

Best of Neuro-Infectiologie 2009

Dr Pierre Tattevin

Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou, Rennes



Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance

Christina M. Marra^a, Yu Zhao^b, David B. Clifford^c, Scott Letendre^d,

ETAT DES LIEUX

Pré-cARV : CV LCR corrélée à

- Troubles neuro-cognitifs (TNC)
- Vitesse de détérioration

A l'ère des cARV :

- **Prévalence TNC 30-60%**
- ARV à diffusion méningée variable (Charter)
- Intérêt de sélectionner un traitement ARV avec Charter ≥ 2 ?

Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC			
Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, Emtricitabine, Zidovudine	Stavudine, Lamivudine	Didanosine, Ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, Lopinavir/r	Atazanavir/r, Darunavir/r, Fosamprenavir/r	Nelfinavir, Saquinavir/r, Tipranavir/r
Autres**			Enfuvirtide

** Pas encore de données pour raltégravir et maraviroc

VIH, TNC et Charter score (1)

Méthodes

Etude multicentrique US (ACTG 736)

Infection VIH évolutive

- CD4 < 200/mm³ et CV plasma > 2 000
- Ou CV plasma > 50 000

Initiation nouveau cARV (naïf ou non)

Evaluation = S0, S24 et S52

- Tests neuro-psychologiques
- PL (CV)

Résultats (79 patients)

Âge médian 39 ans, 17% femmes

26 patients (33%) TNC à inclusion

- CD4 plus bas (94 vs 132/mm³)
- Scolarité moins poussée

cARV

- 46 cARV Charter \geq 2 (58%)
- 44 patients naïfs (56%)

CV LCR sous cARV

- Toujours < 50 si CV plasma < 50
- Rarement > 50 si CV plasma < 1 000

VIH, TNC et Charter score (2)

Facteur prédictif d'amélioration des tests neuropsychologiques = Score charter cARV < 2

- Cliniquement significative (+ 1.08 Z score vs Charter ≥ 2)
- $P < 0.001$
- Retrouvée en analyse multivariée

Limites

- Petits effectifs (mais $P < 0.001$)
- Etude non randomisée
- Recul trop faible (1 an)

Interprétation

- Diffusion LCR n'est pas diffusion cérébrale ?
- Et/ou diffusion LCR plus toxique que bénéfique ?

Conclusions

- Score charter ≥ 2 peut être associé à l'obtention d'une CV LCR < 50 ($P=0.06$), mais **FDR de non récupération des troubles neurologiques**
- Etude prospective randomisée indispensable avant de changer les pratiques



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



Principales nouveautés

1. Pré-hospitalier

- Signes précoces d'IIM de l'enfant (douleurs jambes, extrémités froides)
- Campagne de sensibilisation médecins/familles

2. Diagnostic biologique

- Antigènes solubles classiques 'out'
- Percée timide de PCR, Binax, biopsie cutanée ('optionnels')

3. Indications de la dexaméthasone

- Méningites à pneumocoque ou méningocoque chez l'adulte
- Méningites à pneumocoque ou *Haemophilus influenzae* chez l'enfant

4. Suivi : A optimiser

- TNC
- Audition (y compris adulte)

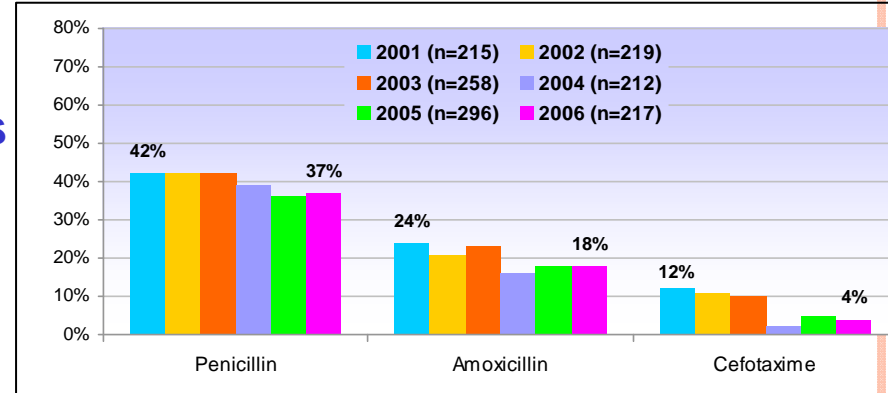
Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)



Pourquoi a-t-on enterré la vancomycine dans ce contexte ?

1. Regain de sensibilité des pneumocoques

- Baisse de l'incidence des PSDP
- Pas de pneumocoque C3G-R (CMI > 2)



2. Valeur ajoutée douteuse si C3G fortes doses pour PSDP C3G-I

- Etude pneumoréa (PSDP mauvais pronostic, avec ou sans vanco)

3. Toxicité

- Notamment sur l'audition
- Cf. posologies proposées / modalités de suivi

4. *Primum non nocere*

- n patients traités par vancomycine >> n méningites à PSDP C3G-I

Enterovirus-Associated Encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998–2005

Ashley L. Fowlkes,¹ Somayeh Honarmand,² Carol Glaser,² Shigeo Yagi,² David Schnurr,² M. Steven Oberste,¹ Larry Anderson,¹ Mark A. Pallansch,¹ and Nino Khetsuriani¹

Epidémiologie (immunocompétents > 6 mois)

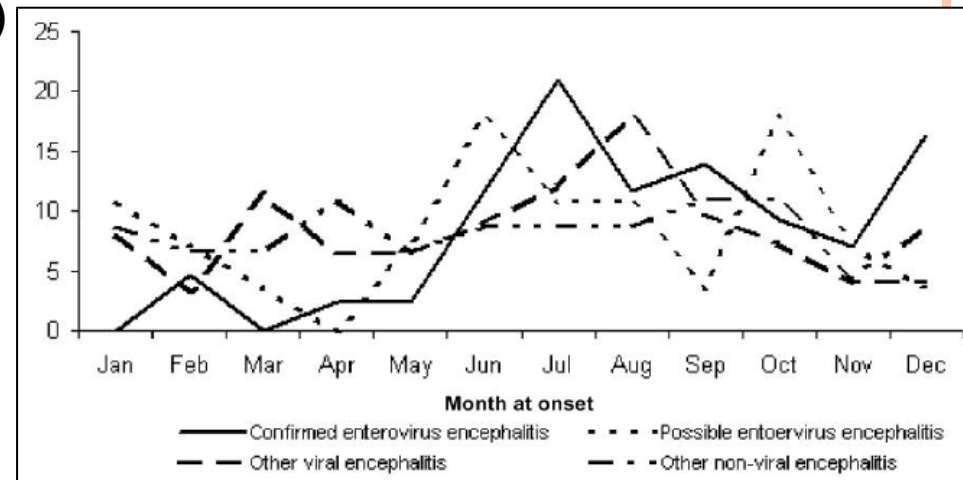
- 73/1571 (4,6%) dans le California Encephalitis Project
 - 45 certains (PCR LCR)
 - 28 possibles (IgM sérum et/ou culture selles, gorge)
- Sujets jeunes (médiane 13 ans vs 44)
- Variations 1998-2005
 - Saisonnières (2/3 des cas Juin-Octobre)
 - Années (> 50% en 2003 et 2005)

Présentation

- Prodromes sans particularités
- Encéphalites moins graves
- Deux des 4 décès liés à EV71

Conclusion

- **Pas si rare (20% des encéphalites documentées)**



Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid of Patients with Encephalitis

Karen Yao, MS,^{1,2} Somayeh Honarmand, MS,³ Alex Espinosa, BS,³ Nahid Akhyani, BS,¹ Carol Glaser, MD,¹ and Steven Jacobson, PhD¹



Place de l'HHV-6 parmi les encéphalites inétiquées de l'immunocompétent

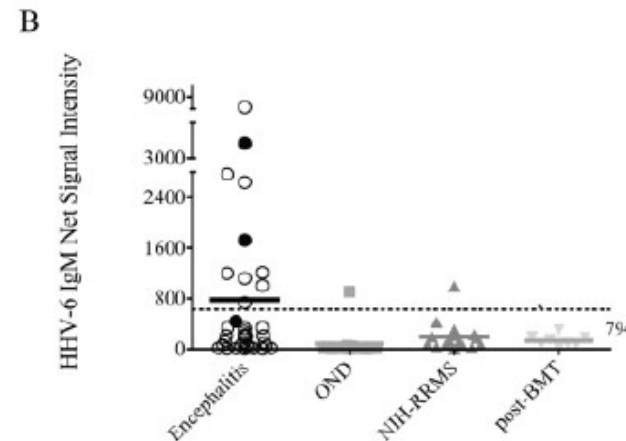
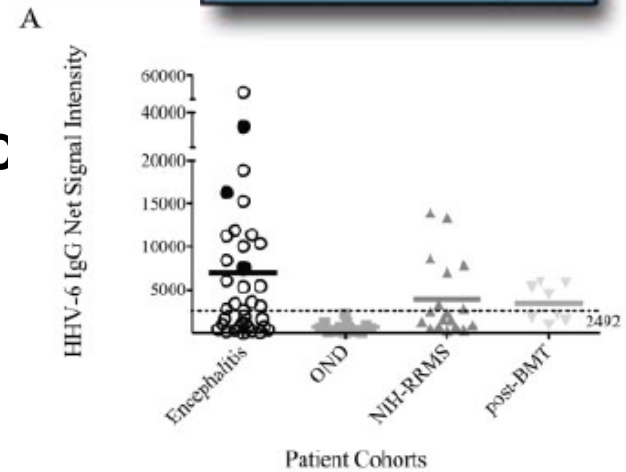
- PCR HHV-6 ultra-sensible sur LCR (gène U57)
- Recherche IgG et IgM anti HHV-6 dans le LCR
- Comparaison encéphalites / autres maladies SNC (SEP, AVC, autres encéphalites, toxiques)

Résultats

- PCR
 - 14/35 (40%) positif c/o encéphalites X
 - 0/32 c/o autres maladies SNC
- Ac + 13/35 encéphalites, corrélés à PCR
- Pour 1 patient, CV HHV-6 cerveau >>> LCR

Conclusions

- HHV-6 cause fréquente d'encéphalite ?
- Intérêt ganciclovir +/- foscarnet ?



The Expansion of the Microbiological Spectrum of Brain Abscesses with Use of Multiple 16S Ribosomal DNA Sequencing

Mouhamad Al Masalma,¹ Fabrice Armougom,¹ W. Michael Scheld,⁴ Henri Dufour,² Pierre-Hugues Roche,³ Michel Drancourt,¹ and Didier Raoult¹

- **Abcès cérébraux polymicrobiens (> 30%)**
- **Mieux on cherche, plus on en trouve...**

'Etude métagénomique des abcès cérébraux'

- **PHRC national 2008, 20 patients**

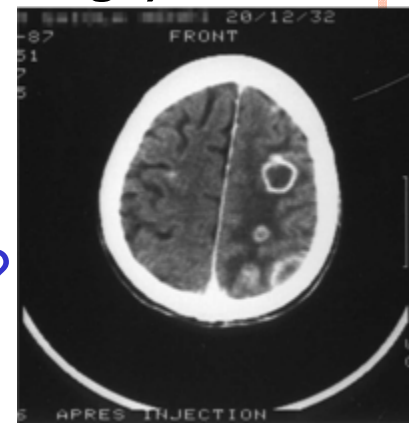
Méthodes / Résultats

- **Cultures classiques = 22 bactéries**
- **Séquençage 16S rDNA = 14 séquences interprétables**
- **Séquençage multiple (pyro-séquençage haut débit ou clonage)**
 - **72 bactéries** (49 espèces)
 - 27 jamais décrites c/o abcès, 15 totalement inconnues
 - *Mycoplasma hominis* (n=2), *M. faucium* (n=3)

Conclusions : C3G + métronidazole suffit pour tous ?

MAJOR ARTICLE

Clinical
Infectious
Diseases



Sensitivity of Mouse Bioassay in Clinical Wound Botulism

Charlotte Wheeler,¹ Gregory Inami,² Janet Mohle-Boetani,¹ and Duc Vugia¹

Epidémie de botulisme Californie 2005-2007

- Début par atteinte de nerf(s) crânien(s)
- Paralyse bilatérale descendante flasque
- Usagers de drogue IV (héroïne SC)
- Pas de diagnostic alternatif

Méthodes / Résultats (n = 73)

- Valeur diagnostique du gold standard (inoculation souris)
 - 6 souris/cas, injection intra-péritonéale, suivi 4 jours
- **Tests positifs 50/73 (Se 68%)**
 - 74% si intubation
 - 43% si pas IOT

Conclusion : La clinique prime !



Bats in the Bedroom, Bats in the Belfry: Reanalysis of the Rationale for Rabies Postexposure Prophylaxis

MAJOR ARTICLE

Gaston De Serres,^{1,2} Danuta M. Skowronski,⁴ Pierre Mimault,¹ Manale Ouakki,¹ Renée Maranda-Aubut,³ and Bernard Duval^{1,2*}

Clinical Infectious Diseases



Rage des chiroptères

- Seule rage autochtone en France / vaccin moins efficace
- Recommandations CDC 1993 / ACIP 1999 / OMS 2007

Prophylaxie anti-rabique indiquée si contact 'possible' (bat exposure)

Ré-évaluation de cette recommandation

- Enquête téléphonique Québec 2007 : 36 445 interviews
 - Incidence des situations où une PEP serait indiquée
 - % des 'exposés' consultant pour PEP
- Revue des 36 cas de rage humaine liée aux chiroptères (US/Canada, 1990-2007)



Résultats

- Incidence rage liée à 'exposition' chauve-souris = 1 pour 2,7 milliards hab./an
- Nombre de patients à traiter pour éviter 1 cas = 314 000 à 2,7 millions
- Soit 293 à 2500 soignants plein temps et 228 millions à 2 milliards d'US \$

Azole-Resistant Central Nervous System Aspergillosis

BRIEF REPORT

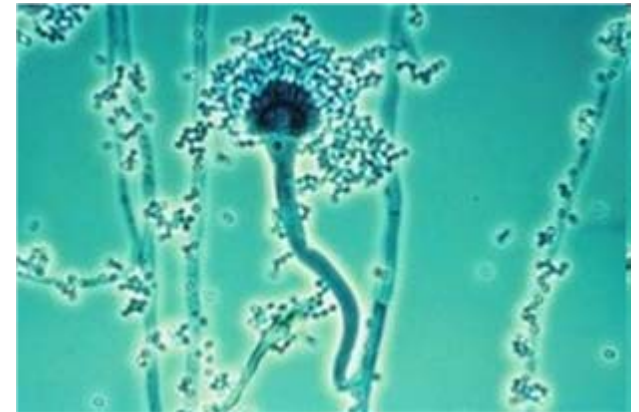
Clinical Infectious Diseases



Jan W. M. van der Linden,^{1,2} Rogier R. Jansen,^{3,5} Dorine Bresters,⁶
Caroline E. Visser,^{3,5} Suzanne E. Geerlings,^{4,5} Ed J. Kuijper,⁷
Willem J. G. Melchers,^{1,2} and Paul E. Verweij^{1,2}

Etude prospective CHU Pays-Bas

- Culture de tous les *Aspergillus fumigatus* cultivés avec itraconazole
- Si culture + / test isolats de départ
 - Antifongigramme CLSI M38-A
 - Génotypage *cyp51A*



Résultats

- Trois cas d'aspergilloses cérébrales
- Cas non liés – pas d'exposition préalable massive aux azolés
- CMI voriconazole 8-16 mg/L (contrôles \leq 0,5 mg/L)
- Mutations codons 98 *Cyp51A* L98H : 3/3 vs 0/3 contrôles
- Décès malgré polyènes et/ou associations

= Retour à l'ère pré-voriconazole ?

Neuro-infectieux 2008-9: Qu'a t'on appris ?

- **Charter score des ARV**
 - Rien de prouvé
 - Résister aux modes / pression firmes
- **Conférence consensus méningites**
 - Vancomycine inutile
 - Corticoïdes 'larges'
 - Suivi à distance (neuro-psy / audition)
- **Abcès cérébraux**
 - Plus polymicrobiens que prévu
 - Exception à la règle 'rétrécir le spectre' ?
- **Rage des chiroptères**
 - Exposition sans contact = indication abusive de prophylaxie
- **Encéphalites HHV-6 fréquentes**
 - 40% des cas inétiquetés non IDP
 - PCR ultra-sensible et Ac
- **Encéphalites entérovirus non rares**
 - Sujets jeunes, formes peu graves
 - Profil épidémique (saisons / années)
- **Botulisme : la clinique prime**
 - Test inoculation souris = 68% sensibilité
 - Sensibilité test corrélée à gravité
- **Emergence des aspergilloses cérébrales voriconazole-R**
 - Pronostic sombre
 - Pas de FDR identifiés

