



Nouveautés infections neurologiques : 2024

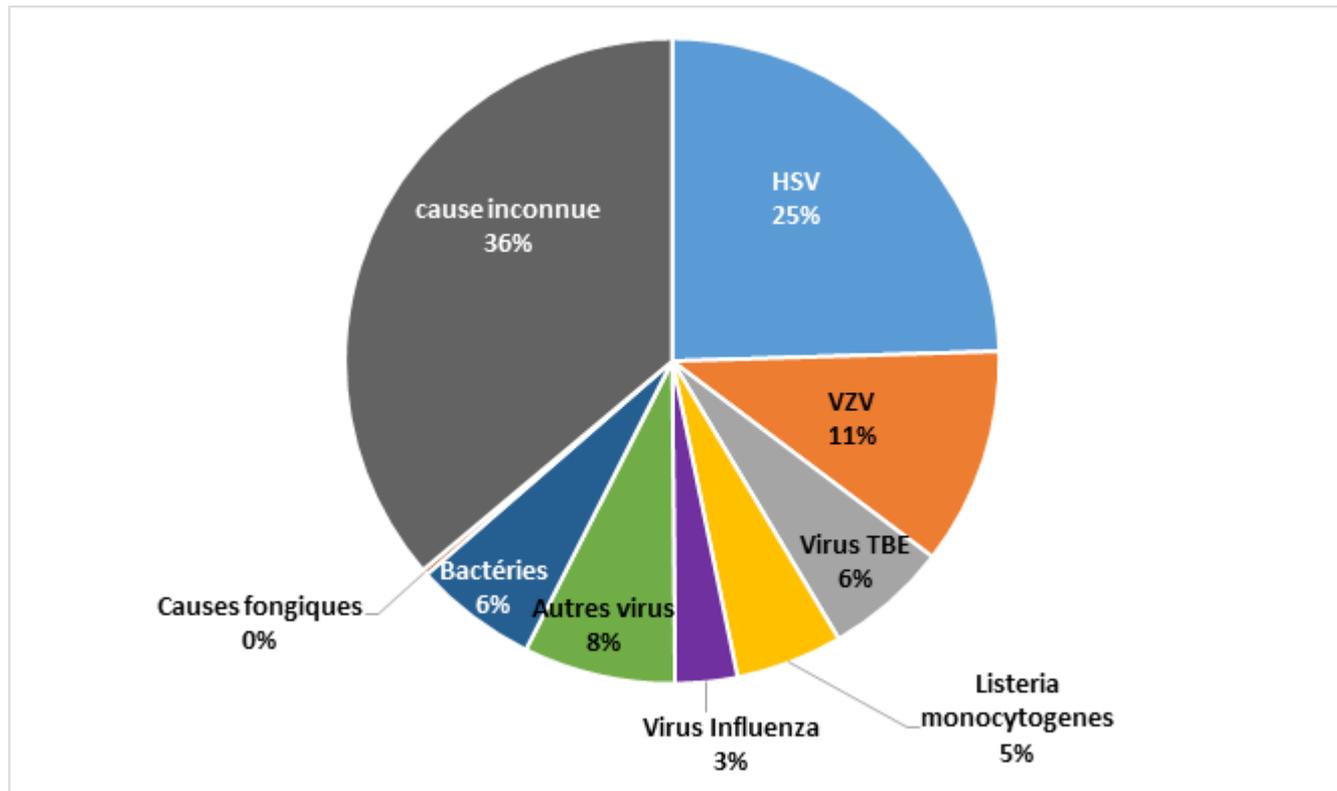
J. Stahl

Infectiologie

Université Grenoble Alpes

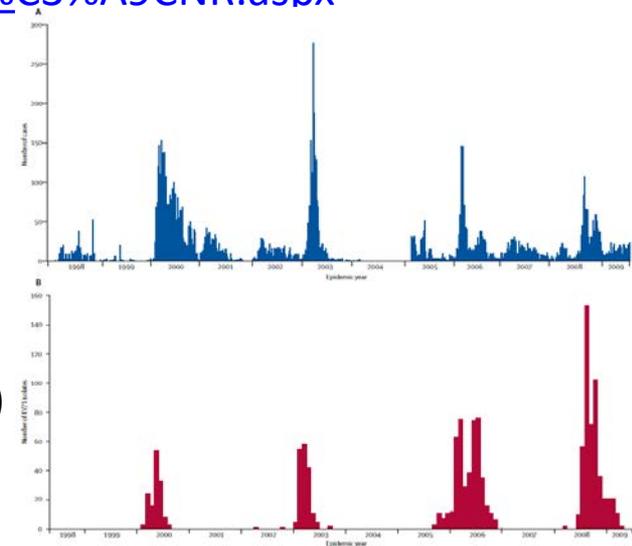
NOUVEAUTÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Encéphalites en France métropolitaine



Enterovirus

- Epidémies majeures en Asie (A71)
- En France, encéphalites à EV rares avant 2016
 - <https://cnr.chu-clermontferrand.fr/CNR/Pages/Activit%C3%A9CNR.aspx>
 - EV-D68 :
 - 22 cas en 2019, 8 en 2020
 - Évolution bisannuelle
 - EV-A71 :
 - épidémies en 2013 et 2016
 - 145 cas en 2019 vs 31 en 2018
 - Le plus fréquent dans les formes neurologiques graves
 - Forte diminution avec la COVID-19 (mesures barrières)



- Take-home message : le diagnostic
 - Rechercher le virus en dehors du SNC en cas de forme neurologique grave *Stromberg, Lancet ID 2010*
 - Écouvillon de gorge, aspiration naso-pharyngée, selles + LCS
 - Demander un typage au CNR (<https://cnr.chu-clermontferrand.fr/>)

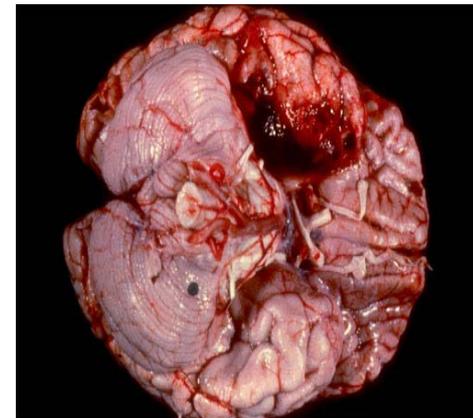
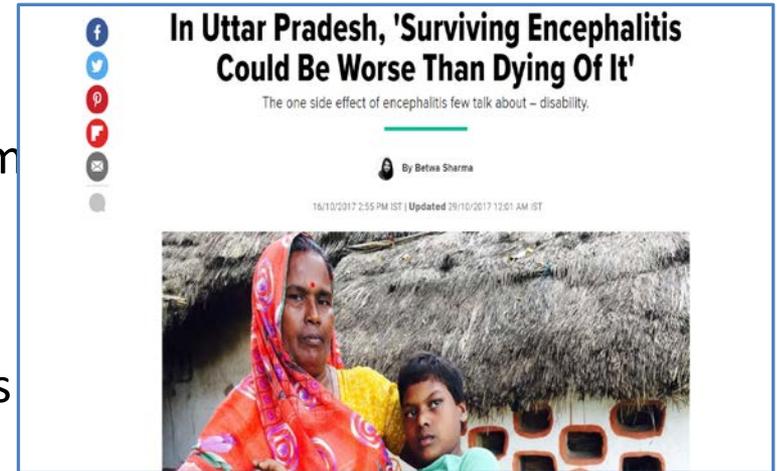
L'émergence de l'encéphalite japonaise en Australie

- Emergence rapide début 2021
 - Zone de forte densité d'élevages de porcs
 - Genotype inhabituel (IV)
 - Contexte de disponibilité limitée des vaccins
 - Contexte complotiste
- Au 15/03/23
 - 46 cas humains, 7 décès
 - Nombreuses infections asymptomatiques
 - Extension des indications vaccinales
- Et sans oublier Kunjin, Murray valley, Barmah,



Pourquoi rechercher la cause d'une encéphalite ?

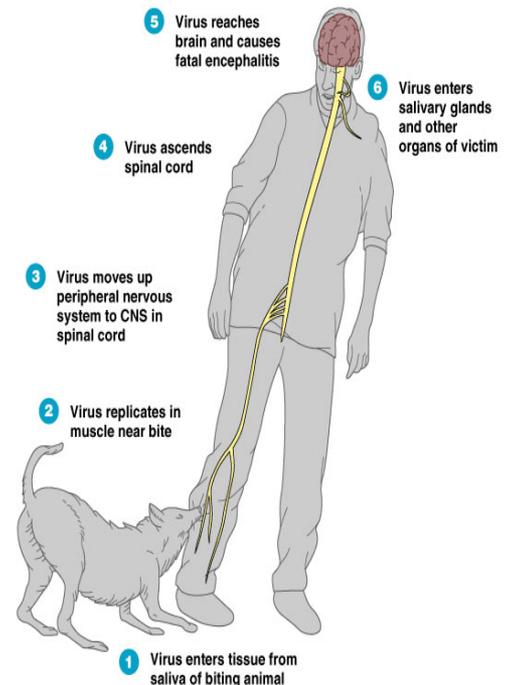
- Pour le patient
 - Donner un pronostic
 - Adapter les soins aigus et à moyen terme
- Pour les futurs patients
 - Proposer/affiner des recommandations
 - Améliorer l'accès aux soins
- Pour la santé publique
 - Effet iceberg pour les émergences
 - Potentiel épidémique
 - Mesures de contrôles et de prévention
 - Ex. LAV, vaccination, sécurisation des PSL, ...



NE PAS OUBLIER

Rage

- 55 000 cas/ an : Afrique, Inde, Chine
 - 50% cas < 15 ans (garçons ++++)
 - 99% contaminations due à un chien
 - 15 millions TPE/an → 327 000 cas évités
 - Létalité 100%
 - Efficacité vaccinale 100%
- Une maladie stupide



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

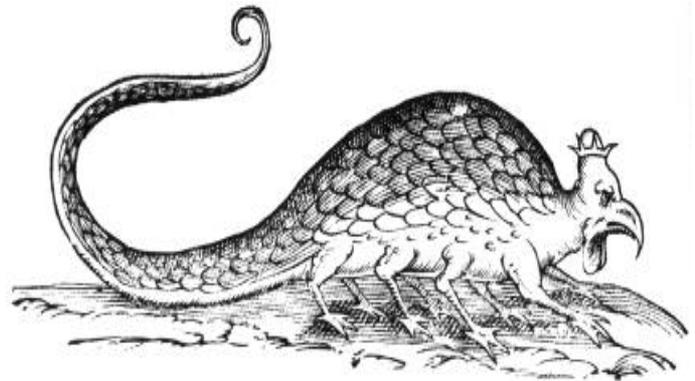


First Case of Lethal Encephalitis in Western Europe Due to European Bat Lyssavirus Type 1

Beatrice Regnault,^{1,2} Bruno Evraud,^{3,4} Isabelle Pflu,^{5,4} Laurent Dacheux,⁷ Eric Troade,^{1,2} Pascal Cozette,⁷ Delphine Chrétien,^{1,2} Mathilde Duchesne,⁸ Jean-Michel Vallat,⁹ Anne Jamet,¹⁰ Marianne Leruez,¹⁰ Philippe Pérot,^{1,2} Hervé Bourhy,⁷ Marc Eloit,^{1,2,11a} and Danielle Seilhean^{5,7a}

¹Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, Paris, France; ²The OIE Collaborating Center for the Detection and Identification in Humans of Emerging Animal Pathogens, Institut Pasteur, Paris, France; ³Medical-Surgical Intensive Care Unit, Durrant University Hospital, Limoges, France; ⁴Inseam CIC 1435 and UMR 1092 Durrant University Hospital, Limoges, France; ⁵Suburban

LES MOUTONS À 5 PATTES ET AUTRES TRUCS ÉMERGENTS, FANTASTIQUES ET RARES



Les émergences qui font parler

- Mpox / virus monkeypox
 - *Sejvar J et al. J. Infectious dis. 2004*
 - *Cole J et al. Lancet Infect Dis. 2023 Mar;23(3):e115-e120*
- Ebola
 - *Sagui E. et al, CID 2015*
 - *Howlett P et al, EID 2016*
 - *Chertow D. et al, Annals Intern Med*
 - *Jacobs et al, Lancet. 2016*
- Nipah virus.
 - *Dawes BE et al. Pathog Dis.2019 Mar 1;77(2).*
- JE en Australie



Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report

Michael Jacobs, Alison Rodger, David J Bell, Sanjay Bhagani, Ian Cropley, Ana Filipe, Robert J Gifford, Susan Hopkins, Joseph Hughes, Farrah Jabeen, Ingolfur Johannessen, Drosos Karageorgopoulos, Angie Lackenby, Rebecca Lester, Rebecca S N Liu, Alisdair MacConnachie, Tabitha Mahungu, Daniel Martin, Neal Marshall, Stephen Mephram, Richard Orton, Massimo Palmarini, Monika Patel, Colin Perry, S Erica Peters, Duncan Porter, David Ritchie, Neil D Ritchie, R Andrew Seaton, Vattipally B Sreenu, Kate Templeton, Simon Warren, Gavin S Wilkie, Maria Zambon, Robin Gopal, Emma C Thomson

Summary

Lancet 2016; 388: 498-503 **Background** There are thousands of survivors of the 2014 Ebola outbreak in west Africa. Ebola virus can persist in

Les émergences vraies un peu lointaines

- *Orientia tsutsugamushi* (typhus des broussailles, scrub typhus)
 - Bhandari M, et al. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2022 Nov-Dec;90-91:101888.
 - Tilak R, et al. *Scrub typhus strikes back: Are we ready?* *Med J Armed Forces India.* 2019 Jan;75(1):8-17.

Les émergences vraies un peu lointaines

- *Angiostrongylus cantonensis*
 - Cowie RH, et al. Am J Trop Med Hyg. 2022 Nov 7;107(6):1166-1172
 - Martins YC et al. Acta Trop. 2015 Jan;141(Pt A):46-53.
- *Naegleria fowleri* (brain eating ameoba)
 - Ahmad Zamzuri M'I et al. Int J Environ Res Public Health

Powasan

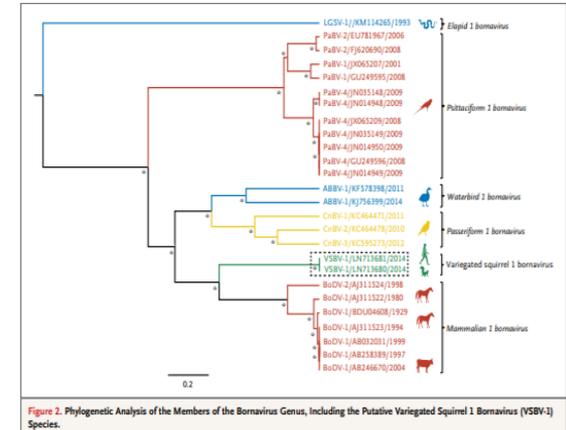
- « TBE-like » aux USA
- En extension
- L'Europe a le réservoir et les vecteurs
- Il manque le virus, pour l'instant

Piantadosi A, Solomon IH. Powassan Virus Encephalitis. Infect Dis Clin North Am. 2022
Sep;36(3):671-688

Mendoza M et al. Clin Infect Dis. 2023 Aug 4:ciad454

Plus près de nous

- Usutu virus
 - Pacenti M, *Eurosurveillance* 2019
 - Simonin Y, et. *Emerg Infect Dis.* 2018
- vCreutzfeldt Jakob disease
 - Brandel JP et al. *NEJM* 2020
- Bornavirus 1 :
 - Allartz P et al. *Infection* 2023
 - Liesche F et al. *Acta Neuropathol.* 2019
- Variegated Squirrel bornavirus 1 :
 - Hoffman, *NEJM* 2015
 - Tappe et al, *EID* 2018
 - Frank C et al, *Emerg Microbes Infect.* 2021



N engl j med 2018;373;2



*Sciurus
variagetoides*

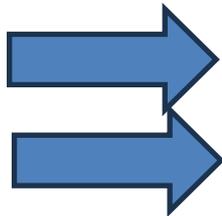
TERRAINS ET CIRCONSTANCES PARTICULIÈRES

Encéphalites et immunodépression

Landré. Sophie, Ader Florence, Epaulard Olivier, Tattevin Pierre, Stahl Jean Paul, Mailles Alexandra
 Encephalitis in HIV-negative immunodeficient patients: a prospective multicentre study, France, 2016 to 2019. Euro
 Surveill. 2024;29(6)

Table II: Causative agents of encephalitis by immune status, ENCEIF cohort, France 2016-19

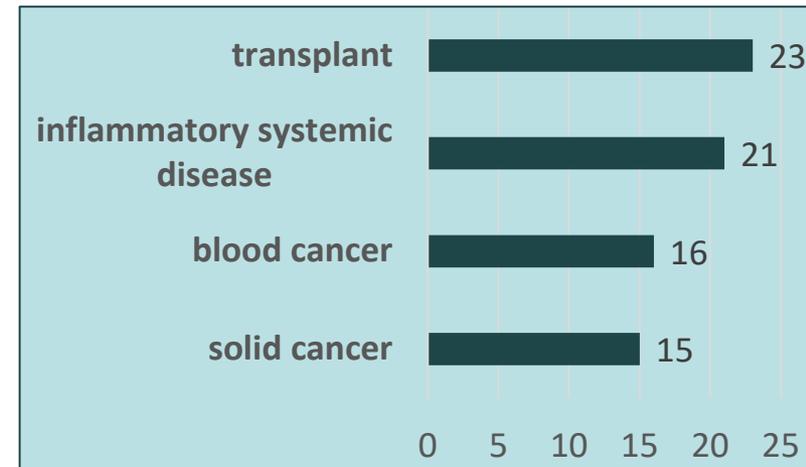
CAUSATIVE AGENT	ID patients, n (%) N= 58	IC patients, n (%) N= 436	P-value
VZV	15 (25.9)	50 (11.5)	0.002
HSV	13 (22.4)	119 (27.3)	0.43
<i>Listeria monocytogenes</i>	6 (10.3)	17 (3.9)	0.029
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	11 (2.5)	0.22
TBE virus	2 (3.4)	24 (5.5)	0.51
Influenza virus	0	11 (2.5)	0.22
EBV	2 (3.4)	4 (0.9)	0.10
CMV	0	1 (0.2)	0.71
HHV6	2 (3.4)	0	10 ⁻⁴
JC virus	3 (5.2)	0	< 10 ⁻⁴
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 (5.2)	1 (0.2)	<10 ⁻⁴
Other causes ¹	10 (17.2)	37 (8.5)	.
Unknown	7 (12.1)	163 (37.4)	10 ⁻⁴



Patients immunodéprimés (ID)



- 58 (12%) patients ID dans Enceif (VIH exclus)
 - Plus âgés que les autres : méd 72 ans vs 63 ans ($p < 10^{-5}$)
 - Causes identifiées plus fréquemment
 - Séjour plus long 34j vs 20j ($p < 10^{-3}$)
 - Létalité plus élevée : 20% vs 6% ($p < 10^{-4}$)



Landr. Sophie, Ader Florence, Epaulard Olivier, Tattevin Pierre, Stahl Jean Paul, Mailles Alexandra, on behalf of the Steering committee and Investigators.

Encephalitis in HIV-negative immunodeficient patients: a prospective multicentre study, France, 2016 to 2019. Euro Surveill. 2024;29(6):pii=2300046. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2300046>

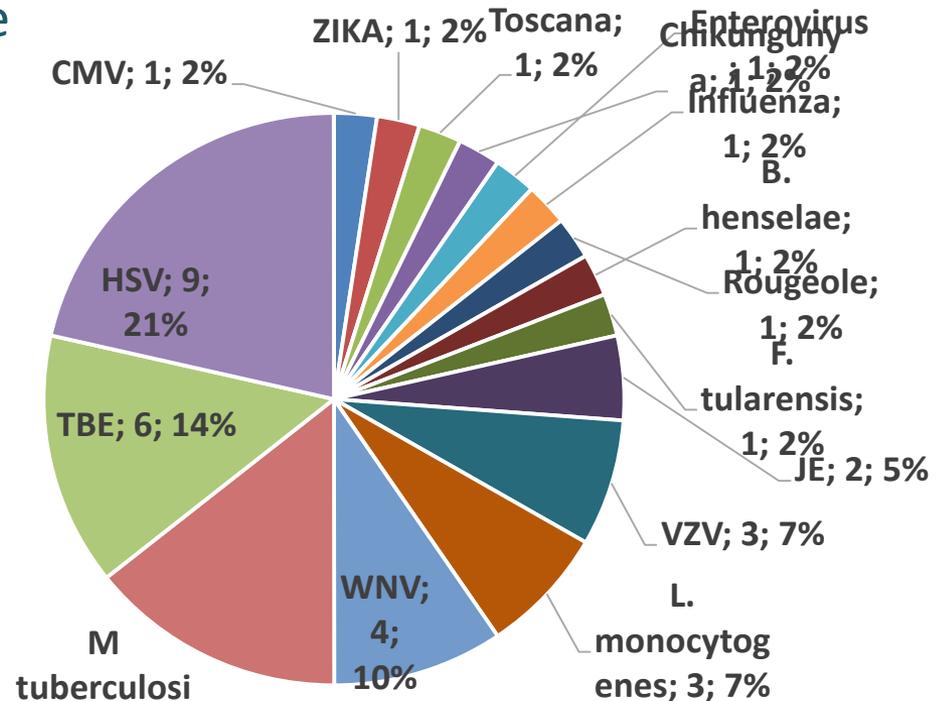
Causes d'encéphalite des voyageurs

- 42 /69 avaient une cause identifiée
 - Arbovirus pour 15/69 (21%)

- Parmi les 17 voyageurs en zone tropicale
 - 4 *M. tuberculosis*
 - 4 arbovirus : JE, Chik, Zika, TBE
 - Pas de West Nile

- Parmi les 34 voyageurs en Europe
 - 5 HSV
 - 7 arbovirus : West Nile, TBE, Toscana

- Aucun cas de rage mais 4 patients rapportaient une morsure de carnivore dans une pays à risque de rage (*et pas de TPE....*)



NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES

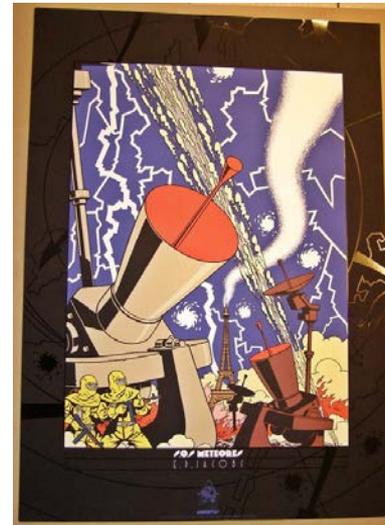
Un débat diagnostique: les multiplex

Vision old school



VS

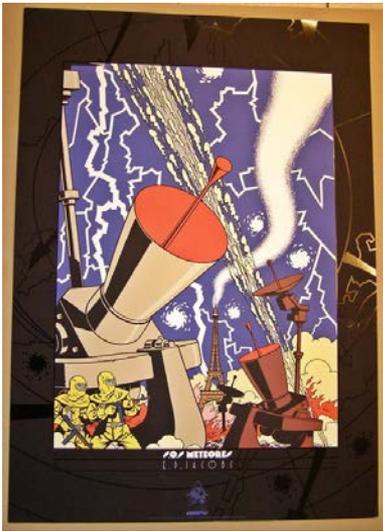
Vision modern school





- La demande ***doit*** être orientée par la clinique ou l'épidémiologie.
- Toutes hypothèses étiologiques sont au même niveau de vraisemblance, ce qui est faux
- Dérapages à prévoir: finalement multiplexe = addition de plusieurs PCR monoplexes qui conduit à ne pas réfléchir

Vision new school



- Un seul test, qui saute des étapes consommatrices de temps et éventuellement d'analyses
- Rapidité des résultats
- Non dépendant de la fragilité des pathogènes (conditions de transport)
- Fiable et reproductible
- Utilisable par des cliniciens non-spécialistes

Limites des multiplexes : Tests neurologiques (1)

- Ne dispense pas de la nécessité d'une bonne qualité pré-analytique, voire l'amplifie
- Rapidité **SI** technicien disponible 24/24, 7/7
- Meilleur diagnostic uniquement si interprétation rigoureuse : co-infections? réactivation?
- Faux négatifs pour HSV

Limites des multiplexes : Tests neurologiques (1)

- « Gaspillage » de tests non nécessaire dans le kit
- Temporalité des diagnostics :
 - exemple méningocoque (résultat immédiat) vs HSV (possible délai jusqu'à 4 jours)
- Pertinence de certaines recherches : entérovirus dans le LCS vs selles ou pharynx
- Non exhaustivité de l'exploration: étiologies 2017 des encéphalites en France

Une box à tout faire, vraiment?



FilmArray is Comprehensive

FilmArray detects 14 pathogens including bacteria, viruses and fungi—something no other diagnostic on the market can do.

ME Panel Menu

Bacteria

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

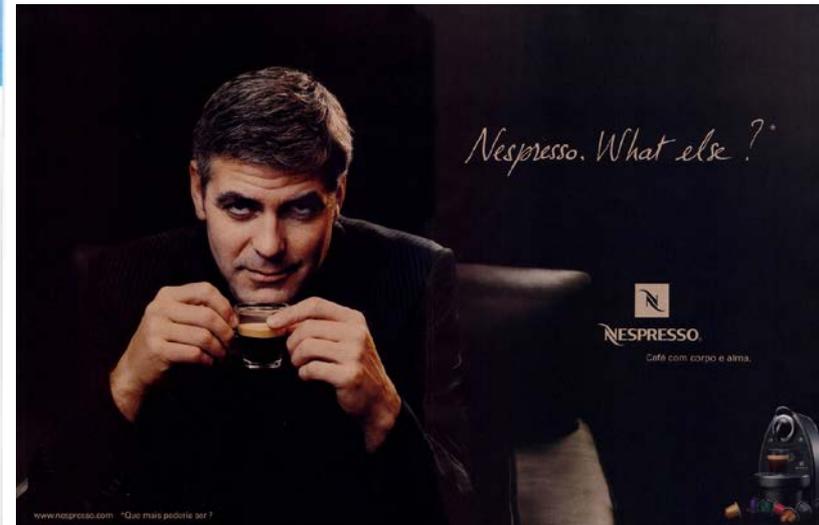
Yeast

Cryptococcus neoformans/gattii

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)

See how you can get faster results at BioFireDX.com.



Recommandation européenne à paraître

- « Il n'est pas recommandé de pratiquer une multiplex LCS en première ligne »

Nouveautés thérapeutiques

ZERO

NOUVEAUTÉS PRÉVENTION

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque

- La vaccination tétravalente ACWY est recommandée chez le nourrisson (à 6 et 12 mois), en remplacement de la vaccination contre le méningocoque C.
- La vaccination ACWY est également recommandée chez les adolescents âgés de 11 à 14 ans, avec un rattrapage vaccinal à une dose contre les méningocoques ACWY, possible chez les personnes âgés de 15 à 24 ans révolus.
- L'obligation vaccinale contre les sérogroupes ACWY et B chez le nourrisson, entrera en vigueur le 1er janvier 2025 après la publication des textes réglementaires.

EPIDÉMIOLOGIE DE L'APRÈS ENCÉPHALITE

Complications autoimmunes

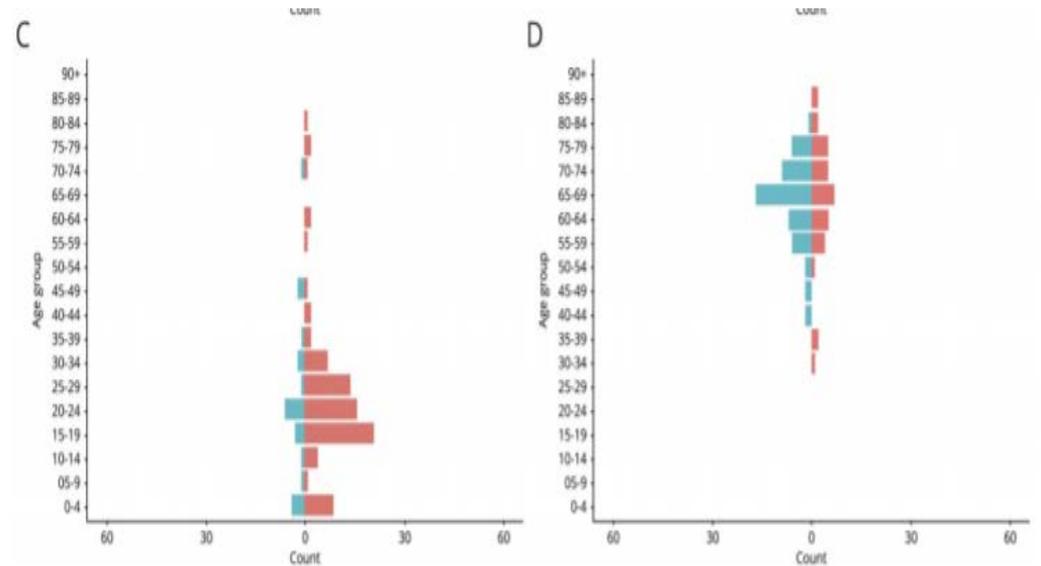
Séquelles

Encéphalites immunes

- Données du centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques 2016 – 18 (*Hébert et al, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e883*)

Antibodies, n (%)

Anti-NMDAr	106 (33.0)
Anti-LGI1	85 (26.5)
Anti-Hu	0 (0.0)
Negative/atypical	0 (0.0)
Anti-GAD	71 (2.2)
Anti-Yo	0 (0.0)
Anti-CASPR2	37 (11.5)
Anti-CV2	0 (0.0)
Anti-GFAP	21 (6.5)
Anti-Ma2	0 (0.0)
Anti-GABA_BR	18 (5.6)
Anti-DNER	0 (0.0)
Anti-Ri	0 (0.0)
Others	16 (5.0) ^d



(A) Definite paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis. (B) Paraneoplastic neurologic syndromes. (C) NMDAr-positive patients. (D). LGI1-positive patients.

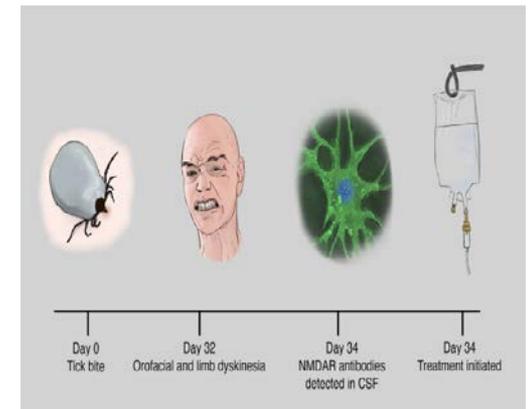
Sex
■ Female
■ Male

Encéphalites immunes chez l'enfant

- Chen *et al.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2024;11:e200182.
- 2750 enfants <18 ans
- 577 (21%) positifs

Encéphalites autoimmunes (EA) post HSE (entre autres)

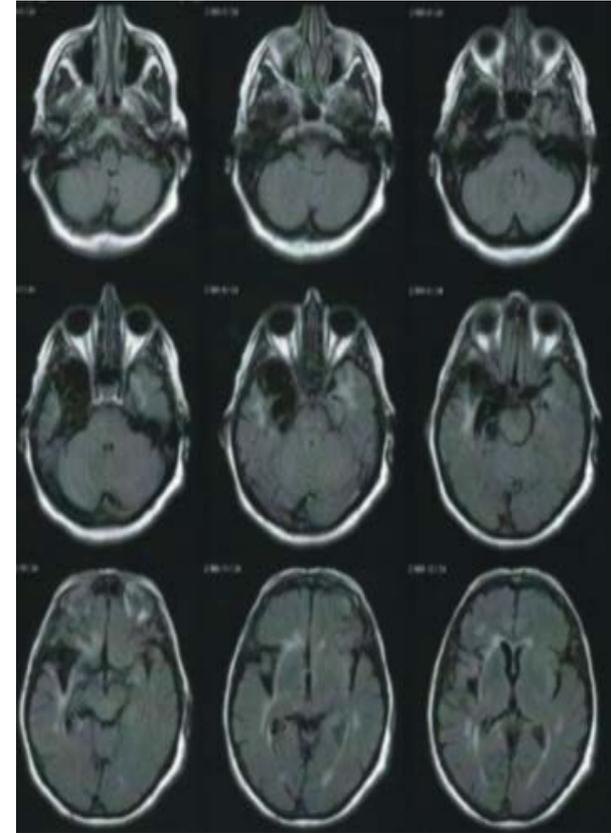
- Post HSE
 - Découverte en 2014 chez des patients HSE avec une « récidence » (*Armangue et al, Ann Neurol 2014*)
 - Présence d'Ac anti-NMDAR fréquente mais EA pas systématique (*Westmann et al, CMI 2016*)
 - Étude récente sur facteurs de risque génétique (*Armangue et al, Brain 2023*)
 - Corrélation négative entre EA post HSE et gène HLA-A*02
 - Pas de corrélation entre TLR3 et EA post HSE
 - Possible apport diagnostic et pronostic du profil IFN sanguin (quantitatif)
- Post TBE : *Gaist et al, Ticks and tick-borne diseases 2024*
 - Patient 47 ans, piqûre de tique, TBE biphasique classique
 - Ac Anti-NMDAR ET IgM intrathécales anti-TBE
- Post JE : *Osbourne et al, J. neuroimmunol 2023*
 - Encéphalite japonaise, patiente non vaccinée
 - NORSE
 - Ac Anti-NMDAR LCS +++



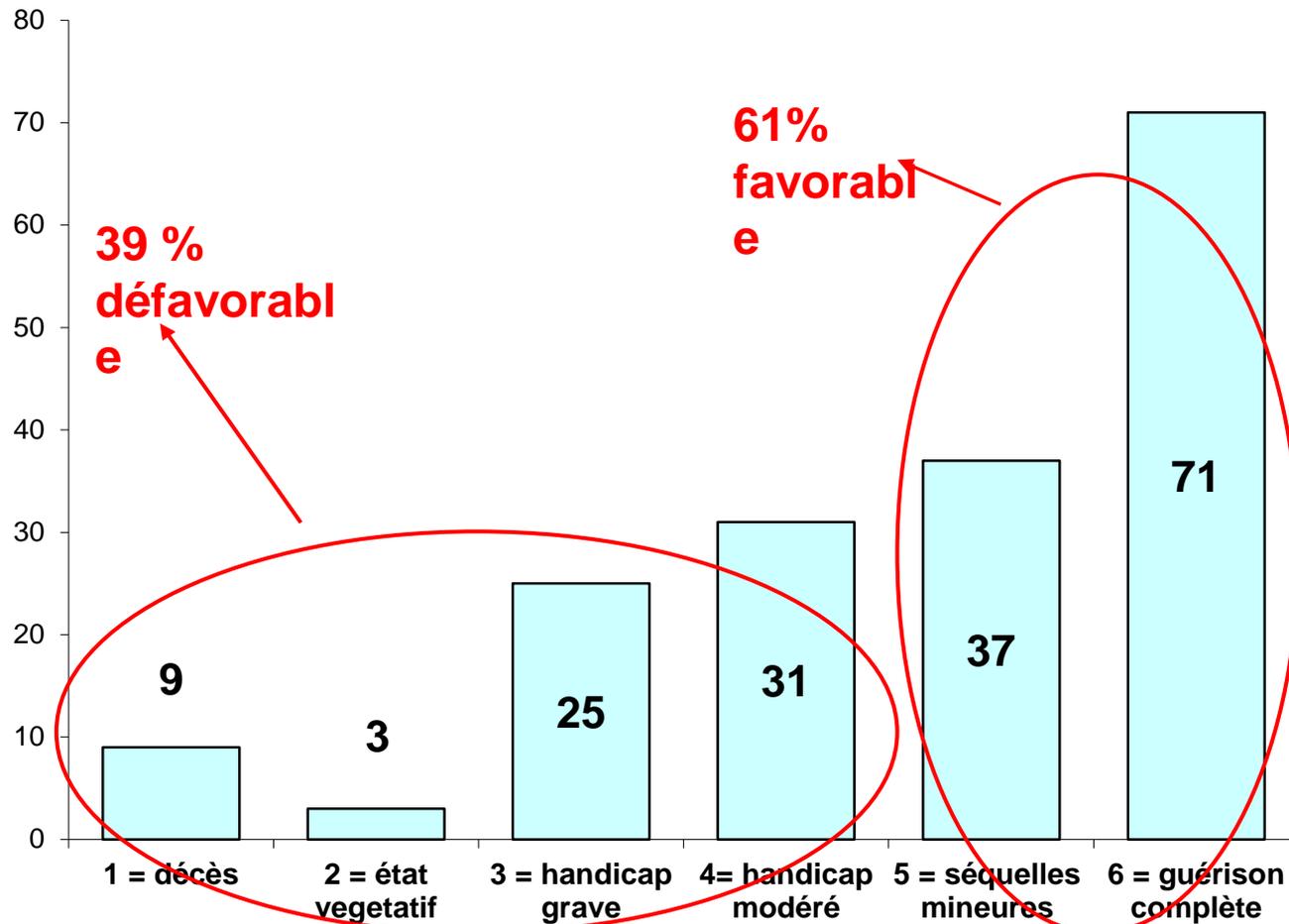
Gaist et al, Ticks and tick-borne diseases 2024

Séquelles d'encéphalites

- Enjeu majeur de guérison des patients *après* la guérison de l'infection
- Enjeu majeur pour l'entourage
- Séquelles fréquentes, cognitives, neurologiques, psychologiques, fonctionnelles
- Importance quantitative et typologie différentes selon l'agent infectieux ou l'anticorps anti-neuronal
 - West nile, JE, TBE et autres arbos : moteur +++
 - Herpesviridae : cognitif +++++
 - Nipah : moteur et psychiatrique
 - *Kwam et al, J Clinical Neurology 2024*
- Facteurs associés à la persistance des séquelles à 3 ans (*Mailles, CID 2012*)
 - Négativement : Age, comorbidités, HSV
 - Positivement : niveau d'étude élevé



Devenir des patients à 3 ans, France, 2010 (n=176)



(Mailles, CID 2012)

Conclusions

- Epidémiologie rapidement évolutive, au niveau individuel et collectif (épidémie)
- De bonnes lectures :
 - Bloch K et al. State of the art: acute encephalitis. *CID* 2023 <https://doi.org/10.1093/cid/ciad306>
 - Solomon T, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>
 - Stahl JP, et al . Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *MMI* 2017 <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.005>

Contacts utiles

- Centre de ressource de la SPILF pour les cas compliqués

encephalite.spilf@infectiologie.com

- Centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques

Pr Jérôme Honnorat

Service de neuro-oncologie

Hôpital neurologique Wertheimer – HCL

04 72 35 78 06/58 42

ghe.centre.paraneo@chu-lyon.fr

Diagnostic et traitement des abcès cérébraux adultes et pédiatriques

**Recommandation SPILF
d'après l'analyse de la recommandation ESCMID 2023**

Jeu de diapositives réalisées par le comité des
référentiels de la SPILF le 28/11/2023

Epidémiologie

- Incidence annuelle : 0,4 -1,3/100 000 soit 6700 cas/an en Europe
- Les bactéries de la cavité orale sont les plus fréquentes : *Streptococcus anginosus*, *Fusobacterium spp.*, et *Aggregatibacter spp.*
- Moins fréquemment : *Staphylococcus aureus*, bacilles à Gram négatif, *Nocardia spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, champignons, et parasites

Quelle imagerie en cas de suspicion d'abcès cérébral ?

- **Très fortement recommandé :**

IRM incluant des images pondérées en DWI/ADC et T1 avec et sans gadolinium.

- **Si IRM impossible :**

TDM injectée

Antibiothérapie avant ponction ?

- **Pas d'antibiothérapie en urgence**
- **Sauf si :**
 - ✓ Gravité Clinique
 - ✓ Chirurgie (ponction ou excision) impossible dans les 24 heures après le diagnostic d'imagerie
- **Aspiration et/ou excision de l'abcès recommandée** dès que possible (excepté toxoplasmose)

Traitement anti-infectieux probabiliste

- Anti-infectieux à fortes posologies IV
- Abscès communautaires :
 - ✓ Immunocompétent : C3G* + métronidazole
 - ✓ Immunodépression grave (cf. dia 3) :
 - C3G* + métronidazole + cotrimoxazole + voriconazole
 - Alternative : méropénème + cotrimoxazole + voriconazole
- Abscès post-opératoires :
méropénème + vancomycine ou linézolide

* C3G : la SPILF préconise céfotaxime ou ceftriaxone

Durée de l'antibiothérapie

- Cette recommandation ne s'applique pas en cas de : tuberculose, nocardiose, toxoplasmose, infection fongique, actinomyose.....
- Si chirurgie d'exérèse complète : 4 semaines
- Drainage sans chirurgie d'exérèse complète : 6 semaines*
- Pas de drainage, pas de chirurgie d'exérèse : 6 semaines*

* L'ESCMID recommande 6 à 8 semaines

Relais oral

- Pas de recommandation
 - données insuffisantes à ce jour

Relais oral après 6 semaines

- Le relais oral (après 6 semaines de traitement IV) des anti-infectieux est recommandé dans les situations suivantes :
 - ✓ Présence d'un facteur de risque neuro-anatomique
 - ✓ Tuberculose
 - ✓ Nocardiose
 - ✓ Toxoplasmose
 - ✓ Abscès fongique

Indication de la dexaméthasone

- Indication de dexaméthasone en cas de :
 - ✓ Symptômes importants d'oedème périfocal
 - ✓ Menace d'engagement
- Pas d'effet délétère signalé à ce jour

Indication des anti-épileptiques

- Pas d'indication en prophylaxie primaire des anti-épileptiques

Pour en savoir plus

- ESCMID guideline: diagnosis and treatment of brain abscess.

Jacob Bodilsen, Quintino Giorgio D'Alessandris, Hilary Humphreys, Mildred A. Iro, Matthias Klein, Katharina Last, et al.

Clin. Infect. Microbiol. European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.016>

- <https://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html> : diaporama abcès du cerveau

Merci pour votre attention

