



Méningites, encéphalites, abcès cérébraux

Prof. Pierre Tattevin,

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes
INSERM U835, Université Rennes 1, France



La Société Tunisienne de
Pathologie Infectieuse

1. Méningite

Méningite: 'inflammation des enveloppes du cerveau'

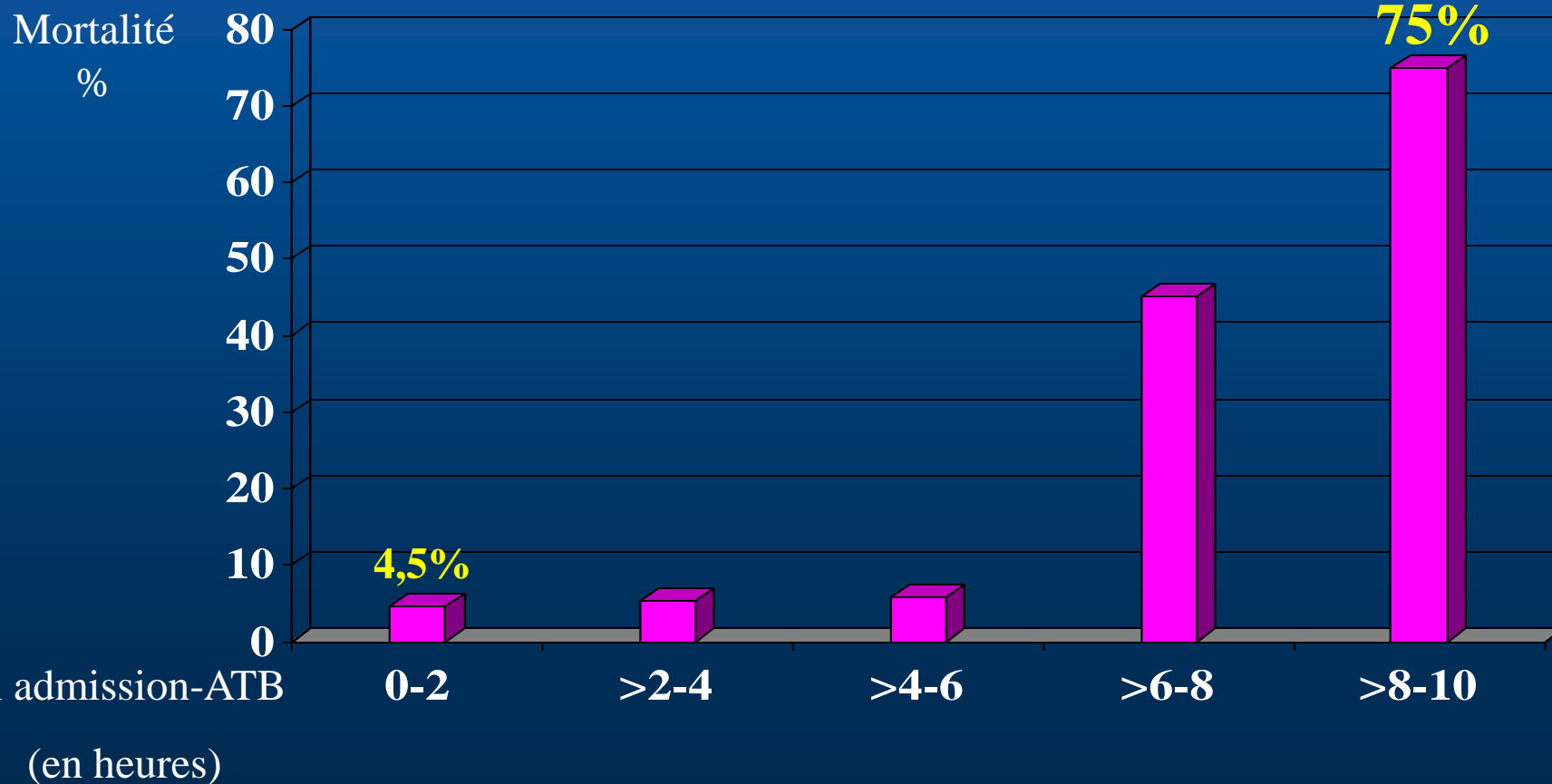
Méningite bactérienne:

- Pathologie **sévère, rapidement évolutive**
- **Impact pronostique majeur** de la prise en charge initiale





Mortalité et délai d'antibiothérapie dans les méningites bactériennes



Quel est le degré d'urgence de l'antibiothérapie d'un patient présentant une méningite présumée bactérienne ?

- **Mise en route antibiothérapie = Urgence absolue**
 - 1 h = plusieurs centaines de milliers de bactéries en plus
 - relation entre délai d'antibiothérapie et pronostic
- **Recommandation**
 - L'antibiothérapie doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, quelque soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite

Qu'est-ce que la barrière hémato-méningée ?

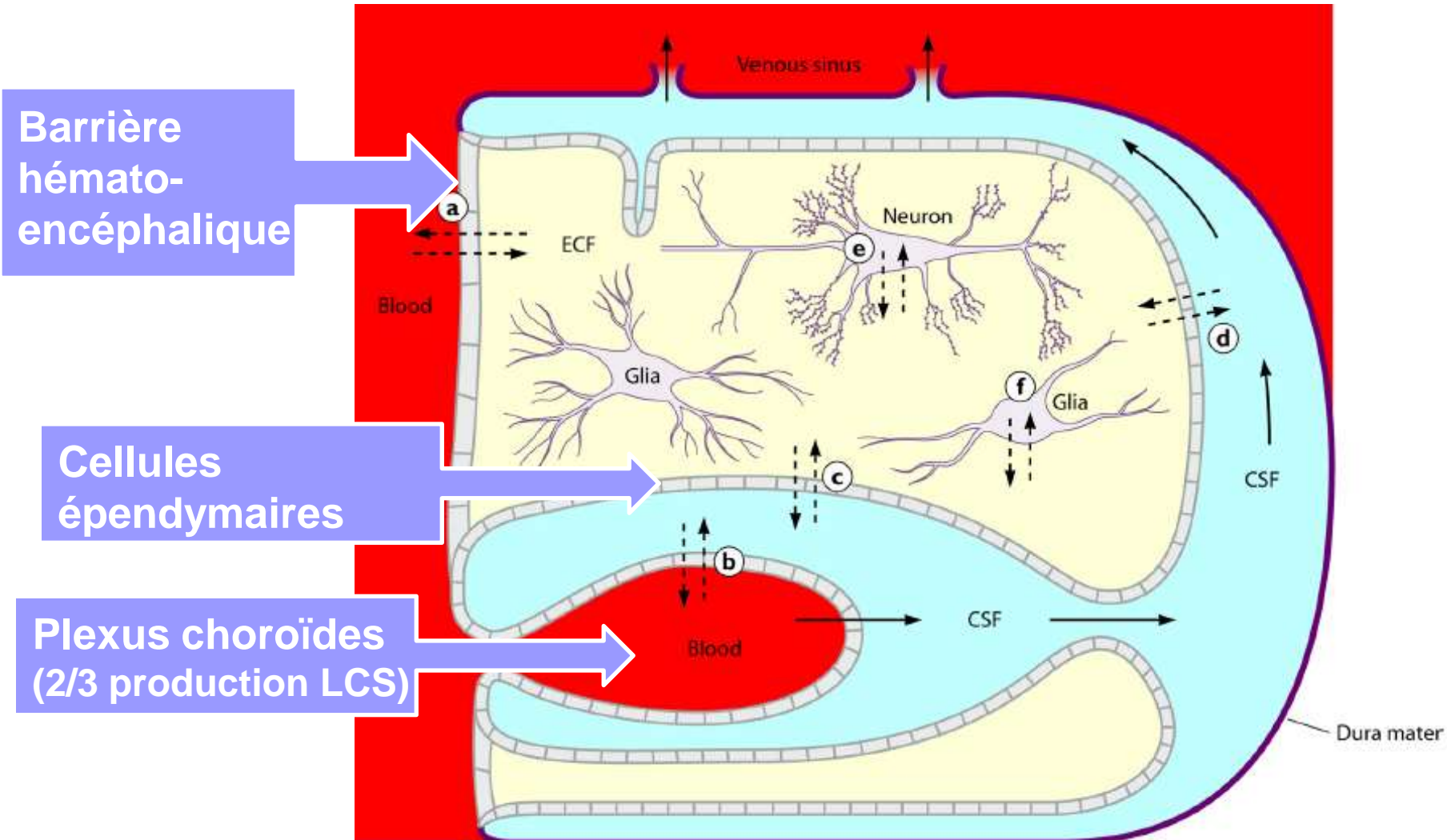


Paul Ehrlich, 1885



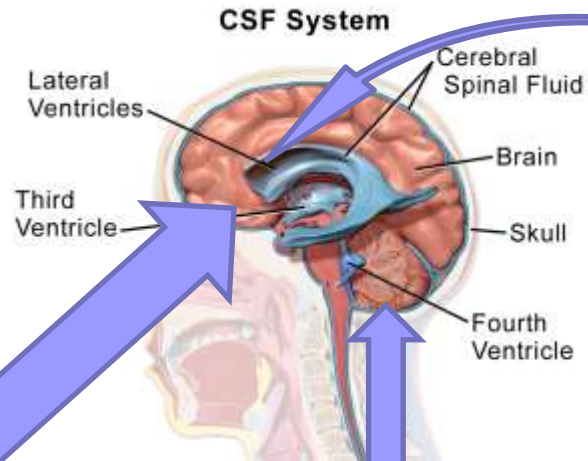
Edwin Goldmann, 1909

Principes de la diffusion dans le SNC



4. Drugs of no use in CNS infection:

- Hydrophilic molecules, large size
- Not suitable for intraventricular administration (toxicity, or no data)
 - *Echinocandins*
 - *Macrolides*



BLOOD-BRAIN BARRIER

BLOOD-BRAIN BARRIER

BLOOD-BRAIN BARRIER

1. Drugs with good CNS diffusion:

- Lipophilic molecules, small size
- Efficacy in CNS with standard doses, i.v. or orally
 - *Fluoroquinolones*
 - *Fluconazole, voriconazole*
 - *Rifampin*
 - *Oxazolidinones*
 - *Metronidazole*

2. Drugs with moderate CNS diffusion:

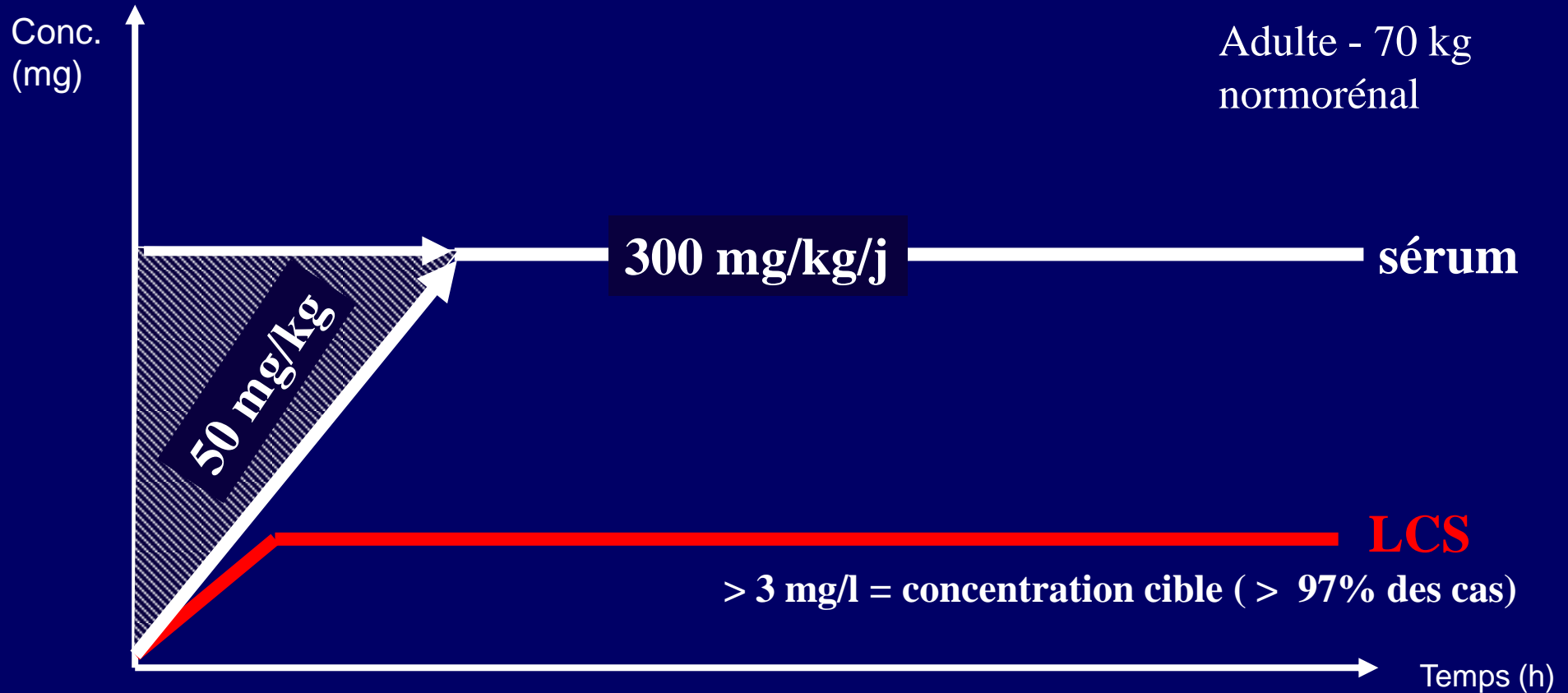
- Hydro-lipophilic molecules, medium size
- Efficacy in CNS with increased i.v. doses, if tolerability allows
 - *β-lactam agents*
 - *Aciclovir, ganciclovir*
 - *Vancomycin*
 - *Doxycyclin*

3. Drugs with low CNS diffusion:

- Hydrophilic molecules, large size
- If no alternative, consider intraventricular administration
 - *Daptomycin*
 - *Colimycin*
 - *Tigecyclin*
 - *Aminoglycosides*

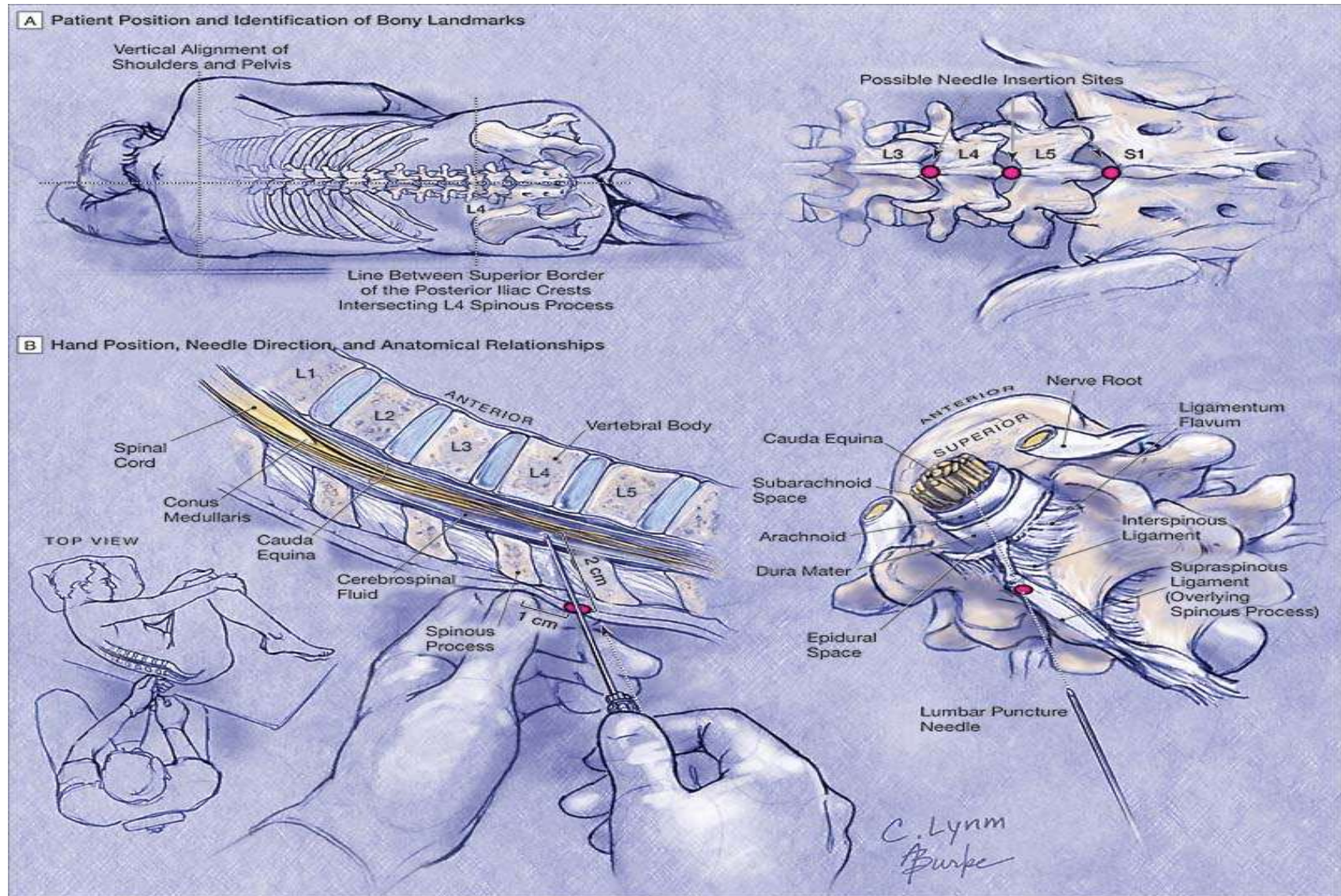
Simulation PK-PD du traitement des méningites à pneumocoque par céfotaxime

Dose de charge + perfusion continue

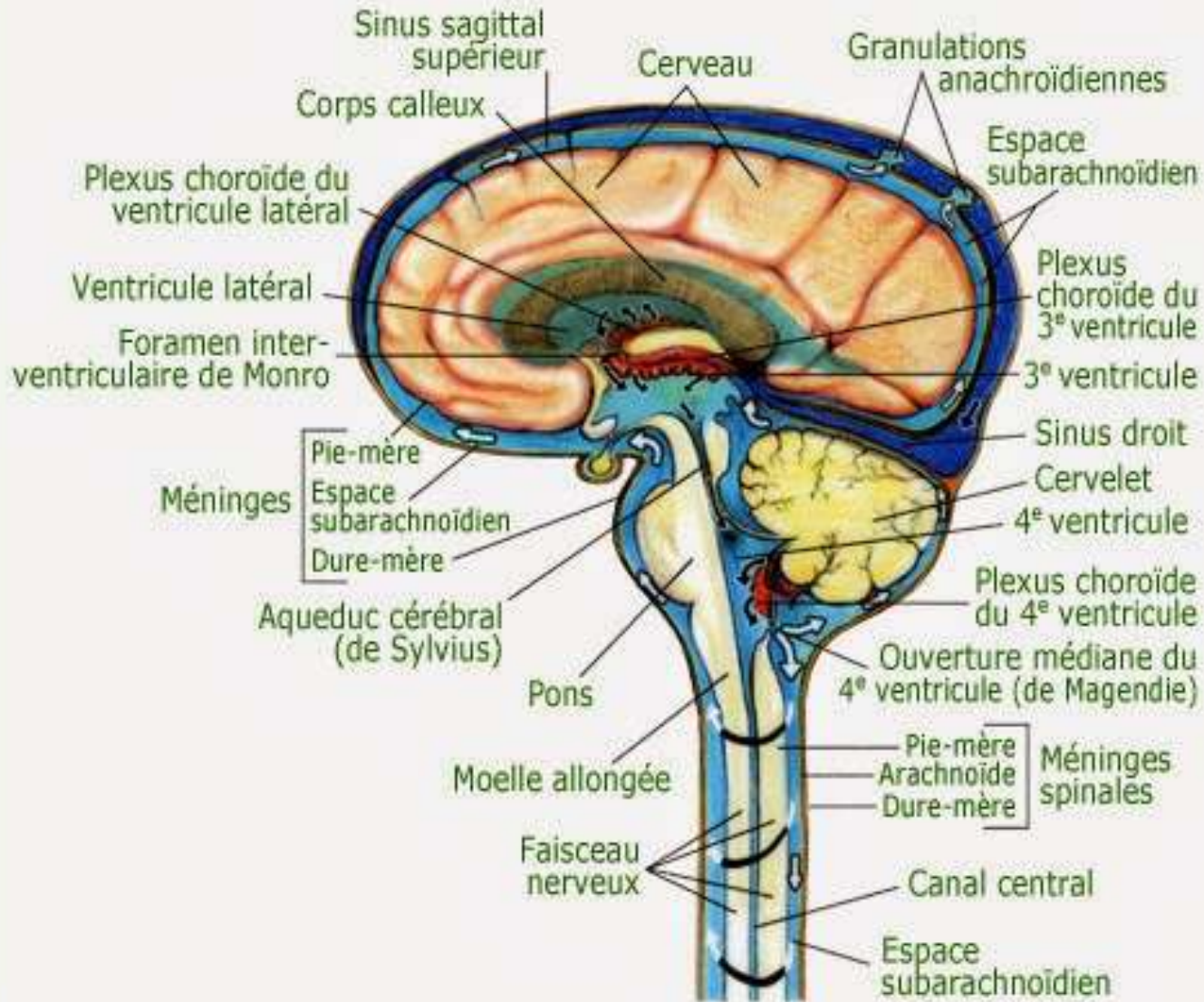


Conclusion : schéma posologique efficace si CMI \leq 1 mg/l

La ponction lombaire



LCS (cérébro-spinal), pas LCR (céphalo-rachidien)



Quelles définitions de la méningite ?

- La cellularité du liquide cébrospinal (LCS) est anormale si > 4 éléments nucléés/mm³*
- En présence d'hématies dans le LCS, estimation de la cellularité réelle
NB. Ratio dans le sang = 1 GB pour 800 hématies
- Au moins 120 gouttes de LCS sont requises: 20 pour la biochimie, 80 pour microbiologie, 20 à conserver pour un éventuel complément d'investigation
- Glycerachie impérativement associée à une mesure de la glycémie concomitante (capillaire par dextro ou veineuse) => hypoglycerachie si $< 0,4$ glycémie (NB. hyperprotéinorachie si $> 0,4$ g/L)
+ lactates
- Bactériologie standard +/- tests rapides (Ag PCQ ou PCR PCQ/Méningocoque, multiplex), BK
- Hémo cultures (4 flacons), même si apyrétique => listériose, diagnostics différentiels (endocardite...)

Effet des ATB +/- CTC sur la cellularité du LCS (méningite expérimentale PCQ)

Régime Leucocytes dans le LCS/mm³ (H2O)

Méningite	1 000
Méningite + CTX H6	28 000
Méningite + CTX + DXM H6	4 000
Méningite + CTX H6 + DXM H7	6 000

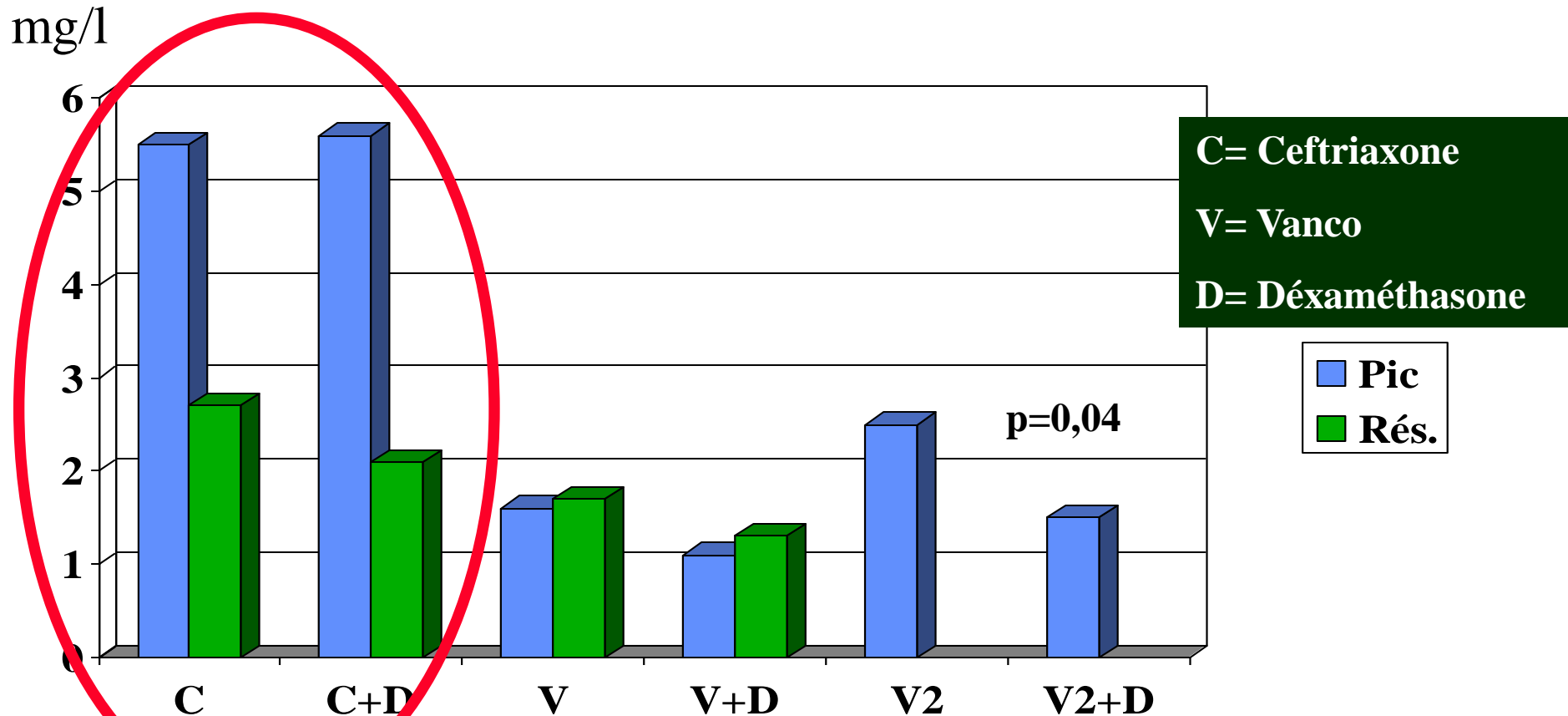


CTX, céfotaxime

DXM, dexaméthasone

Mustafa et al. JID 1989; 160: 818

Les CTC freinent la diffusion de certains ATB (mais peu les C3G)



Méningite à pneumocoque du lapin

Paris *et al.* AAC 1994

DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

JAN DE GANS, PH.D., AND DIEDERIK VAN DE BEEK, M.D., FOR THE EUROPEAN DEXAMETHASONE BACTERIAL MENINGITIS STUDY INVESTIGATORS*



Inclusion

Adultes > 17 ans
Suspicion clinique de méningite
LCS trouble
ou ED +
ou > 1000 leucocytes

Exclusion

ATB antérieur (48 h), Neurochirurgie
Shunt intra-cranien, Trauma cranién
Tuberculose / fungi
Ulcère GD
Grossesse

Randomisation / Double insu 0 à 20 min avant ATB

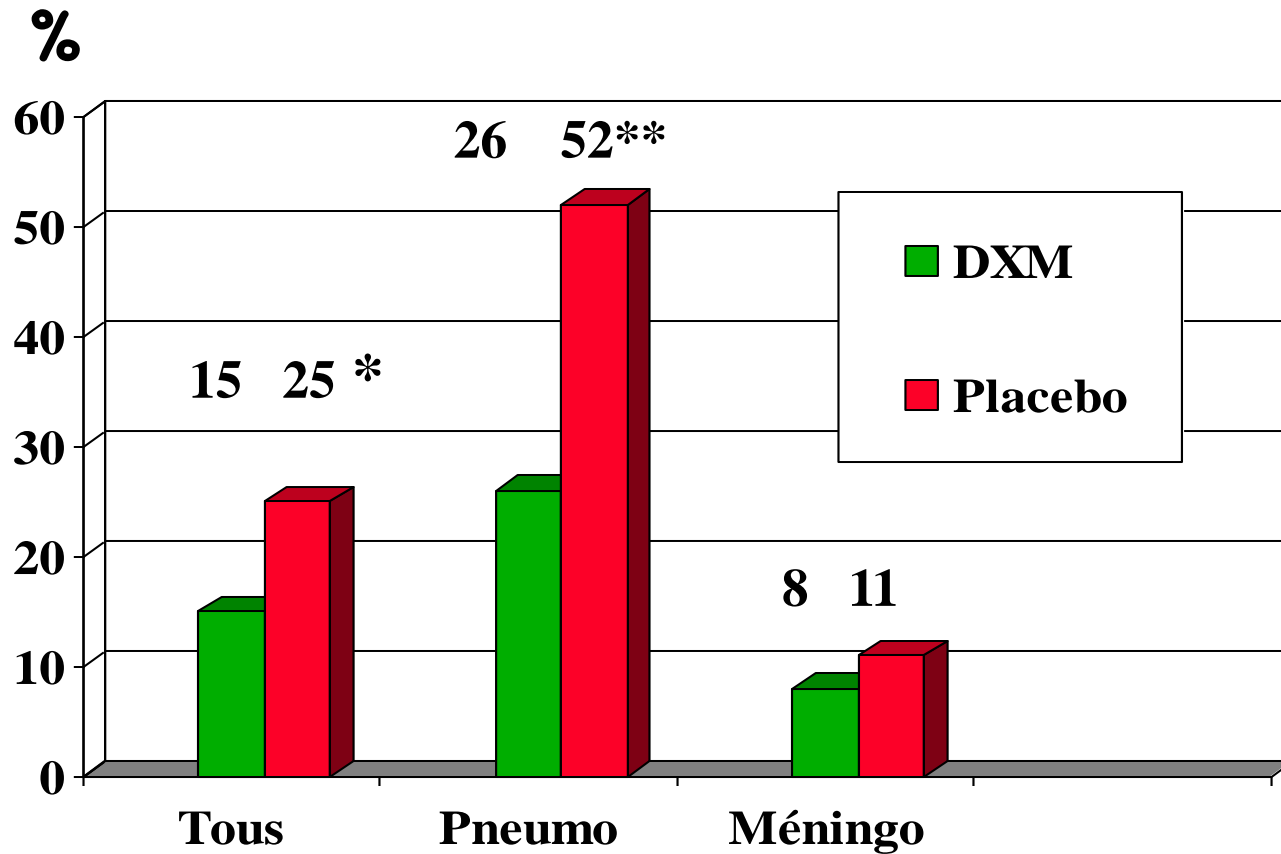
Gr Placebo (n=144)
--> placebo

Gr Dexamethasone (n=157)
-->DXM 10 mg IV/6 h x 4 jours

+

Amoxicilline 2g IV X 4 pdt 7 - 10 jours

Evolution défavorable



* $p=0,03$ ** $p=0,006$

RR	IC 95%
0,59	0,37-0,94
0,50	0,3-0,83
0,75	0,21-2,63

Indications de la corticothérapie

- **La dexaméthasone doit être injectée de façon concomitante à la 1ère injection d'antibiotique si :**
 - examen direct positif évoquant un :
 - pneumocoque quel que soit l'âge
 - méningocoque chez l'adulte
 - *Haemophilus influenzae* chez l'enfant et le nourrisson
 - examen direct négatif mais aspect trouble du LCS
 - Contre-indication à la PL
- La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg (chez l'enfant de 0,15 mg/kg) et cette dose est répétée toutes les 6 h pendant 4 j
- **En cas d'oubli, la dexaméthasone peut être administrée jusqu'à 12 h après la première dose d'antibiotique**
- La dexaméthasone n'est pas recommandée chez l'immunodéprimé et en cas de listériose

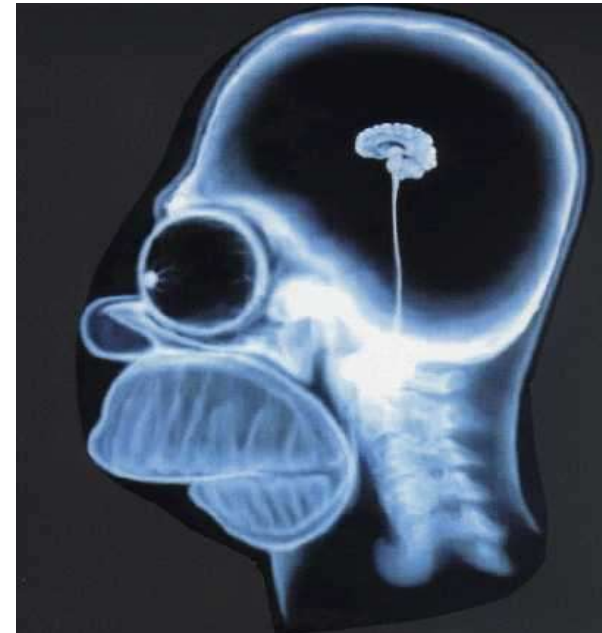
2. Encéphalite (ou méningo-encéphalite)

Encéphalite: 'inflammation du cerveau'

Tableau proche de celui de Méningite (en general associée),

Mais:

- chronologie différente (cerveau lésé en 1er)
- evolution moins rapide



Quand suspecter une encéphalite ?

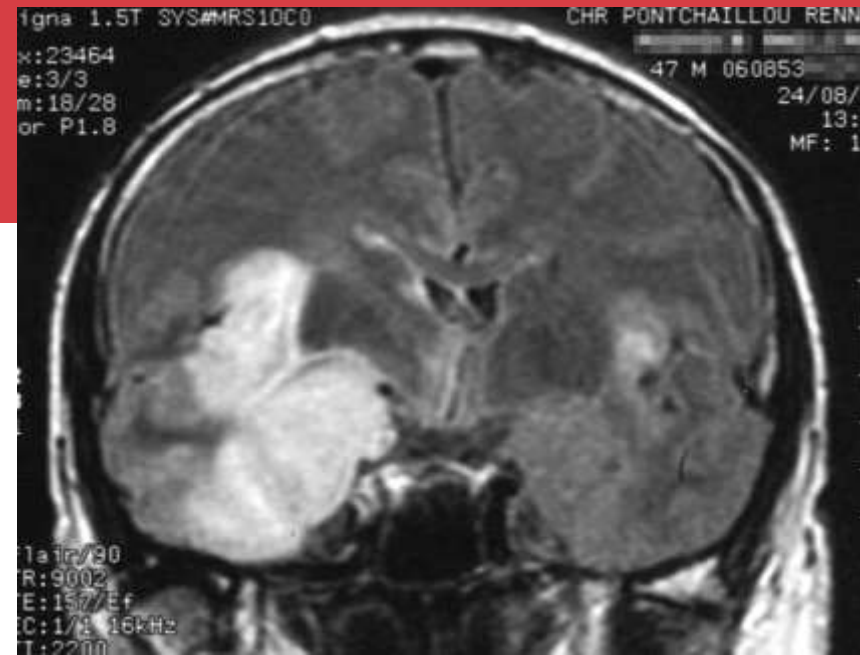
Association de

i) Symptôme(s) et signe(s) neurologique(s) témoignant d'une dysfonction du système nerveux central

- troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma)
- troubles du comportement (agitation, anxiété, opposition, agressivité, torpeur, syndrome psychiatrique aigu)
- troubles mnésiques antérogrades
- signes neurologiques focaux
- crises épileptiques

ii) Fièvre (ou 'notion de'...)

Imagerie



- **L'imagerie cérébrale est indispensable en urgence**
- **L'IRM cérébrale doit être préférée au scanner.** C'est l'examen d'imagerie le plus pertinent pour le diagnostic étiologique et les diagnostics différentiels (séquences FLAIR, diffusion, T2, T1 sans et avec gadolinium, séquences vasculaires veineuses et artérielles)
- **Imagerie avant PL ?** Idem méningites: **seulement si signes focaux ou convulsions**

Traitement empirique des encéphalites en France

- **Traitement anti-infectieux empirique :**
 - Amoxicilline (200 mg/kg/j) + aciclovir (10 mg/kg x 3/j) *
 - Pas de gentamicine
- **Traitements associés**
 - Neuroprotection (ACSOS)
 - Stéroïdes => En cours: étude Européenne Dex-Enceph
 - Glycérol => non
 - Anticonvulsivants => pas en prévention primaire
- **Lieu de la prise en charge initiale**
 - USC au minimum
 - Réanimation si GCS \leq 13, > 1 convulsions, défaillance, agitation dangereuse

* 15 mg/kg/8 h si argument fort pour VZV (éruption, etc.)

Tour du Monde des Recos ‘traitement empirique encéphalites’

Recos	Traitement empirique
IDSA, 2008	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
UK, 2012	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
India, 2012	ceftriaxone + aciclovir + artesunate (to be stopped if test neg)
Australia/NZ, 2015	aciclovir + follow meningitis guidelines if meningitis suspected
France, 2017	aciclovir + amoxicillin + follow meningitis guidelines if meningitis suspected

Tunkel AR et al. Clin Infect Dis 2008

Solomon T et al. J Infect 2012

Kneen R et al. J Infect 2012

Sharma S et al. Indian Pediatrics 2012

Britton PN et al. Intern Med J 2015

Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study



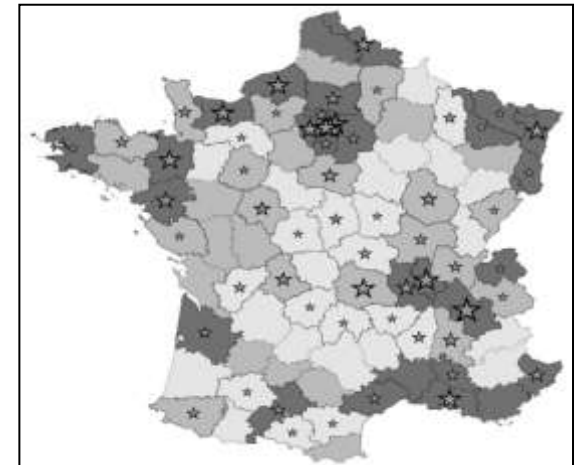
Alexandra Mailles¹ and Jean-Paul Stahl,² on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group

Etude 'encéphalite 2007' – France Métropolitaine – VIH exclus

- **253 méningo-encéphalites (47% réanimation)**

Etiologie documentée n=131 (52%), dont

- **HSV, n=55 (42%)**
- **VZV, n=20 (15%)**
- **Tuberculose, n=20 (15%)**
- **Listériose, n=13 (10%)**



Evolution

- **Décès 10%**
- **Convalescence ou long séjour 30%**

Mailles et al. Clin Infect Dis 2010

Traitement après documentation

- HSV: aciclovir 10 mg/kg x 3/j, pendant 14 à 21 jours *
- VZV documenté: 15 mg/kg x 3/j, pendant 14 jours
- Listeriose documentée:
 - amoxicilline (200 mg/kg/j en 4 à 6 perf, ou en continu) pendant 21 j
+ **gentamicine** (5 mg/kg/j en une seule injection) pendant 5 j
 - Si allergie vraie aux betalactamines => cotrimoxazole

* 14 jours si adulte immunocompétent
21 jours si enfant et/ou immunodéprimé

Prise en charge après hospitalisation

- **Dépistage des séquelles** (40% des encéphalites), évolutives
- **Organisation de leur traitement** (neurologique, psychologique, psychiatrique)
- **Préparation de l'entourage** (changement de personnalité, handicap...)
- **Une recommandation internationale est en cours (International Encephalitis Consortium) et sera adaptée à la France.**

Long-term Outcome of Patients Presenting With Acute Infectious Encephalitis of Various Causes in France



Alexandra Mailles,¹ Thomas De Broucker,² Pascale Costanzo,³ Laurent Martinez-Almoyna,⁴ Véronique Vaillant,¹ Jean-Paul Stahl,⁵ on behalf of the Steering Committee and Investigators Group

✓ Principaux troubles

- Concentration (42%)
- Comportement (27%)
- Langage (20%)
- Mémoire (19%)

✓ FDR évolution à 3 ans

- Favorables

Ni HSV, ni VZV
Education

- Défavorables

Âge
Co-morbidités

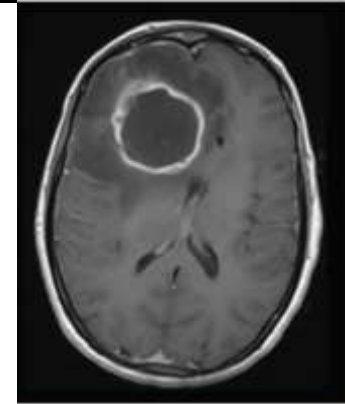
Table 1. Glasgow Outcome Scale (GOS) Categories and Outcomes in Patients Included in Follow-up Study

GOS Score	Clinical Meaning	Outcome	Patients, No. (%)
1	Death	Poor	9 (5)
2	Neurovegetative state; patient unresponsive and speechless for weeks or months	Poor	3 (2)
3	Severe disability; patient dependent for daily support	Poor	25 (14)
4	Moderate disability; patients independent in daily life	Poor	31 (18)
5	Good recovery; resumption of normal life with minor neurological and psychological deficits	Favorable	108 (61)

Mailles et al. Clin Infect Dis 2012

Les abcès cérébraux

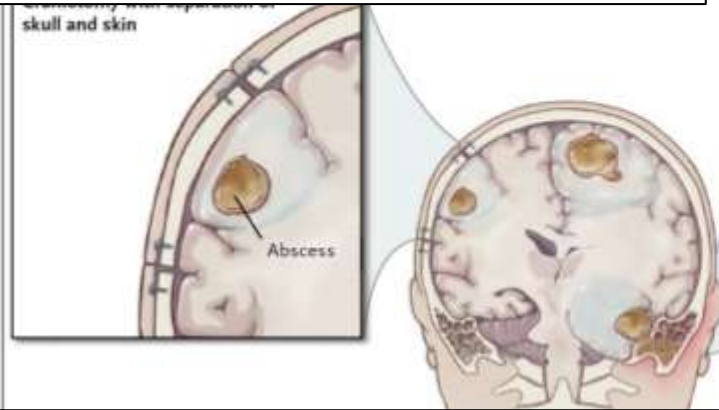
- **Infection focale** du SNC => **cavité néoformée**
- **Physiopathologie**
 - Cérébrite localisée (J1-J3)
 - Collection (J4-J7)
 - Capsule hypervascularisée (J8-J10)
- **Etiologies** : pyogènes, mycobactéries, champignons, parasites
- **Pathologie rare** :
 - Incidence <1 cas / 100 000 hab. / an
 - Plus importante chez immunodéprimés



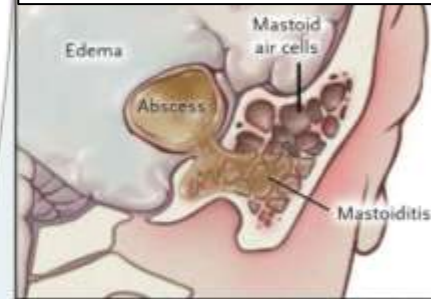
Physiopathologie

Infection par contiguïté: 50%

Traumatisme SNC, neurochirurgie



Infection ORL



**Inconnue
????
15-20%**

Dissémination hémato-gène: 30-35%

(endocardite, cardiopathie congénitale, foyers dentaires ou pulmonaires chroniques, shunts artério-veineux pulmonaires => Rendu Osler)

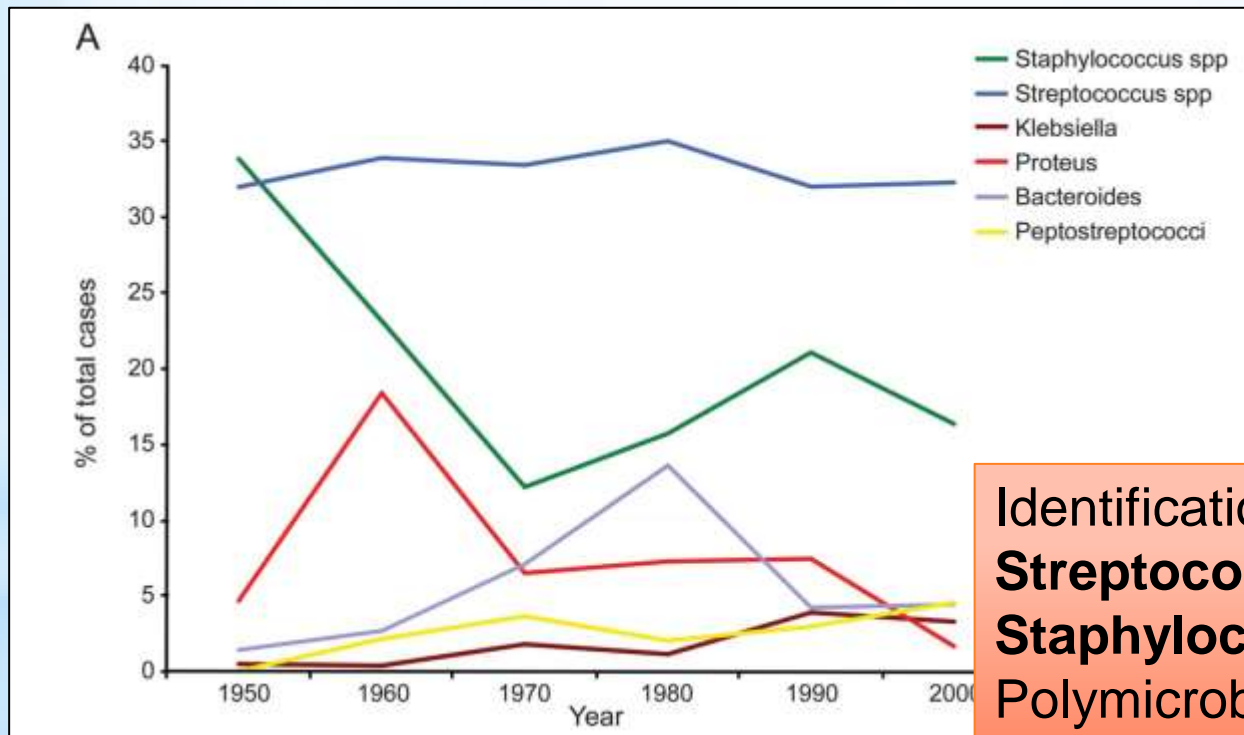


Clinical characteristics and outcome of brain abscess

Systematic review and meta-analysis

n= 9699 patients

123 études (monocentriques 90%, rétrospectives 94%)



Identification pathogène : 68%
Streptocoque : 34%
Staphylocoque : 18%
Polymicrobien : 23%

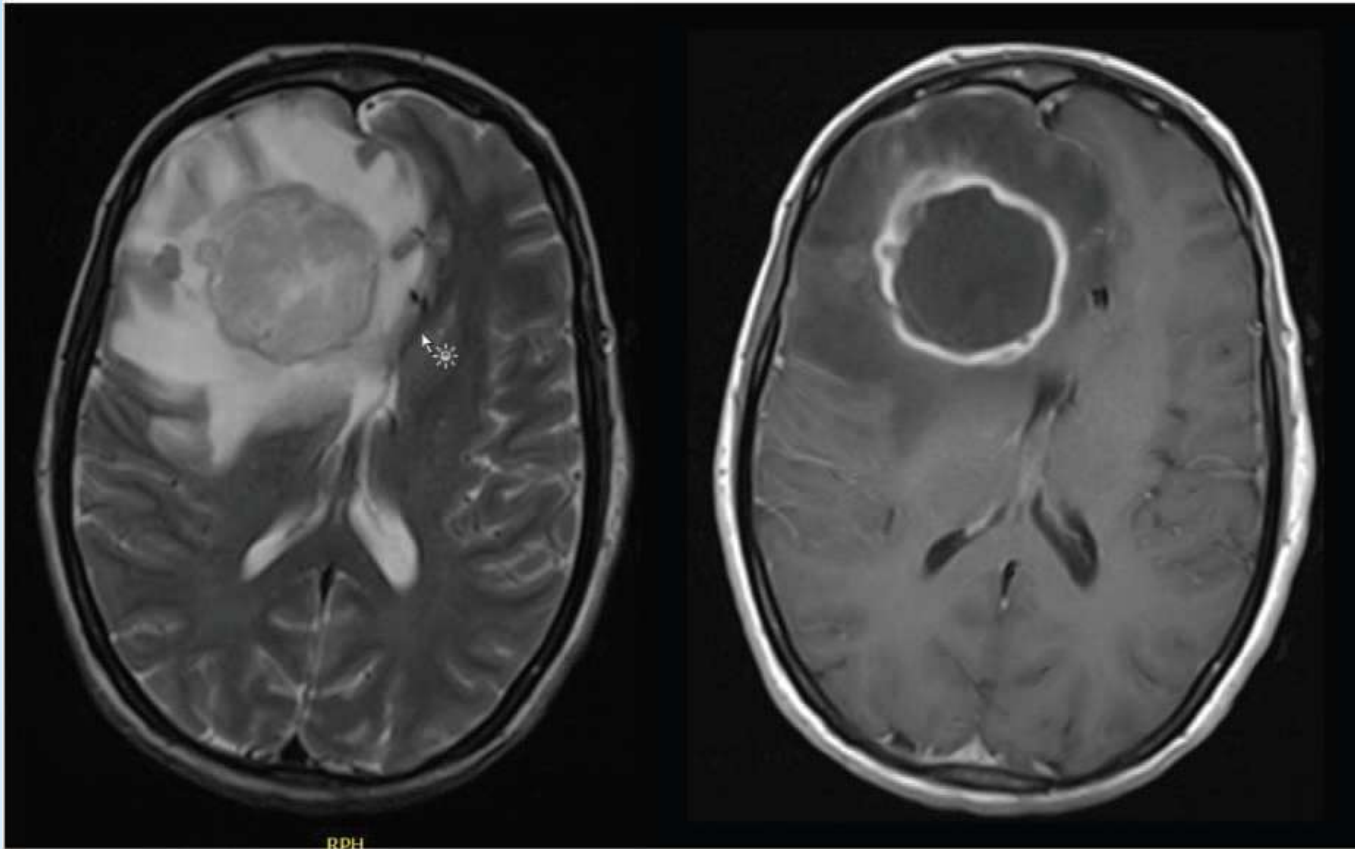
Clinical characteristics and outcome of brain abscess

Systematic review and meta-analysis

Manifestations cliniques non spécifiques

Installation subaiguë, fonction taille / localisation de l'abcès

Symptoms and signs	
Headache	4,526/6,575 (69)
Nausea/vomiting	1,993/4,286 (47)
Fever	3,718/6,970 (53)
Altered consciousness	3,207/7,479 (43)
Neurologic deficits	2,996/6,241 (48)
Seizures	1,647/6,581 (25)
Nuchal rigidity	1,465/4,629 (32)
Papilloedema	845/2,428 (35)
Mean duration of symptoms ^f	8.3 d
Triad of fever, headache, focal neurologic deficits	131/668 (20)



Abcès frontal droit
Œdème périlésionnel
Effet de masse
Déviation des structures médianes

Troubles du comportement « isolés »

Ponction-aspiration stéréotaxique



Diagnostic
Document
Drainage
Diminution
=> Indica
+ indispe

gation)

Prélèvements précieux => procédures écrites



Laboratoire	Prélèvement	Type de recherche
Bactériologie (bon violet)	1) flacons 'hémocultures <u>aéro/anaérobie</u> à ensemercer au bloc	Milieu d'enrichissement : recherche standard notamment si <u>ATB</u> thérapie débutée
	2) 2 tubes type tube à ponction lombaire	- examen direct - recherche standard - biologie moléculaire : ne sera réalisée qu'en cas de négativité à 48 h de culture (PCR spécifiques, PCR ARN 16S) - mycobactérie
Anatomopathologie	3) 1 tube	Diagnostic différentiel
Mycologie-Parasitologie (bon jaune)	4) 1 tube type tube à ponction lombaire : A réaliser en cas d'immunodépression (infection par le VIH, hémopathie, chimiothérapie ou autre traitement immunosuppresseur, corticothérapie au long cours quelque soit l'indication)	Bon précisant « abcès cérébral, immunodépression en précisant le type d'immunodépression et la notion ou non de voyage à l'étranger » : cultures fongiques et biologie moléculaire (toxoplasme, PCR fongiques si cultures négatives)

+ Réalisation d'une hémoculture (flacon aéro/anaérobie) dans les minutes qui suivent le prélèvement intracérébral et avant la mise sous antibiotique

Traitement chirurgical

Abcès cérébraux

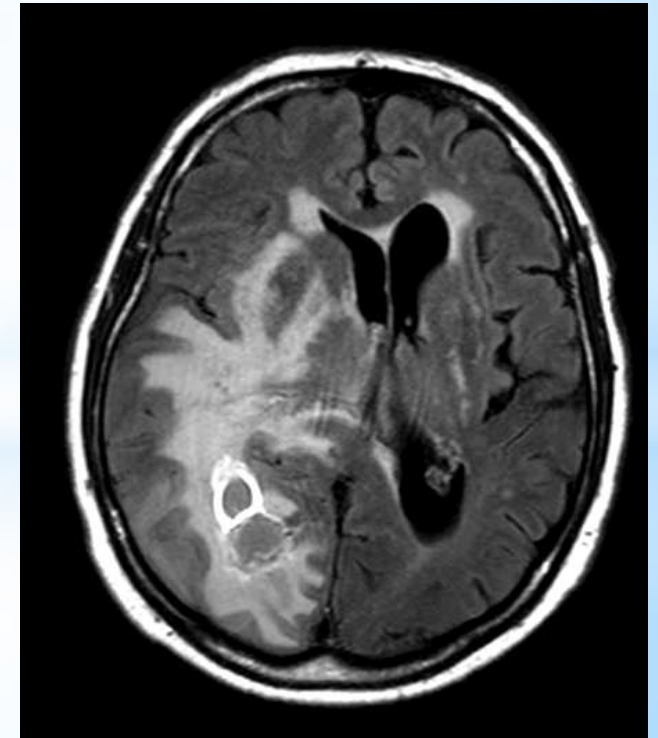
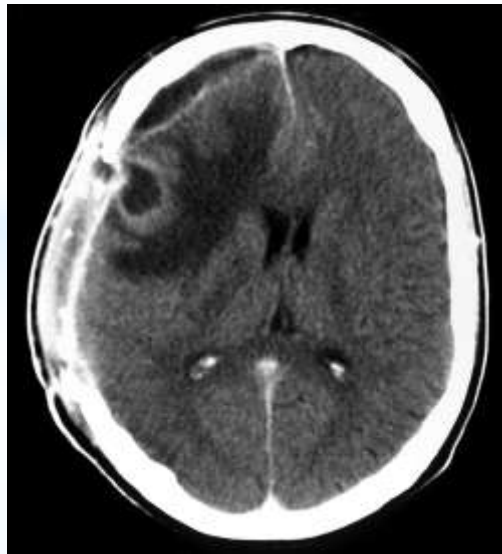
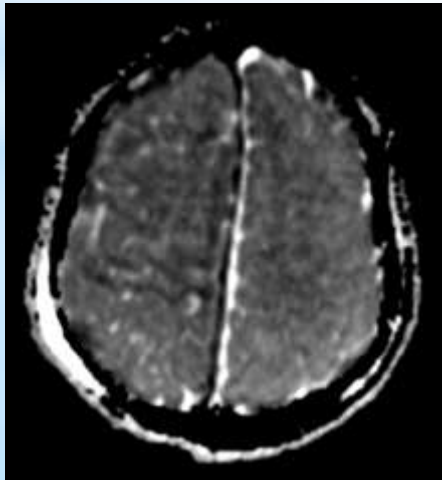
Ponction-aspiration

Craniotomie = volet

-si arrière-pensée résection...pas de diagnostic

Craniectomie décompressive

- si HTIC sévère clinique et imagerie (œdème)
- si empyème associé +++

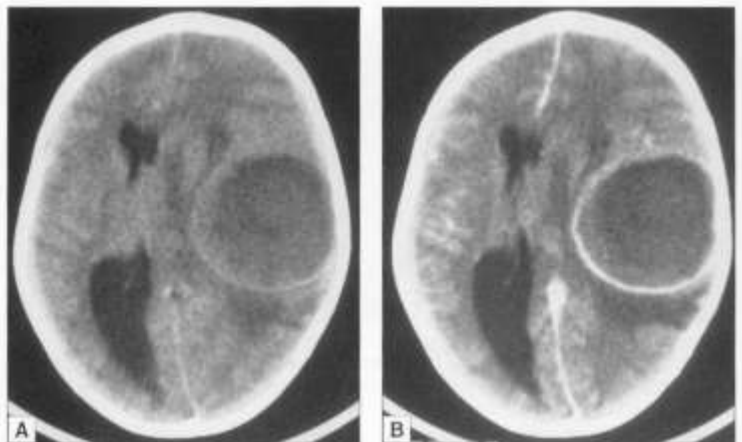


CRANIECTOMIE large, DECOMPRESSIVE (empyème sous-dural associé)

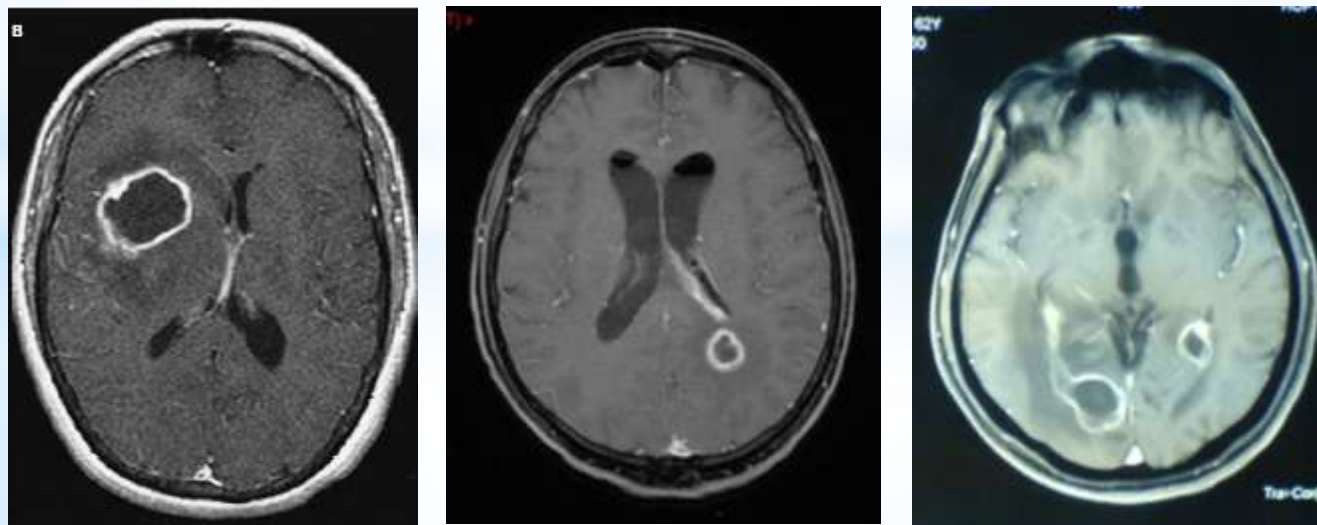
- hémisphérique
- ouverture large dure-mère (H)
- pas de plastie synthétique
- volet en nourrice ou cranioplastie secondaire
- repositionnement précoce

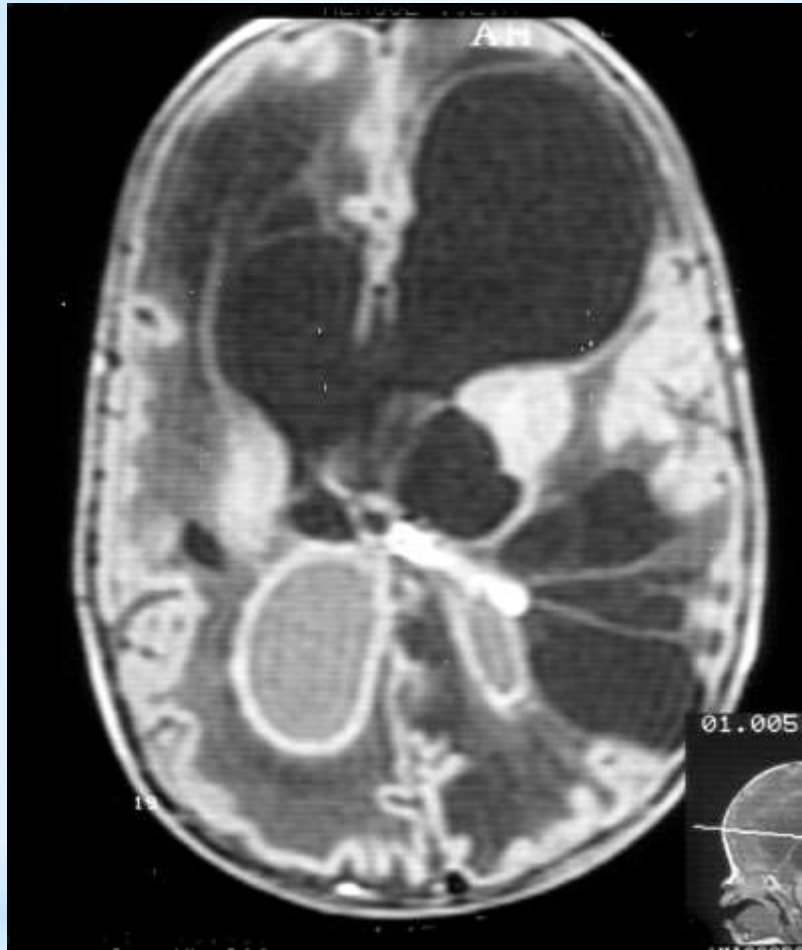


Effet de masse ?



Risque de rupture intraventriculaire ?





Hydrocéphalie multi-cloisonnée post-ventriculite

Antibiothérapie initiale

PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

Infection « communautaire » (contiguïté / orig. indéterminée)

Céfotaxime : 2 g x 6 / jour IVL

(ou ceftriaxone 2 g x 2 / j IVL)

+

Métronidazole : 500 mg x 3 (ou x 4) / j IVL

Infection post-opératoire

Méropénème : 2 g x 3 / jour IVL

(ou céfépime ou ceftazidime)

+

Vancomycine : 15 mg/kg/8 heures IVL

Antibiothérapie initiale

PATIENT IMMUNODEPRIME

Céfotaxime : 2 g x 6 / jour IVL
(ou ceftriaxone 2 g x 2 / j IVL)

+

Métronidazole : 500 mg x 3 (ou x 4) / j IVL

+ si transplanté d'organe solide / hémato :

- TMP-SMX (*Nocardia*)
- Voriconazole (*Aspergillus*)

+ si patient VIH +

- Pyriméthamine-sulfadiazine ou cotrimoxazole (IgG anti-toxo+)
- Antituberculeux si FDR (zone d'endémie, lésions suggestives)

Clinical suspicion of brain abscess
Headache, fever, focal neurological deficit, seizures, mental status changes, etc.

- Search for predisposing conditions**
- Contiguous spread of local infection**
- Otitis, sinusitis
 - Recent neurosurgery
 - Recent cranial trauma
- Conditions at risk of hematogenous spread**
- Hereditary hemorrhagic telangiectasia
 - Endocarditis
 - Pulmonary infection
 - Dental infection

Brain MRI readily available (<24h)

YES **NO**

Urgent CT with contrast-enhancement

Brain imaging compatible with brain abscess

NO

If first imaging was CT, order Brain MRI
If Brain MRI not suggestive, look for other diagnosis

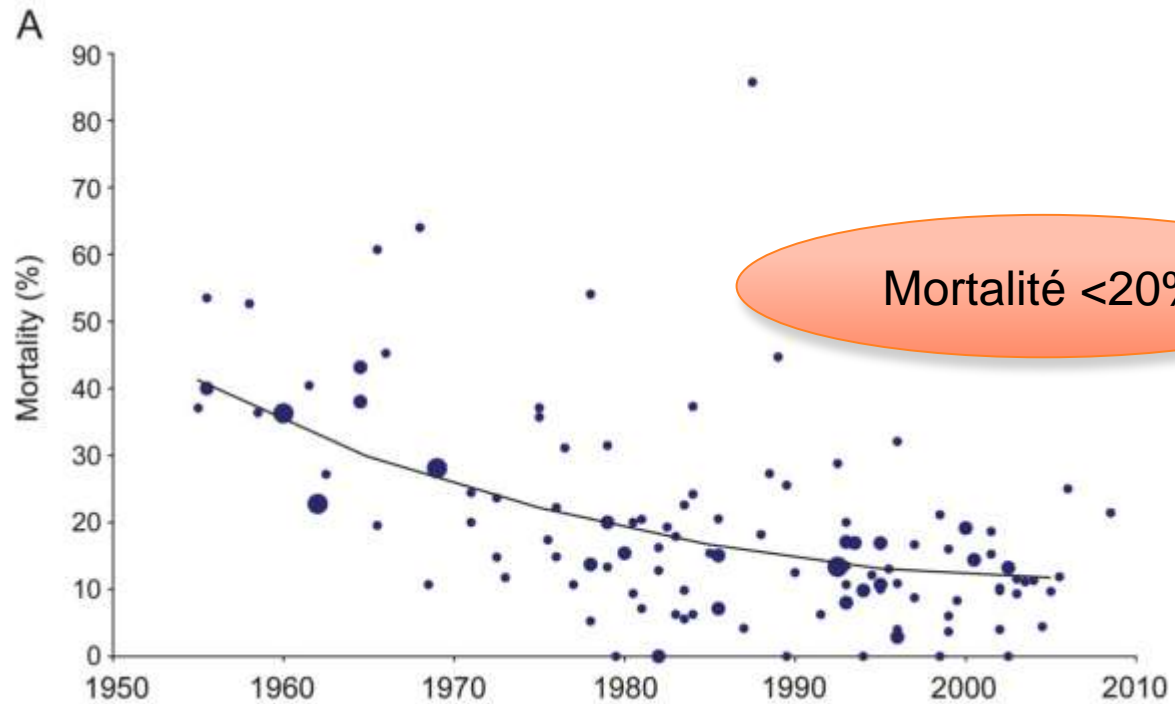
YES

- Collect 40-60 mL of blood cultures before initiation of antibacterial treatment**
- HIV test**
- Stereotactic aspiration**
- All abscesses > 2.5 cm
 - If no abscess > 2.5 cm, at least one of those > 1 cm (the most accessible)
 - **Microbiology tests:** routine (aero + anaerobes) + molecular biology (PCR 16S rDNA, if negative) + others if risk factors (tuberculosis, fungal, etc.)

Empirical antibacterial treatment
Third generation cephalosporin + metronidazole

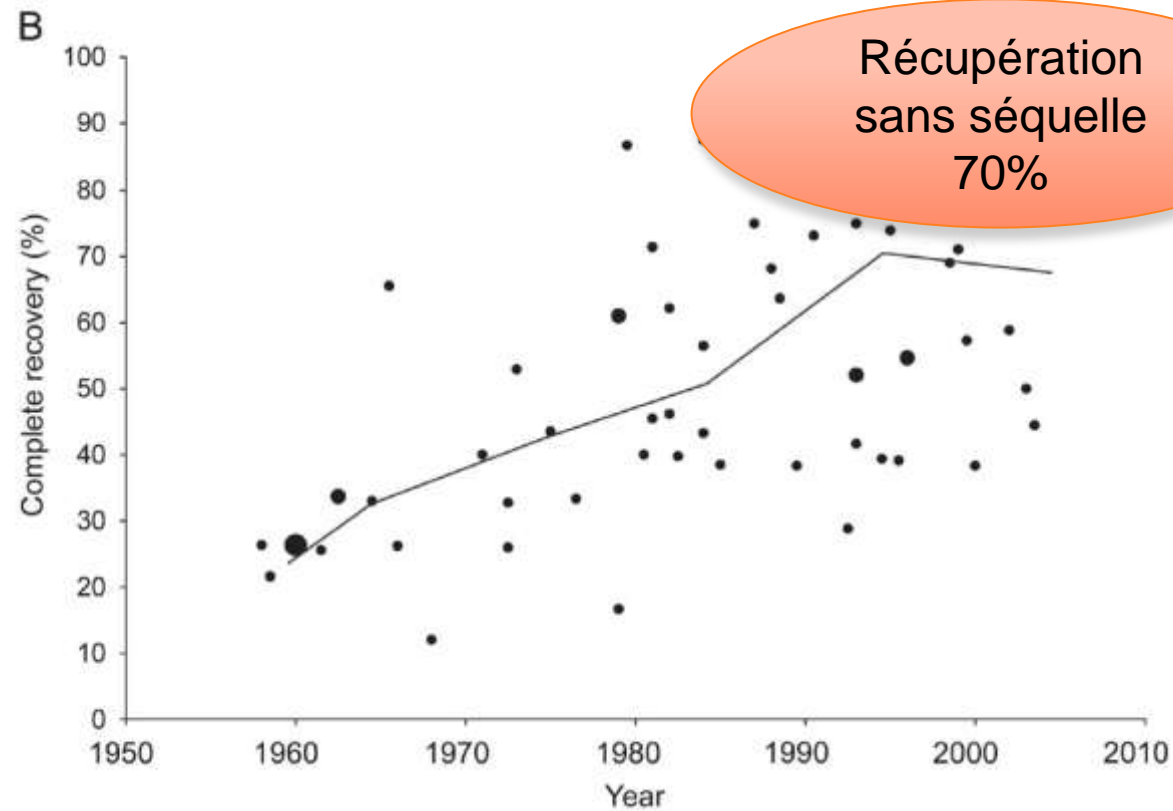
Clinical characteristics and outcome of brain abscess

Systematic review and meta-analysis



Clinical characteristics and outcome of brain abscess

Systematic review and meta-analysis



Messages 'clés'

La gravité des infections du système nerveux central

1. Pronostic vital (5-30% mortalité)
2. Pronostic fonctionnel (séquelles variables, liées à la **qualité de la prise en charge**)

Diagnostic précoce difficile (1 signe 'infectieux' + 1 signe 'neuro')

Trois entités distinctes (agent infectieux et physiopatho. différentes)

1. Méningites bactériennes (pneumo, méningo) ou virales (enterovirus)
2. Méningo-encéphalites (HSV)
3. Abscesses cérébraux (bactéries variables, selon porte d'entrée)

Choukrane!

