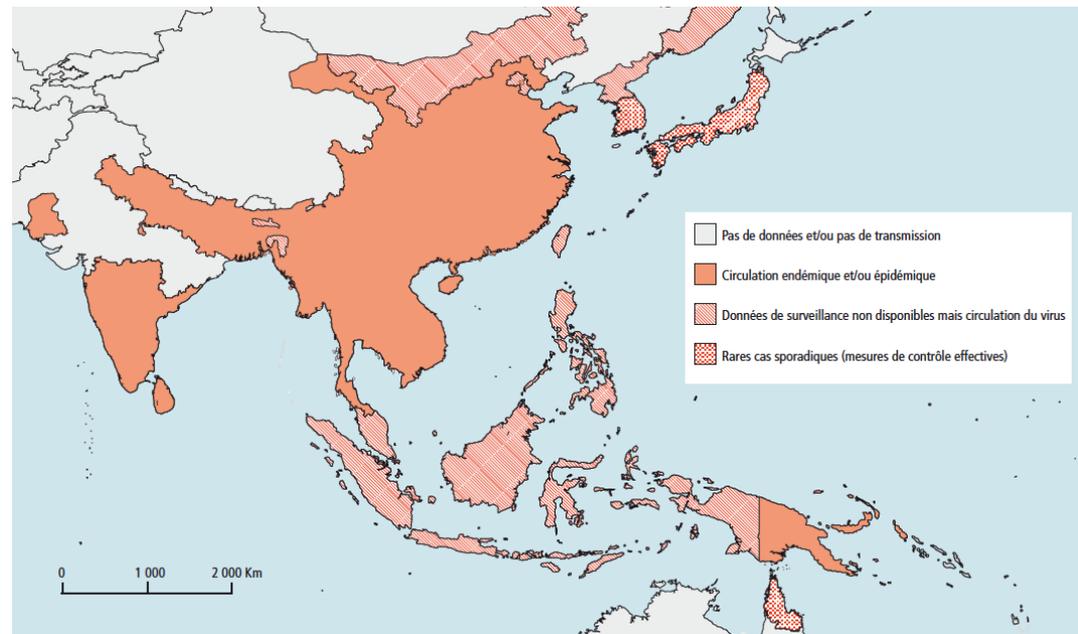
- Les leçons de ce cas

- Pas une indication formelle de vaccination (risque < 1/100 000)

- Saison sèche
- Séjour court (< 30 j)
- Pas d'activité à risque
- Zone faible endémie

- Sévérité de l'EJ

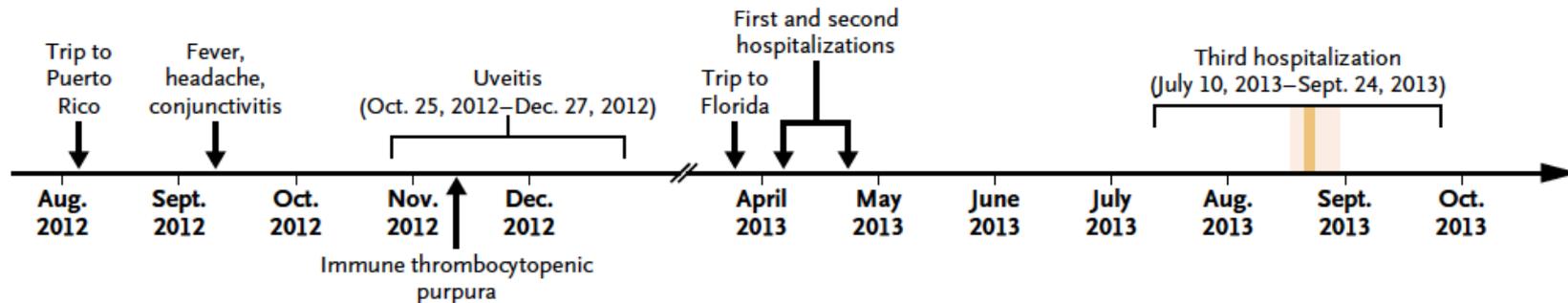
- Réanimation prolongée
- Séquelles majeures à M3



Actionable Diagnosis of Neuroleptospirosis by Next-Generation Sequencing



- 14 ans, déficit immunitaire combiné sévère, greffé moelle
 - Prophylaxies: TMP/SMZ + IgIV (1/mois)
 - Fièvre intermittente (10 mois): uvéite, thrombopénie

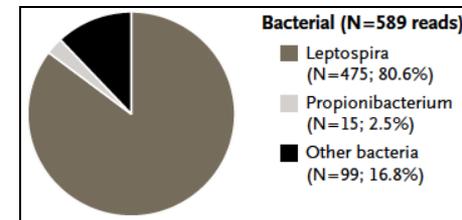
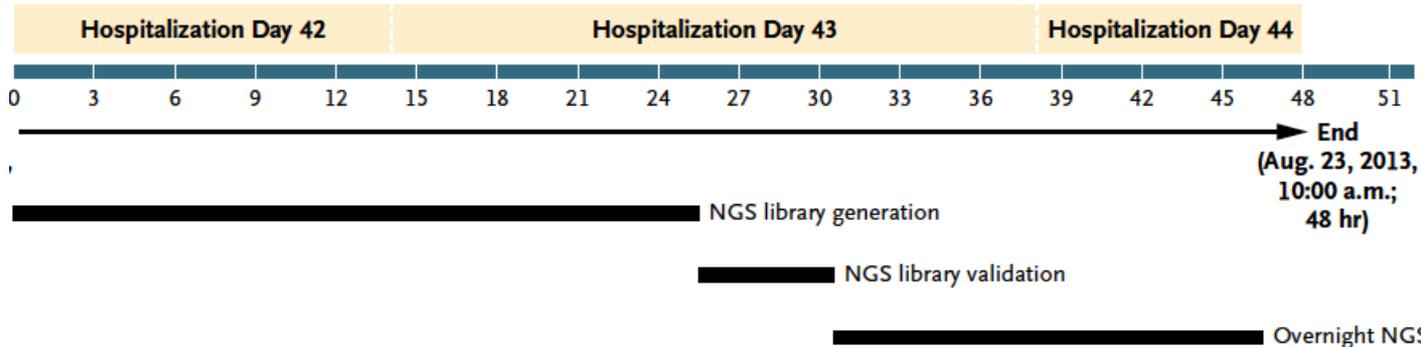


- Confusion fébrile => état de mal épileptique

Actionable Diagnosis of Neuroleptospirosis by Next-Generation Sequencing



- LCR
 - 125 éléments/mm³ (52% lymphos)
 - prot 1 g/L, glyc 1,2 mmol/L
- IRM
 - Méningite basilaire
- Biopsie
 - Granulomes leptoméninges
- Séquençage LCR



- Pénicilline G => guérison !

3. Divers

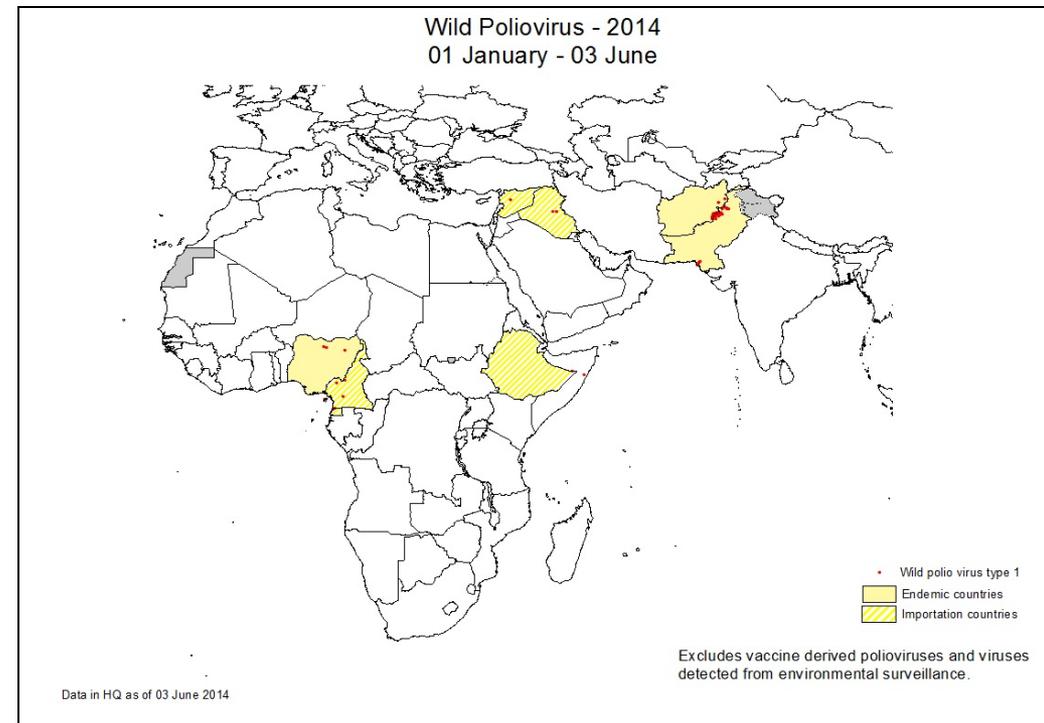


No Country Is Safe without Global Eradication of Poliomyelitis

Trevor Mundel, M.D., Ph.D., and Walter A. Orenstein, M.D.



- Des progrès
 - Nigéria, - 57% (n=53)
 - Afghanistan, - 62% (n=14)
- Des inquiétudes
 - Pakistan, +60% (n=93)
 - Epidémies
 - Syrie (n=36)
 - Corne de l'Afrique (Somalie, Kenya, Ethiopie: n=218)
 - Cas sporadiques
 - Cameroun, Guinée Equatoriale (n=3)
 - Environnement (Israël)



Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia,

- Contexte

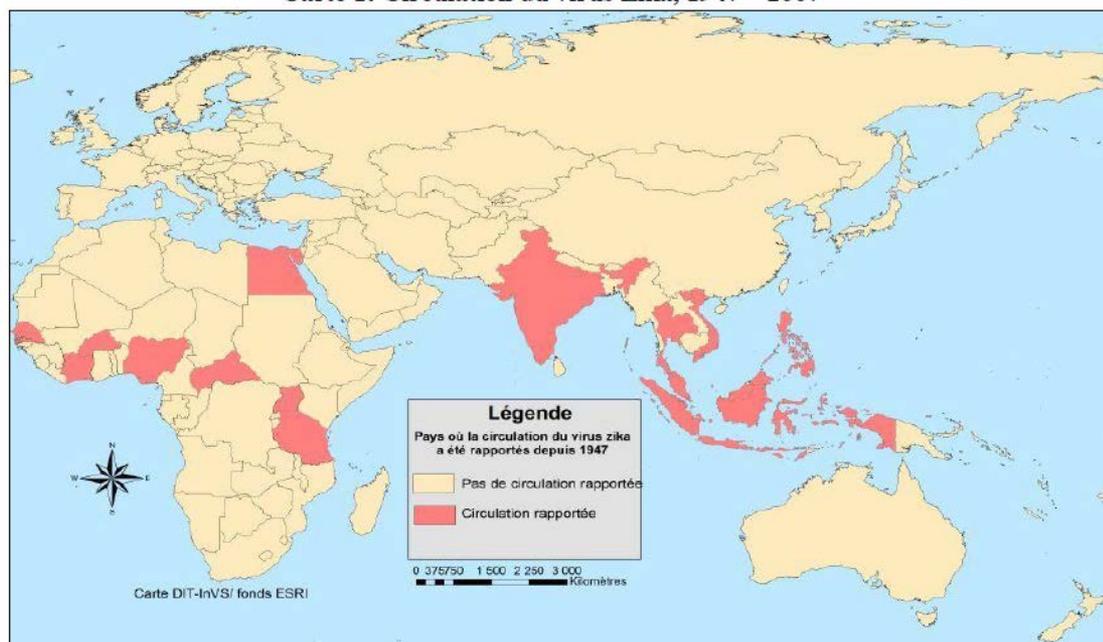
- Ce qu'on savait du Zika virus

- 'Comme une dengue, mais jamais grave'*

- Flavivirus tropical, transmission par moustiques Aedes

- Syndrome grippal / céphalées / arthralgies / éruptions

Carte 1: Circulation du virus Zika, 1947 – 2007

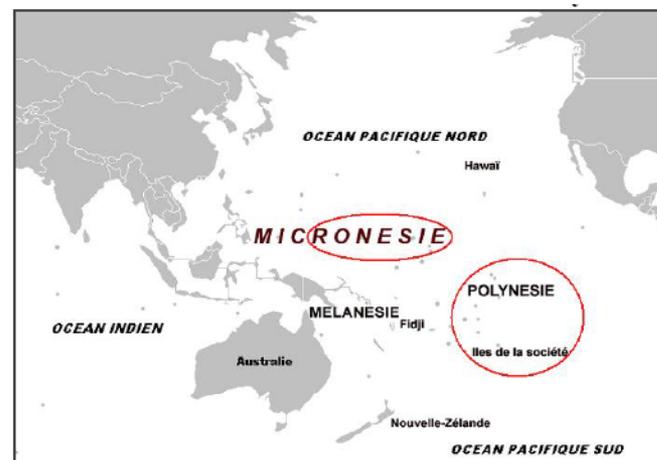


Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia,

- Epidémie Polynésie (fin 2013)

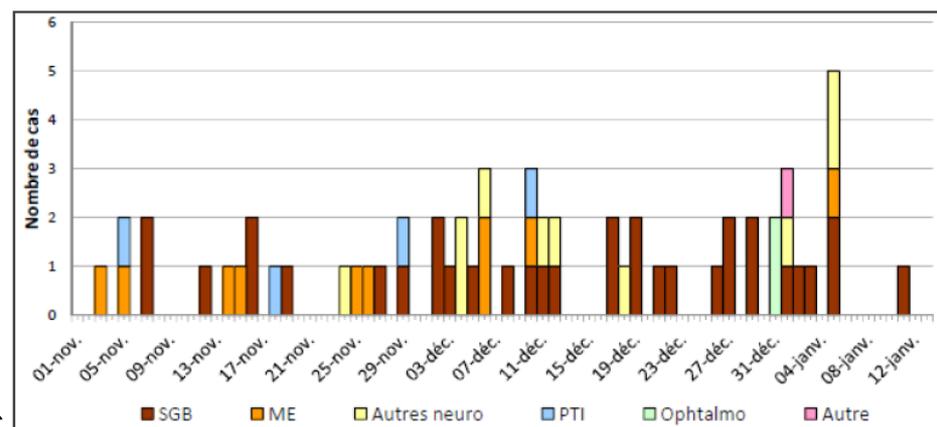
- 32 000 cas (estimés)
- Guillain-Barré 'post-Zika', n=42 (inédit)
- => Incidence Guillain-Barré x 20
- 10 méningo-encéphalites ?

Bull Intern InVS, Janvier 2014



- A suivre...

- Épidémie dengue concomitante
- 1 seul cas GBS publié
- Analyse formes clinique en cours



* Syndromes Guillain-Barré (SGB), purpura thrombopénique immunologique (PTI), méningo-encéphalite (ME)
Source : Bulletin de Veille Sanitaire sem1- 2014

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

MAJOR ARTICLE

Clinical
Infectious
Diseases



- **Méthodes**

- UK Clinical Practice Research Datalink (1987-2012)
- **Inclusion:** 6500 patients avec zona et AVC (1^{er} épisode, daté)



Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

• Méthodes

- UK Clinical Practice Research Datalink (1987-2012)
- Inclusion: 6500 patients avec zona et AVC (1^{er} épisode, daté)

Site of Zoster and Risk Period	Oral Antiviral Prescription ^a		No Oral Antiviral Prescription	
	No. of Cases	IR ^b (95% CI)	No. of Cases	IR ^b (95% CI)
Zoster (all)	3647		2937	
Risk period post zoster				
1–4 wk	38	1.23 (.89–1.71)	52	2.14 (1.62–2.84)
5–12 wk	75	1.28 (1.02–1.62)	74	1.61 (1.27–2.03)
13–26 wk	117	1.19 (.99–1.44)	98	1.29 (1.05–1.58)
27–52 wk	184	1.08 (.93–1.25)	119	0.89 (.74–1.07)
Ophthalmic	299		127	
Risk period post zoster				
1–4 wk	3	1.26 (.40–3.96)	3	3.27 (1.02–10.44)
5–12 wk	12	2.57 (1.43–4.62)	10	5.47 (2.80–10.71)
13–26 wk	12	1.55 (.86–2.79)	3	1.00 (.31–3.18)
27–52 wk	10	0.70 (.37–1.33)	6	1.12 (.48–2.59)



Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

• Méthodes

- UK Clinical Practice Research Datalink (1987-2012)
- Inclusion: 6500 patients avec zona et AVC (1^{er} épisode, daté)

Site of Zoster and Risk Period	Oral Antiviral Prescription ^a		No Oral Antiviral Prescription	
	No. of Cases	IR ^b (95% CI)	No. of Cases	IR ^b (95% CI)
Zoster (all)	3647		2937	
Risk period post zoster				
1–4 wk	38	1.23 (.89–1.71)	52	2.14 (1.62–2.84)
5–12 wk	75	1.28 (1.02–1.62)	74	1.61 (1.27–2.03)
13–26 wk	117	1.19 (.99–1.44)	98	1.29 (1.05–1.58)
27–52 wk	184	1.08 (.93–1.25)	119	0.89 (.74–1.07)
Ophthalmic	299		127	
Risk period post zoster				
1–4 wk	3	1.26 (.40–3.96)	3	3.27 (1.02–10.44)
5–12 wk	12	2.57 (1.43–4.62)	10	5.47 (2.80–10.71)
13–26 wk	12	1.55 (.86–2.79)	3	1.00 (.31–3.18)
27–52 wk	10	0.70 (.37–1.33)	6	1.12 (.48–2.59)



Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

• Méthodes

- UK Clinical Practice Research Datalink (1987-2012)
- Inclusion: 6500 patients avec zona et AVC (1^{er} épisode, daté)

Site of Zoster and Risk Period	Oral Antiviral Prescription ^a		No Oral Antiviral Prescription	
	No. of Cases	IR ^b (95% CI)	No. of Cases	IR ^b (95% CI)
Zoster (all)	3647		2937	
Risk period post zoster				
1–4 wk	38	1.23 (.89–1.71)	52	2.14 (1.62–2.84)
5–12 wk	75	1.28 (1.02–1.62)	74	1.61 (1.27–2.03)
13–26 wk	117	1.19 (.99–1.44)	98	1.29 (1.05–1.58)
27–52 wk	184	1.08 (.93–1.25)	119	0.89 (.74–1.07)
Ophthalmic	299		127	
Risk period post zoster				
1–4 wk	3	1.26 (.40–3.96)	3	3.27 (1.02–10.44)
5–12 wk	12	2.57 (1.43–4.62)	10	5.47 (2.80–10.71)
13–26 wk	12	1.55 (.86–2.79)	3	1.00 (.31–3.18)
27–52 wk	10	0.70 (.37–1.33)	6	1.12 (.48–2.59)



Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

• Méthodes

- UK Clinical Practice Research Datalink (1987-2012)
- Inclusion: 6500 patients avec zona et AVC (1^{er} épisode, daté)

Site of Zoster and Risk Period	Oral Antiviral Prescription ^a		No Oral Antiviral Prescription	
	No. of Cases	IR ^b (95% CI)	No. of Cases	IR ^b (95% CI)
Zoster (all)	3647		2937	
Risk period post zoster				
1–4 wk	38	1.23 (.89–1.71)	52	2.14 (1.62–2.84)
5–12 wk	75	1.28 (1.02–1.62)	74	1.61 (1.27–2.03)
13–26 wk	117	1.19 (.99–1.44)	98	1.29 (1.05–1.58)
27–52 wk	184	1.08 (.93–1.25)	119	0.89 (.74–1.07)
Ophthalmic	299		127	
Risk period post zoster				
1–4 wk	3	1.26 (.40–3.96)	3	3.27 (1.02–10.44)
5–12 wk	12	2.57 (1.43–4.62)	10	5.47 (2.80–10.71)
13–26 wk	12	1.55 (.86–2.79)	3	1.00 (.31–3.18)
27–52 wk	10	0.70 (.37–1.33)	6	1.12 (.48–2.59)

• Résultats

- Risque AVC x 2 au décours d'un zona non traité (x 3 si ophtalmique)

Neuro-infectieux 2014: Qu'a t'on appris ?

- **Méningites bactériennes graves**
 - **monitoring de la PIC** + traitement HTIC (DVE) probablement **bénéfique**
 - **hypothermie** thérapeutique semble délétère
- **Vaccin protéique anti-méningo B**
 - **pas en routine ni autour d'un cas sporadique**
 - limites: tolérance, durée de la protection
- **Infections invasives méningo C**
 - MSM voyageurs / lieux de convivialité => **à vacciner !**
 - IO au cours du VIH ($CD4 < 200/mm^3$)
- **Polyomyélite**
 - **plutôt mieux en zones d'endémie**
 - **extension en zones de conflits**
 - **Syrie**
 - Corne de l'Afrique (**Somalie**)
- **Epidémie Zika Polynésie**
 - **complications neurologiques inédites (Guillain-Barré, Méningo-encéphalite)**
- **Encéphalite HHV-6 post greffe CSH**
 - **7% si greffe sang de cordons**
 - CV plasma **HHV-6 DNA > 10⁴ copies/mL**
 - pronostic plutôt bon si antiviral (GCV, FCV)
- **Encéphalites grippe A H1N1 2009**
 - **rare**
 - surtout **enfants**
 - **grave** (2/3 décès ou séquelles lourdes)
- **Zona FDR d'AVC**
 - **incidence AVC x 2 à 3 mois**
 - si zona ophtalmique, incidence AVC x 3
 - **risque effacé si zona traité**
- **Encéphalites: cas cliniques instructifs**

Pour progresser encore...

Etude Nationale de Cohorte des Encéphalites Infectieuses en France (ENCEIF)

○ Objectifs

- Préciser l'épidémiologie en France
- Mieux décrire certaines entités
- Suivi à long terme
 - facteurs pronostiques
 - ré-éducation
 - information des proches



○ Méthodes

- CRF électronique
- Promoteur SPILF / Animation RENARCI



○ Calendrier

- Accord CNIL en attente...