

JNI

12^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Best of Neuro-Infectiologie 2011

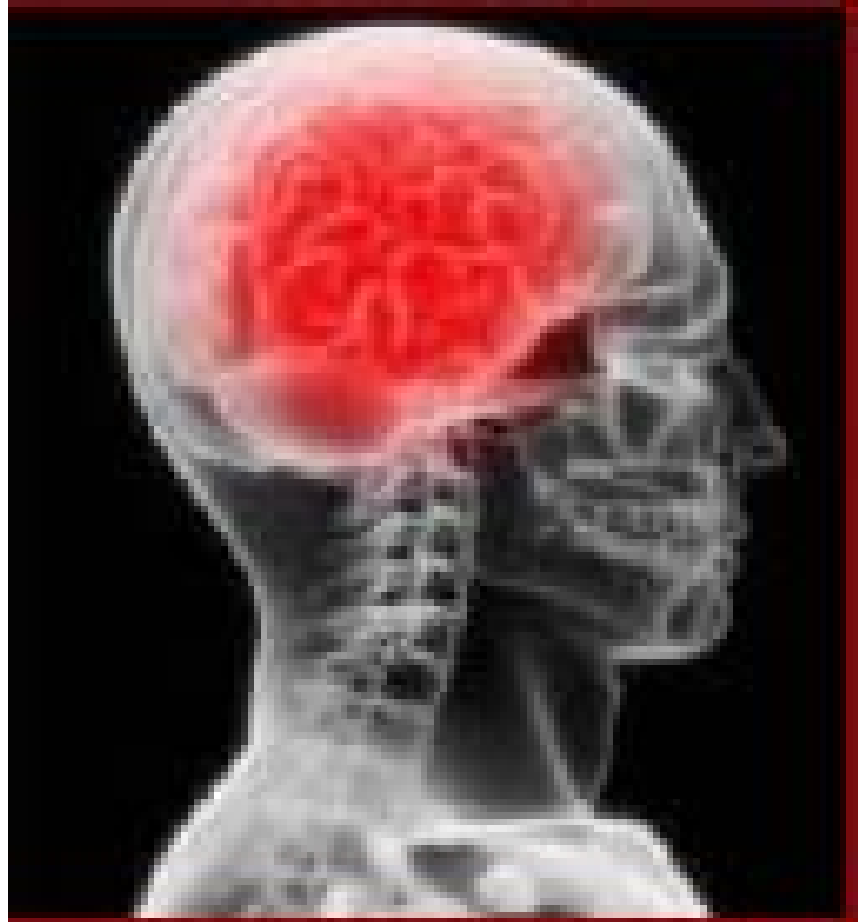
Pierre Tattevin

Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
CHU Pontchaillou, Rennes



UNIVERSITÉ DE
RENNES 1
IFR 140 : Agents Pathogènes et
Maladies Infectieuses

1. Les méningites



Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy pneumococcal meningitis

M.C. Brouwer, MD,
PhD*

S.G.B. Heckenberg,
MD*

J. de Gans, MD, PhD

L. Spanjaard, MD, PhD

J.B. Reitsma, MD, PhD

D. van de Beek, MD,

Cohorte méningite bactérienne adultes Pays Bas

- 357 méningites à pneumocoque (2006-2009)
- Comparées à 352 méningites à PCQ (1998-2002)

Résultats

- Dexaméthasone avant ou pendant début ATB
 - 84% (2006-2009) vs 3% (1998-2002)
- Evolution défavorable, 39% (2006-2009) vs 50% (1998-2002) – $P=0,002$
 - Décès 20% (2006-2009) vs 30% (1998-2002) – $P=0,001$
 - Surdité 12% (2006-2009) vs 22% (1998-2002) – $P=0,001$
- Différences idem après ajustement autres facteurs pronostiques

Conclusions

- Les médecins hollandais sont disciplinés
- Effet favorable CTC confirmé ‘dans la vraie vie’

Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data

Diederik van de Beek^a, Jeremy J Farrar^{d,e,h,*}, Jan de Gans^a, Nguyen Thi Hoang Mai^d, Elizabeth M Molyneux^f, Heikki Peltola^g, Tim E Peto^j, Irmeli Roine^k, Mathew Scarborough^{f,i}, Constance Schultsz^{b,e}, Guy E Thwaites^l, Phung Quoc Tuan^{d,e}, and AH Zwinderman^c

Méta-analyse données individuelles études randomisées

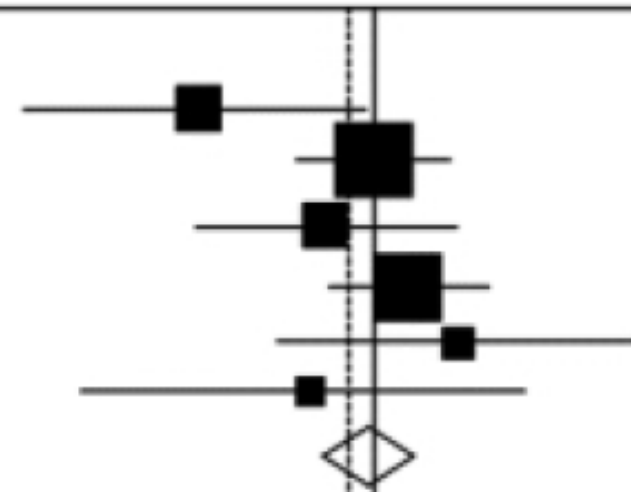
- DXM vs placebo, double aveugle, méningites bactériennes
- 2029 patients (5 études)
 - 41% enfants (< 15 ans), 29% VIH
 - 81% méningite bactérienne documentée

Résultats

- Pas de différence significative
 - Décès 26,5% (DXM) vs 27,2% (placebo)
 - Evolution défavorable 42,3% (DXM) vs 44,3% (placebo)
- Etudes sous-populations
 - DXM mieux que placebo si âge > 55 ans
 - Décès (OR 0,41 [0,20-0,84]) et évolution défavorable (OR 0,53 [0,30-0,84])

1. Effet 'étude'

	Events/total (%)	
	Dexamethasone	Placebo
Current meta-analysis		
Europe ¹⁶	11/157 (7%)	21/144 (15%)
Malawi (child) ²⁵	92/305 (30%)	89/293 (30%)
Vietnam ²³	22/215 (10%)	27/214 (13%)
Malawi (adult) ¹⁴	122/233 (52%)	113/232 (49%)
South America randomisation schedule 1 ²²	14/50 (28%)	16/76 (21%)
South America randomisation schedule 2 ²²	9/59 (15%)	10/51 (20%)
Subtotal ($I^2=24.7\%$, $p=0.249$)	270/1019 (26%)	276/1010 (27%)

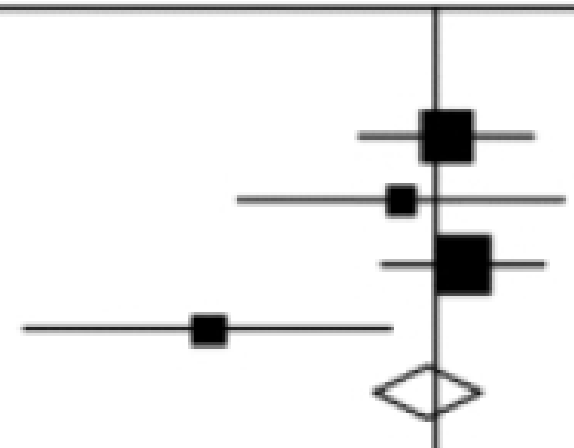


Events/total (%)

Dexamethasone Placebo

Age (years)	Dexamethasone	Placebo
<5	90/316 (28%)	87/320 (27%)
5-15	25/99 (25%)	28/98 (29%)
15-55	140/490 (29%)	128/477 (27%)
>55	15/112 (13%)	32/112 (29%)
Subtotal ($I^2=54.5\%$, $p=0.086$)		

2. Effet 'âge'



Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis



Etude randomisée, double aveugle placebo, Ho Chi Minh ville

- 253 méningites TB c/o VIH+
- ARV (AZT/3TC/EFV), immédiat vs 2 mois
- DXM et TMP/SMZ pour tous
- 80% puissance observer bénéfice 30% (mortalité M9: 65% -> 45%)

Patients (2006-2007)

- Médiane CD4 = 40/mm³
- 90% Hommes, âge moyen 28 ans, 50% HCV+ (usagers drogues IV)
- TB documentée 75% dont MDR 3%

Evolution

- Décès M9: 60% (ARV immédiats) vs 56% (ARV retardés) – $P=0,50$
- Facteur pronostique n°1 = score Glasgow au diagnostic

Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis



2/3 des décès au cours du 1^{er} mois

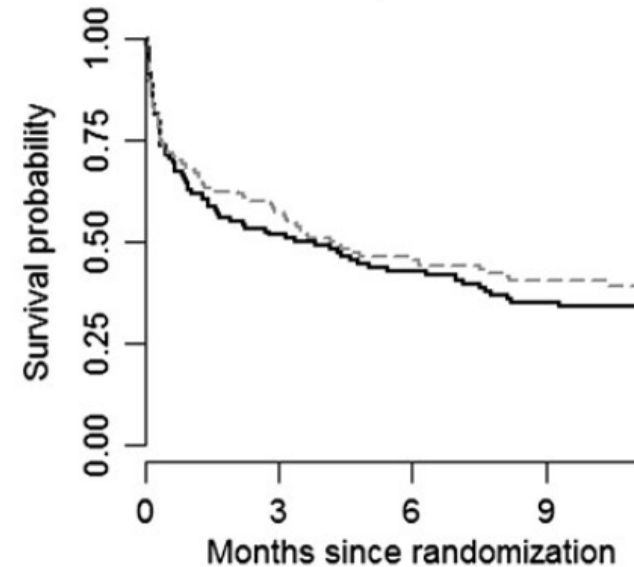
- Idem comparaison historique ‘sans ARV’

Aucun bénéfice ARV immédiats

- Gain CD4 à 12 mois (+ 130/mm³)
- CV indétectable à 12 mois
- Evènements SIDA (25%)

Mais plus d’EI grade 3-4

- 86% vs 74% ($P=0,04$), dont 20% AST > 5 N
- IRIS ?



No. at risk				
Immediate ART	127	59	46	38
Deferred ART	126	63	48	40

Conclusion

- TB méningée trop grave, à Ho Chi Minh, pour ‘effet’ ARV

Bacterial Meningitis in the United States

1998–2007



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

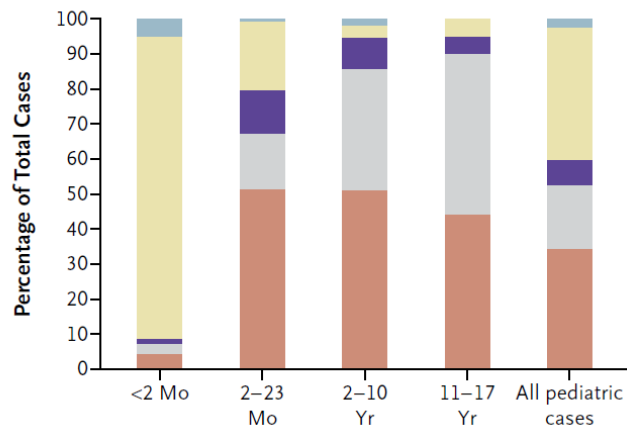
Michael C. Thigpen, M.D., Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H.,
Nancy E. Messonnier, M.D., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Ruth Lynfield, M.D.

Etude en population générale, 1998-2007, 17 M habitants US

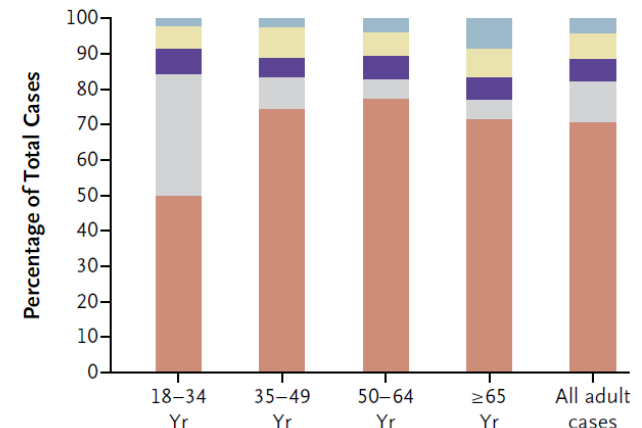
- 3 188 méningites bactériennes documentées (culture)
- PCQ (58%), strepto B (18%), méningocoque (14%), *H. influenzae* (7%)
- Mortalité idem (15%), augmentation linéaire avec âge
- Baisse de l'incidence de 30% (2 -> 1,4/100 000 hab) = artéfact ?
- Âge médian 30 -> 42 ans

■ *Listeria monocytogenes* ■ GBS ■ *Haemophilus influenzae*
■ *Neisseria meningitidis* ■ *Streptococcus pneumoniae*

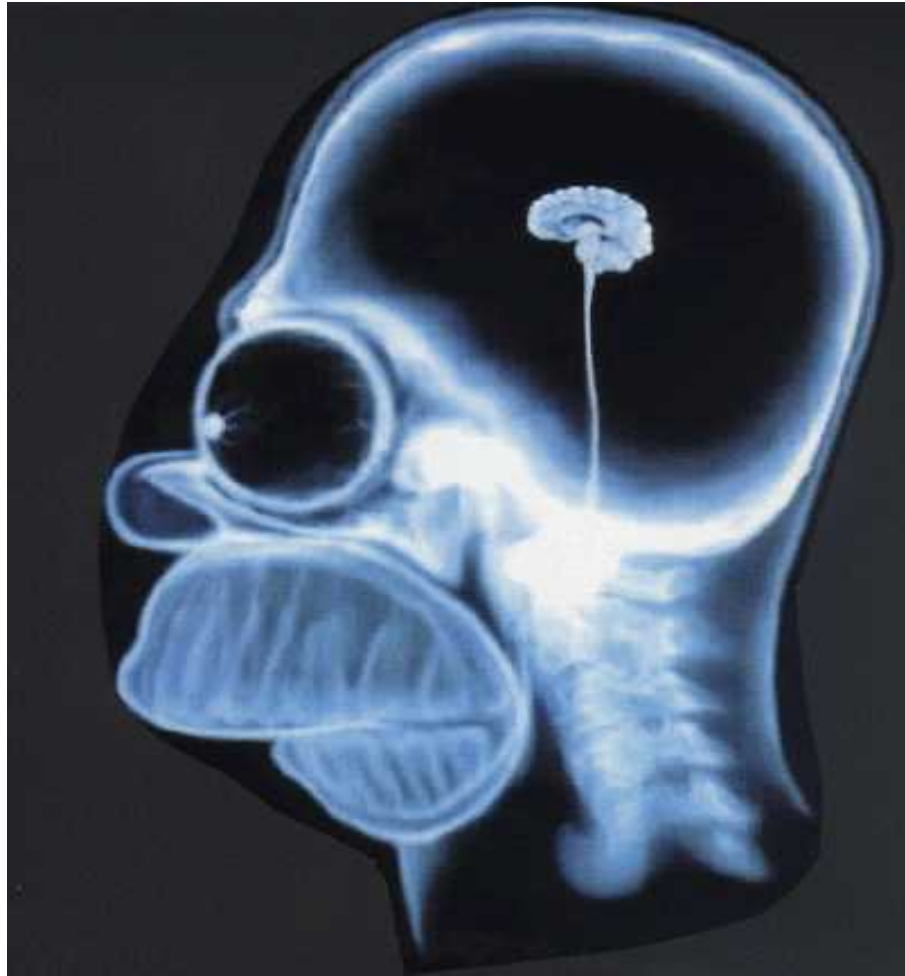
A Children



B Adults



2. Les encéphalites



Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Lancet Infect Dis 2010

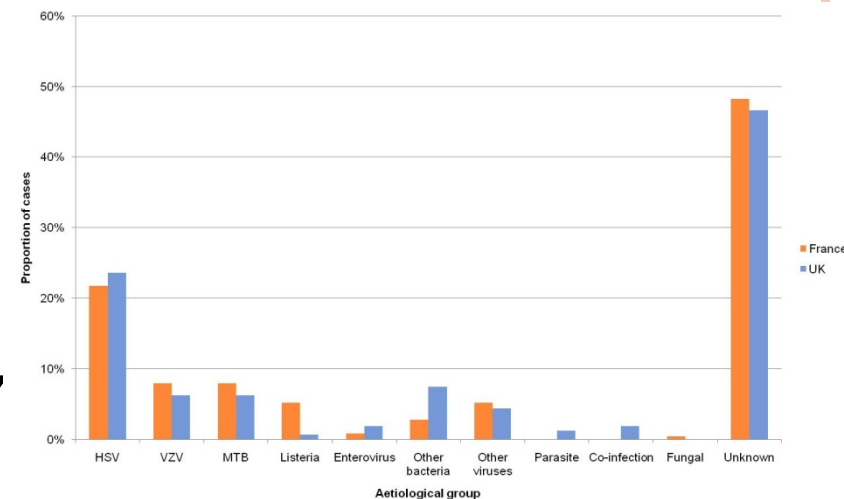
Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group

Etude encéphalites Angleterre

- 24 hôpitaux, 24 mois (2006-2008)
- Inclusion troubles f° sup. > 24 h + lésions SNC (EEG, LCR, imagerie)
- Tous âges, VIH inclus

203 encéphalites

- Microbio = idem étude française 2007
- Encéphalites immunologiques, 21%
 - 11% encéphalomyélites aiguës disséminées (ADEM) – 2/3 signes respi.
 - 7% encéphalites médiées par Ac (NMDA, VGKC)



Encéphalites médiées par Ac

1. Ac anti-récepteur N Méthyl D Aspartate (NMDA)
2. Ac anti-Voltage-Gated K⁺ Channel (VGKC)

Y penser si

- Femme jeune (70%, âge médian 22 ans)
- encéphalite limbique, convulsions, apyrexie
- TDM normal, LCR peu perturbé

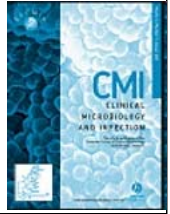
Pas toujours paranéoplasique (seulement 9/44, suivi médian 16 mois)
Efficacité immunothérapie (IgIV et/ou échanges plasmatiques)

Irani S et al; Brain 2010;133:1655-77

Pronostic

1. **Tuberculose** (30% décès, hospit. moyenne 87 j)
2. **Encéphalites à Ac NMDA, VGKC** (20% décès, hospit. moyenne 89 j)
3. **HSV** (10% décès, hospit. moyenne 30 j) -> idem si 'inconnue'
4. **ADEM** (4% décès, hospit. moyenne 24 j)

Long-term outcome of acute encephalitis of unknown aetiology in adults



A. Schmidt^{1,2}, R. Bühler³, K. Mühlemann^{1,2}, C. W. Hess³ and M. G. Täuber^{1,2}

Pronostic des encéphalites 'de cause indéterminée'

- 39 patients/203 (19%), CHU Berne, 1992-2004
- **Mortalité 12%, 53% gardent des séquelles à 2 ans**

Challenge of the unknown

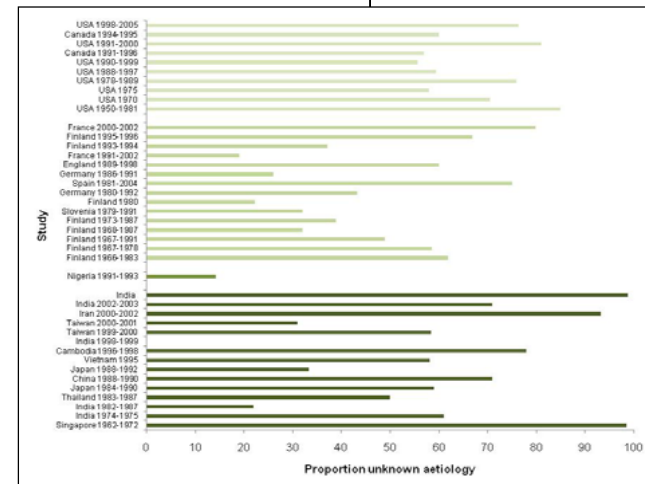
A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations

NEUROLOGY

J. Granerod, MSc
C.C. Tam, PhD
N.S. Crowcroft, MD
N.W.S. Davies, PhD,
MBBS

41 études encéphalites

- Incidence 0,1 à 13/100 000 habitants
- **Inétiqetées > 50% dans 26 études (63%)**
- Indépendamment des définitions, méthodes tests effectués

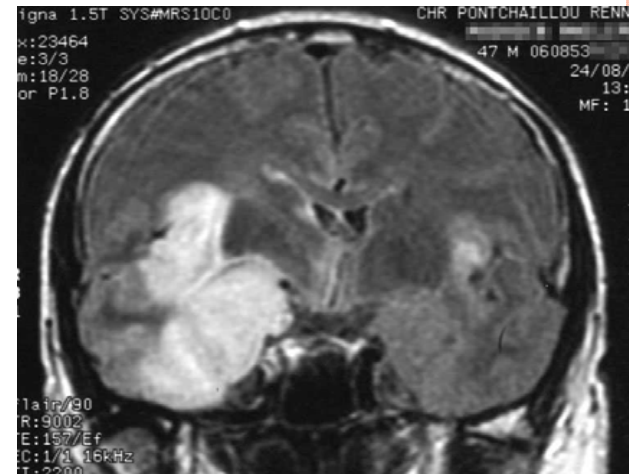


Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France

J. P. STAHL¹, A. MAILLES^{2*}, T. DE BROUCKER³ AND the Steering Committee and Investigators Group†

55 encéphalites herpétiques (encéphalite 2007)

- Age médian 58 ans, 56% males
- Troubles f° sup 100% (47% < 24h), fièvre 87%
- TDM et/ou IRM anormal 54/55
- **ACV toujours débuté à J0**
 - 10 mg/kg/8 h: 53% - 15 mg/kg/8 h: 47%



Trois décès intra-hospitalier (5%)

- **48/52 survivants (92%) ont des séquelles à la sortie**
 - Mémoire (n=31), langage (n=18), cognitifs (n=15)
- **Evolution favorable 53%** (Rankin score < 3 = 'autonome' à 1 mois)
- **Seul facteur pronostique indépendant = âge**

3. Divers



Detection of *Campylobacter jejuni* by Culture and Real-Time PCR in a French Cohort of Patients with Guillain-Barré Syndrome[∇]

Valérie Sivadon-Tardy,^{1,2*} David Orlikowski,³ Raphael Porcher,⁴ Esthel Ronco,⁵ Christiane Caudie,⁶ Jacqueline Roussi,⁷ Jean-Louis Fauchère,⁸ Francis Mégraud,⁹ Helen Tabor,¹⁰ Tarek Sharshar,³ Djillali Annane,³ Jean-Claude Raphaël,³ and Jean-Louis Gaillard^{1,2,5}



Réanimation Garches, 1999-2005

- 237 Sd Guillain-Barré avec i) prélèvement selles; ii) sérologie *C. jejuni*
- **64 (27%) = infection récente *C. jejuni***
 - 16 diag. direct selles (PCR, culture) => **diversité des souches**
 - 63 sérologie + (fixation complément)
- Estimation **0,25-0,65 Guillain Barré pour 1000 entérites à *C. jejuni***

Comparaison SGB post-*Campylobacter jejuni* vs autres SGB

- **Plus d'hommes** (sex-ratio 2,4 vs 0,9)
- **Plus de diarrhée** (42% vs 17%)
- **Plus d'ac anti-gangliosides** (84% vs 32%)
- **Plus d'atteinte motrice pure** (69% vs 34%)

Guillain–Barré Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study

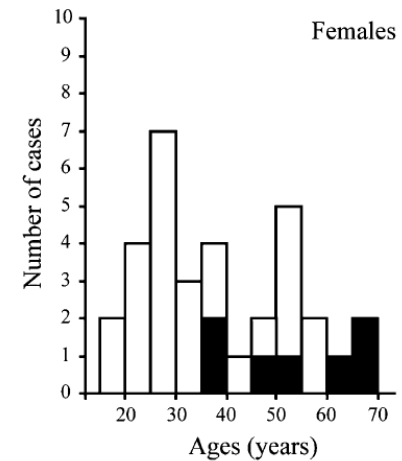
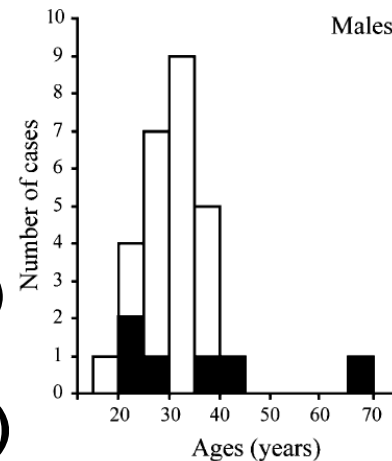
David Orlikowski,^{1,4} Raphaël Porcher,^{5,6} Valérie Sivadon-Tardy,^{4,10} Jean-Charles Quincampoix,^{4,10} Jean-Claude Raphaël,^{1,4,*} Marie-Christine Durand,² Tarek Sharshar,^{1,4} Jacqueline Roussi,^{3,4} Christiane Caudie,¹¹ Djillali Annane,^{1,4} Flore Rozenberg,^{7,8} Marianne Leruez-Ville,^{8,9} Jean-Louis Gaillard,^{4,10} and Elyanne Gault^{4,10}

Réanimation Garches, 1996-2006

- 63/506 Guillain-Barré (12,4%) = infection récente CMV (IgM + IgG avidité)
- Dont 62% PCR CMV + plasma à l'admission => intérêt trt anti-CMV ?
- Estimation 0,6-2,2 Guillain Barré pour 1000 primo-infections CMV

Comparaison SGB CMV vs 'autres' SGB

- Plus jeunes (médiane 32 vs 53 ans)
- Moins de SF digestifs (10% vs 37%)
- Plus de cytolysse (> 1,5 N: 51% vs 12%)
- Plus de PF (49% vs 25%)
- Moins de séquelles lourdes (0 vs 37%)
- Facteurs pronostiques: i) âge, ii) ventilation mécanique
- Incidence en baisse, recrudescence juillet-octobre

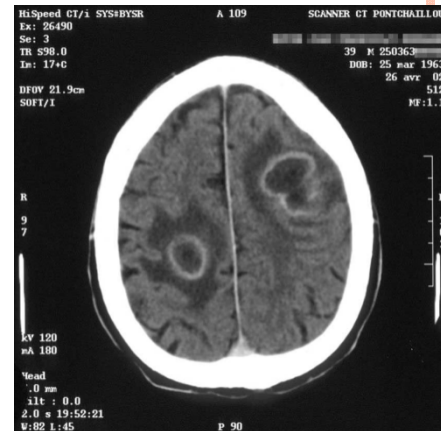


Neurological complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOREA prospective multicenter study

Romain Sonnevile, MD; Mariana Mirabel, MD; David Hajage, MD; Florence Tubach, MD, PhD; Philippe Vignon, MD, PhD; Pierre Perez, MD; Sylvain Lavoué, MD; Achille Kouatchet, MD; Olivier Pajot, MD; Armand Mekontso Dessap, MD; Jean-Marie Tonnelier, MD; Pierre-Edouard Bollaert, MD, PhD; Jean-Pierre Frat, MD; Jean-Christophe Navellou, MD; Hervé Hyvernats, MD; Ali Ait Hssain, MD; Alexis Tabah, MD; Jean-Louis Trouillet, MD*; Michel Wolff, MD*; for the ENDOREA Study Group†

Etude observationnelle EI, 33 réas françaises, 2007-8

- **Complications neurologiques: 108/198 EI cœur gauche (55%)**
 - AVC ischémique (n=79) et/ou hémorragique (n=53)
 - Méningite (n=41)
 - Abscès cérébral (n=14)
 - Anévrisme mycotique (n=10)
- **FDR indépendants de complications neurologiques**
 - *Staphylococcus aureus* (OR 1,45)
 - EI mitrale (OR 1,54)
 - Emboles extra-neurologiques (OR 1,51)
- **FDR indépendants de décès à M3 (57% !)**
 - Score Glasgow < 10 (OR 7,41)
 - *Staphylococcus aureus* (OR 3,26)
 - Comorbidités score Charlson > 2 (OR 3,16)



Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1–associated CNS disease

Score CHARTER = pénétration/efficacité ARV SNC

L. Garvey, MRCP
A. Winston, MD
J. Walsh, MRCP
F. Post, PhD
K. Porter, PhD
B. Gazzard, MD

UK collaborative HIV cohort study, 1996-2008

- 22 356 patients initiant un cARV
- Pas d'impact du score charter sur le risque d'évènement neurologique:
 - Encéphalite VIH
 - LEMP, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose
- Ce qui compte: CD4, CV plasmatique, ancienneté cARV

Survival after neuroAIDS

Association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score

Base de Données Hospitalières Françaises, 1992-2004

- 9 932 patients avec évènement neurologique classant SIDA
- Pas d'impact du score charter sur le pronostic (survie)
- Ce qui compte: CV plasmatique indétectable sous cARV

E. Lanoy, PhD
M. Guiguet, PhD
M. Bentata, MD
E. Rouveix, MD
C. Dhiver, MD
I. Poizot-Martin, MD
D. Costagliola, PhD
J. Gasnault, MD

Neuro-infectieux 2011: Qu'a t'on appris ?

○ Corticoïdes et méningites

- Aussi **bénéfique 'dans la vraie vie'** que dans l'étude randomisée européenne
- Mais pas ailleurs (cf. méta-analyse)
- **Intérêt maximal si > 55 ans**

○ Délai introduction cARV si méningite BK

- Pas d'importance:
- La gravité de la méningite efface tout

○ Encéphalites

- Microbiologie Angleterre = France
- Penser aux encéphalites immunologiques
 - **ADEM** si < 20 ans, signes respiratoires
 - **NMDAr ou VGKC** si femme jeune, encéphalite limbique, convulsions, apyrexie, TDM et LCR peu perturbés
- **Encéphalites inétiqetées**
 - **50% des cas**
 - Pronostic idem encéphalite HSV

○ Atteinte SNC et endocardites

- **55% des EI gauches graves (réa)**
- **FDR = *S. aureus***, EI mitrale, autres emboles
- Pronostic sombre (**59% décès M3**)

○ Syndrome Guillain Barré

- Post-*Campylobacter jejuni*
 - **27% total des SGB**
 - **Patient + âgé, M>F, diarrhée**
 - **Diag. sérologique**
- Post-CMV
 - **12% total des SGB**
 - **Patient + jeune, hépatite**
 - **Diag. sérologique ou PCR CMV plasma**
 - **Moins grave**

○ Score Charter pénétration ARV

- Pas d'effet sur risque neuroSIDA
- Pas d'effet sur pronostic neuroSIDA
- Toujours aucune donnée concrète...