



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



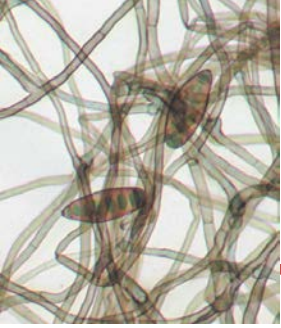
Best of 'neuro-infectiologie' 2013

Prof. Pierre Tattevin ^{1,2}

¹ Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale – CHU Pontchaillou, Rennes

² INSERM U835 – Université Rennes-I

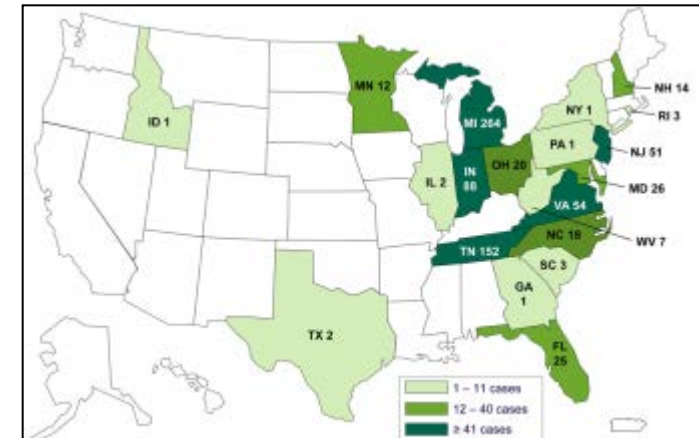


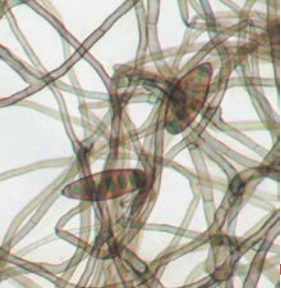


Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

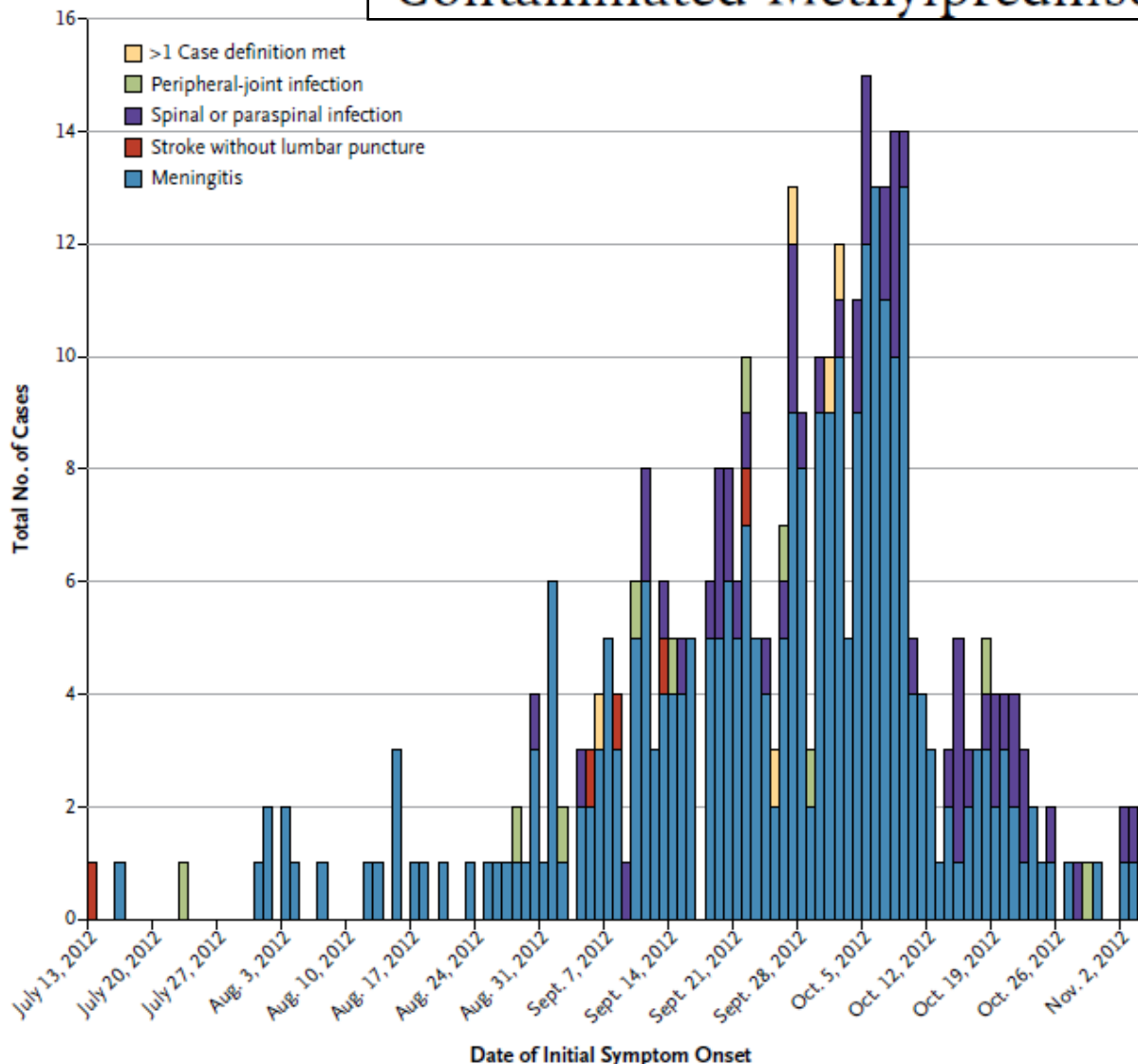
- ✓ **25/09/2012:** 8 cas de méningites après injection épidurale méthylprednisolone (Tennessee), même fournisseur (New England)
- ✓ **26/09/2012:** rappel de tous les lots => 76 établissements, faible traçabilité
- ✓ **04/10/2012:** *Exserohilum rostratum* (filamenteux) identifié dans plusieurs flacons
- ✓ **12/11/2012:** Première série (n=172) dans *Annals Intern Med*
- ✓ **19/12/2012:** Série (n=590) dans *N England J Med*

Kerkering T et al. Annals Intern Med 2012
Smith R et al. N Engl J Med 2012
Kauffman C et al. N Engl J Med 2012

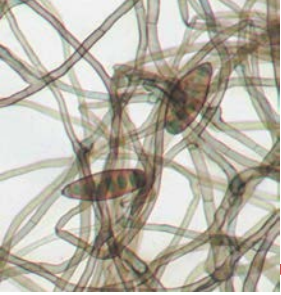




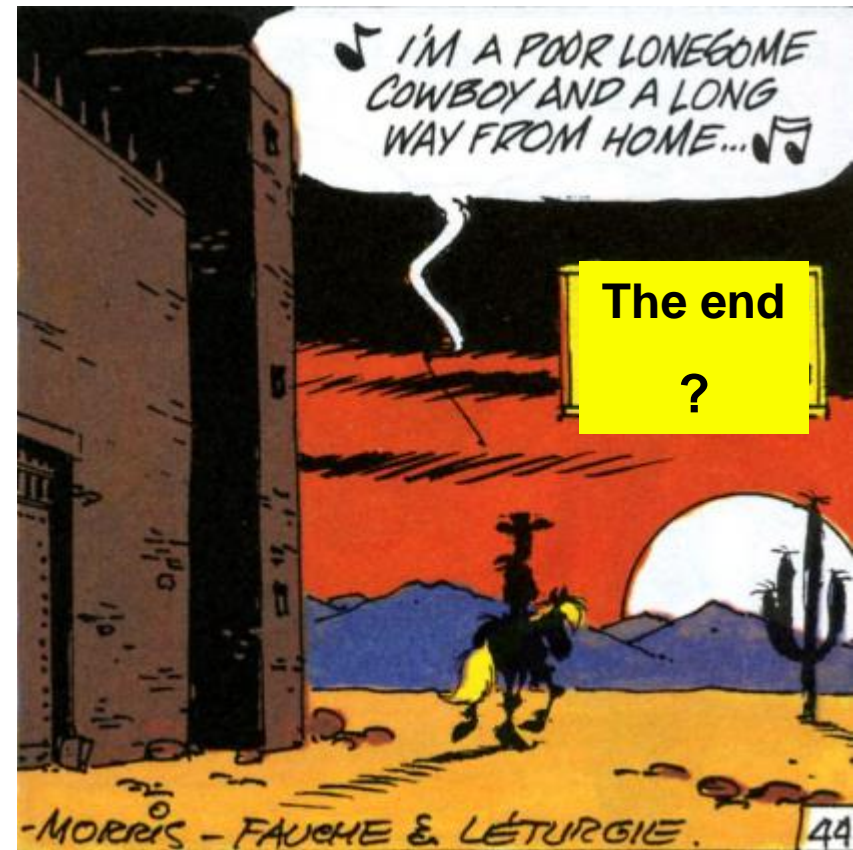
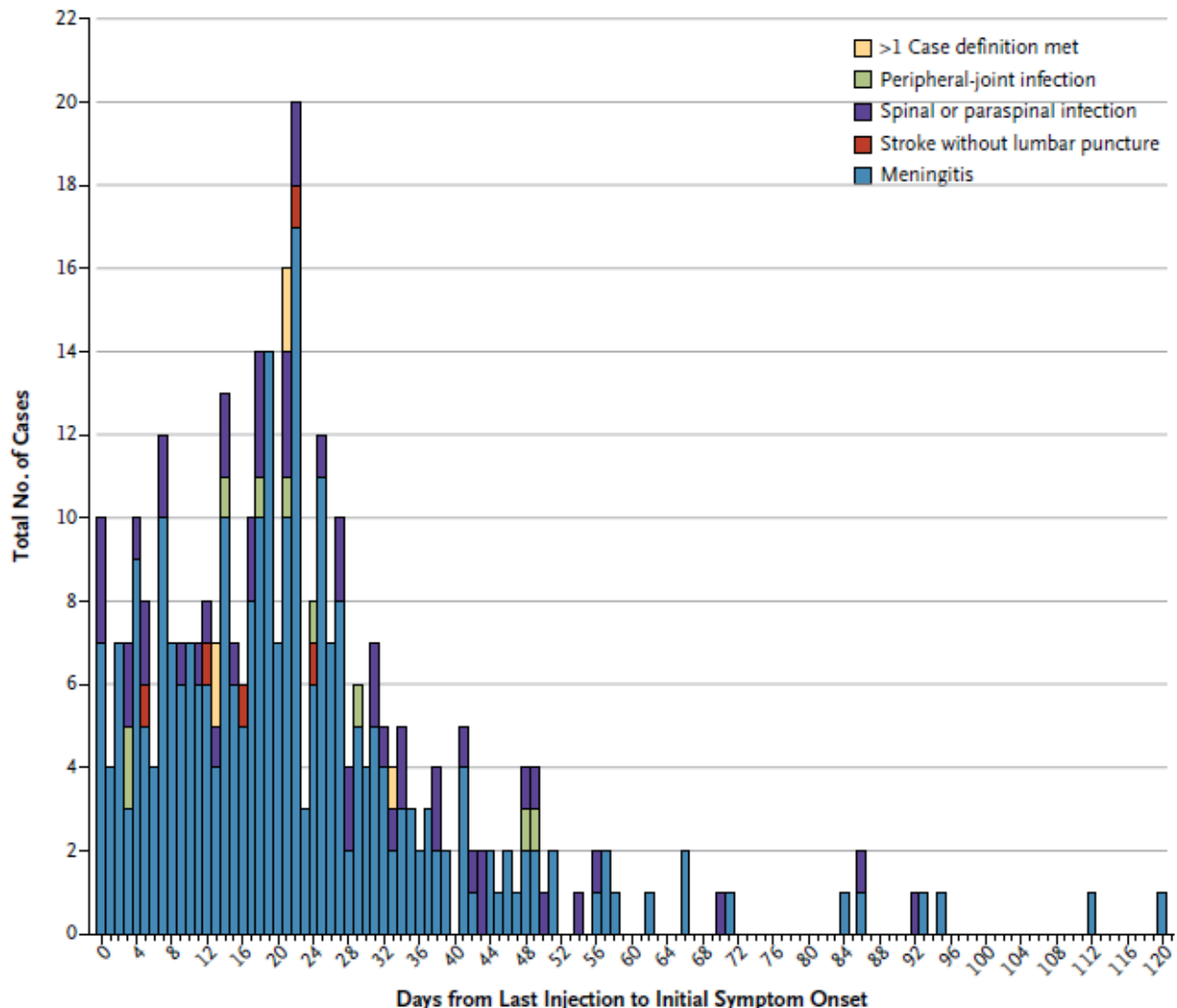
Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

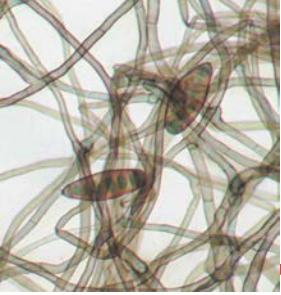


- ✓ **Taux d'attaque 4,4%**
(13 534 exposés => 590 malades)
- ✓ **âge médian 64 ans (60% ♀)**
- ✓ **incubation médiane 16 j [0-120]**
- ✓ **590 infections**
 - **méningite 78%**
 - **infection para-rachidienne 17%**
 - **arthrite périphérique 3%**
- ✓ **33 AVC (9%), 96% territoire post**
- ✓ **voriconazole > 3 mois (selon PL)**
- ✓ **létalité précoce 6%**



Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections





Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

Update CDC, 03/06/2013

✓ **total = 745 cas (+ 220 en 5 mois)**

- 323 infections rachidiennes/para-rachidiennes
- 232 méningites
- 150 'mixtes'

✓ **une rechute, malgré**

- 4 mois de vorico
- monitoring pharmaco => cc adaptées
- normalisation PL à M4

Smith R et al. N Engl J Med 2013

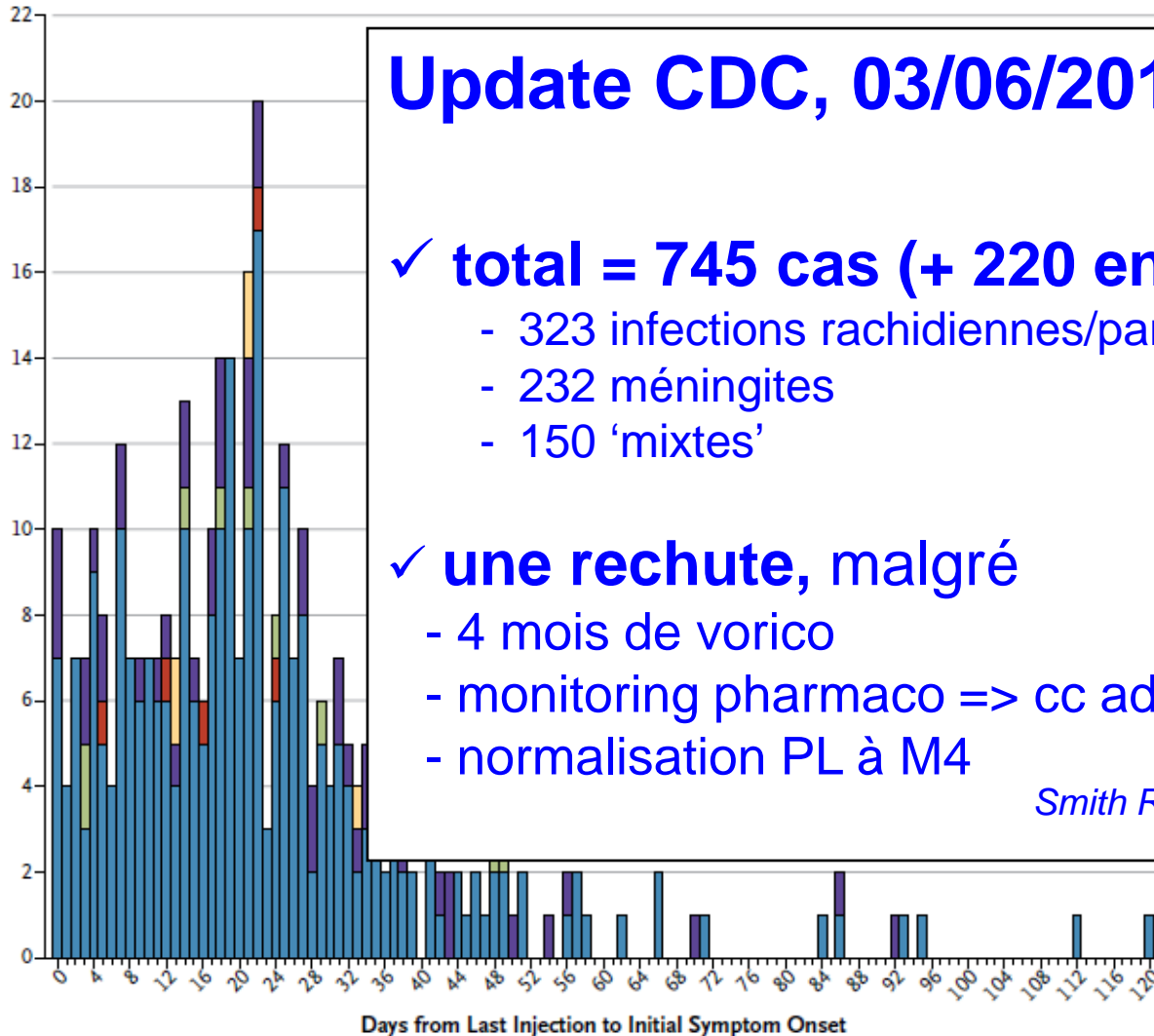
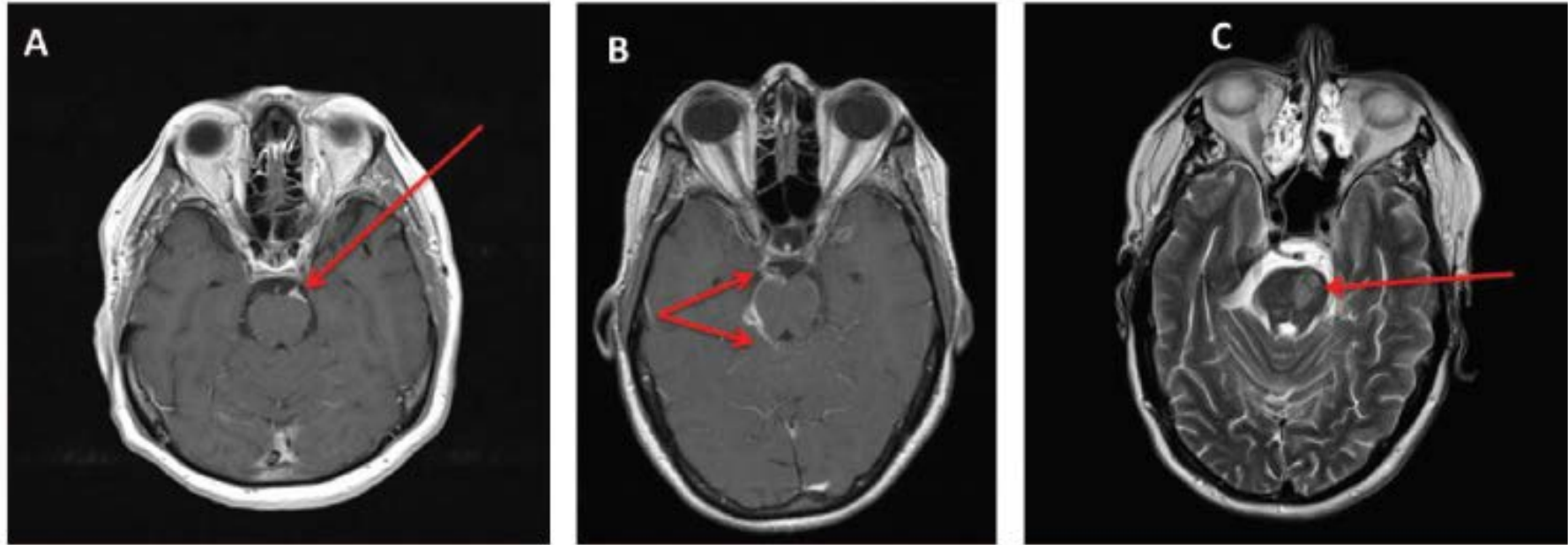
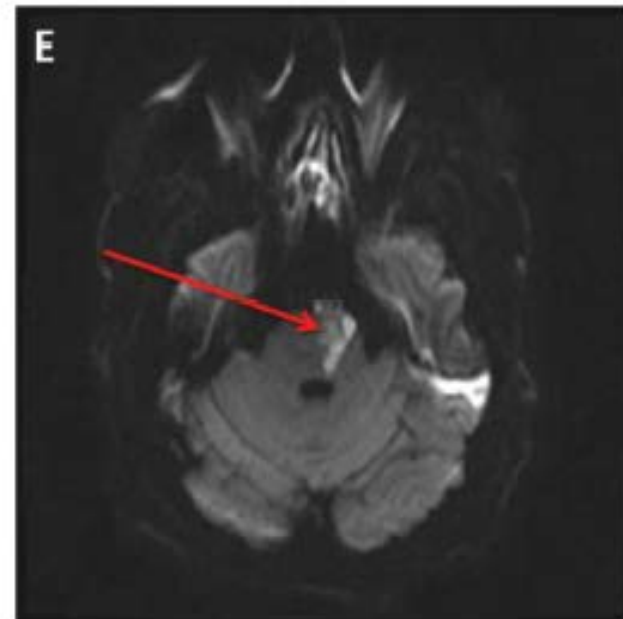
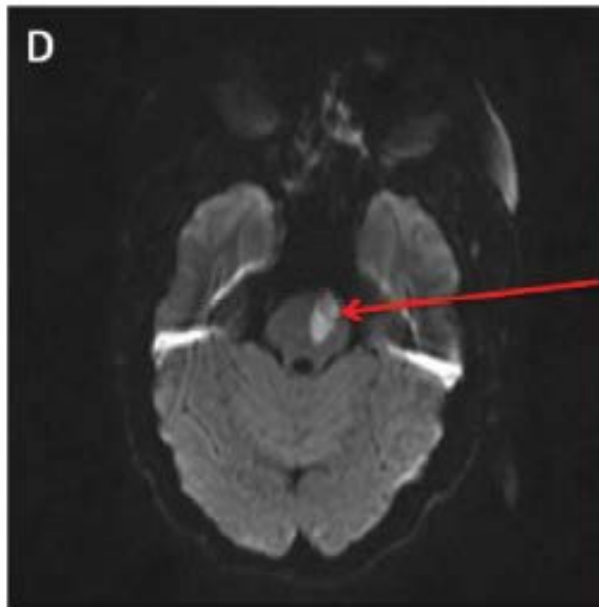


Figure 2. Representative magnetic resonance images of the brain.



Kerkering T et al. Annals Intern Med 2012



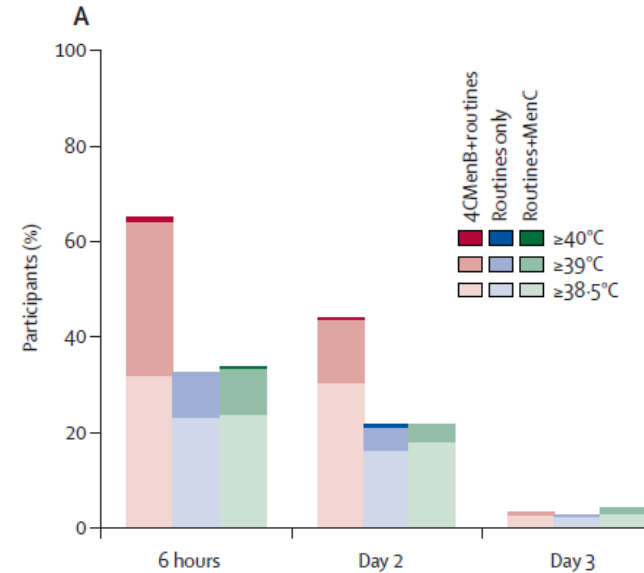
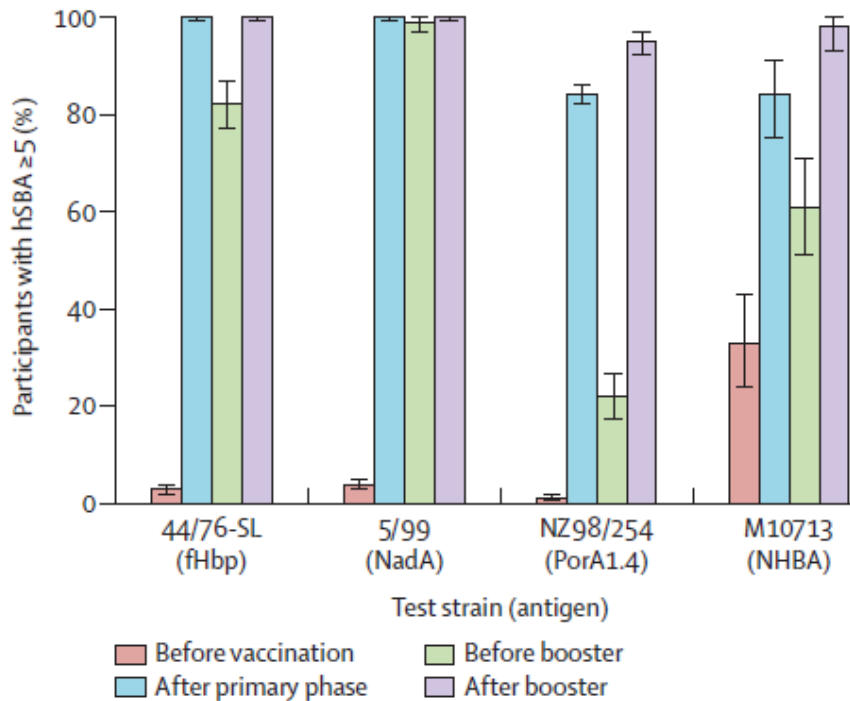


*Kerkering T et al.
Annals Intern Med 2012*

- ✓ **Polysaccharide méningo B ⇔ similarité antigénique avec tissu neural fétal**
=> faible immunogénicité / risque EI 'neuro-immuno'
- ✓ **Vaccin multicomposant recombinant 4CMenB**
 - 3 protéines de surface + suspension vésicules membrane externe (prot. PorA)
 - ⇒ immunité robuste sur **> 75% des souches cliniques de méningo B en Europe**
 - ⇒ possible couverture des autres sérotypes ('pan-méningo' ?)
- ✓ **Essai randomisé Européen (3630 inclusions, 70 sites, 2008-2010)**
 - enfants 2 mois, **4CMenB intégré à calendrier vaccinal** (DTCP, Hi, HBV, PCQ)
 - critère principal = immunogénicité
 - critère secondaire = tolérance
- ✓ **Schéma M2, M4, M6 (+/- Booster M12)**



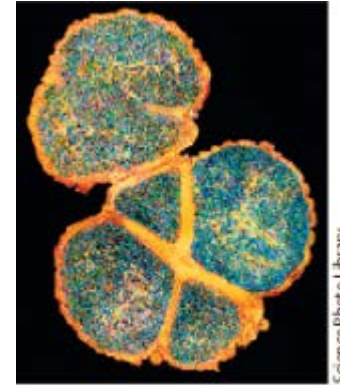
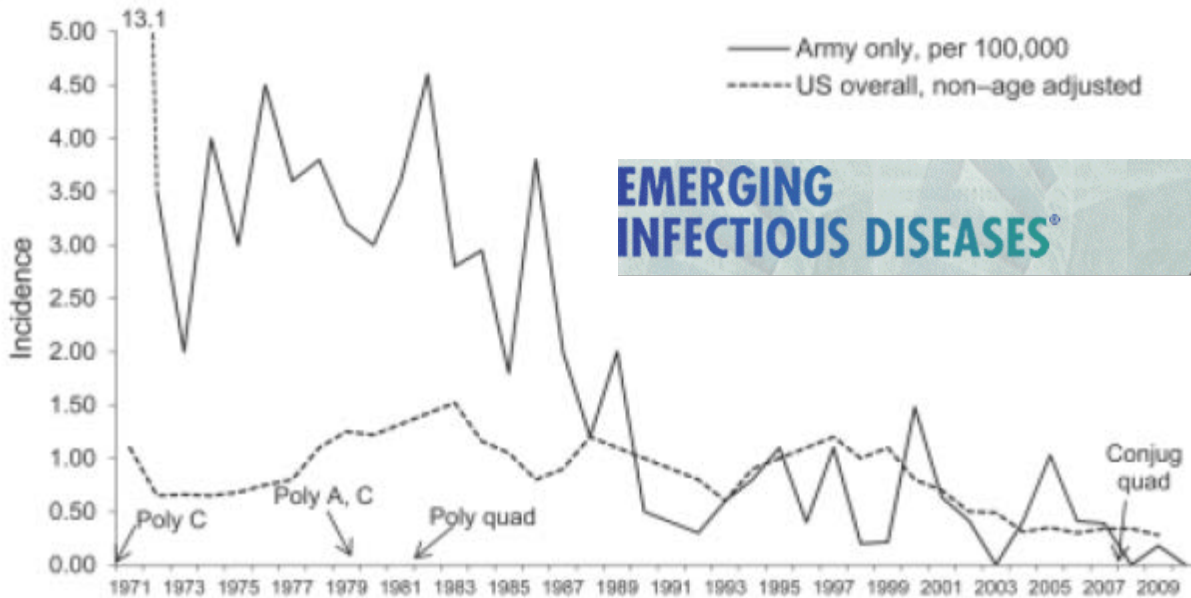
Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials



- ✓ **84%-100% immunogénicité sur les 4 Ag** (tests bactéricidie sérum, avec complément)
- ✓ **efficacité du booster à M12**
- ✓ **65.5% de fièvre > 38.5° C** (vs. 33% si vaccins 'routine' seuls)
- ✓ **2 convulsions imputées au 4CMenB / 2 ± 2 Kawasaki**

4CMenB (Bexsero®) a obtenu une AMM européenne le 22 janvier 2013

The beginning of the end for serogroup B meningococcus?



N meningitidis

Broderick M et al. Emerg Infect Dis 2012
Snape M et al. Lancet 2013
Gill C. Lancet 2013

EDITORIAL COMMENTARY

The Endgame for Serogroup A Meningococcal Disease in Africa?

Martin C. J. Maiden

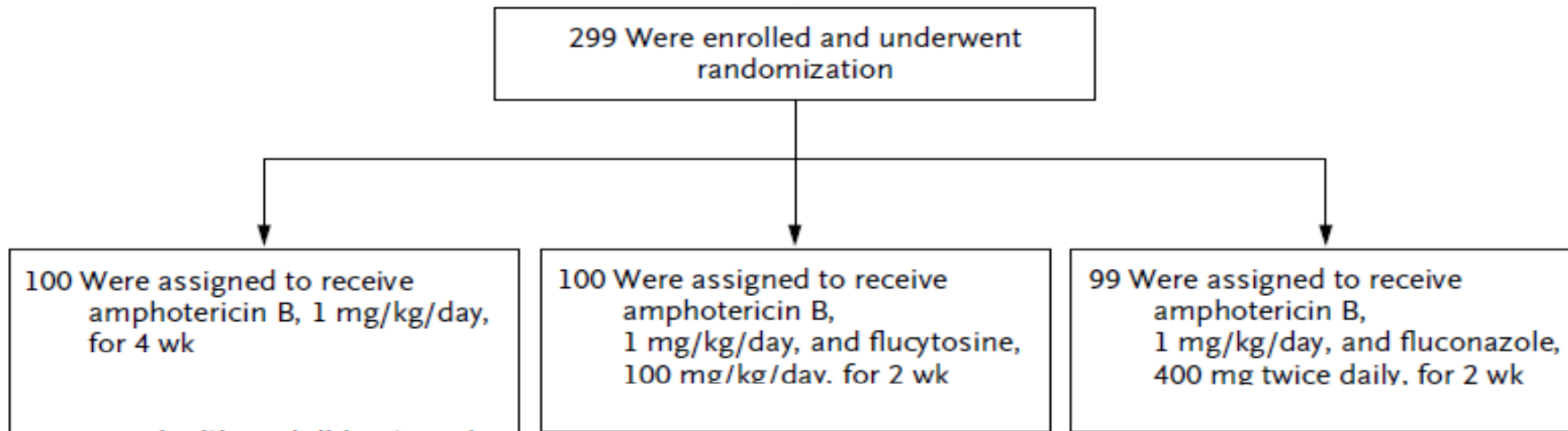
Clinical Infectious Diseases





Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

- ✓ Etude randomisée, sans insu (Vietnam, 2004-2010)



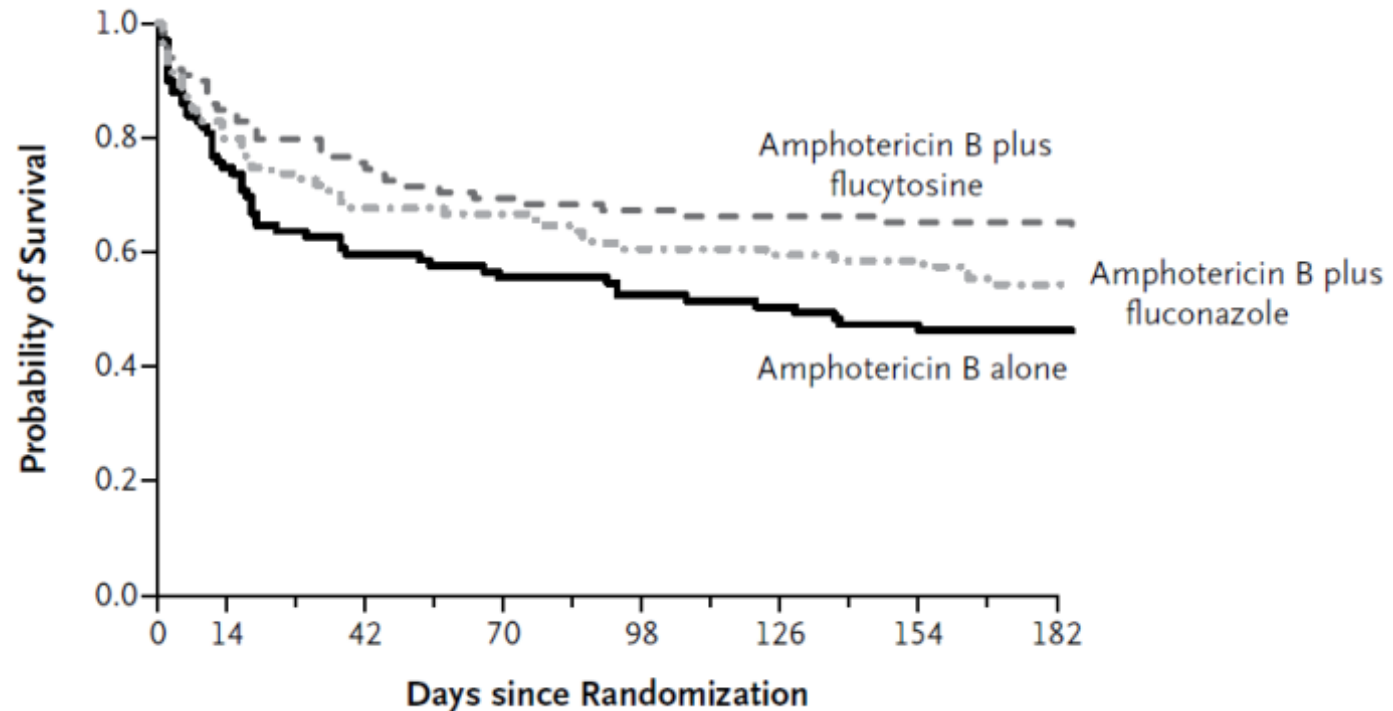
- ✓ Critères inclusion: VIH+, méningite cryptocoque documentée, âge > 14 ans
- ✓ médiane CD4 16/mm³, âge 28 ans, 80% hommes, 55% UDIV, 25% Glasgow < 15
- ✓ PL soustractrices selon mesure Pression LCR



Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

**Critère principal
(survie J14/J70)**

**AmB + flucytosine >> AmB
RR décès 0,6 [0,39-0,97]**

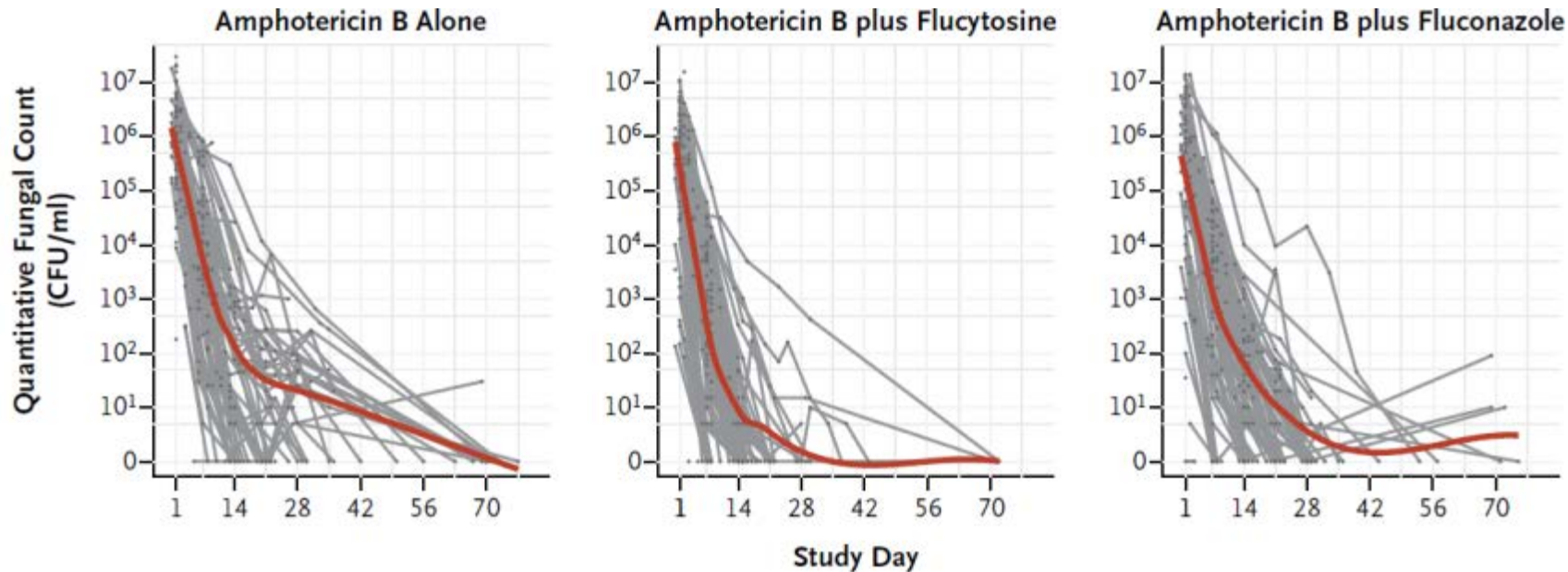


No. at Risk

Amphotericin B alone	99	74	59	54	51	49	46	30
Amphotericin B plus flucytosine	100	84	73	67	64	63	62	46
Amphotericin B plus fluconazole	99	79	67	65	59	58	57	39



Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis



Critère secondaire (fongicidie LCR): AmB + flucytosine > AmB + fluco
Neutropénie grade 3-4: 9% AmB + flucytosine ou fluco vs. 2% AmB seul (NS)

=> AmB + flucytosine pour tous (même Pays du Sud !)

Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome



Méthodes

- ✓ Etude observationnelle, Cape town 2009-2010
- ✓ Méningites BK documentées, adultes VIH naifs d'ARV
- ✓ Traitement et suivi standardisés
 - J0, anti-BK + CTC: RHZE + prednisone (1,5 mg/kg/j S0-S4, 0,75 mg/kg/j S4-S6)
 - J14, anti-VIH: EFV + 3TC + d4T (=> TDF en fin d'étude)
 - PL systématiques: J0 et J14
 - PL si IRIS, renouvelée à J14 IRIS
 - suivi 9 mois
- ✓ Définitions classiques d'IRIS (amélioration puis aggravation sans autre cause)

Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome



Résultats

✓ 34 Méningites BK incluses

- 44% femmes, âge médian 33 ans
- IMC 19 kg/m², médiane CD4 115/mm³
- 38% confusion, 22% signes de localisation

✓ 16 IRIS (47%)

- médiane, J14 (IQR [4-20])
- céphalées (n=12), confusion (n=6), raideur méningée (n=12), convulsions (n=4)
- aggravation cellularité et biochimie LCR (vs. J14)

Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome



✓ FDR indépendants d'IRIS = paramètres de la TB

- **natrémie initiale:** 123 vs. 130 mmol/L => $P=0,01$
- **cellularité LCR initiale:** PNN 50 vs. 3/mm³ => $P=0,02$ (lymphos, 218 vs. 93, NS)
- **glycorachie initiale:** ratio 0,24 vs. 0,47 => $P=0,01$
- **culture LCR positive 94% vs. 33%,** $P=0,004$ => **RR IRIS 9,3** [1,4-62,2]

✓ Evolution (M9)

- **IRIS: 25% décès, 27% séquelles lourdes** chez survivants
- **non-IRIS: pas de décès, 18% séquelles lourdes**

✓ Conclusions

- **IRIS fréquent (47%), même avec CTC systématiques, et grave**
- **FDR liés à paramètres TB => retarder ARV si TB 'floride' ?**

Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype



✓ 2 cohortes méningites Pays-Bas (1998-2002 & 2006-2009)

- recueil prospectif standardisé dont l'audition 'clinique'
- audiogramme à la demande => relecture centralisée

✓ 709 méningites à pneumocoque => 531 évalués pour l'audition

- Perte d'audition = 35% (n=187)
- Persistante à la sortie = 22% (n=116)
- Modérée à sévère = 11% (n=55)
- Corrélée à: otite (OR 2,6 [1,66-4,02]) et sérotype 23F (OR 0,4 [0,13-0,98])

✓ Conclusions

- hypoaccousie fréquente à la sortie (1/4 des survivants)
- pas corrélée aux variables 'attendues' (gravité, corticoides)

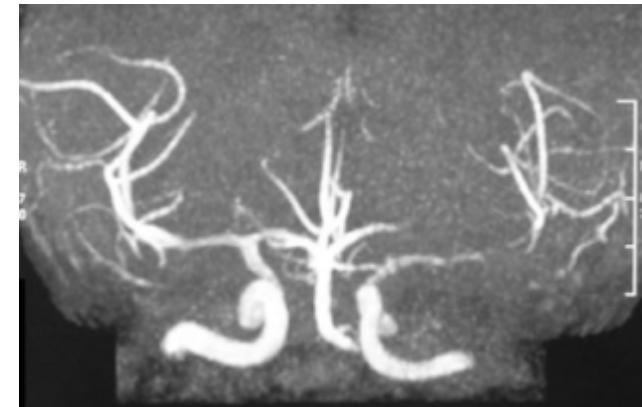


Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients

T. De Broucker¹, A. Mailles², S. Chabrier³, P. Morand⁴, J.-P. Stahl⁵ on behalf of the steering committee and investigators

✓ Etude 'encéphalites 2007' (n=253) => VZV, n=20 (8%)

- 3 H pour 1 F, **pyramide âges 'bimodale'** (< 25 ou > 75 ans)
- Co-morbidités lourdes 50%
- **Eruption vésiculeuse 55%** (zona, n=8 et varicelle enfant, n=3)
- **Imagerie normale ou non-spécifique, 80%**
- **PCR VZV+, 80% / aciclovir iv, 100% / réanimation, 30%**
- Evolution initiale: décès 15%, séquelles 45%
- **Evolution favorable à 3 ans: 41%**



✓ Conclusions

- **diagnostic pas évident => PCR systématique**
- **maladie sévère malgré ACV**

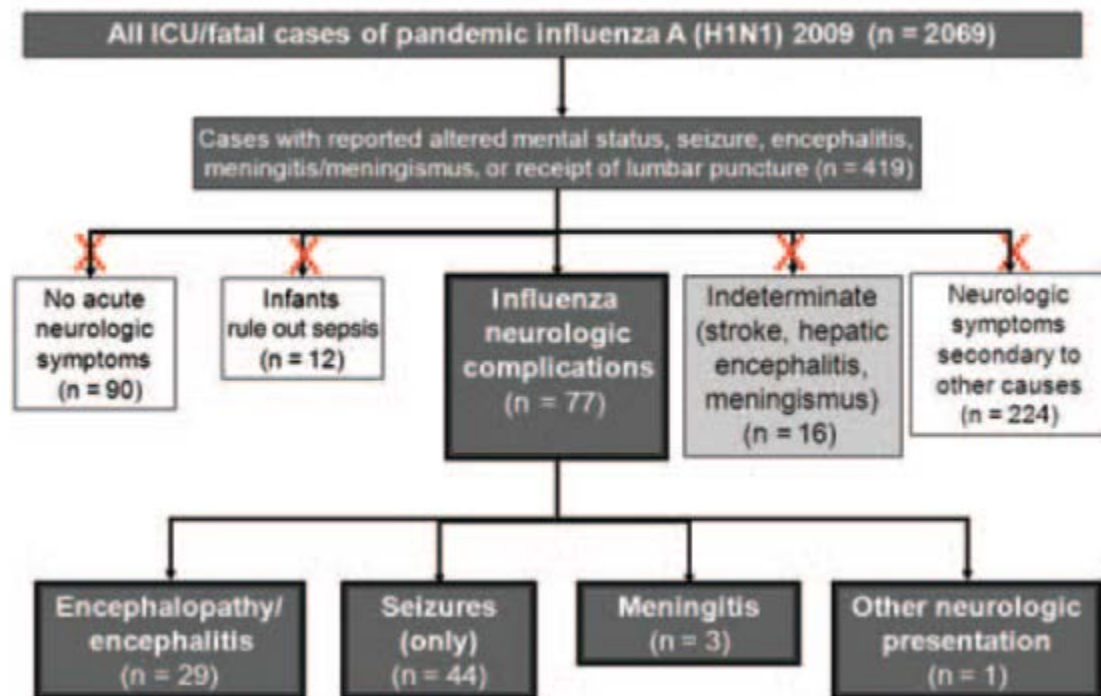
A Population-Based Study of Neurologic Manifestations of Severe Influenza A(H1N1)pdm09 in California

✓ Registre grippes sévères A(H1N1)2009 Californie (n=2069)

- 77 grippes 'neurologiques' (18%)
- âge médian, 9 ans (4 mois-92 ans)
- estimation 1,2 cas/ 100 000 grippes
- FDR = origine Asie/Pacifique
- fièvre 90% + prodromes respi 86%
- LCR normal, 90%
- durée séjour = 4 j, mortalité = 5%

✓ Conclusions

- maladie rare, bon pronostic
- débute comme une grippe simple
- facteur génétique



Litchi-associated Acute Encephalitis in Children, Northern Vietnam, 2004–2009

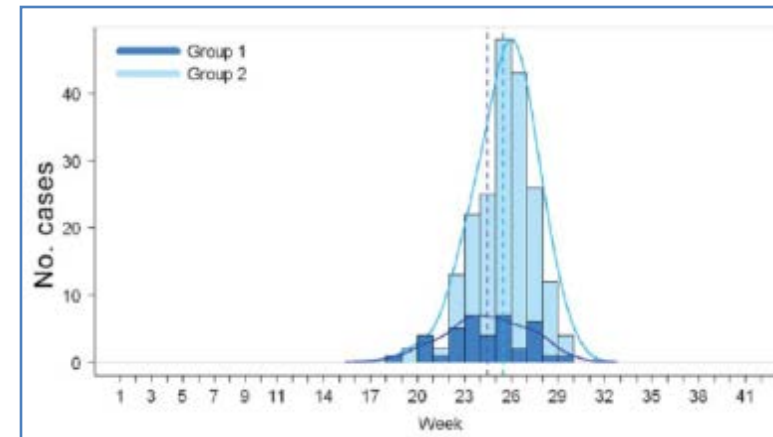
EMERGING
INFECTIOUS DISEASES®



Juliette Paireau, Nguyen Hai Tuan, Rémi Lefrançois, Matthew R. Buckwalter, Ngu Duy Nghia, Nguyen Tran Hien, Olivier Lortholary, Sylvain Poirée, Jean-Claude Manuguerra, Antoine Gessain, Matthew L. Albert, Paul T. Brey, Phan Thi Nga, and Arnaud Fontanet

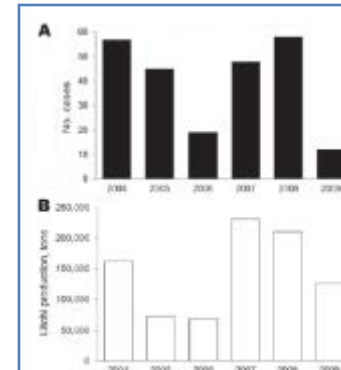
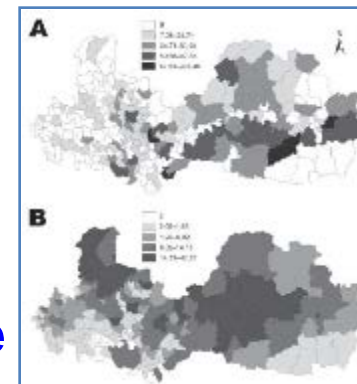
✓ Encéphalites aiguës d'allure virale (1999-)

- enfants (88%), très saisonnières (92% mai-juin)
- coïncide avec développement culture Litchi
- très stéréotypées (début après nuit cauchemar)
- très grave (état de mal épileptique, **1/3 décès**)
- étude 239 enfants hospitalisés (âge médian, 5 ans)
- recherches extensives virus => échec



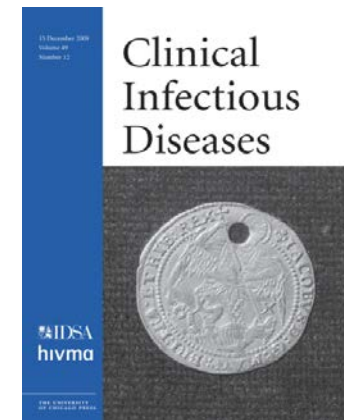
✓ Conclusions

- les litchis sont clairement en cause
- 3 inconnues: réservoir, transmission et pathogène



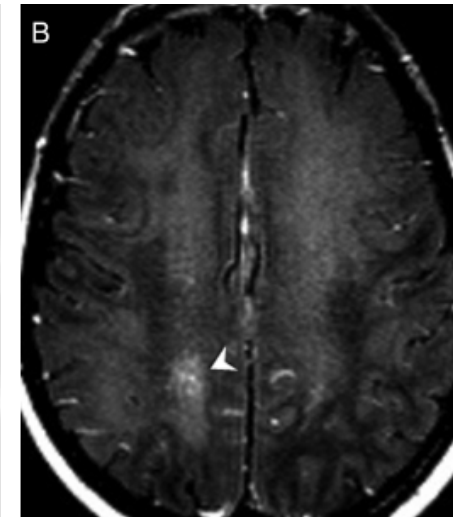
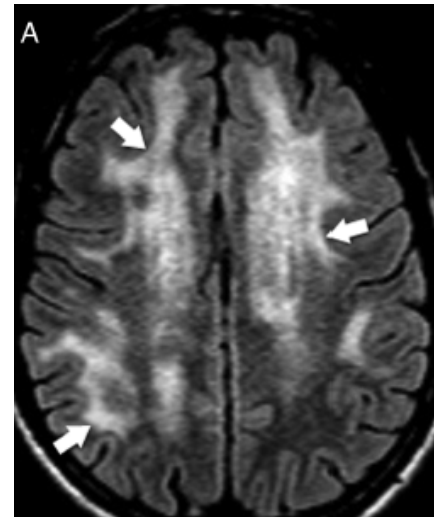
CD8 Encephalitis in HIV-Infected Patients Receiving cART: A Treatable Entity

François-Xavier Lescure,^{1,9} Antoine Moulignier,^{1,2} Julien Savatovsky,³ Corinne Amiel,⁴ Guislaine Carcelain,⁵ Jean-Michel Molina,⁶ Sébastien Gallien,⁶ Jérôme Pacanovski,⁷ Gilles Pialoux,¹ Homa Adle-Biassette,^{8,a} and Françoise Gray^{8,a}



✓ Encéphalite 'CD8', n=14 cas (1999-2012)

- infection VIH (médiane 10 ans), cART (n=12), succès immuno-viro (n=8)
- facteur déclenchant ? (6 infections respi, 2 IRIS, 2 rebonds virologiques)
- céphalées, troubles neuro-cognitifs
- **IRM stéréotypées**, lésions substance blanche + grise
hypersignaux disséminés T2 et Flair
ponctiformes ou linéaires en T1 gado
- **méningite lymphocytaire prédominance CD8**
- **biopsies cérébrales (n=11)**
encéphalite inflammatoire ++
infiltration CD8 péri-vasculaire polyclonale
- **corticothérapie**
guérison (n=5)
amélioration (n=4)



Une nouvelle maladie !

Lescure X et al. Clin Infect Dis 2013

Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study



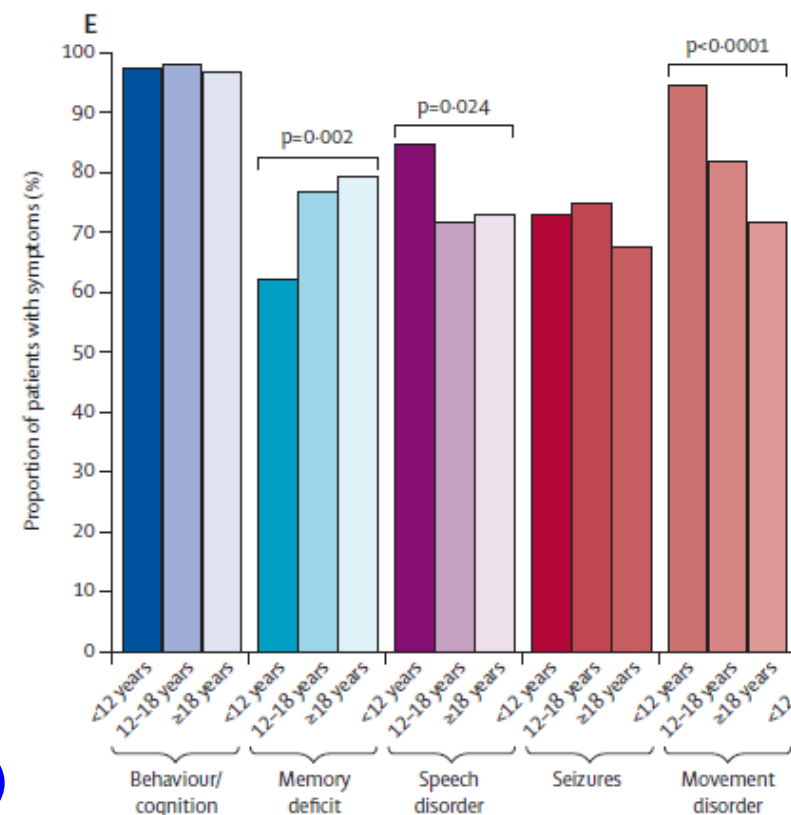
Lancet Neurology

✓ Etude observationnelle centres de référence US + Europe

- 577 encéphalites avec Ac anti-récepteur NMDA
 - âge médian 21 ans (8 mois-85 ans); 211 enfants
 - 81% femmes/filles
- ⇒ K, 220 (38%), dont 94% tératome ovaire (n=207)
- IRM normale 2/3
 - traitement immuno + K (CTC + IgIV ou échanges)
 - évolution favorable à M24 = 81%

✓ Conclusions

- bon pronostic, y compris si rechute et/ou absence de réponse initiale (immunosup. 2nde ligne)





Récapitulatif 'best of 2013'

- ✓ Epidémie méningite fongique post-infiltration US (n=745)
- ✓ Vaccin anti-méningo B efficace et bien toléré => AMM Européenne
- ✓ Ampho B + flucytosine = améliore la survie des méningites à CPQ
- ✓ Méningite TB & VIH: IRIS lié à l'intensité de la TB
- ✓ Surdité post-méningite PCQ corr el e   otite (RR 2,6) et 23F (RR 0,2)
- ✓ Encéphalites CD8 chez les patients VIH: une nouvelle entité ?
- ✓ Encéphalites   Ac anti-récepteur NMDA => bon pronostic
- ✓ Encéphalites et grippe pandémique: biphasique, rare, peu grave
- ✓ Encéphalites VZV: polymorphes et graves
- ✓ Le mystère des encéphalites li es à la récolte des litchis

Merci de votre attention !

