

Neurolistériose Quand l'évoquer? Comment la prendre en charge?

Caroline Charlier-Woerther

CNR Listeria, Unité Inserm U1117, Institut Pasteur
Maladies Infectieuses Necker Enfants Malades

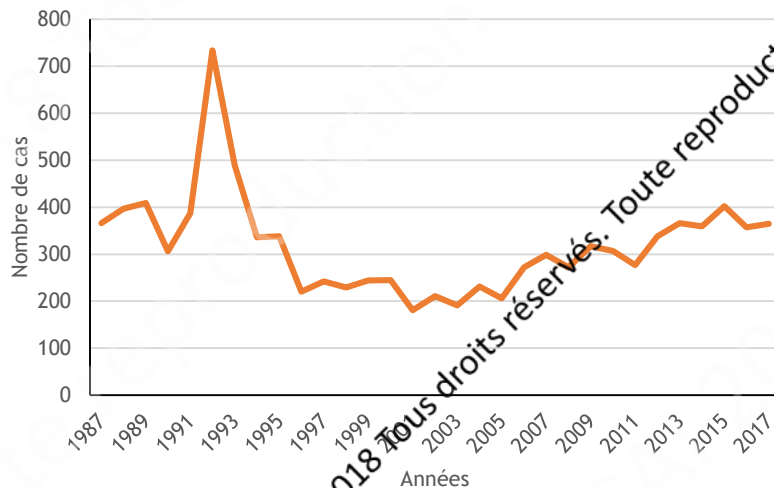


Neurolistériose

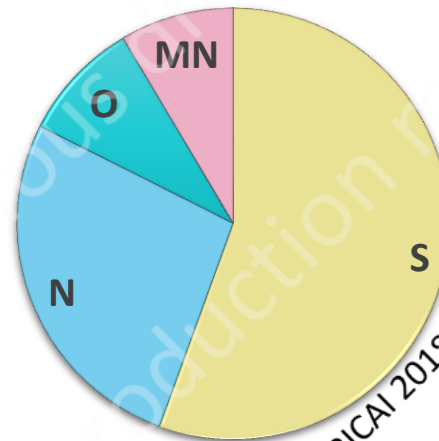
Pourquoi la question se pose?

- ✓ *L. monocytogenes* : distribution ubiquitaire
 - ✓ Surveillance DO; exhaustivité élevée 87%
- Infection rare : environ 100 cas/ an France

Nombre de cas déclarés au CNRL entre 1987 et 2017



Distribution des formes de listériose en France en 2017



Total : 353 cas
Neurolistériose : 95 cas

Maury Nat Genet 2017
Données CNRL 2017
De Valk Isopol 2016

Neurolistériose

Pourquoi la question se pose?

- ✓ *L. monocytogenes* : distribution ubiquitaire
- ✓ Surveillance DO; exhaustivité élevée 87%
- ✓ Infection rare : environ 100 cas/ an France

✓ **Neurolistériose = 4* - 6**% des méningites bactériennes**

Van de Beek NEJM 2004*
Tubiana, JN 2018**

✓ **Neurolistériose = 1* - 10%** des encéphalites infect. documentées**

Gsnerod LID 2010*
Mailles CID 2009**

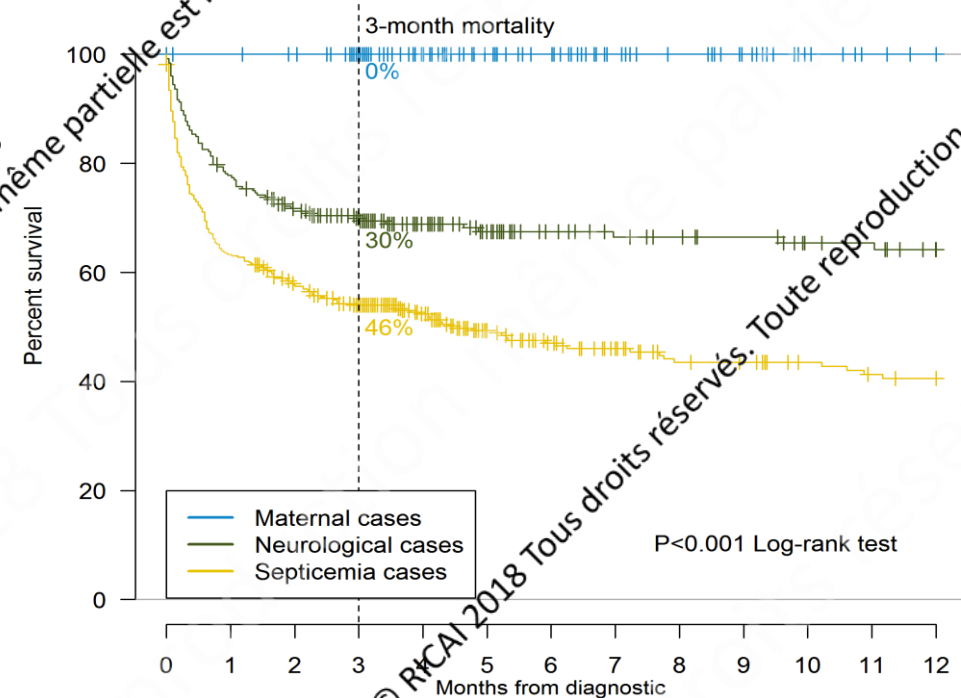
Neurolistériose

Pourquoi la question se pose?

- ✓ La neurolistériose est une infection rare
- ✓ La listériose est une infection grave
- ✓ **Mortalité 24-30%, stable depuis 40 ans**
- ✓ **Séquelles chez 44% des survivants**

Mylonakis Medicine 1998

Charlier LID 2017



Neurolistériose

Pourquoi la question se pose?

- ✓ La neurolistériose est une infection rare
- ✓ La listériose est une infection grave
- ✓ Le diagnostic est souvent retardé
- L'examen direct du LCR n'est positif que dans 32% des cas
- ✓ Le traitement présente des spécificités
- Corticothérapie contre indiquée
- Céphalosporines de 3^{ème} generation inefficaces

Charlier LID 2017

MONALISA

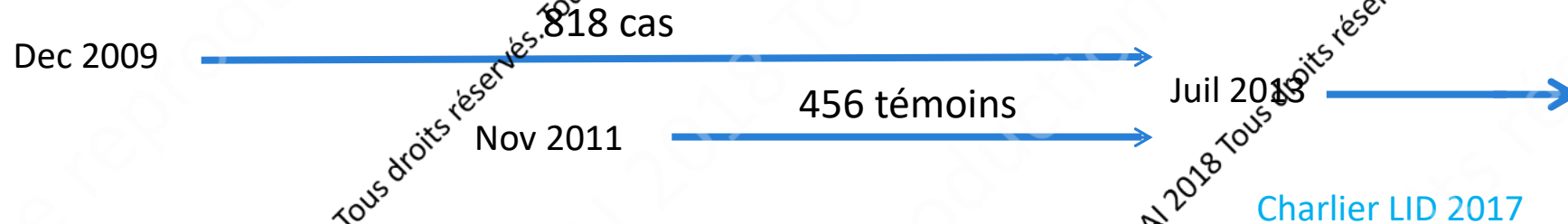


✓ Multicentric Observational National Analysis
of Listeriosis and *Listeria*

✓ Etude prospective nationale cas / témoin

✓ Pour chaque malade

- ✓ Données cliniques > 500 items / malade J0 et >M3
- ✓ Souche et Biothèque (cellules, ADN, sérum, plasma)

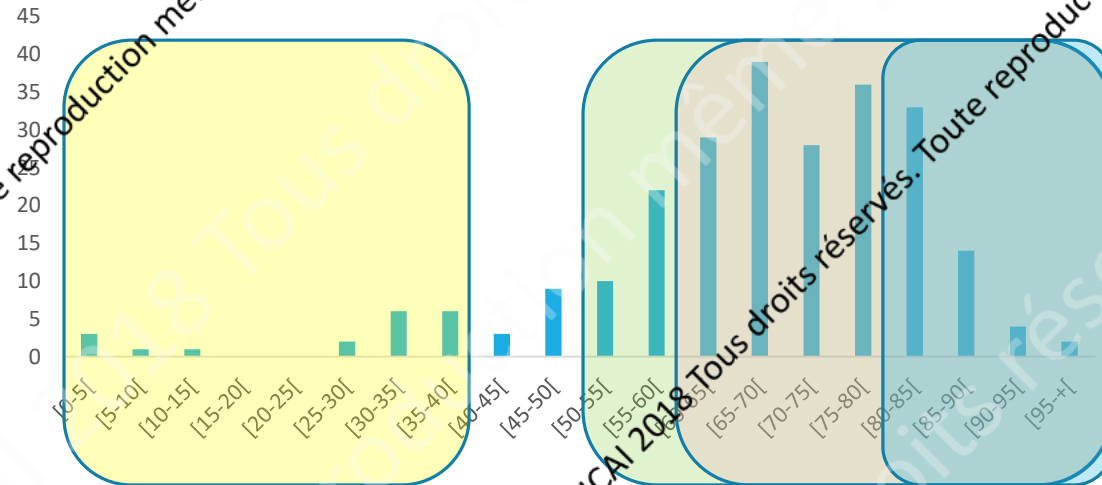


Neurolistériose

Quel terrain?

| Characteristics | Neurolisteriosis N=252 |
|-----------------------|------------------------|
| Age – years | 67 ± 16 |
| Male gender – no. (%) | 152 (60) |

Distribution des âges des patients avec Neurolistériose
MONALISA n=252



UK guidelines > 60 : manquent 25%

US guidelines > 50 : manquent 12%

> 80 ans : 21%

< 40 ans sans comorbidité : 5%

Neurolistériose

Quel terrain?



| Characteristics | Neurolisteriosis N=252 |
|---|------------------------|
| Age – years | 67 ± 16 |
| Male gender – no. (%) | 152 (60) |
| Associated comorbidities | |
| Median number of associated comorbidities | 3 [1; 4] |

- ✓ **Comorbidités liées à l'âge**
 - ✓ Hypertension artérielle 44%
 - ✓ Cardiopathie 24%
 - ✓ Implant, matériel étranger 21%
 - ✓ Dénutrition 18%
 - ✓ Hépatopathie 14%
 - ✓ Pathologie respiratoire chronique 13%

Charlier LID 2017

Neurolistériose

Quel terrain?



| Characteristics | Neurolisteriosis N=252 |
|--|------------------------|
| Age – years | 67 ± 16 |
| Male gender – no. (%) | 152 (60) |
| Associated comorbidities | |
| Median number of associated comorbidities | 3 [1; 4] |
| Median number of immunosuppressive comorbidities | 2 [1; 3] |
| At least one immunosuppressive comorbidities | 216/252 (86) |

✓ Comorbidités immunosuppressives

- ✓ Diabète 22%
- ✓ Cancer solide 19%
- ✓ Hémopathie 14%
- ✓ Lymphopénie 12%
- ✓ Corticothérapie < 5 ans / active 31%/19%
- ✓ IS/corticothérapie < 5 ans /actifs 40%/ 28%

PAS LA GROSSESSE

Charlier LID 2017

Adriani CMI 2012

Neurolistériose

Consommation aliment à risque ?



- ✓ Identifiée chez 100% des cas et des témoins (252/252 et 94/94)
- ✓ Nombre moyen d'aliments à risque égal (14.6 +/- 8.1 vs 14.4 +/- 11.3, NS)
- ✓ Portions?
- ✓ Incubation 9 jours (1-14j)

Goulet BMC Infect Dis 2012

Neurolistériose

Quels signes cliniques?



✓ **Méningo-encéphalite 84%**

✓ Méningite isolée 13%

✓ Encéphalite isolée 3%



✓ Délai premier symptôme / réalisation de la PL : 3.3 j (SD 5)

✓ Fièvre 96%

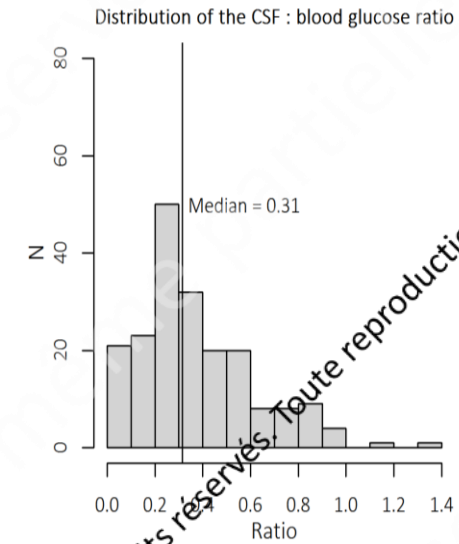
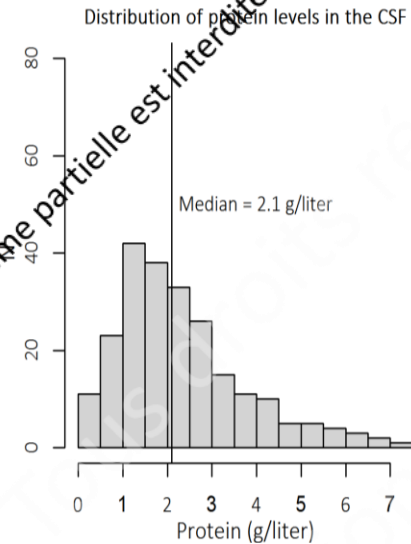
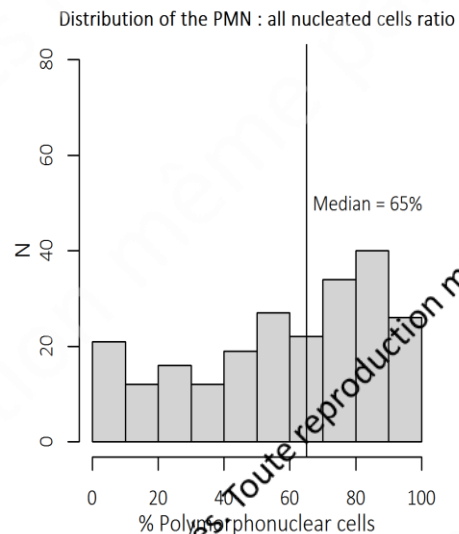
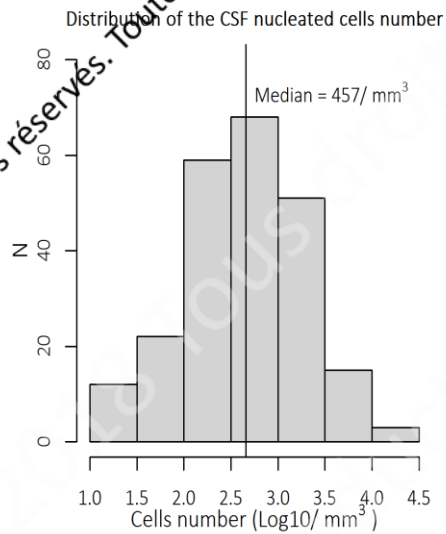
✓ Atteinte du tronc cérébral rare 17% et non spécifique

→ Fréquence égale chez les cas et témoins

Charlier Lancet ID 2017

Neurolistériose

Profil LCR?



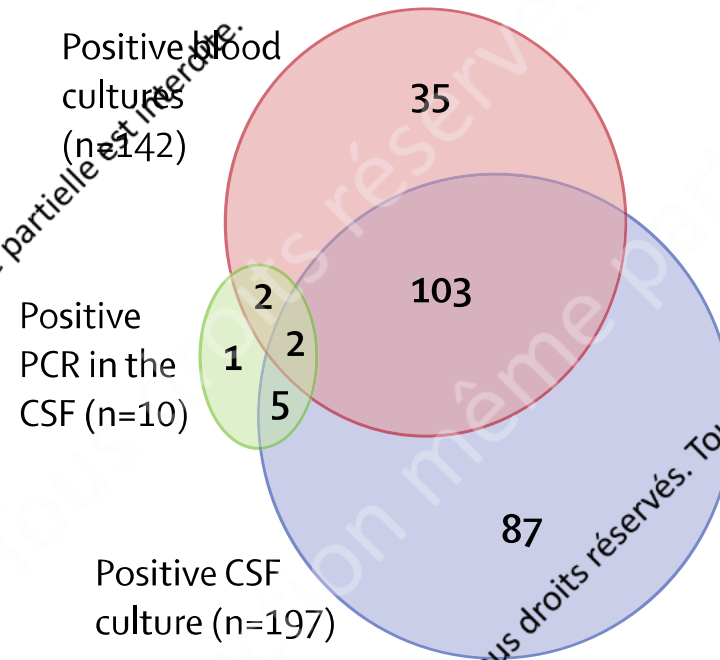
Charlier Lancet ID 2017

Neurolistériose

Bactériologie



- Examen en direct positif LCR 32%
- Culture positive LCR 84%
- PCR positive LCR 63%
- Hémocultures positives 63%



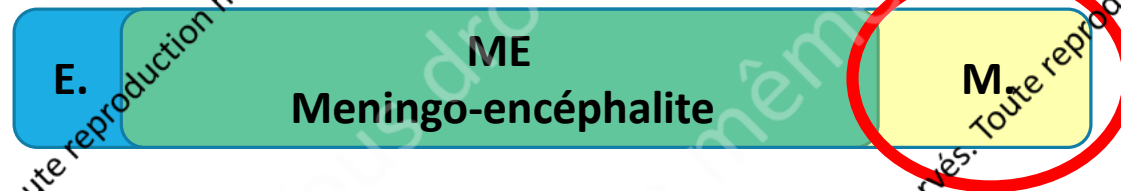
Charlier LID 2017

Neurolistériose

Profil clinique/LCR



- Examen direct positif LCR 32%
- Culture positive LCR 84%
- Hémocultures positives 63%



Aucun patient ne présentait une méningite lymphocytaire isolée sans atteinte encéphalique, ni comorbidité immunosuppressive

Profil radiologique



| | Lesion (n=, %) | Study population, n=71 patients |
|-------------------|--|---------------------------------|
| Meninges | Meningitis | 25/71 (35%) |
| Parenchyma | Brain abscess(es) | 4/71 (6%) |
| | Nodular lesions evocative of abscesses | 7/71 (10%) |
| | Non-specific white matter lesion | 42/71 (59%) |
| | Atrophy | 33/71 (46%) |
| | Dilated Virchow-Robin spaces | 22/71 (31%) |
| | Cerebral herniation | 2/71 (2%) |
| | Diffused brain edema | 1/71 (1%) |
| Ventricule | Contrast-enhancing ventricles | 2/71 (3%) |
| | Hydrocephalus | 10/71 (14%) |
| Vessels | Vasculitis | 2/71 (3%) |
| | Haemorrhage | 10/71 (14%) |
| | Ischemia | 7/71 (10%) |
| Other | Concomitant tumoral lesion | 5/71 (7%) |
| None | No lesion | 9/71 (13%) |

Charlier CID 2018

Profil radiologique



| | Lesion (n=, %) | Study population, n=71 patients |
|-------------------|---|---------------------------------|
| Meninges | Meningitis | 25/71 (35%) |
| Parenchyma | Brain abscess(es) | 4/71 (6%) |
| | Nodular lesions evocative of abscesses | 7/71 (10%) |
| | Non-specific white matter lesion | 42/71 (59%) |
| | Atrophy | 33/71 (46%) |
| | Dilated Virchow-Robin spaces | 22/71 (31%) |
| Ventricule | Cerebral herniation | 2/71 (2%) |
| | Diffused brain edema | 1/71 (1%) |
| | Contrast-enhancing ventricles | 2/71 (3%) |
| | Hydrocephalus | 10/71 (14%) |
| Vessels | Vasculitis | 2/71 (3%) |
| | Haemorrhage | 10/71 (14%) |
| | Ischemia | 7/71 (10%) |
| Other | Concomitant tumoral lesion | 5/71 (7%) |
| None | No lesion | 9/71 (13%) |

Specific lesions

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Profil radiologique



| | Lesion (n=, %) | Study population, n=71 patients |
|-------------------|---|---------------------------------|
| Meninges | Meningitis | 25/71 (35%) |
| Parenchyma | Brain abscess(es) | 4/71 (6%) |
| | Nodular lesions evocative of abscesses | 7/71 (10%) |
| | Non-specific white matter lesion | 42/71 (59%) |
| | Atrophy | 33/71 (46%) |
| | Dilated Virchow-Robin spaces | 22/71 (31%) |
| Ventricule | Cerebral herniation | 2/71 (2%) |
| | Diffused brain edema | 1/71 (1%) |
| | Contrast-enhancing ventricles | 2/71 (3%) |
| | Hydrocephalus | 10/71 (14%) |
| Vessels | Vasculitis | 2/71 (3%) |
| | Haemorrhage | 10/71 (14%) |
| | Ischemia | 7/71 (10%) |
| Other | Concomitant tumoral lesion | 5/71 (7%) |
| None | No lesion | 9/71 (13%) |

Comorbidities

Specific lesions

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Profil radiologique



| | Lesion (n=, %) | Study population, n=71 patients |
|-------------------|---|---------------------------------|
| Meninges | Meningitis | 25/71 (35%) |
| Parenchyma | Brain abscess(es) | 4/71 (6%) |
| | Nodular lesions evocative of abscesses | 7/71 (10%) |
| | Non-specific white matter lesion | 42/71 (59%) |
| | Atrophy | 33/71 (46%) |
| | Dilated Virchow-Robin spaces | 22/71 (31%) |
| Ventricule | Cerebral herniation | 2/71 (2%) |
| | Diffused brain edema | 1/71 (1%) |
| | Contrast-enhancing ventricles | 2/71 (3%) |
| | Hydrocephalus | 10/71 (14%) |
| Vessels | Vasculitis | 2/71 (3%) |
| | Haemorrhage | 10/71 (14%) |
| | Ischemia | 7/71 (10%) |
| Other | Concomitant tumoral lesion | 5/71 (7%) |
| None | No lesion | 9/71 (13%) |

Comorbidities

Specific lesions

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Prise en charge Données *in vitro*

✓ Résistance naturelle

C3G,
Aztréonam,
Oxacilline,
Clindamycine,
Acide fusidique,
Acide nalidixique
Fosfomycine

✓ Pas d'émergence de résistance antibiotique

Safdar JCM 2003
Morvan AAC 2010
Hof FEMS Imm MM 2003

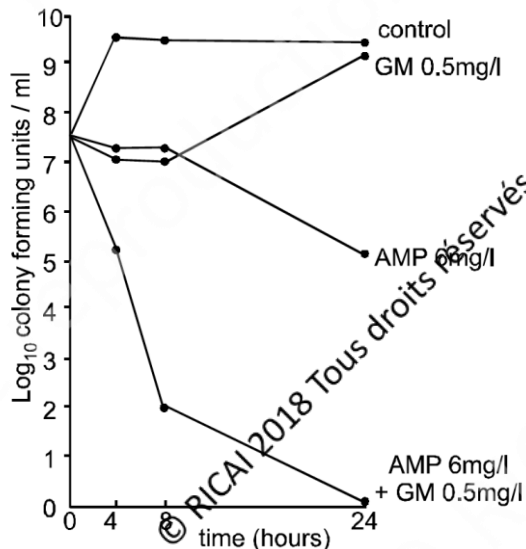
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Prise en charge Données *in vitro*

- ✓ Résistance naturelle
- ✓ Pas d'émergence de résistance antibiotique
- ✓ Peu de molécules bactéricides *in vitro*
- ✓ Synergie de la combinaison amoxicilline/gentamicine

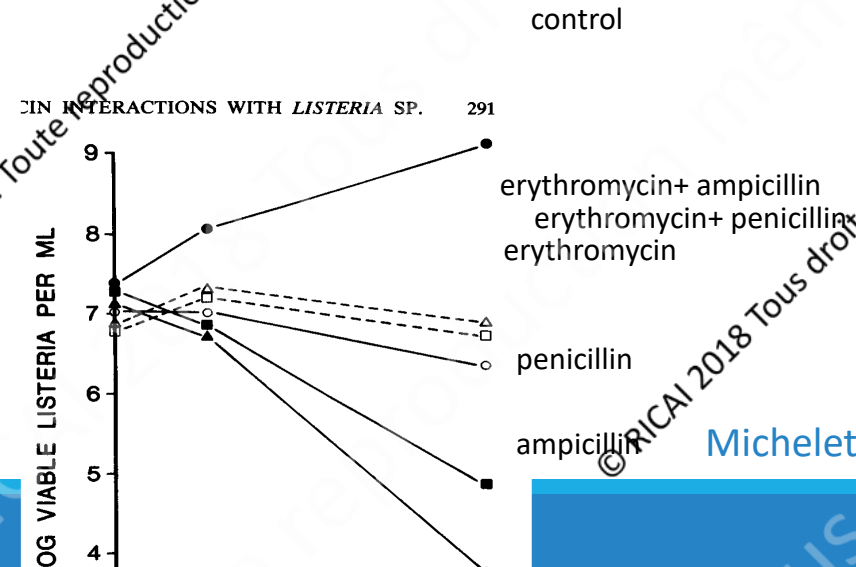
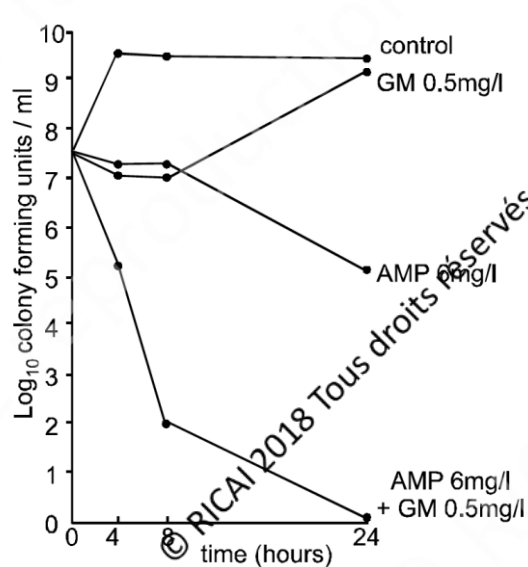


Amoxicilline
Carbapénèmes
Gentamicine,
Triméthoprim,
Moxifloxacine,
+/- Rifampicine

Penn AAC 1982
Hof CMR 1997
Naim 1995
Grayo AAC 2008
Tuazon AAC 1982
Winslow AAC 1982
Scheld RID 1083
Michelet AAC 1994 and 1998

Prise en charge Données *in vitro*

- ✓ Résistance naturelle
- ✓ Pas d'émergence de résistance antibiotique
- ✓ Peu de molécules bactéricides *in vitro*
- ✓ Combinaisons antagonistes *in vitro*



- Pen AAC 1982
- Hof CMR 1997
- Naim 1995
- Grayo AAC 2008
- Tuazon AAC 1982
- Winslow AAC 1982
- Scheld RID 1083
- Michelet AAC 1994 and 1998

Prise en charge Données animales

✓ Efficacité des molécules bactéricides dans modèles rongeur/lapin

✓ Amoxicilline+ gentamicine > cotrimoxazole (méningite rat)

Michelet AAC 1999

✓ Amoxicilline + gentamicine > = amoxicilline (méningite lapin/souris)

Scheid JID 1979

Hof Infection 1989

✓ Pas de supériorité d'une combinaison sur une autre

Prise en charge Diffusion méningée

- ✓ Amoxicilline : 6-20%
- ✓ Imipénème : 14%, Méropénème 39%
- ✓ Aminosides : 20%
- ✓ Fluroquinolones 30-70%
- ✓ Triméthoprime 40-50%
- ✓ Sulfaméthoxazole 24-30%

Nau CMR 2010

| Compound (reference[s] for CSF penetration) | AUC _{CSF} /AUC _S ^b | |
|---|---|---|
| | Uninflamed or mildly inflamed meninges | Strong n inflam |
| Penicillins | 0.02 | 0.2 |
| Penicillin (46, 107, 108, 194, 246) | | |
| Nafcillin (164) | | |
| Cloxacillin (46, 217) | 0.0087 | |
| Amoxicillin (18, 35) | | 0.058 |
| Ampicillin (35, 46, 72) | | |
| Mezlocillin (94) | | |
| Piperacillin (51, 168) | 0.034 | 0.32 |
| Carbapenems | 0.2 | 0.3 |
| Imipenem (15, 155, 263) | | 0.14 |
| Meropenem (34, 41, 142, 170) | 0.047, 0.21, 0.25 | 0.39 |
| Aminoglycosides | 0.2 | Not available |
| Gentamicin (28, 46) | | |
| Netilmicin (29, 55, 177) | 0.24 | |
| Amikacin (26, 76) | | |
| Fluoroquinolones | 0.3-0.7 | 0.7-0.9 |
| Ciprofloxacin (173, 261) | 0.24, 0.43 | 0.92 |
| Ofloxacin (169) | 0.62 | |
| Levofloxacin (189, 223) | 0.71 | |
| Moxifloxacin (4, 5, 105) | 0.46 | 0.79 (0.71-0.94) |
| Chloramphenicol (46, 74, 270) | 0.6-0.7 | 0.6-0.7 |
| Macrolides (98) | | |
| Clarithromycin (137) | Not available | 0.18 |
| Tetracyclines | Ratios of individual CSF and serum samples suggest AUC ratio ~0.2 | Ratios of individual CSF and serum samples suggest AUC ratio ~0.2 |
| Doxycycline (56, 107, 108, 269) | | |
| Fosfomycin (75, 115, 193) | 0.18 (0.09-0.27) | Not available |
| Linezolid (20, 252) | 0.9 (0.8-1) | Not available |
| Metronidazole (93, 101, 258) | Not available | 0.87 |
| Rifamycins | | |
| Rifampin (52, 62, 89, 106, 150, 163, 174) | 0.22 | Not available |
| Trimethoprim and sulfamethoxazole (57, 125, 257) | | |
| Trimethoprim | 0.18 | 0.42-0.51 |
| Sulfamethoxazole | 0.12 | 0.24-0.30 |
| Glycopeptides | | |
| Vancomycin (2, 31, 65, 192, 205) | 0.18, 0.14 | 0.30 (0.29-0.48) |

Prise en charge Données cliniques



- ✓ Pas d'essai randomisé
- ✓ Merle-Melet étude monocentrique Rennes
 - ✓ Cotrimoxazole/amoxicilline (TMP 8mg /kg/j) vs amoxicilline/gentamicine (3 mg/kg/j)
 - ✓ DC 1/15 (6.5%) versus 4/7 décès (57%) ($p > 0.05$).
- ✓ MONALISA

Merle-Melet JI 1996

MONALISA

Patients avec septicémie et neurolistériose



- ✓ Association indépendante avec meilleure survie

| Paramètre | OR DECES [95CI] | P |
|----------------------|------------------|--------------------|
| Cotrimoxazole | 0.49 (0.26–0.92) | 0.027 |
| Aminoside | 0.60 (0.38–0.94) | 0.024 |
| Betalactamine active | 0.10 (0.04–0.26) | < 10 ⁻⁴ |

| | Survie avec | Survie sans |
|----------------------|-------------|-------------|
| Betalactamine active | 66% | 11% |
| Aminoside | 69% | 46% |

- ✓ Durée de la bithérapie (< >3 jours) a un effet protecteur indépendant OR 0.35 [95% CI 0.22–0.56], p<0.0001).

MONALISA

Patients avec septicémie et neurolistériose



✓ **Combinaison amoxicilline/gentamicine**

- ✓ amoxicilline 200mg/kg/j → 21 jours
- ✓ Gentamicine 5 mg/kg/j → au moins 3-5 jours

✓ **Place du cotrimoxazole (TMP 8mg/kg/j)**

- ✓ En deuxième intention
- ✓ En association dans les formes abondées
- ✓ Allergie betalactamines

✓ **Place méropénème mal définie**

- ✓ Allergie amoxicilline

Neurolistériose

Pas de dexaméthasone



| Paramètre | OR DECES [95CI] | P |
|-------------------------|-------------------|-------|
| Dexaméthasone adjuvante | 4.58 (1.50-13.98) | 0.008 |

| | Survie avec | Survie sans |
|---------------|-------------|-------------|
| Dexamethasone | 47% | 73% |

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

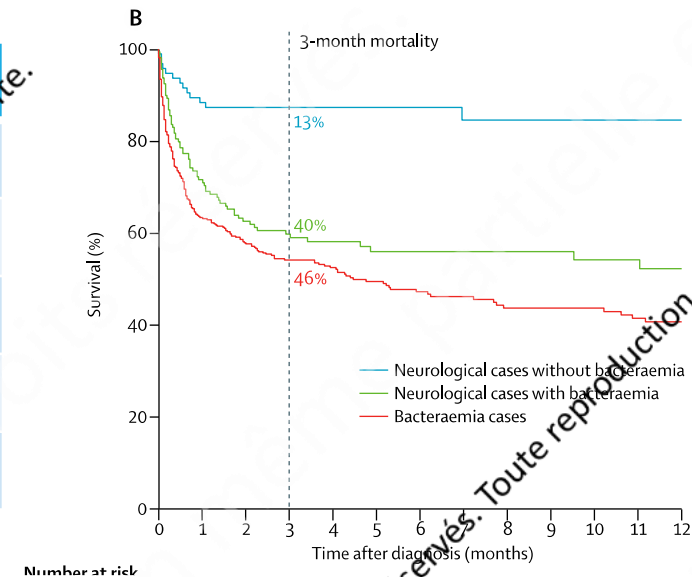
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Neurolistériose

Facteurs associés à la mortalité



| Paramètre | OR [95CI] | P |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|
| Hémocultures positives | 3.67 (1.60–8.40) | 0.001 |
| Monocytopénie | 3.70 (1.82–7.49) | 0.0003 |
| Défaillance multi viscérale | 7.98 (4.32–14.72) | < 10 ⁻⁴ |
| Décompensation comorbidité | 4.35 (2.79–6.81) | < 10 ⁻⁴ |
| Néoplasie évolutive | 5.19 (3.01–8.95) | < 10 ⁻⁴ |



Paramètre associé en analyse multivariée à une survie réduite dans les neurolistérioses

Paramètre associé en analyse multivariée à une survie réduite dans les neurolistérioses et les formes septicémiques

Profil radiologique

Valeur pronostique



Multivariate analysis

| Parameter | Odds ratio (95% CI) | p value |
|---|--------------------------|-------------|
| Parenchymal involvement with abscess(es), nodule(s) and/or non-specific white matter lesions | 5.60 (1.42-29.6) | 0.02 |
| Hydrocephalus or contrast-enhancing ventricles | 5.96 (0.73-130.17) | 0.14 |
| Positive blood cultures | 3.59 (1.06-13.78) | 0.04 |
| Ongoing organ neoplasia | 5.03 (0.67-51.59) | 0.12 |
| Adjunctive dexamethasone for meningitis | 1.64 (0.24-9.38) | 0.58 |

Charlier CID 2018

Neurolistériose

Facteurs associés aux séquelles



- Séquelles neurologiques chez 44% des survivants
- Séquelles : fonctions supérieures, convulsions, n. crâniens, cervelet

Survie sans séquelles
→ 39% des patients avec neurolistériose
→ 31% des patients avec encéphalite

| Paramètre | OR [95CI] | P |
|---------------------------------------|---------------------|-------|
| Nombre de signes neurologiques focaux | 1.37 (1.11–1.69) | 0.004 |
| Encéphalite | 21.65 (2.58–181.59) | 0.001 |

Acknowledgements to:

National Reference Center and WHO-CC Listeria

Biology of Infection Unit

Inserm U1117

Institut Pasteur

Marc Lecluit

Benoît Cazenave

Benoît Pilmis

Yrma Pelaez

Kelly Cheung

Tiffany Ozil

Sophie Pfister

Camille Levalois

Thierry Cachina

Magatte Fall

Gabrielle Couplier

Alexandre Leclercq

Mylène Maury

Hélène Bracq-Dieye

Pierre Thouvenot

Guillaume Vales

Nathalie Tessaud-Rita

Olivier Disson

Alexandra Moura

Santé Publique France

Véronique Goulet

Mathieu Tourdjmann

Edith Laurent

Jet de Valk

Centre d'Epidémiologie

Clinique Hôtel Dieu

INSERM U738

Philippe Ravaut

Gabriel Baron

Elodie Perrodeau

Raphael Porcher

Plateforme ICAREb

Marie-Noelle Ungeheuer

Catherine Ottone

Céline Chapel

Radiology Department,

Necker Hospital

Sylvain Poirée

Gaby Khoury

Christophe Delavaud

Olivier Héléron

Unité de recherche clinique

Paris Centre

Laurence Lecomte

Prissile Bakouboula

Microbial Evolutionary

Genomics Unit

Sylvain Brisse

Unité de génétique

évolutive humaine

CNRS URA 3012

Luis Quintana

Etienne Patin

Sebastian Cuadros-Espinoza

Human genetics of

infectious diseases

Fondation Imagine

Jean-Laurent Casanova

Vanessa Sancho Shimizu

Dusan Bogunovic

Faculté Vétérinaire Suisse

Université Berne

Anna Oevermann

Joachim Frey

Infectious Diseases

Department, Necker Hospital

Olivier Lortholary

Clémence Richaud



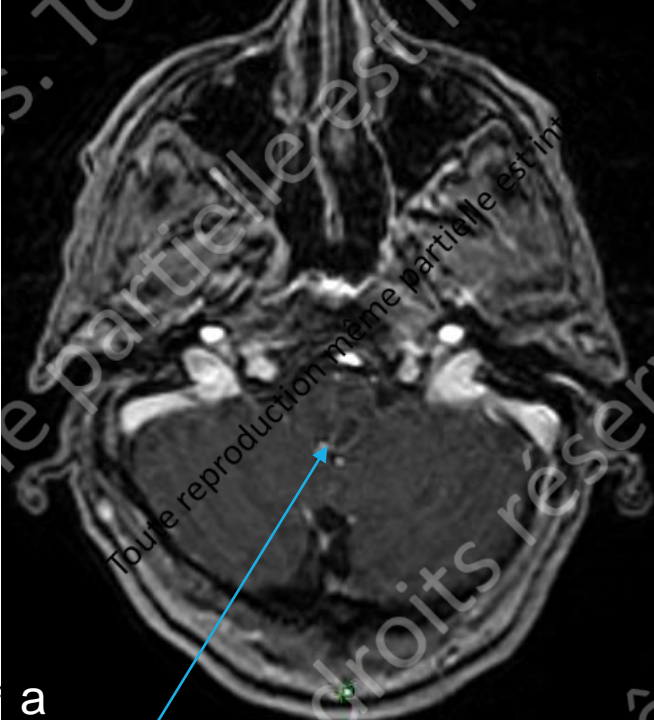
And the clinicians and microbiologists
involved in the management of the
patients included

Diapositives supplémentaires

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



A. Axial contrast-enhanced T1-weighted MRI with a ring-like enhancing pons lesion corresponding to an abscess (arrow head).



B. Axial contrast-enhanced T1-weighted MRI with a ring-enhancing lesion of the right parietal lobe corresponding to an abscess (arrow head) with focal meningeal enhancement.

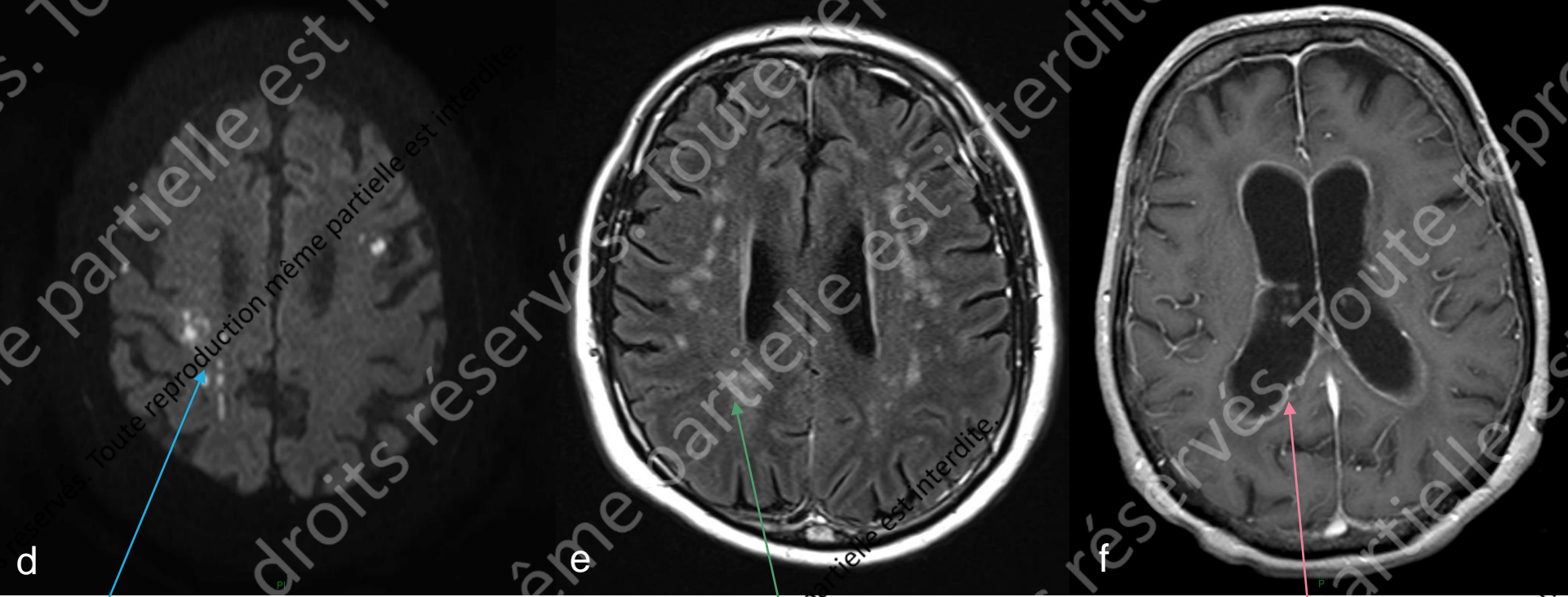


C. Axial T2 gradient-echo MRI with markedly hypointense signal in right cerebellar peduncle corresponding to focal bleeding.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



D. Axial diffusion weighted MRI with bilateral supra-tentorial cerebral dot-like hyper signals corresponding to ischemic lesions highly evocating of radiological vasculitis.

E. Axial T2 spin-echo MRI with symmetric hyper signals of supra-tentorial white matter.

F. Axial contrast-enhanced T1-weighted MRI with hydrocephalus and contrast-enhancing ventricles.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.