



Méningites à entérovirus chez les adultes: les pratiques ont évolué!

Hélène Peigue-Lafeuille – Christine Archimbaud

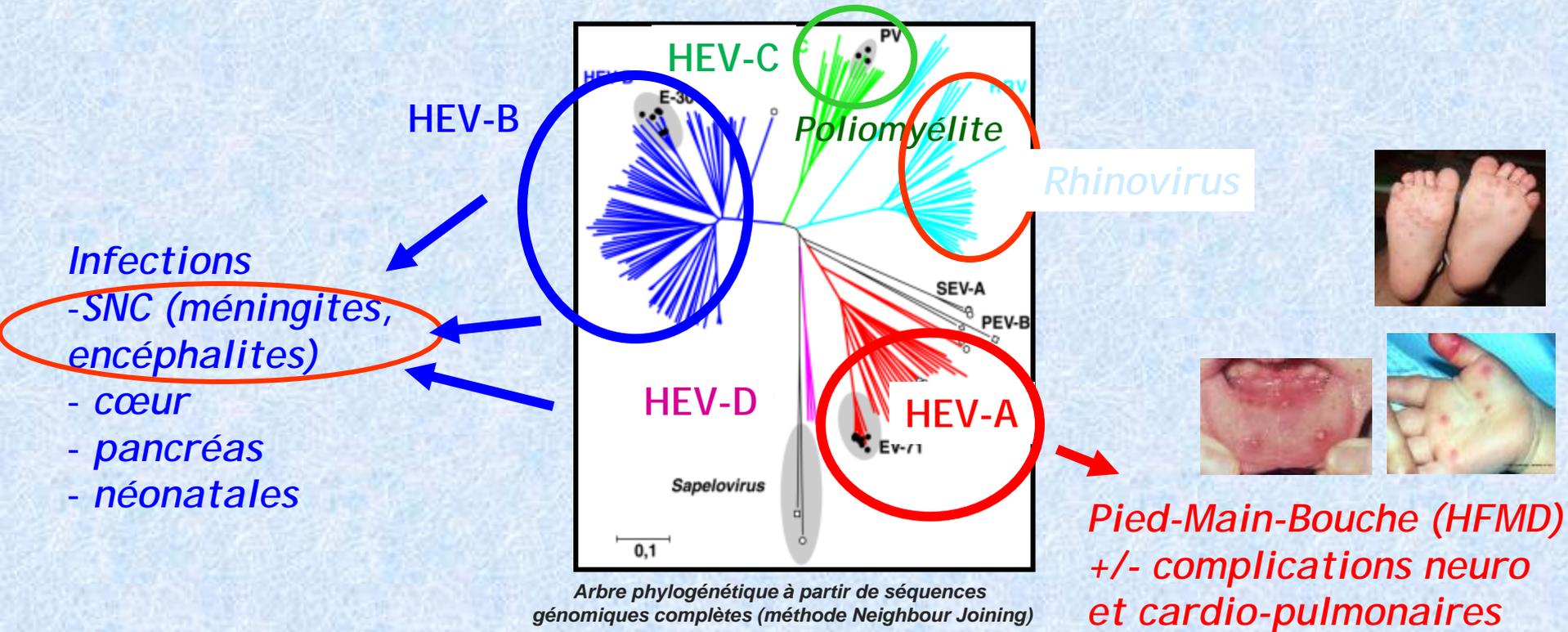
*Laboratoire de Virologie, CHU Clermont-Fd
CNR Enterovirus- parechovirus, Laboratoire associé
EPIE- EA4843- Université d'Auvergne Clermont1*

Journées Nationales d'Infectiologie, juin 2013, Clermont-Ferrand

Les entérovirus

petits virus nus à ARN, famille : Picornaviridae

(poliovirus, echovirus, coxsackievirus, entérovirus : >120 types différents)

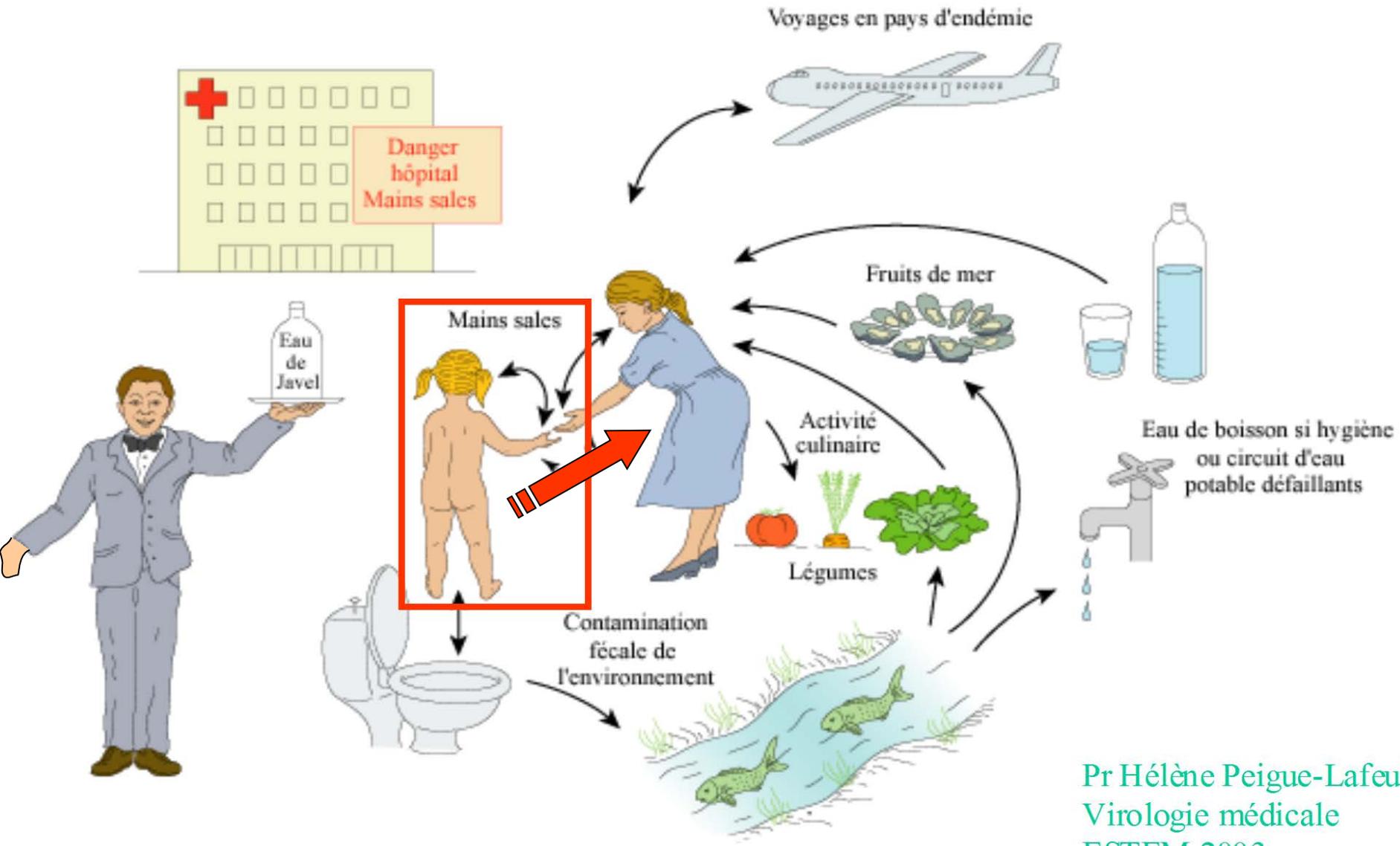


Infections ubiquitaires, fréquentes, potentiellement graves



CNR





Pr Hélène Peigue-Lafeuille
 Virologie médicale
 ESTEM 2003

Transmission fécale-orale directe et indirecte

Le bilan provisoire fait état de **58295** prélèvements analysés (soit 20% de plus qu'en 2011 représentés essentiellement par des prélèvements respiratoires), dont **14 267 LCRs (8,4% positifs)**, **13 975 échantillons de selles (4,1% positifs)**, **23 866 prélèvements rhinopharyngés (2,1% positifs)**, **1 986 sérums (2,7% positifs)** et **4211 prélèvements autres** (dont biopsies, liquides péricardiques, liquides amniotiques, prélèvements oculaires). Le tableau XII donne la distribution des LCRs et selles par tranche d'âge.

Tableau XII- Prélèvements analysés par les laboratoires du RSE en 2012

Nature du plvt	Classes d'âge des patients prélevés (ans)							Nb total plvts	Nb total plvts positifs
	<1	1-4	5-14	15-24	25-49	>50	Inconnue		
LCRs	3 694	1 462	1 540	1 106	2 839	3 625	1	14 267	1198 (8.4%)
Selles	5 025	4 103	1 530	597	907	1 812	1	13 975	572 (4.1%)

53%

Tableau XVI- Infections à EV-71 diagnostiquées et génotypées en 2012

Rhombo-encéphalite	66 ans	C2
Cérébellite	23 mois	C2
Clonies chez prématuré (34 SA)	27 jours	C2
Syndrome méningé	4 ans	C4
Fièvre néonatale/ Fièvre nourrisson	6 jours- 2 mois	6 C2, 2 C4
Asthme + tableau digestif	6 ans	?
GEA	6 ans	?
NR	17 jours- 1 mois	C2, C4

Un renforcement de la détection et du génotypage des infections à EV sévères a été instauré depuis 2011. En 2012, ont été déclarées et génotypées :



Texte court

17e Conférence de Consensus
en Thérapeutique Anti-infectieuse

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

Mercredi 19 novembre 2008

ASIEM, 6, rue Albert-de-Lapparent, 75007 Paris, France

« Dans les cas de faible suspicion de méningite bactérienne, la réalisation d'une **PCR à la recherche d'un entérovirus est recommandée**. Sa positivité permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter le traitement antibiotique »

« La réalisation d'une imagerie cérébrale, avant la ponction lombaire en cas de suspicion de méningite est une **pratique trop fréquente en France**. »

LCR, Aspect	trouble	clair	clair
Eléments nucléés/mm ³	> 10 500 - >1000	> 10	> 10
Type d'éléments	> 50% poly.neutro.	> 50% lymphocytes	50% polyneutro. 50% lympho.
Protéines	> 0.4 g/l	> 0.4 g/l	< 0.4 g/l
Glucose	< 40%	< 40%	> 60%
LCR/sang		(sauf virus)	
Orientation	Méningite bactérienne (entérovirus)	Virus (gluc~) <i>Listeria</i> (gluc↓) BK (chlor↓)	Début méningite <i>Listeria</i> Abcès cérébral

NB: 10 à 15 % des méningites à EV (RT- PCR+) : pas de pleiocytose (< 10 éléments/mm³)
 (Henquell, 2001), (Chambon, 2001), (Peigue-Lafeuille, JMV 2000)...etc

Impact du diagnostic moléculaire sur la prise en charge des méningites à entérovirus

***Dans la « vraie vie », hors protocole
Analyse des pratiques professionnelles***

Suspicion de méningite 

Dg moléculaire EV prospectif systématique dans le LCR

Toute l'année du **lundi au vendredi**

Chez les enfants et les adultes

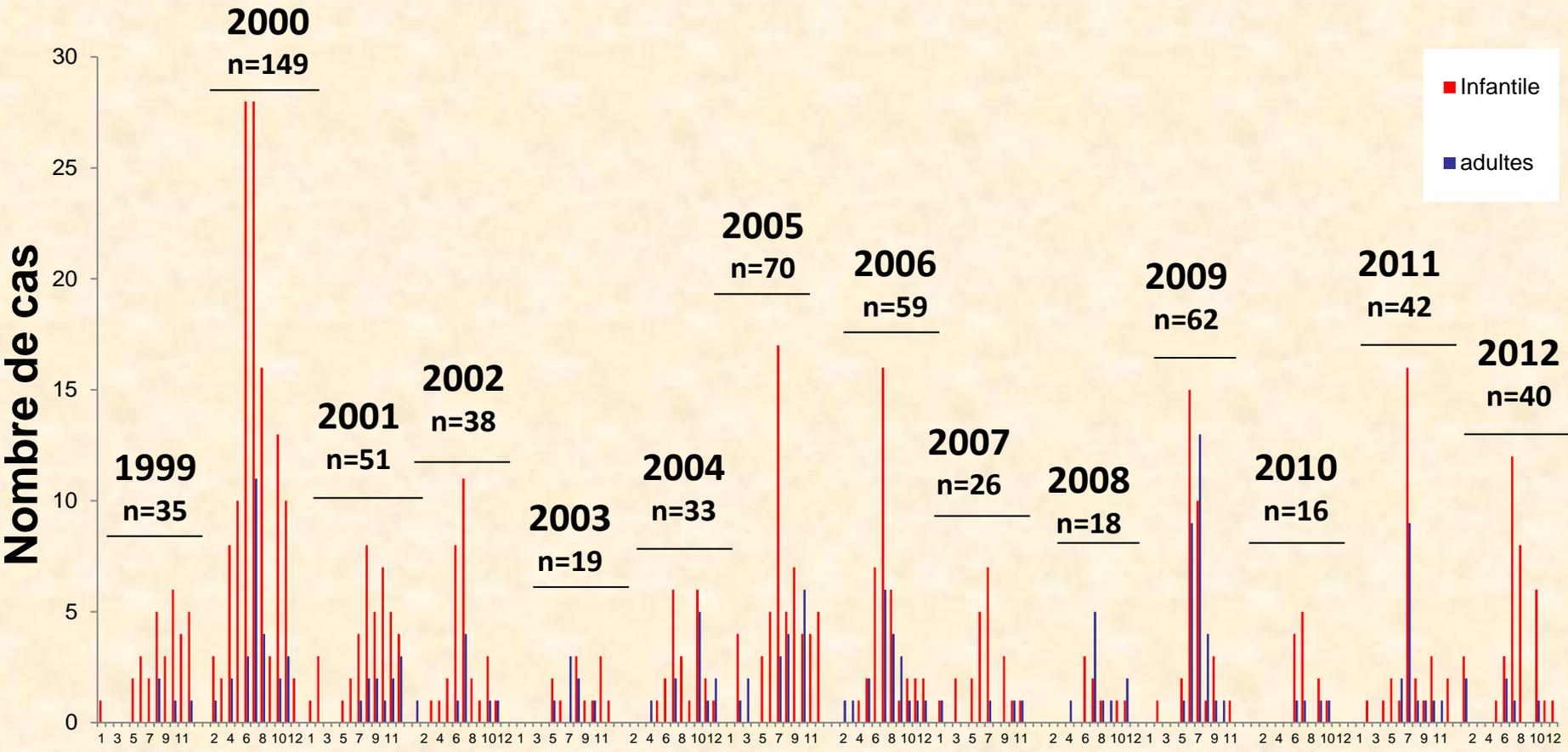
(cytologie, bactériologie culture, marqueurs biochimiques en // mais indépendants)

Années	Nombre de tests RT-PCR EV réalisés			Nombre de positifs		
	Total	Enfants	Adultes	Total	Enfants	Adultes
1999	67	79%	21%	34	85%	15%
2000	340	77%	23%	149	83%	17%
2001	227	66%	34%	51	78%	22%
2002*	256	64%	36%	37	86%	14%
2003	161	54%	45%	19	63%	36%
2004	334	35%	65%	33	65%	34%
2005	446	51%	49%	70	77%	23%
2006	559	35%	65%	56	66%	34%
2007	465	38%	62%	26	85%	15%
2008	472	35%	65%	18	44%	56%
2009	480	42%	58%	62	53%	47%
2010	525	41%	59%	24	62%	38%
2011	520	33%	67%	39	64%	36%
2012	658	30%	70%	40	87%	13%
Total	5510	49%	51%	658	71%	29%

12% des tests positifs

* Hiver 2001-2002, épidémie de méningocoque C

Méningites à entérovirus au CHU de Clermont-Fd de 1999 à 2012



Mois

30 % en hiver
30 % chez les adultes

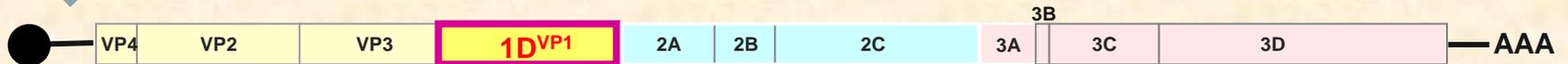
Diagnostic de genre 5'NC

EV et méningites

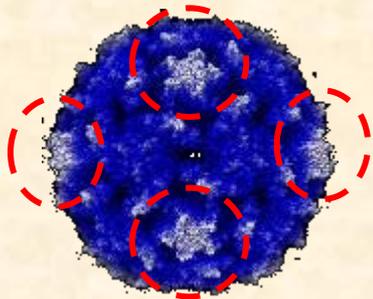
Identification des souches Génotypage

Gènes structuraux (capside)

Gènes non structuraux



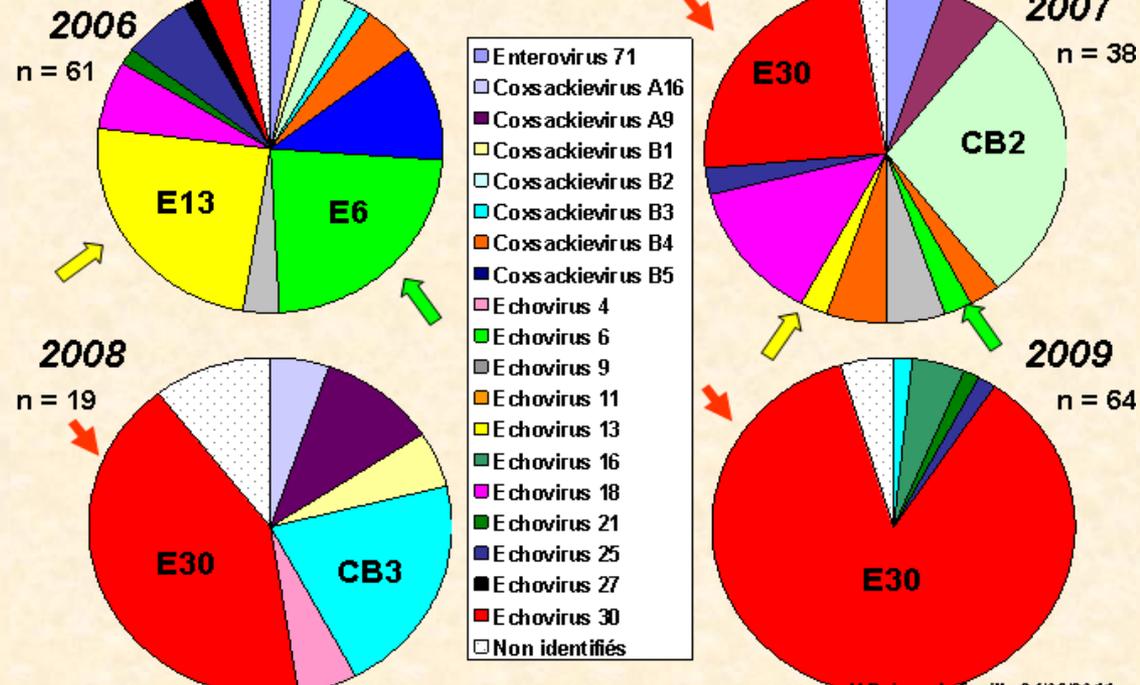
900 nt



Protéine VP1

Typage moléculaire

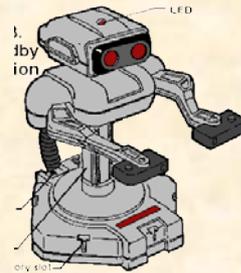
Données CHU Clermont



Co-circulation nombreux types distribution Δ selon les années

Le déroulement de l'ensemble du diagnostic

Admission + PL + LCR + résultats +
arrivée



Collaboration clinico-
biologique optimale

*Aussi rapide que possible
pour servir au patient et/ou la collectivité !*

**DECISION
MEDICALE!!**

...chaque étape est importante



Admission

+

LP

+

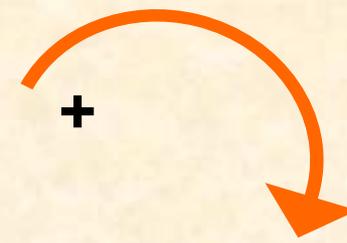
LCR

+

résultats

+

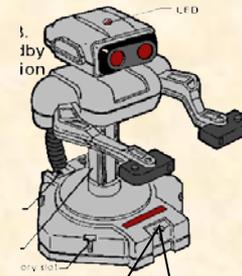
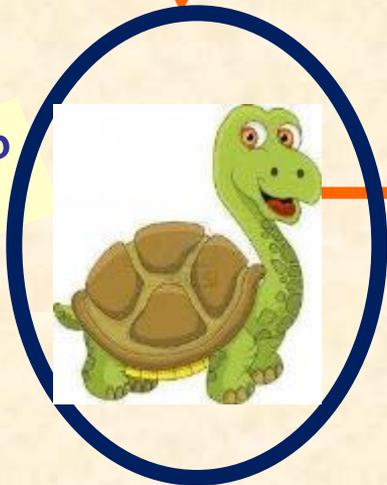
arrivée



Pas de gain !!



**Collaboration clinico
biologiste**



*Le meilleur
des outils*



chaque étape est importante...

Admission

+

LP

+

LCR

+

résultats

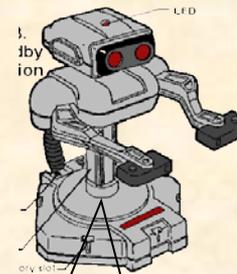
+



arrivée



**Collaboration clinico
biologiste**



**Le
meilleur
des outils**



**Chut!
Le docteur dort!**

Méningites chez Adultes en 1999-2000**Enterovirus Meningitis in Adults in 1999-2000 and Evaluation of Clinical Management**

Hélène Peigue-Lafeuille,^{1*} Nicolas Croquez,¹ Henri Laurichesse,² Pierre Clavelou,³ Olivier Aumaître,⁴ Jeannot Schmidt,⁵ Marcel Maillet-Vioud,⁶ Cécile Henquell,¹ Christine Archimbaud,¹ Jean-Luc Bailly,¹ and Martine Chambon¹

**Critère:
RT-PCR+**

- Patients:** - n=30 , âge: 29 ans [17 - 43]
- Epidémiologie:** - Hiver: 33%
- Contexte épidémique: 33% (dont 4 avec enfants hospitalisés)
- Diagnostic virologique:** - LCR: prédominance de lymphocytes: 44%
- pas de pléiocytose: 10% (RT- PCR et/ou culture +)

- **Résultats du dg moléculaire: en 6 jours [2-9]**
(technique= 8h et prescription souvent différée!)

- Prise en charge:**
- | | |
|--------------------------|-----|
| Prescription de Scanner: | 33% |
| Aciclovir: | 20% |
| Antibiotiques: | 53% |

Durée d'hospitalisation: 4 j [2-15]

Enterovirus and Meningitis in Adults

TABLE IA. Clinical Data on Admission for 29/30 Patients With Enterovirus Meningitis, and Duration of Symptoms Before Admission

	Signs/symptoms on admission		Duration before admission
	No patients	%	
Headache	28	(97)	4 days to < 24 h
Fever > 38°C	24	(83)	4 days to < 24 h
Photophobia	23	(79)	4 days to < 24 h
Nausea/vomiting	22	(76)	4 days to < 24 h
Stiff neck	20	(69)	4 days to < 24 h
Angina/rhinopharyngitis	11	(38)	2 weeks to 24 h
Muscle ache/arthralgia	9	(31)	3 days
Diarrhea	5	(17)	1 week to 24 h
Vesicular lesions	3	(10)	Unspecified
Buccal enanthema	1	(3)	Unspecified

TABLE IB. Biological Data on Admission for 30 Patients With Enterovirus Meningitis*

Biological data	Range	Median
Blood data		
Peripheral blood leukocyte count ($\times 10^6/L$)	3,000–13,000	9,000
Neutrophils	1,500–11,000	6,800
Lymphocytes	650–3,000	1,500
CSF data		
Total number of WBC ($/mm^3$)	3–1,600	60
Protein values (g/L) ^a	0.38–1.99	0.63
Glucose level (mmol/L) ^a	2.5–4.5	3.6

*WBC, white blood cell.

^aOnly available in 28/30 patients.

Méningites chez Adultes en 2005

**Critère:
RT-PCR+**

Impact of Rapid Enterovirus Molecular Diagnosis on the Management of Infants, Children, and Adults with Aseptic Meningitis

C. Archimbaud,^{1,2*} M. Chambon,^{1,2} J. L. Bailly,² I. Petit,³ C. Henquell,¹ A. Mirand,^{1,2} B. Aublet-Cuvelier,⁴ S. Ughetto,⁴ J. Beytout,⁵ P. Clavelou,⁶ A. Labbé,³ P. Philippe,⁷ J. Schmidt,⁸ C. Regagnon,¹ O. Traore,⁹ and H. Peigue-Lafeuille^{1,2}

- Patients:** - 442 suspicions, 69 patients dont 16 adultes (23%) :
- **31 ans [18- 86]**
- Epidémiologie:** - Hiver: 30%
- Diagnostic virologique:** - LCR: sans pléiocytose: 18% (RT- PCR et/ou culture +)
- **Résultats du dg moléculaire: 1,2 jours [0,2- 4]**
- Prise en charge:**
 - Prescription de Scanner: 69%
 - Aciclovir: 50%
 - Antibiotiques: 56%
- Durée d'hospitalisation:** 4 jours [1,2-9]

Différence de prise en charge enfants versus nourrissons /adultes

TABLE I. Comparison of Clinical Parameters and Service Use Between Infants, Children, and Adults With Enterovirus Meningitis

	Infants	Children	Adults	<i>P</i> -value
Patients				
No. of patients (%)	8 (12)	45 (65)	16 (23)	
Age, median ^a	45.6 [7–68 days]	6.3 [2.8–11 years]	31.1 [18–86 years]	
CSF data				
No. of CSF with pleocytosis ^b (%)	7/7 (100%)	38/45 (84.4%)	11/16 (68.8%)	0.16
Median WBCs/mm ³ in CSF ^c	165 [46–580]	131.5 [17–1,720]	146 [29–580]	0.74
Percentage of neutrophils ^d , median ^a	23% [3–53]	56 [4–92]	30% [2–98]	0.07
Time parameters^d				
Time from admission to performance of lumbar puncture mean (hr) ^a	4.2 [1–12 hr]	4 [–7–23 hr] ^e	4.3 [0–18 hr]	0.5
Length of stay, mean, days ^a	3.9 [1.7–8.2]	1.9 [0.4–7.6]	4 [1.2–9]	<0.0001
Time from arrival of CSF in lab and PCR results (TAT _{lab}), mean, days ^a	2.2 [0.2–4.9]	1.4 [0.1–6.1]	1.2 [0.2–4]	0.38
Time from lumbar puncture to PCR results (TAT _{CSF}), mean, days ^a	2.8 [0.8–5]	2.1 [0.5–6.2]	2.2 [0.5–7.8]	0.54
Time from PCR result to discharge, mean, day ^a	0.9 [–2.1–3.1]	–0.34 [–5–4]	1.6 [–2.9–3.9]	0.0004
Supplementary exams				
No. (%) of patients who received computer tomographic scan	0/8	5/45 (11.1)	11/16 [68.8]	<0.0001
Intravenous antibiotics				
No. of patients treated/total (%)	5/8 (62.5%)	8/45 (17.8%)	9/16 (56.3%)	0.002
Length of treatment, mean, day	2.8 [2–6]	1.9 [1–4.5]	3.2 [1–7]	0.6
Length of stay of patients treated, mean, days ^a	4.5 [3.1–8.2]	2.1 [1–4.9]	4.3 [1.7–9]	0.02
Intravenous acyclovir				
No. of patients treated/total (%)	0/8	3/45 (6.7%)	8/16 (50%)	0.0006
Length of treatment, mean, day	/	3.3 [2–5]	2.1 [1–3]	0.5
Length of stay of patients treated, mean, days ^a	/	4.1 [1.6–7.6]	3.5 [1.7–6]	1

^aQuantitative values are presented with median [minimum – maximum] or mean [minimum – maximum].

^bPleocytosis was defined as a CSF white blood cell (WBC) count greater than 10 cells per mm³.

^cWBCs: White blood cell leucocytes.

^dThe times calculated included all 69 patients, even those admitted over the weekend.

^eFor one child, lumbar puncture was performed in a neighboring hospital before admission.

Improvement of the management of infants, children and adults with a molecular diagnosis of enterovirus meningitis during two observational study periods

***C Archimbaud, L Ouchchane, A Mirand, M Chambon,
F Demeocq, A Labbé, H Laurichesse, J Schmidt, P Clavelou,
O Aumaître, C Regagnon, JL Bailly, C Henquell,
H Peigue-Lafeuille***

PLOS ONE in press

Objectifs

Critère:
RT-PCR+

- *Analyse comparative 2005 versus 2008/09 des pratiques professionnelles*
 - 1 – performances diagnostiques (RT-PCR entérovirus) du laboratoire de virologie
 - 2 – prise en charge clinique:
durée de séjour, AB, AV, scanner
 - 3 – facteurs intervenant sur la durée de séjour

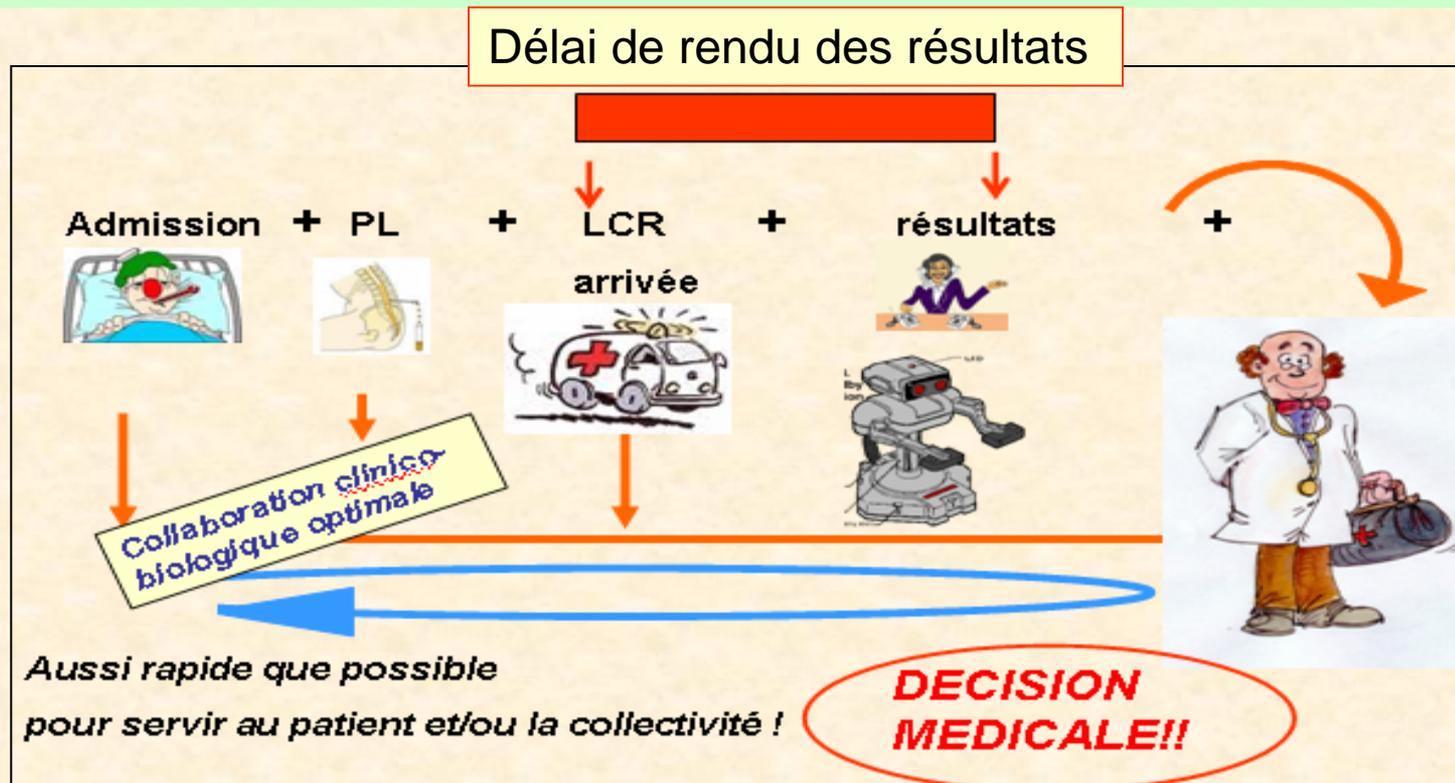
Matériels et Méthodes

- Qu'est ce qui change entre ces deux périodes?
Période 1 (2005): RT-PCR « maison »
Période 2 (2008-2009): RT-PCR commercialisée
mais: même temps de réaction =3h et même validation par Contrôles Qualité Moléculaires Européens
- Qu'est ce qui ne change pas?
- *Examen cyto bactériologique et culture du LCR, PCR HSV*
- Mêmes services cliniques:
(maladies infectieuses, neurologie, médecine interne, urgences),
- Recueil standardisé données cliniques par même personne
- Même personnel technique et biologique

Résultats (1): les patients

- 1/1/2008 au 31/12/2009:
887 suspicions, 73 patients (RT-PCR+) :
- 33 adultes (45,2%) : 31 ans [16-57]
Absence de pleiocytose: 12%
- 23 enfants (31,5%): 7 ans [4-14]
- 17 nourrissons (23,3%): 32 jours [9-458]

Résultats (2): performances dg du laboratoire

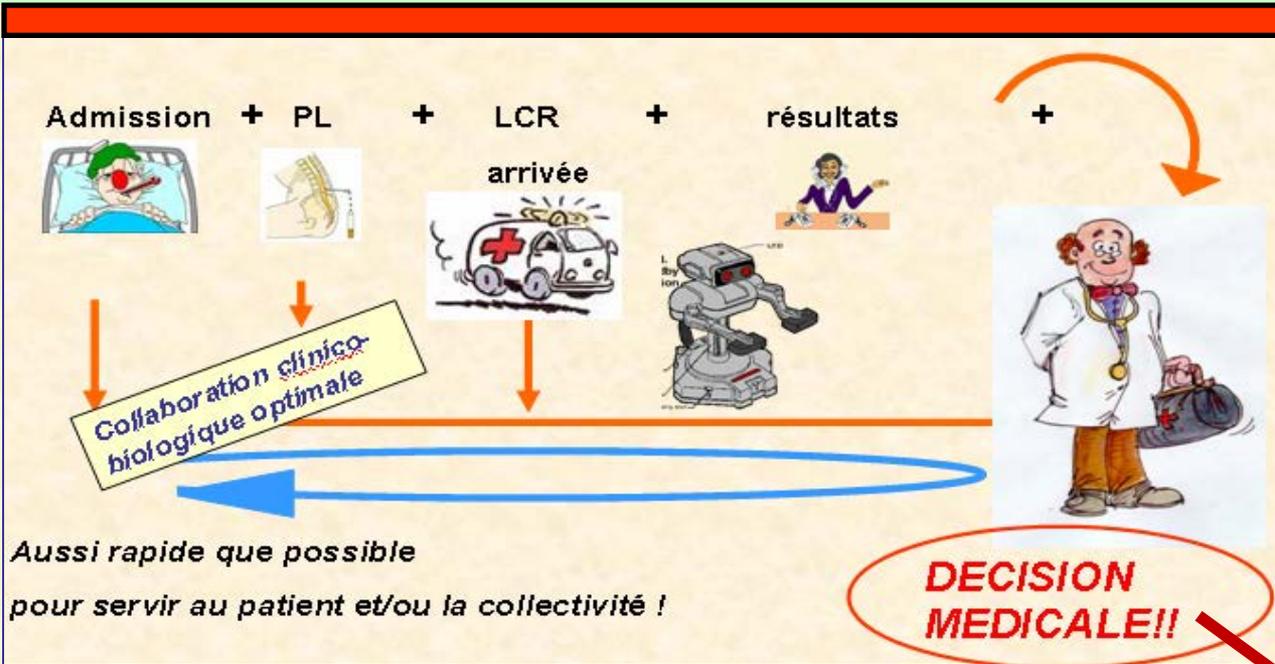


- Evolution entre les 2 périodes: le délai de rendu des résultats a diminué (*meilleure organisation interne au laboratoire*)

Les résultats obtenus dans les 24h :

- pour 70% des patients en 2005
- **pour 92% en 2008/09 ($p=0,002$)**

Résultats (3): prise en charge clinique



- Durée d'hospitalisation :

2005: 4 jours [2,4 - 5,2]

2008/09: 2 jours [1,8 - 3,5]

diminution significative (p= 0,02)

sortie

Prise en charge

2005 ($n=16$)

2008/09 ($n=33$)

- Scan 11 (68,8%) 14 (42,4%) ($p=0,13$)
- **AB admission** 9 (56,3%) 14 (42,4%) ($p=0,54$)
durée 3j [1-4] 1j [1-2] ($p=0,04$)
- ACV admission 8 (50%) 16 (48,5%)
durée 2,5 [1-3] 1 [1-2]

Facteurs intervenant sur la durée de séjour : analyse multi variée incluant: temps technique, délai de sortie après résultats, pleiocytose, AB, AV, Scan, saisonnalité

Etude incluant les patients des deux périodes

- Trois facteurs ressortent de façon significative
- Délai de rendu des résultats:
- Augmentation de la durée de séjour de 45% chaque fois que le dg virologique est retardé de 24h

Table 4. Univariate and multivariate analysis of factors associated with hospital length of stay in adults (n=49) with enterovirus (EV) meningitis during the two study periods (2005 - 2008-09)

Variable	Median days (IQ25 - IQ75)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		Hazard Ratio ¹	95% CI	P-value	Hazard Ratio ¹	95% CI	P-value
Time parameters							
Turnaround time (TAT)							
Results on the day (n=26)	2 (1.7 - 3.1)	Ref		0.19			<0.0001
Results within 24h (n=11)	3.1 (2.0 - 6.2)	0.49	0.21 - 1.19	0.11	0.15	0.05 - 0.44	<0.0001
Results within 48h (n=8)	3.8 (2.8 - 4.7)	0.57	0.31 - 1.06	0.07	0.17	0.07 - 0.42	<0.0001
Results >48h (n=4)	4.4 (2.9 - 4.9)	0.52	0.27 - 1.01	0.05	0.01	0.002 - 0.07	<0.0001

- Délai de sortie après résultats :

- 33 h en 2005
- 20 h en 2008/09 ($p=0,05$)



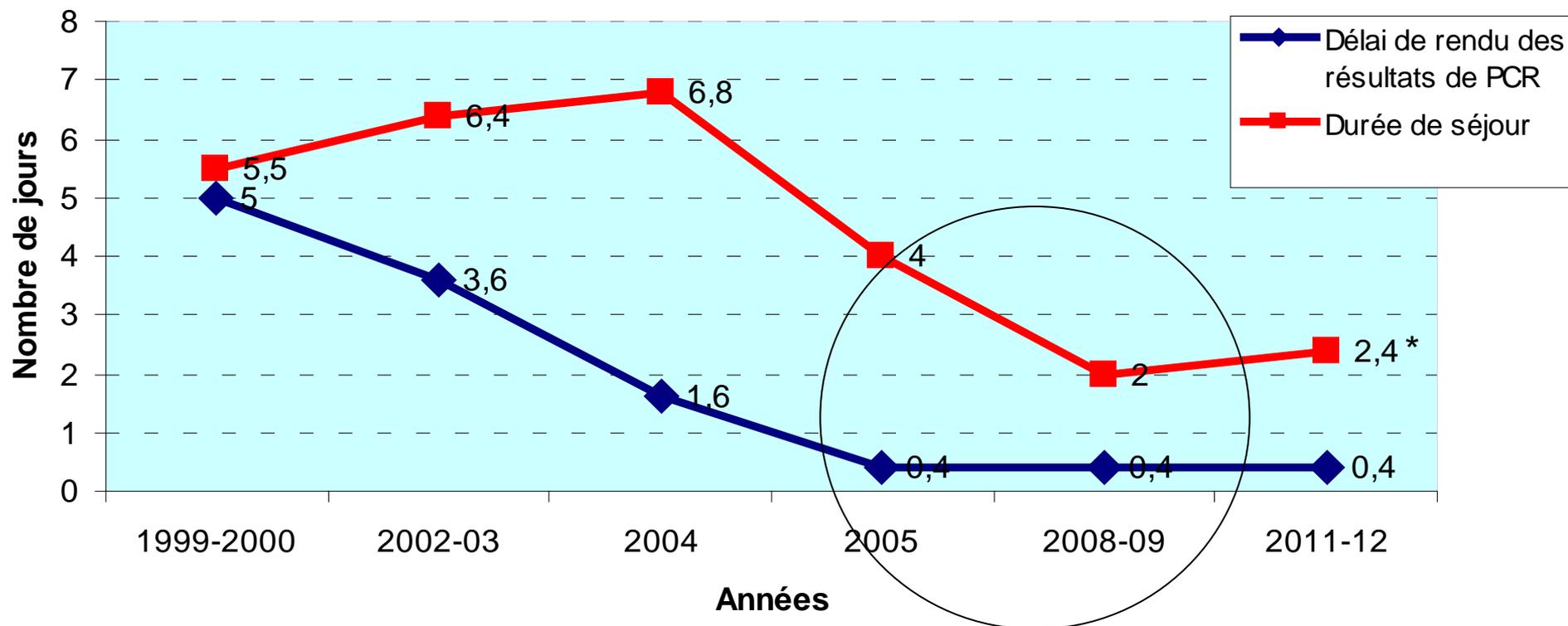
Les cliniciens accordent davantage d'importance au dg = meilleure connaissance ? Confiance?

- Durée du traitement antibiotique

- Aucune influence des facteurs suivants:

- pleiocytose,
- Taux de prescription d'AB, d'AV,
- Imagerie
- saisonnalité

Evolution de la durée de réalisation technique et de la durée de séjour des adultes hospitalisés pour une méningite à enterovirus au CHU de Clermont-Fd entre 1999 et 2012



$p = 0.61$ ns

Discussion

- Première étude prospective « exhaustive » chez les adultes (comparée aux enfants/nourrissons)
- Hors protocole
- Amélioration de la prise en charge sur période courte (3 ans):
 - Diminution de la durée de l'ABT : *impact direct du DG moléculaire et conduite active* (arrêt des AB dans 40% des cas)
 - Diminution de la durée d'hospitalisation
- Peut-on faire « mieux » ?
 - éviter toute antibiothérapie? Sens clinique!
dans cette étude 42% d'adultes ont pris des AB
versus 79% (Nowak 2003) et 80% (Mechai 2010)
mais études rétrospectives
 - RT-PCR 7j/7?

Revolutionizing Clinical Microbiology Laboratory Organization in Hospitals with *In Situ* Point-of-Care

Stéphan Cohen-Bacrie^{1,2}, Laetitia Ninove^{1,3}, Antoine Nougairède^{1,3}, Rémi Charrel^{1,3}, Hervé Richet^{1,2}, Philippe Minodier⁴, Sékéné Badiaga⁴, Guilhem Noël^{4,5}, Bernard La Scola^{1,2}, Xavier de Lamballerie^{1,3}, Michel Drancourt^{1,2}, Didier Raoult^{1,2*}

- Méningites à EV: période avec POC et sans POC
- Durée d'hospitalisation des adultes:
 - 2005 : 2.91 ± 2.31 jours
 - 2008/ 2010 : 1.43 ± 1.09 jours (POC)

(p = 0.0009).
- POC: sortie immédiate 3 fois plus souvent
- Commentaires:
- POC: réduction d'1,5 j chez les adultes, mais pas chez les enfants et les nourrissons (logistique)

Remerciements



Laboratoire de Virologie
du CHU

Urgences



Neurologie



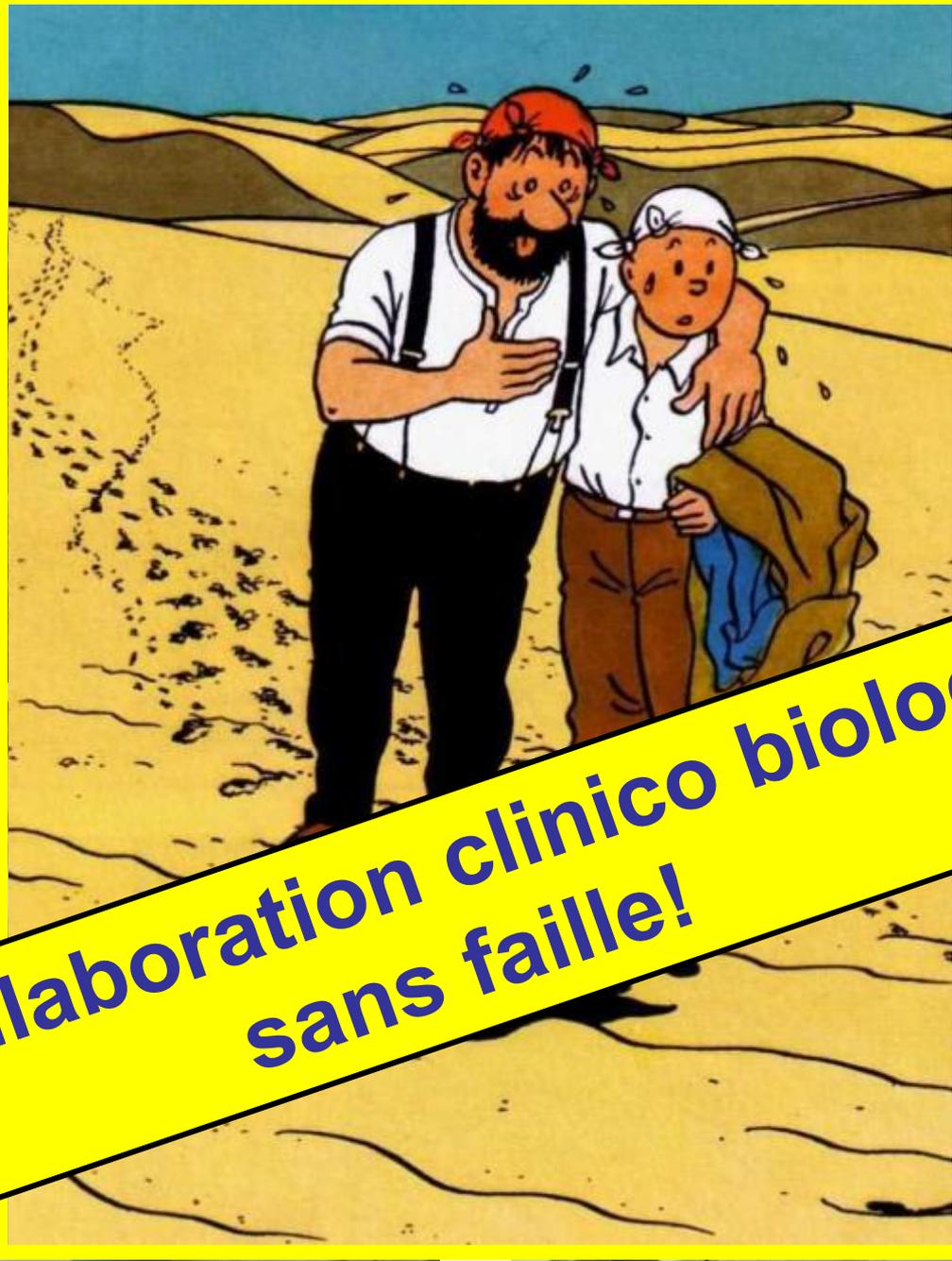
Infectiologie



Médecine Interne



EA4843



**Une collaboration clinico biologique
sans faille!**

