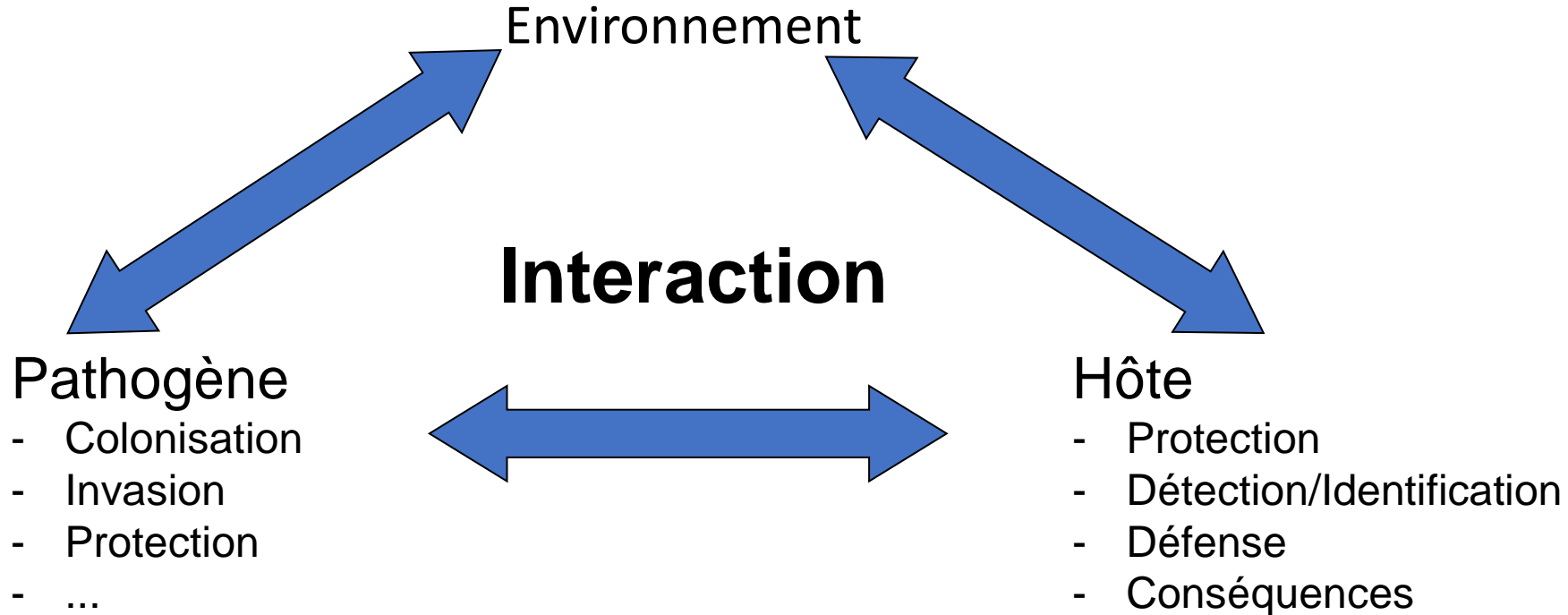


# Conférence n° 3 – Physiopathologie des méningites à pneumocoque

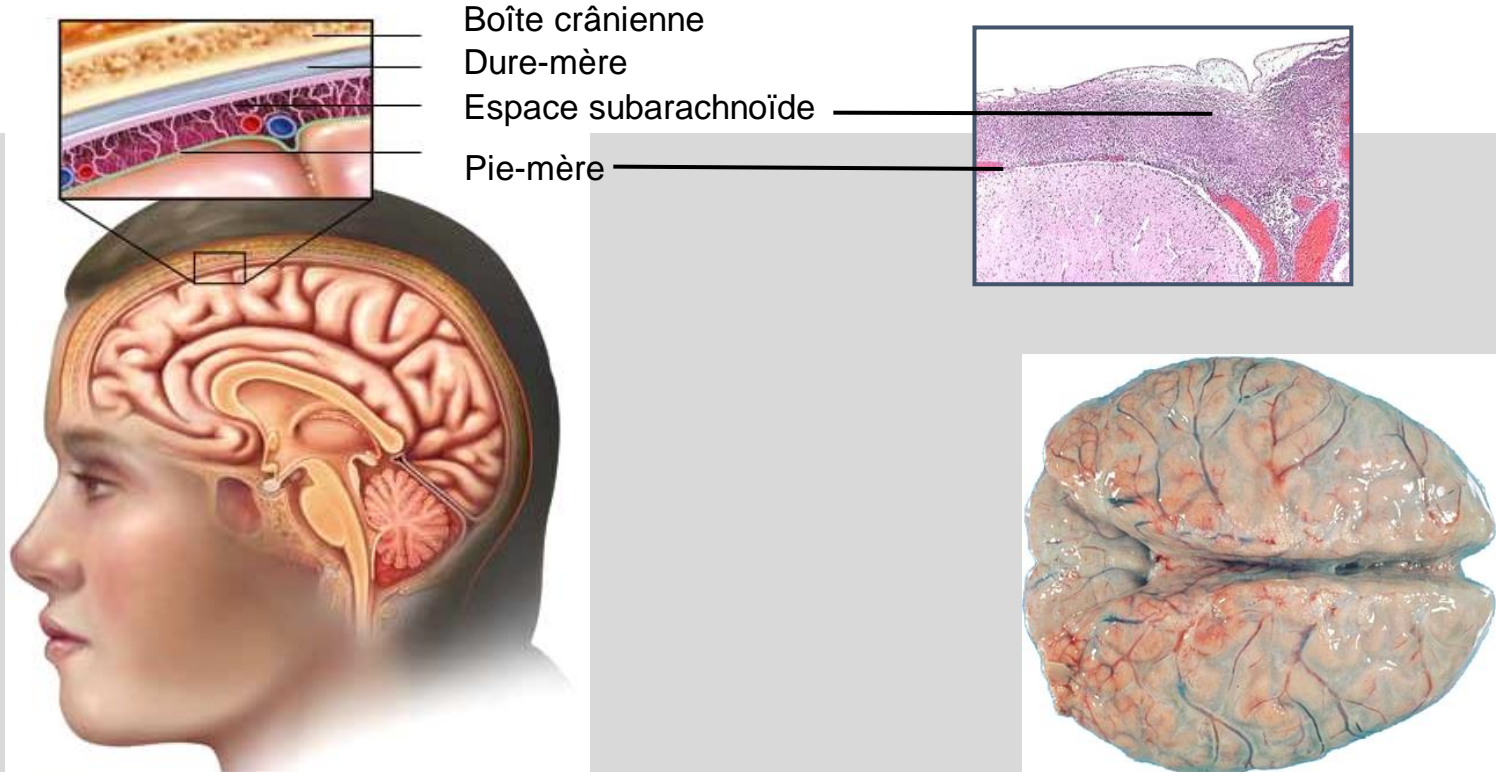
**Dr. Denis Grandgirard, Ph.D, Institut des Maladies Infectieuses, Neuroinfection Lab,  
Université de Berne**

29 Janvier 2019, UFR de Médecine Site Les Cordeliers, Paris

# Facteurs participants au développement d'une pathogenèse lors de maladies infectieuses



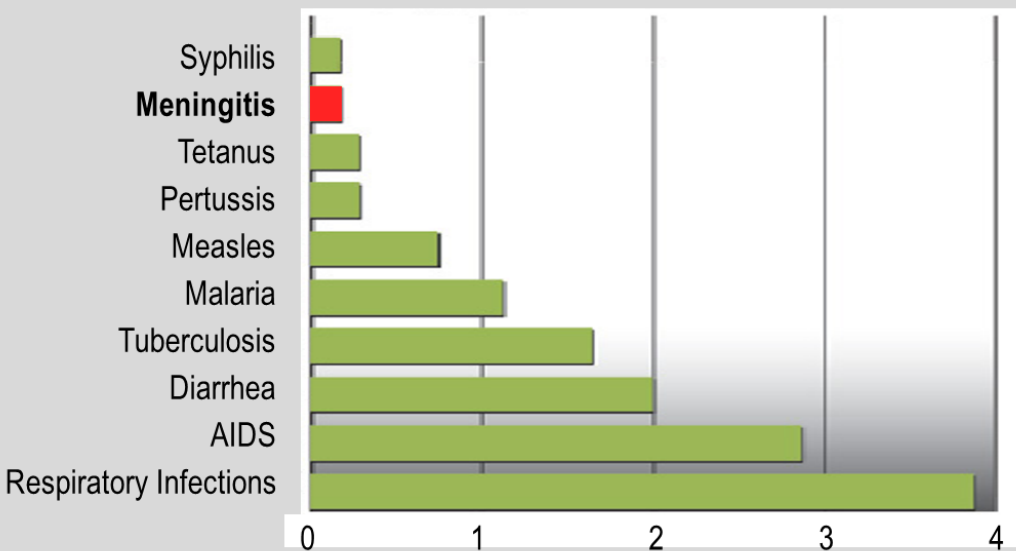
# Méningite: Infection & Inflammation de l'espace subarachnoïde



# Méningites bactériennes: incidence et mortalité

## Estimation globale de la mortalité due aux maladies infectieuses(2003)

### Worldwide Mortality from Infectious Diseases (2003)



**Incidence:** 5-10 cases / 100'000 Persons / year  
(e.g. USA & Europe)  
<100 cases / 100'000 Persons / year  
(e.g. Africa)

**Mortality:** 10-50%

Million deaths

# Méningites bactériennes: pathogènes les plus fréquemment isolés en Europe

Country	Denmark <sup>1</sup>	Turkey <sup>2</sup>	UK <sup>3</sup>	Czech republic <sup>4</sup>	Netherlands <sup>5</sup>	Total
Observation period	1998-2012	1994-2003	1997-2002	1997-2004	2006-2012	
<i>N. meningitidis</i>	42	251	550	75	171	1089 (27%)
<i>S. pneumoniae</i>	92	457	525	82	1001	2157 (53%)
<i>H. influenzae</i>	3	2	48	3	56	112 (3%)
<i>L. monocytogenes</i>	5	6	48	21	74	154 (4%)
Other	30	68	124	35	291	548 (13%)
Total	172	784	1295	216	1593	4060

1. Scand J Infect Dis 2014;46:418-25.

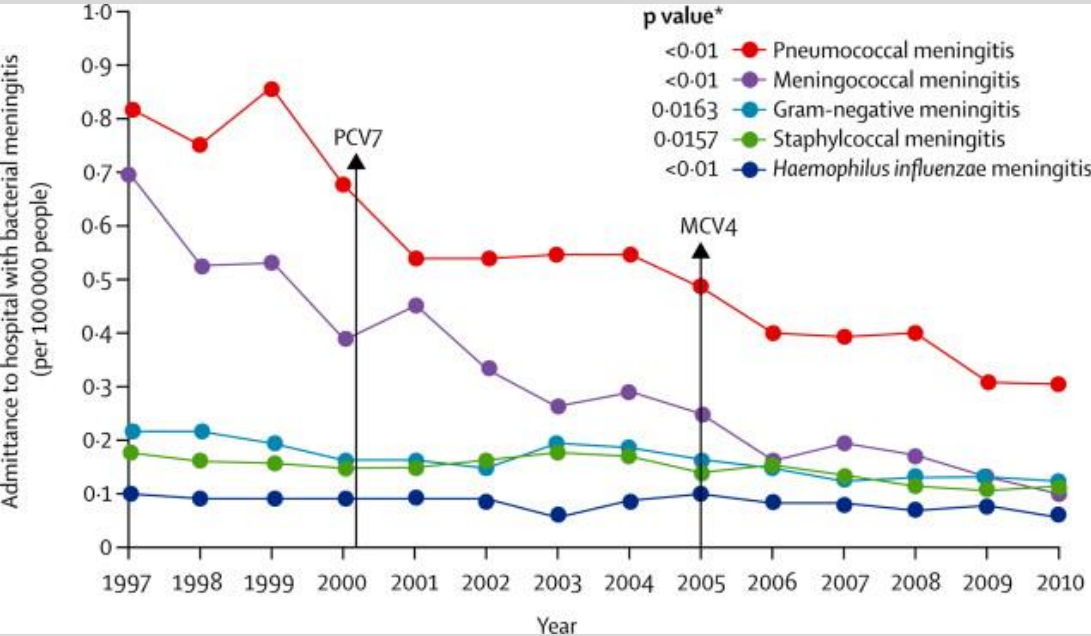
2. Med Princ Pract 2008;17:76-9.

3. Epidemiol Infect 2006;134:567-9.

4. Scand J Infect Dis 2009;41:348-54.

5. Bacterial meningitis in the Netherlands Annual report 2010.

# Méningites bactériennes: trend épidémiologique (USA)



significant reduction in 1997 - 2010

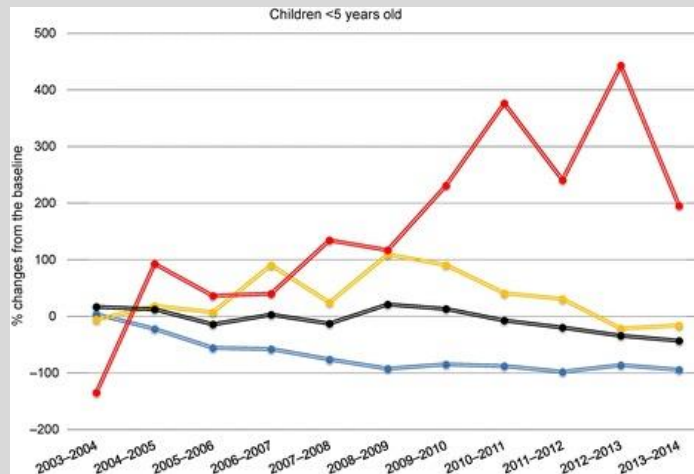
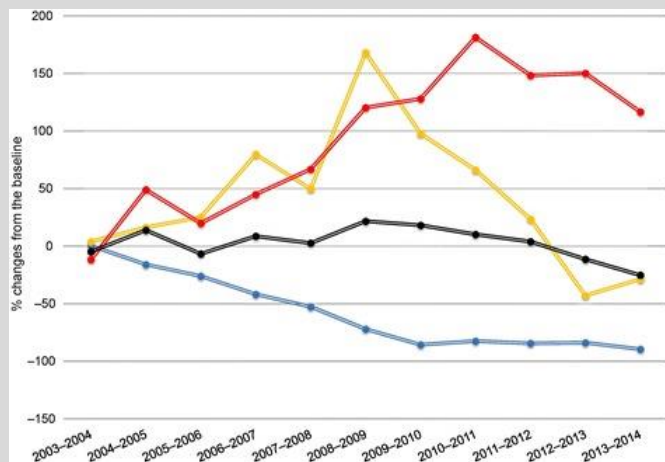
Menigitis case estimation based on total number of cases per 100 000 people from hospital discharges across the USA

PCV7 = Pneumococcal seven-valent conjugate vaccine / MCV4 = Meningococcal conjugate vaccine

# Méningite à pneumocoques

## Données épidémiologiques pour la France

Population entière



Sérotypes non couverts

Sérotypes additionnels PCV13

Tout les cas

Sérotypes PCV7

# Méningite bactérienne: séquelles chez les enfants

Meta-analyse de 132 études sélectionnées et publiées entre 1980 - 2008

The median risk of sequelae (%) caused by pathogen	All causes	Hib	Pneumococci	Meningococci
At least one sequela	19.9	14.5	34.7	9.5
Cognitive difficulties	2.8	1.6	6.3	2.9
Seizure disorder	2.0	2.2	3.7	0.9
Hearing loss	7.7	4.6	11.2	4.6
Motor deficits	3.0	3.2	8.7	1.8
Visual disturbance	1.2	0.7	1.7	2.7
Behavioural problems	3.3	3.0	6.8	1.0



# Méningite bactérienne : effect de la dexaméthasone comme thérapie adjuvante

Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Review) Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013  
Méta-analyse de 25 études ave 4121 patients

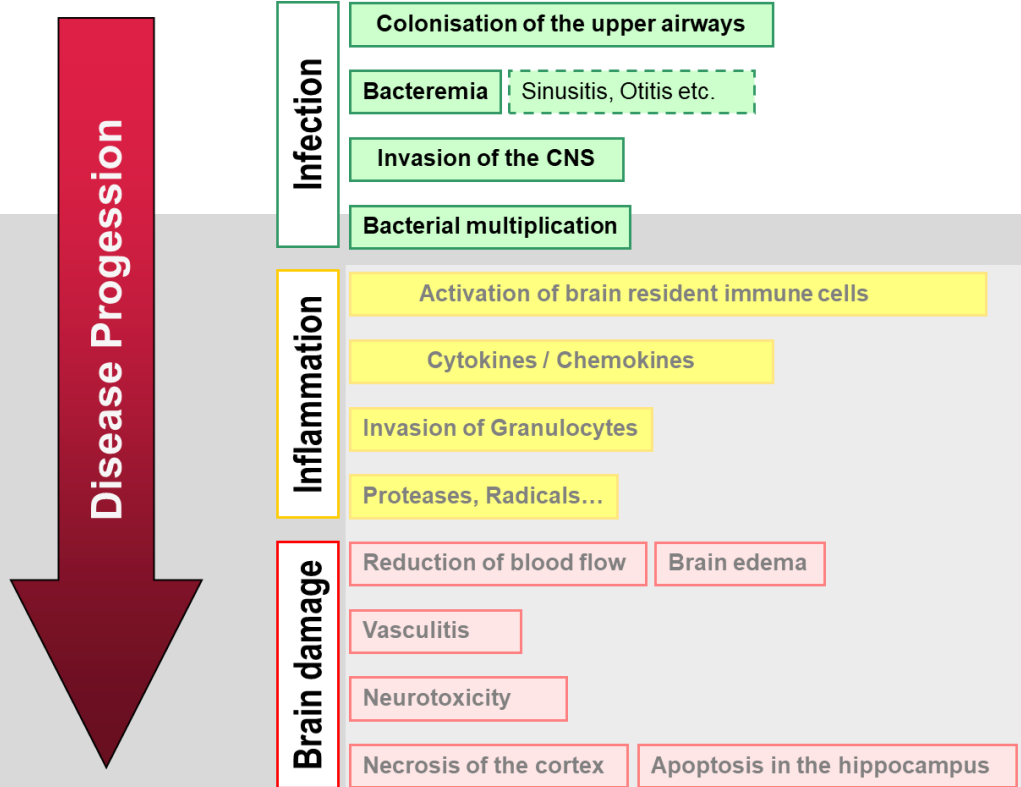
L'application de corticostéroïdes avant ou concomitant à l'ab réduit la perte auditive, les séquelles neurologiques ainsi que la mortalité dans le cas de méningites à pneumocoques (RR 0.84, 95%CI 0.72 to 0.98) mais pas celles induites par HiB ou méningocoques.

Chez les enfants, les corticostéroïdes réduisent uniquement la perte auditive pour des méningites induites par Hib, et ceci dans les "pays à revenus élevés"

## ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

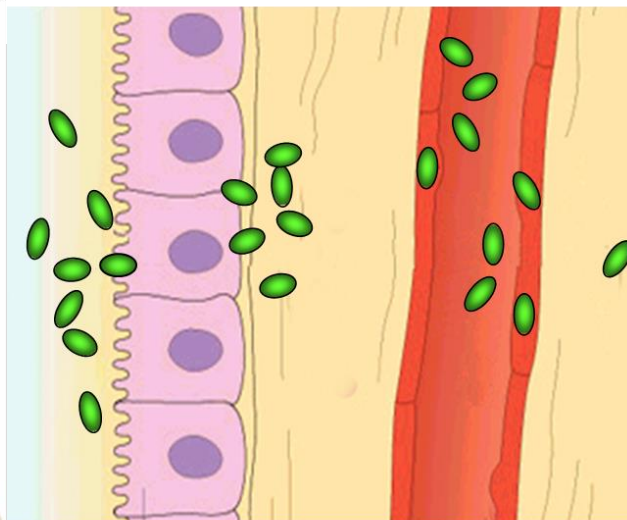
**Grade A**      Empiric treatment with dexamethasone is strongly recommended for all adults (10 mg qid for 4 days) and children (0.15 mg/kg qid for 4 days) with acute bacterial meningitis in the setting of high-income countries.

# Meningite bactérienne: Pathogenèse

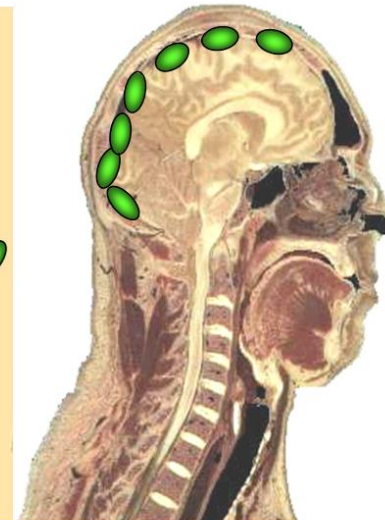


# A) Colonisation, invasion, infection du SNC

Colonisation



Infection



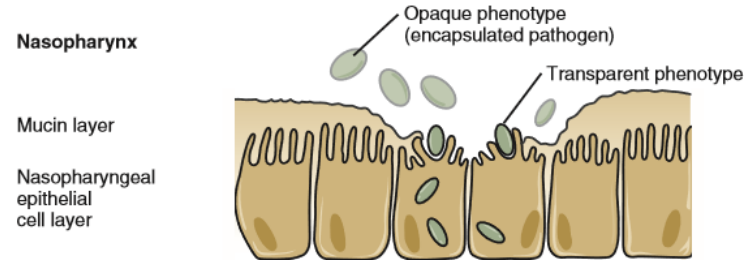
Invasion of  
the mucous  
membrane

Transport  
via  
blood stream

Break trough  
blood-brain-barrier

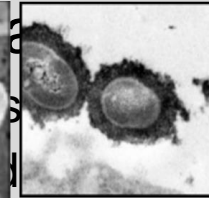
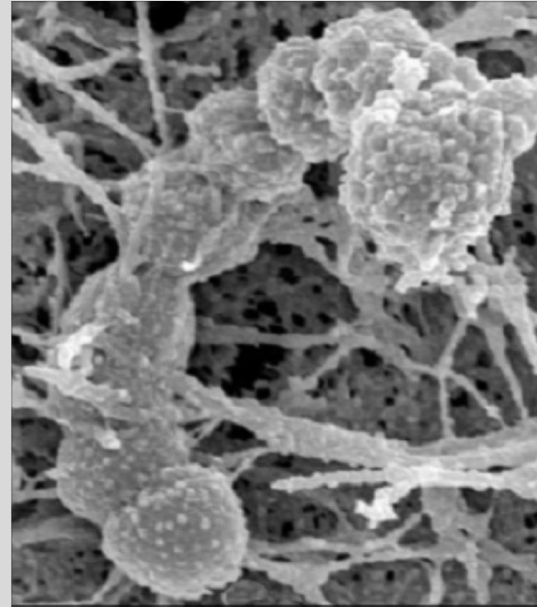
# Colonisation

- Protection envers les défenses mucosales
  - Clairance mucociliaire
  - Immunoglobuline IgA
- Compétition avec le microbiome local
- Adhérence à l'épithélium mucosal

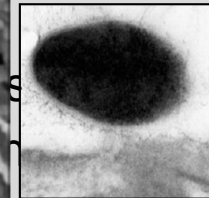


$u^b$

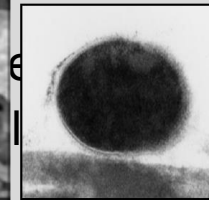
<sup>b</sup>  
UNIVERSITÄT  
BERN  
INSTITUT FÜR INFektionsKRANKHEITEN



(NanA...) ->



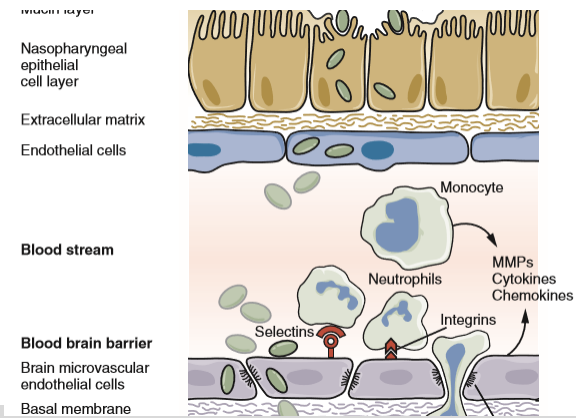
de



la capsule  
adhésion

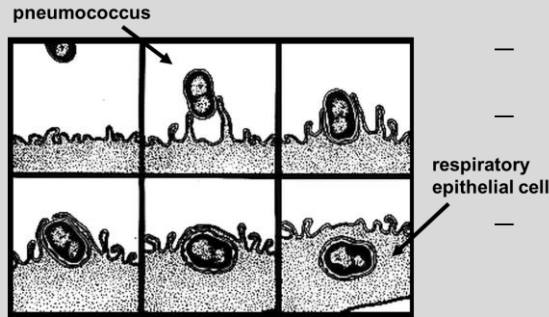
Loss of capsule enables the pneumococci to interact with the epithelium

# Invasion /Survie



$u^b$

<sup>b</sup>  
UNIVERSITÄT  
BERN  
INSTITUT FÜR INFektionsKRANKHEITEN



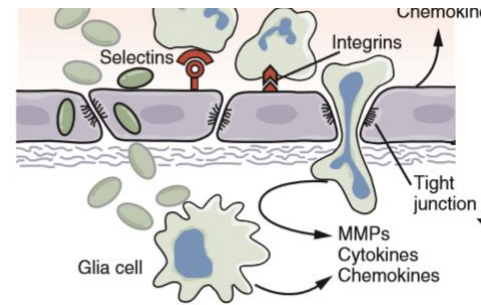
- Para- ou transcytose
- Par endocytose (à l'aide de récepteurs comme PAFr, plgR)
- Répression de l'expression/dégradation de molécules formant les jonctions serrées
- Adhérence (PavA) / dégradation (hyaluronidase, activation plasminogène) de la membrane basale

endocytose

- La capsule polysaccharidique est le principal facteur de survie dans la circulation sanguine
  - Préviend l'opsonisation et l'activation du système complément
  - Préviend la phagocytose
- Stratégies additionnelles pour prévenir l'attaque du complément :
  - Limiter l'association du complexe complément et des anticorps fixés sur la paroi bactérienne ainsi que différentes étapes de la cascade d'activation (PspA)

# Invasion méningéale

Blood brain barrier  
Brain microvascular  
endothelial cells  
Basal membrane  
CNS

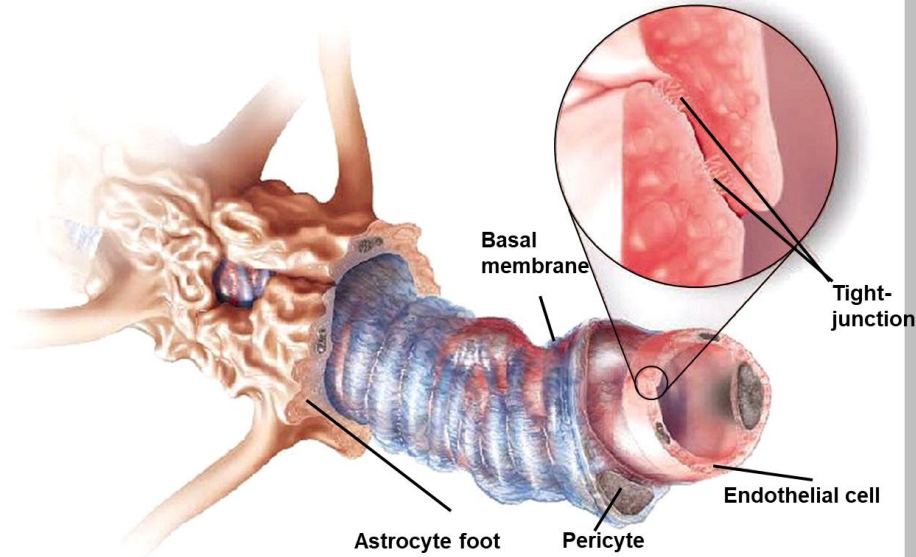


u<sup>b</sup>

b  
UNIVERSITÄT  
BERN  
INSTITUT FÜR INFektionsKRANKHEITEN

La barrière hémato-encéphalique :

- barrière physique
  - Mécanismes de transport cellulaires assurant l'homéostasie grâce à une perméabilité sélective
  - Présence de jonctions serrées
- Mécanismes d'invasion similaire à ceux de l'épithélium nasopharyngéal, c-à-d para ou transcellulaire.
- Interactions entre le récepteur à laminine et CbpA ou PAFr et phosphorylcholine



# Invasion du SNC – voies alternative

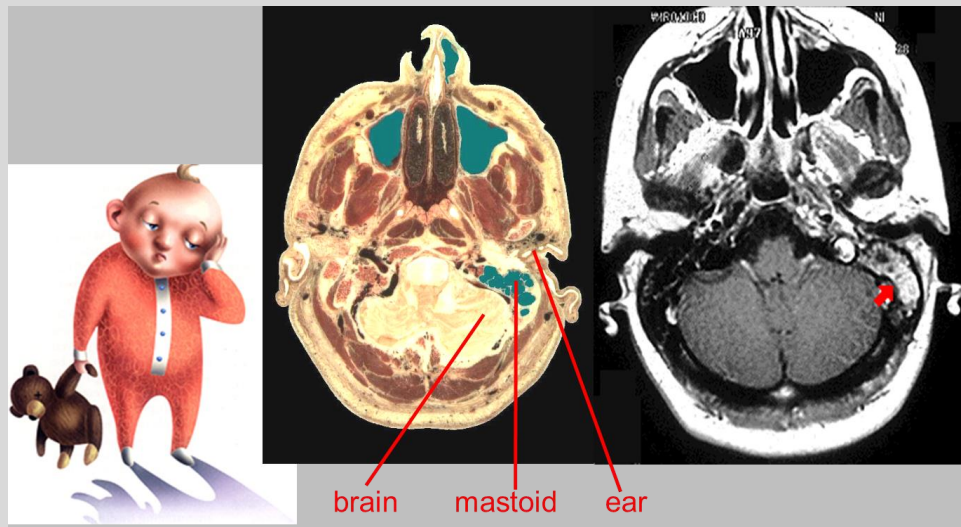
“per continuitatem”

Diffusion depuis des foyers infectieux adjacents (env. 50%)

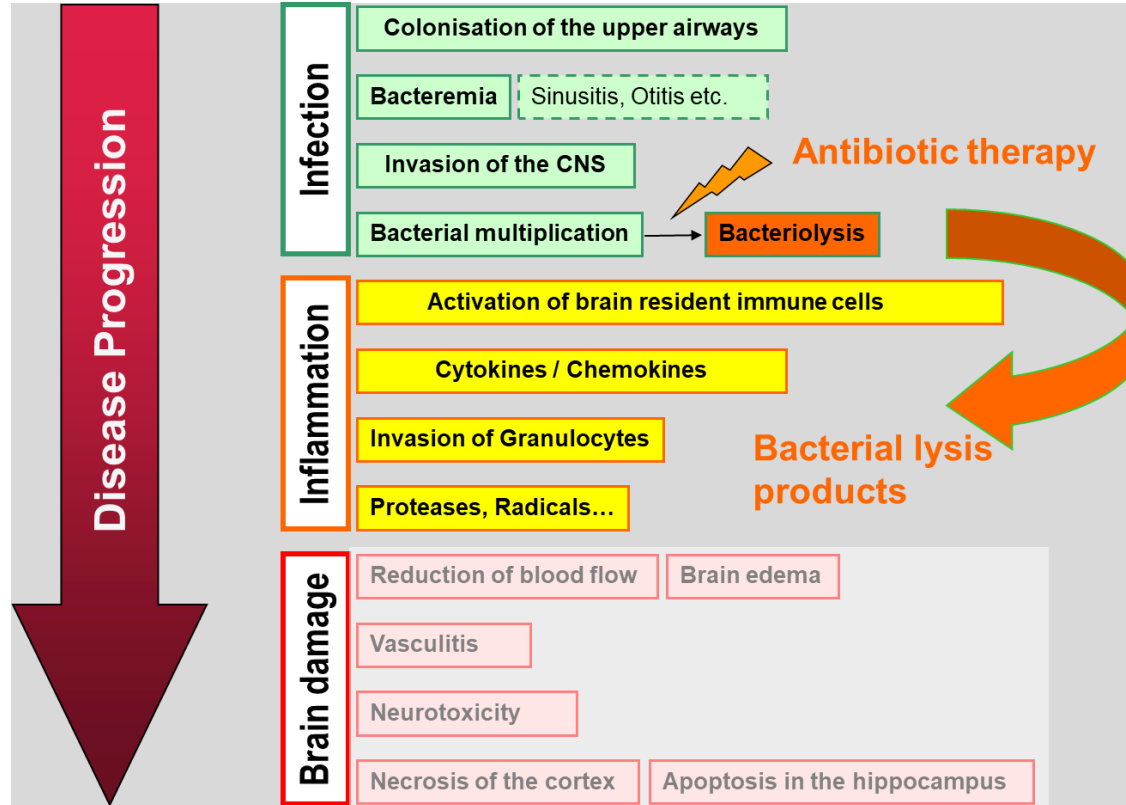
Brain. 2003 May;126(Pt 5):1015-25

Infections induites par des corps étrangers (p.ex shunts, implants cochléaires)

Traumatismes crâniens

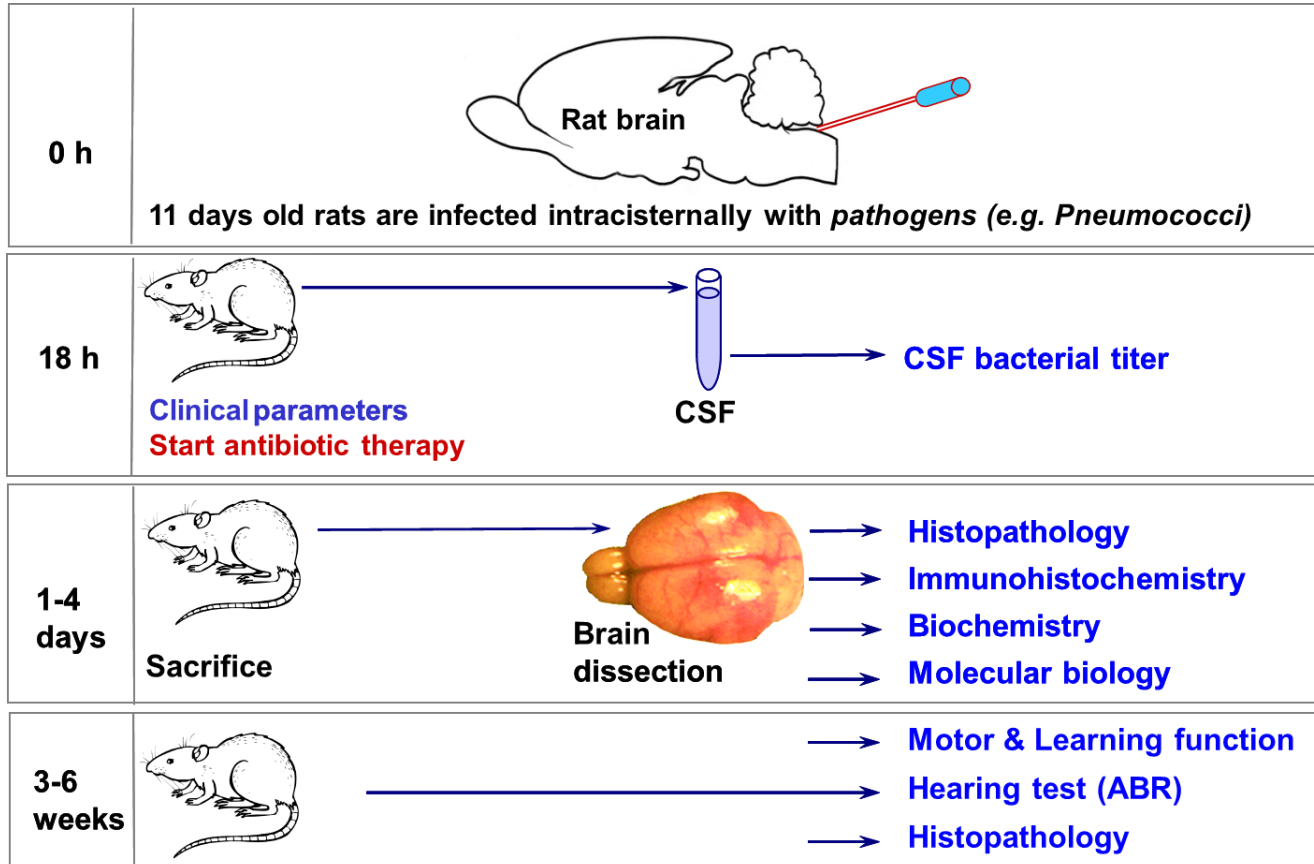


# Méningite bactérienne : cascade inflammatoire





# Méningite bactérienne : modèles expérimentaux

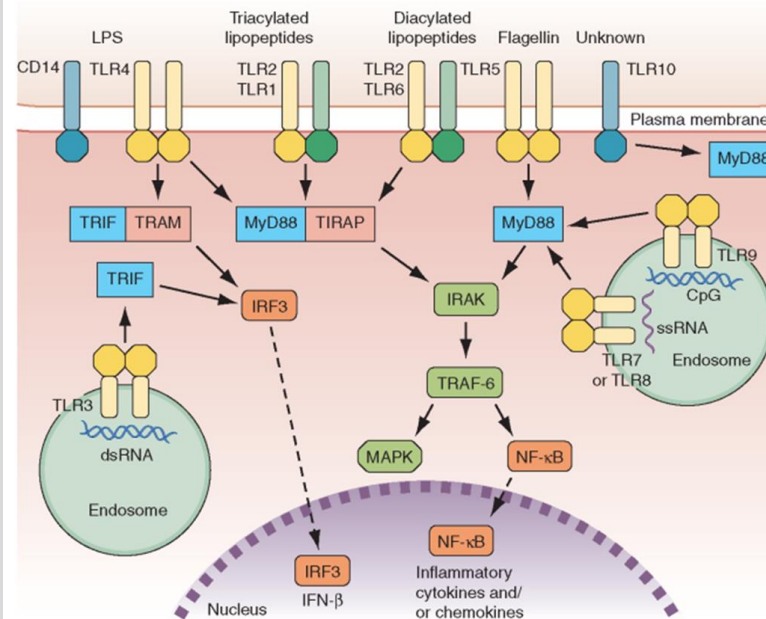


# Reconnaissance immunitaire / initiation de la réaction inflammatoire

## Implication des cellules à potentiel immunitaires locales

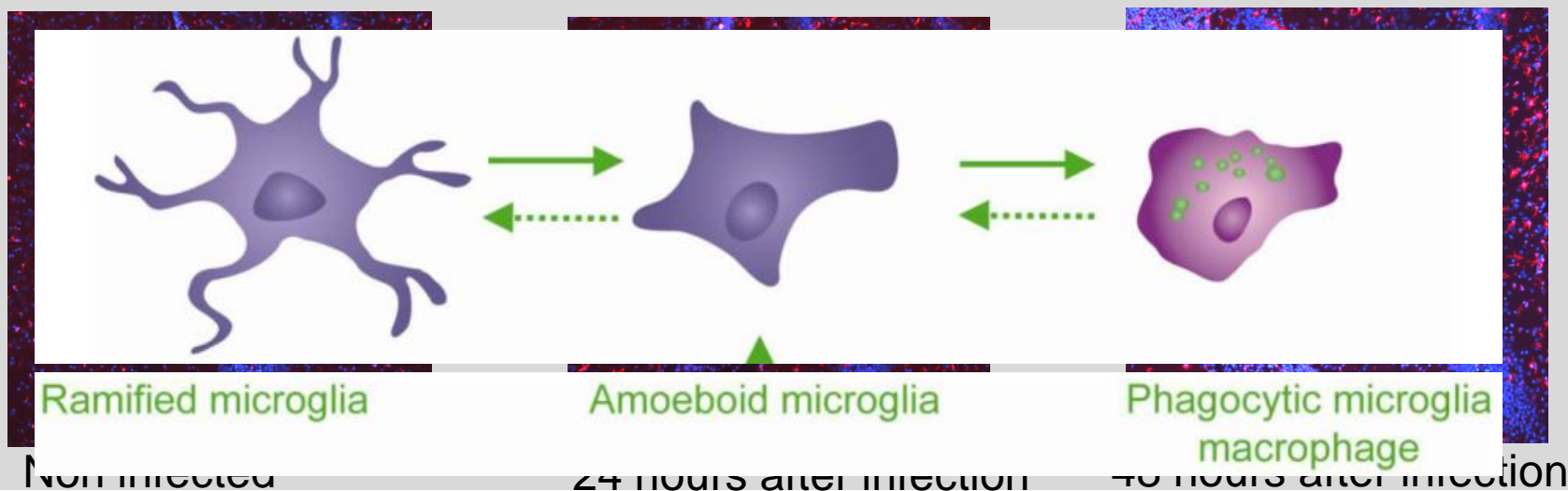
- Cellules endothéliales et épendymales
- Macrophages périvasculaires
- Microglia
- Astrocytes
- Neurones

<http://what-when-how.com/rheumatology/introduction-to-the-immune-system-the-immune-system-in-health-and-disease-rheumatology-part-2/>

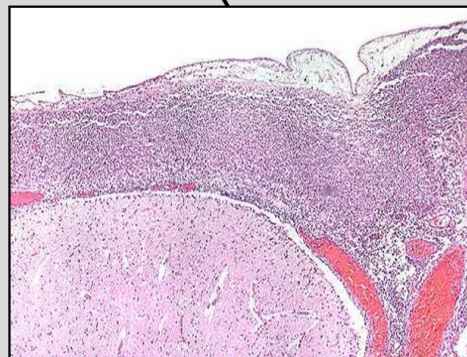
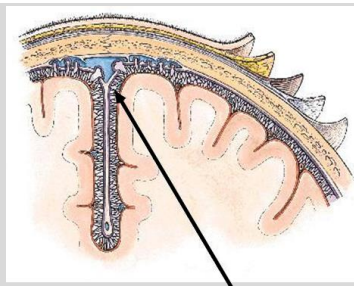


# Réaction immunitaire/inflammatoire lors de la méningite à pneumocoques

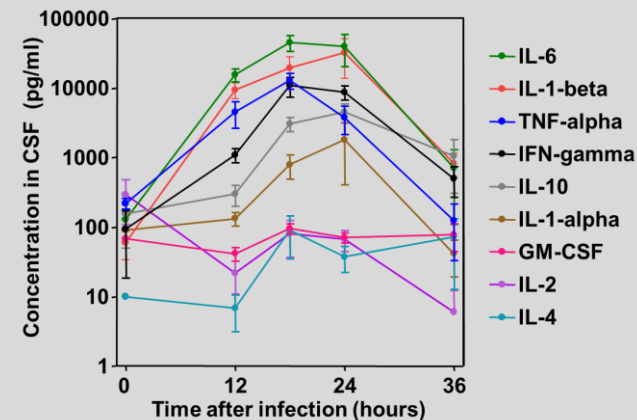
- Activation des microglia
- Invasion massive de neutrophiles (pléocytose)



# Méningite à pneumocoques - inflammation



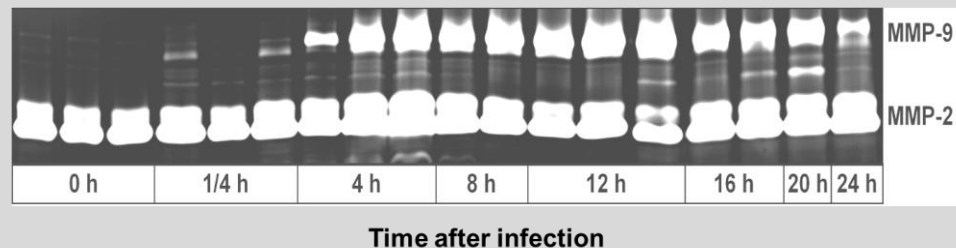
Expression des cyto- & chemokines dans le liquide cérébro-spinal au cours d'une méningite expérimentale



# Inflammation : métalloprotéinases matricielles (MMP)

- Effecteur du remodelage tissulaire
- Expression induite par certaines cytokines
- Expression détectée dans les cellules endothéliale et les leucocytes
- Prédicatif pour le développement de séquelles neuronales

Timecourse of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Cerebrospinal Fluid during Experimental Pneumococcal Meningitis



*Infect Immun.* 68(2):615-20.

# Inflammation : métalloprotéinases matricielles (MMP)

## MMPs

MMP/TACE  
Inhibitor

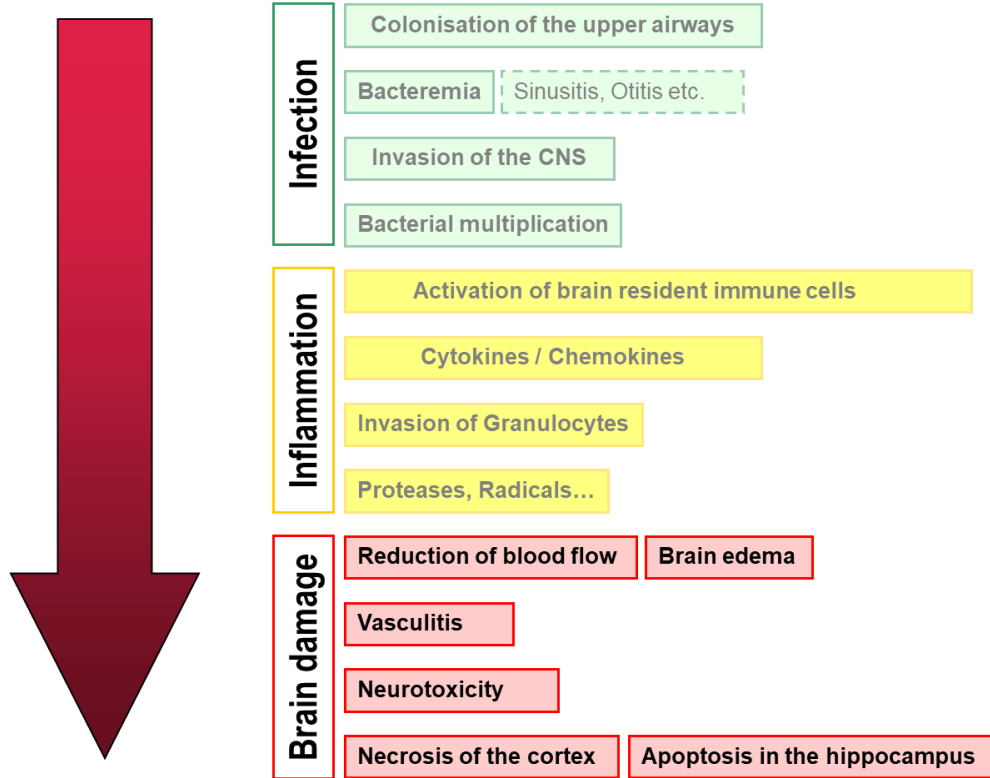
### PROTEINASE

Invasion des neutrophiles  
Perméabilisation de barrière hémato-encéphalique  
Disruption de l'interaction matrice / neurones

### CONVERTASE

Processing de cyto-,  
chemokines et leur récepteurs

# Méningite bactérienne : dommage cérébraux



# Méningite bactérienne : dommages neuronaux

## **Altérations du flux sanguin cérébral**

-augmentation durant la période initiale,  
suivie par une réduction progressive

-causées par

- Altération de la vasculature cérébrale
- Perte d'autorégulation
- Augmentation de la pression intra crânienne

## **Œdème cérébral**

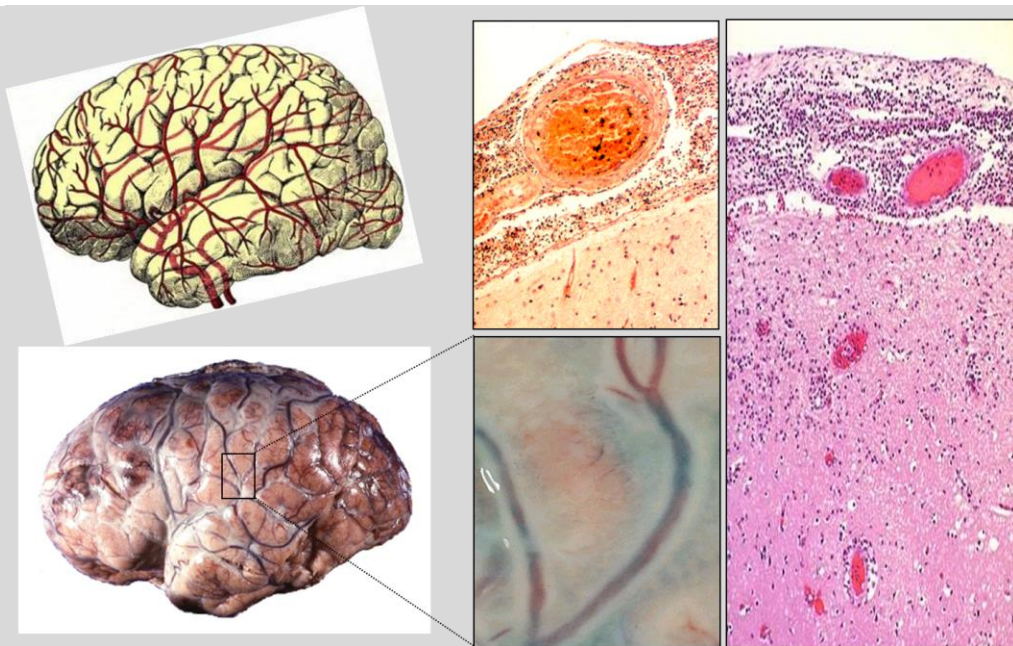
-vasogénique : augmentation de la  
perméabilité de la barrière hémato-  
méningée

-cytotoxique : augmentation de la quantité  
d'eau intracellulaire

-interstitiel : augmentation de l'influx net de  
fluide cérébro-spinal



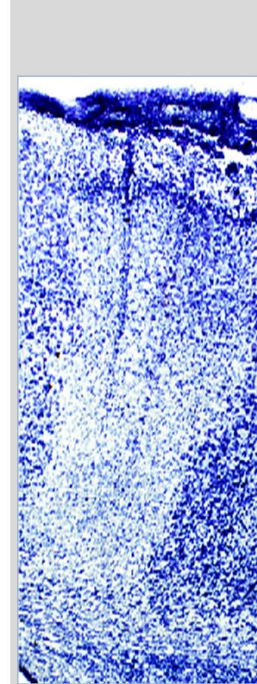
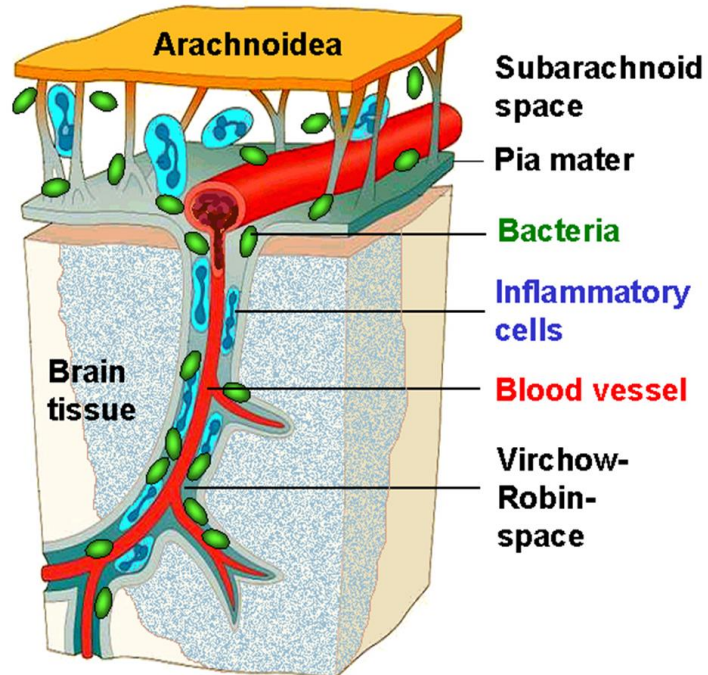
# Vascularite



Altération inflammatoire de la vasculature

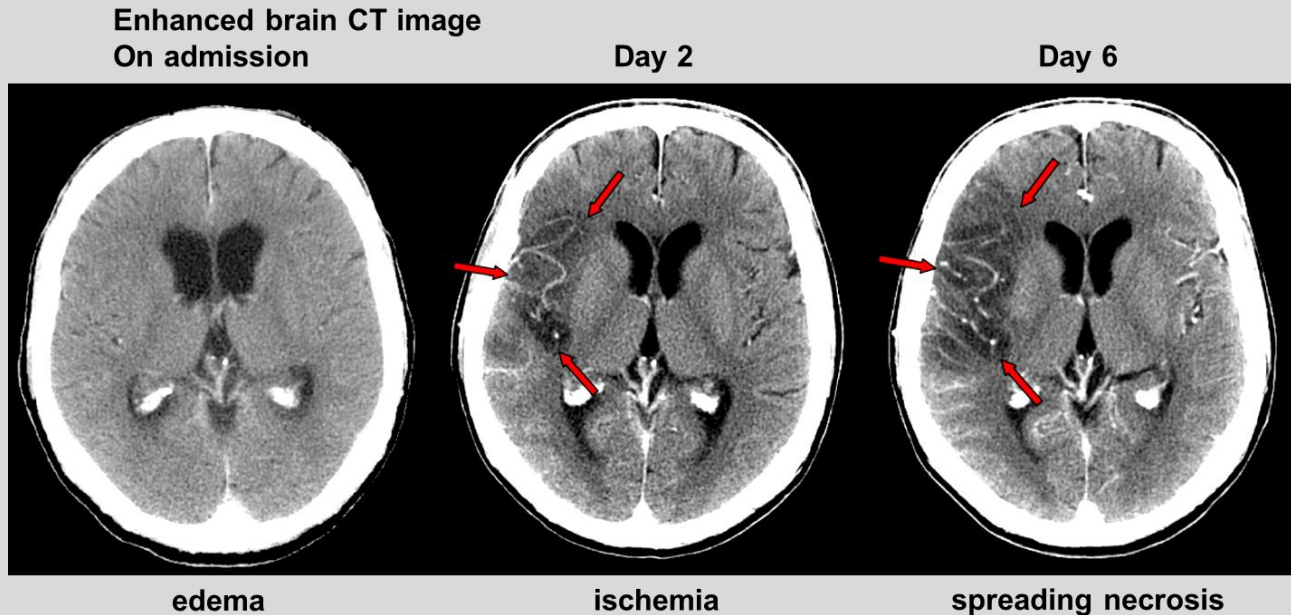
- altération du diamètre, irrégularité de la paroi vasculaire
- occlusion ou thrombose
- dommages causés par la production d'espèces réactives oxygénées ou nitrées, MMPs
- augmentation de la perméabilité des barrières hémato-encéphaliques

# Vascularite et dommage cérébraux



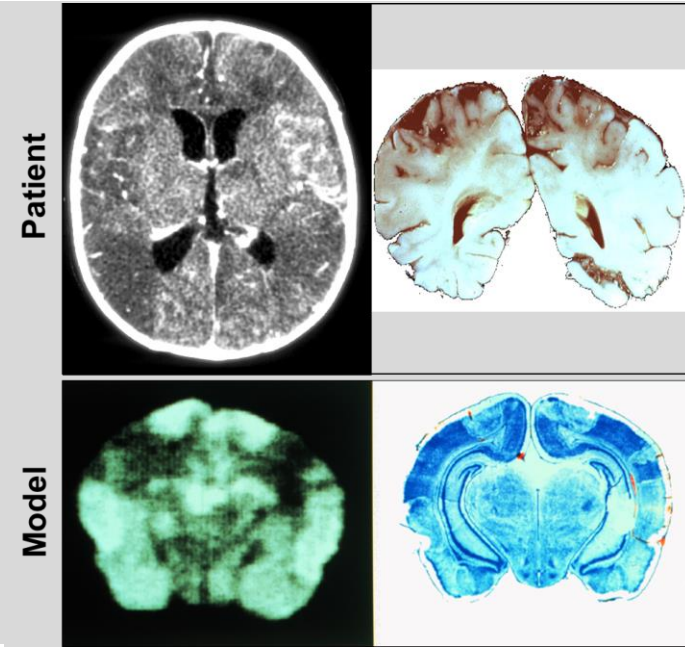
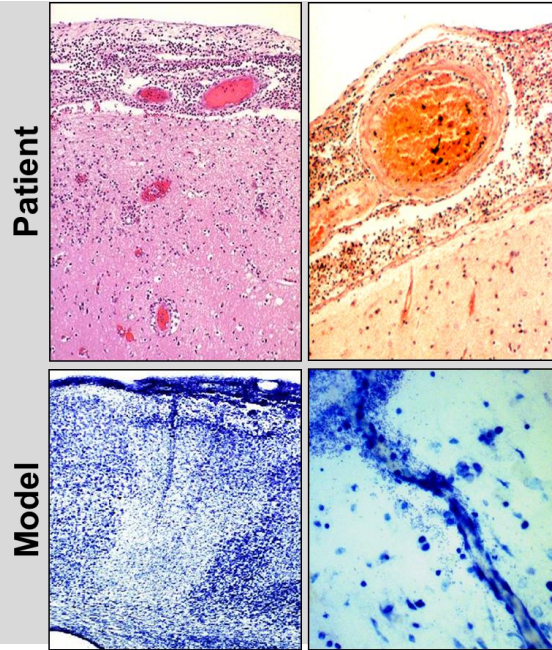
# Vascularite / inflammation

Développement d'ischémie cérébrale et de nécrose corticale



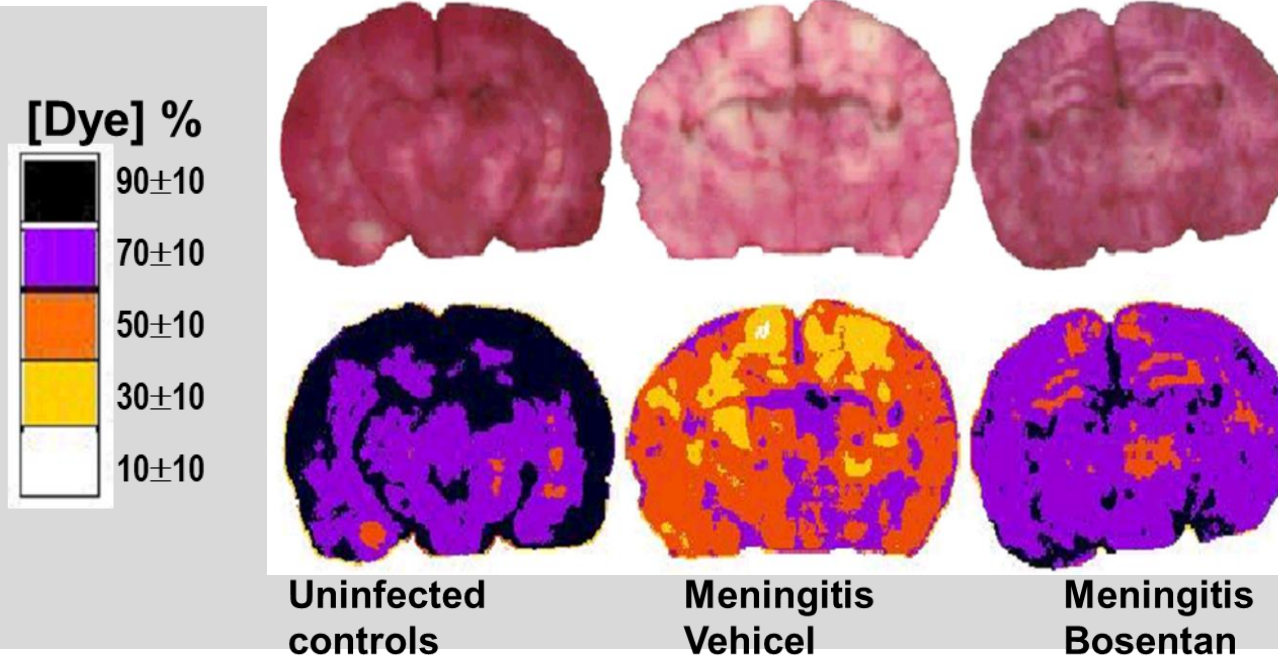
# Nécrose corticale durant la méningite bactérienne:

Observations similaires chez les patients et les modèles expérimentaux



# Altération de la perfusion cérébrale (modèle expérimental)

## Assessment of brain perfusion by vascular dye distribution

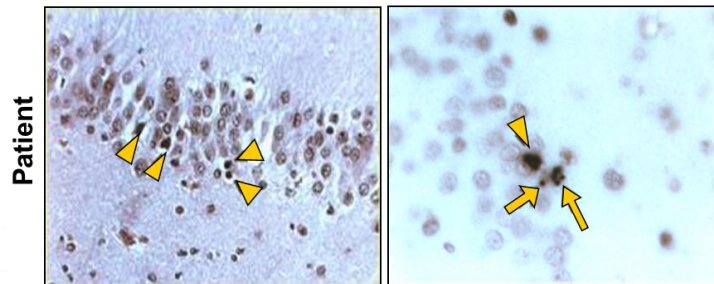


*Ann Neurol.* 2000 Mar;47(3):329-35.

# Méningite bactérienne : apoptose hippocampale

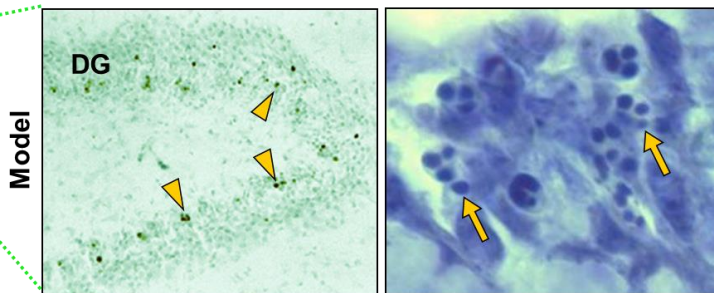
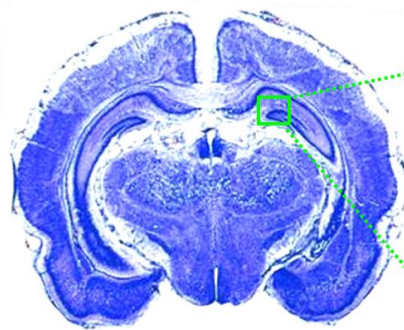


Hippocampus



Patient

Nau et al., *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999



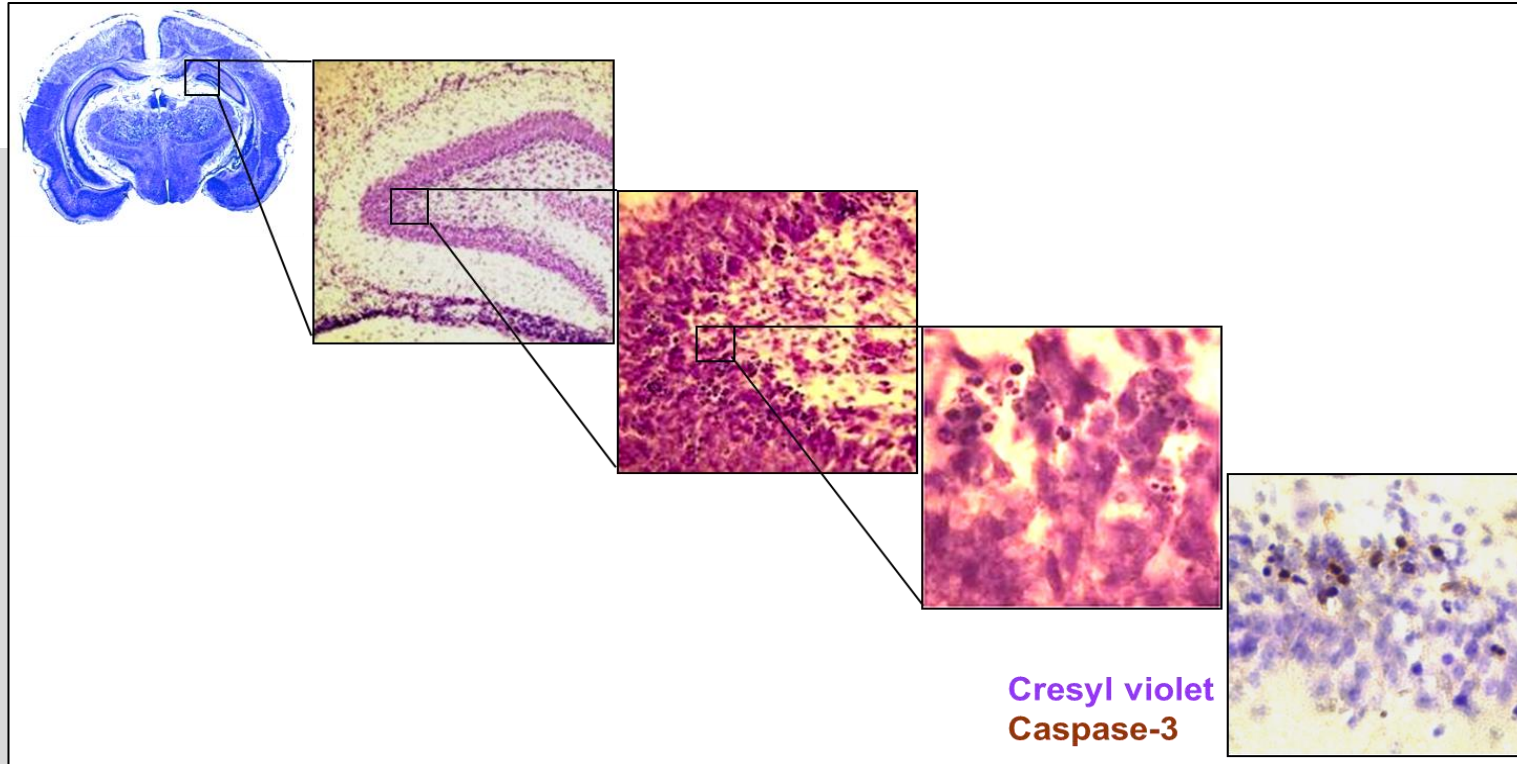
Model

TUNEL staining

apoptotic bodies

- Les lésions de l'hippocampe compromettent les processus d'apprentissage (*Morris et al. 1982*)
- 26/37 de patients qui sont mort d'une méningite bactérienne ont démontré la présence d'apoptose neuronale hippocampale lors de l'autopsie vs 0/10 chez des patients contrôle. (*Nau et al., 1999*)

# Apoptose (modèle expérimental)

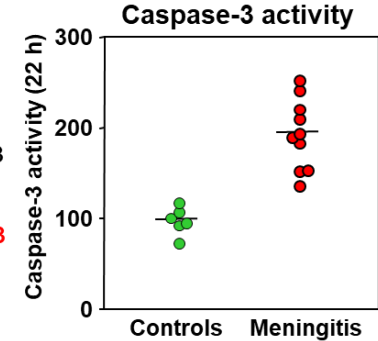
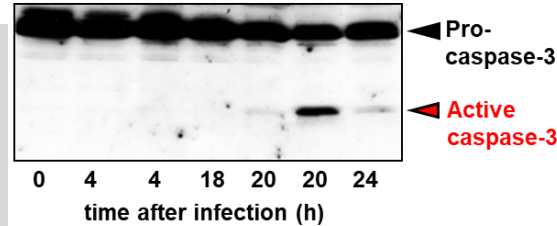


# Méningite bactérienne : apoptose hippocampale

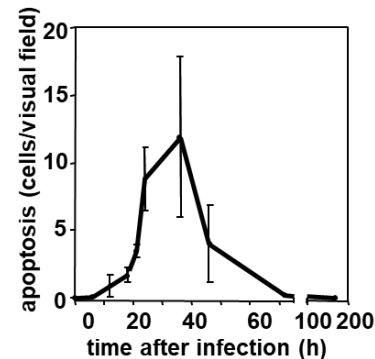
L'apoptose se déroule principalement durant la phase aiguë de la maladie

Elle implique l'activation de caspase

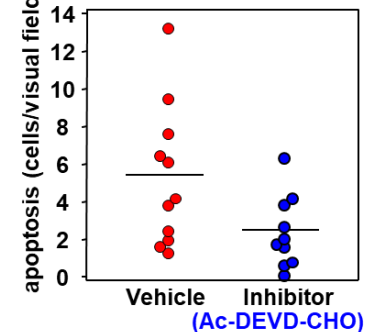
Timecourse of caspase-3 activation



Timecourse of apoptosis



Caspase-3 inhibition





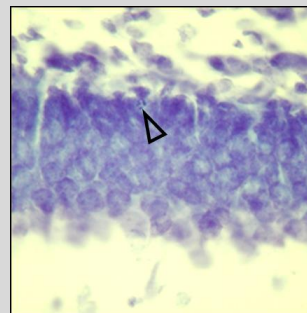
# Méningite bactérienne expérimentale

## Dexaméthasone et apoptose

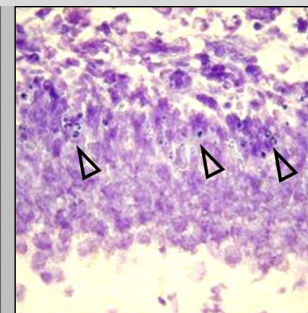
**Adjuvant Dexamethasone aggravates hippocampal brain damage in an infant rat pneumococcal meningitis model** Leib SL et al. *Pediatr Res.*54(3):353-7

L'effet detrimental de la dexamethasone a également été démontré de façon indépendante dans des études expérimentales sur la méningite due à *E.coli* ou *S. pneumoniae*. (Zysk et al *J Neuropathol Exp Neurol.*;55(6):722-8 / Spreer et al. *Pediatr Res.*;60(2):210-5. )

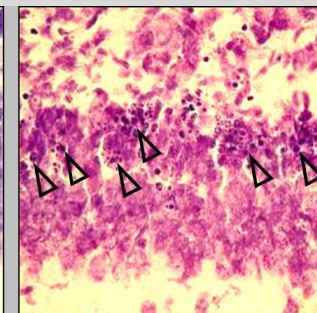
Histologie de l'hippocampe (gyrus dentelé) 34 heures après infection



uninfected controls  
+ saline

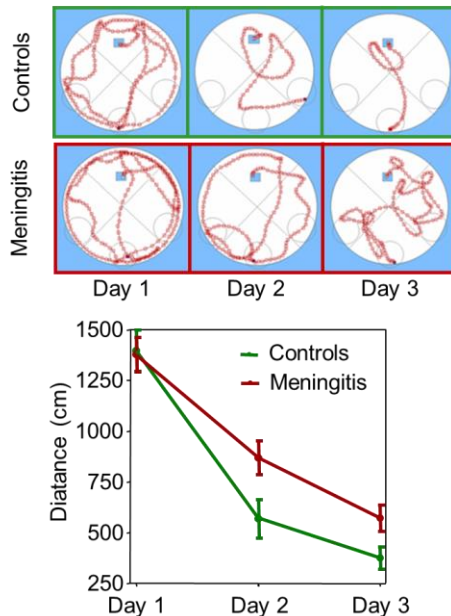
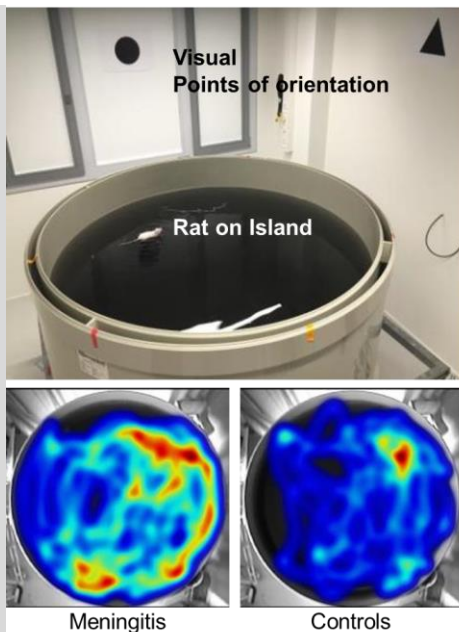


infected rats  
+ saline

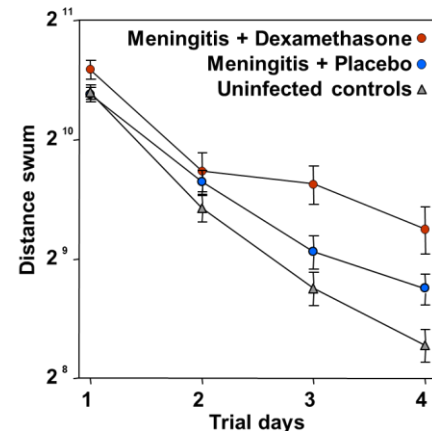
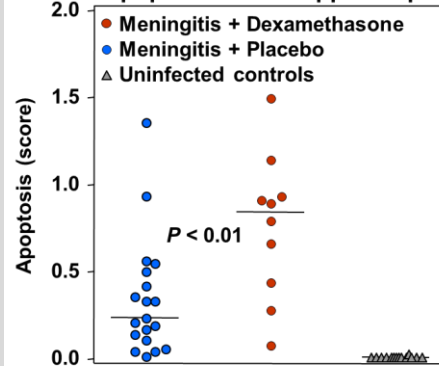


infected rats  
+ dexamethasone

# Les dommages de l'hippocampe réduisent les processus d'apprentissage spatial durant la méningite bactérienne (expérimental)



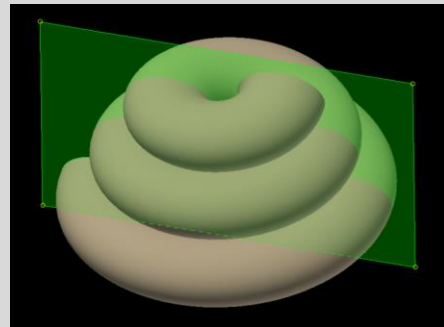
## Apoptosis in the hippocampus



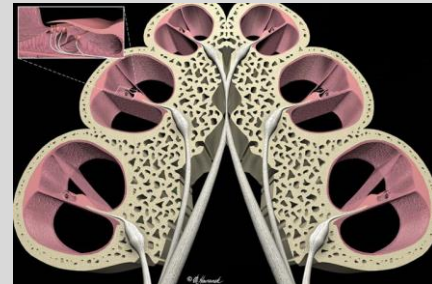
**Pneumococcal meningitis causes learning deficits ( $p < 0.001$ ).  
Dexamethasone aggravates learning deficits ( $p < 0.01$ )**

# Méningite bactérienne : dommage à l'oreille interne

## Cochlée

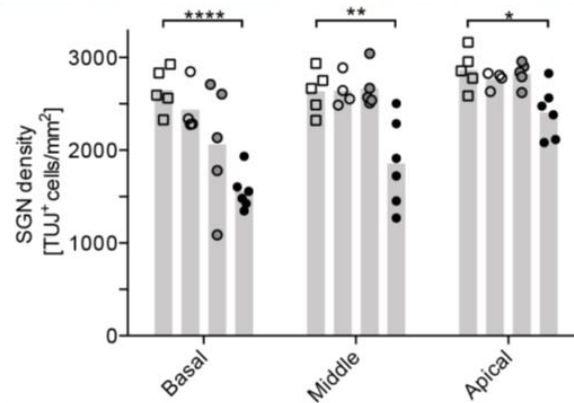
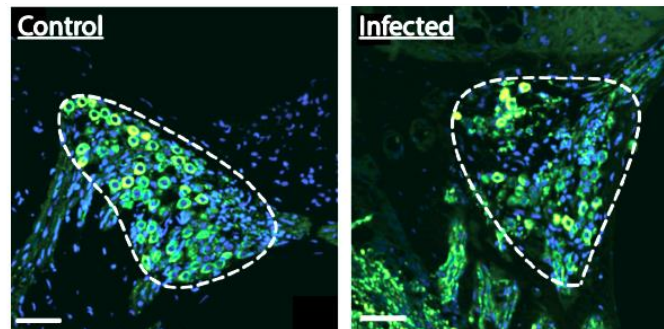
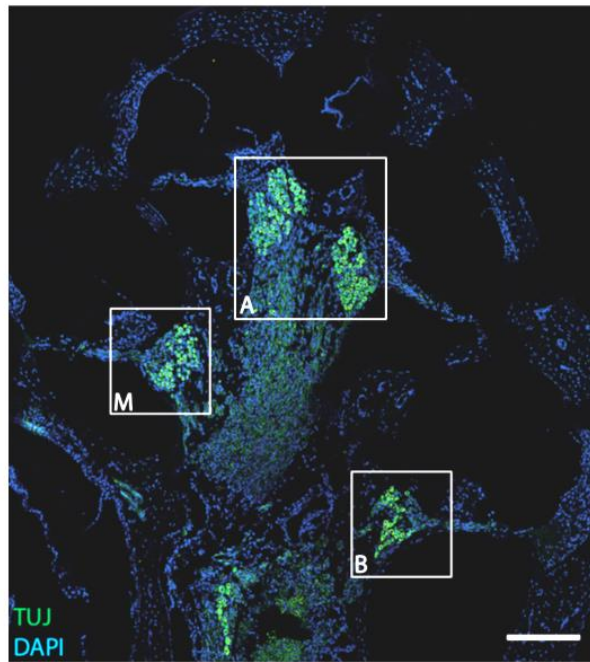


## Organe de Corti

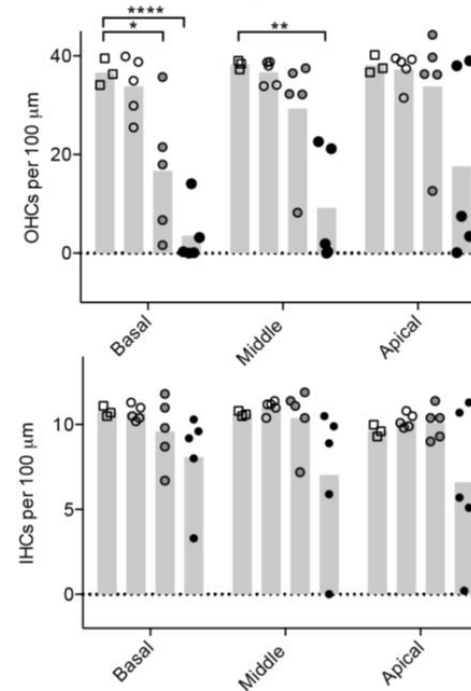
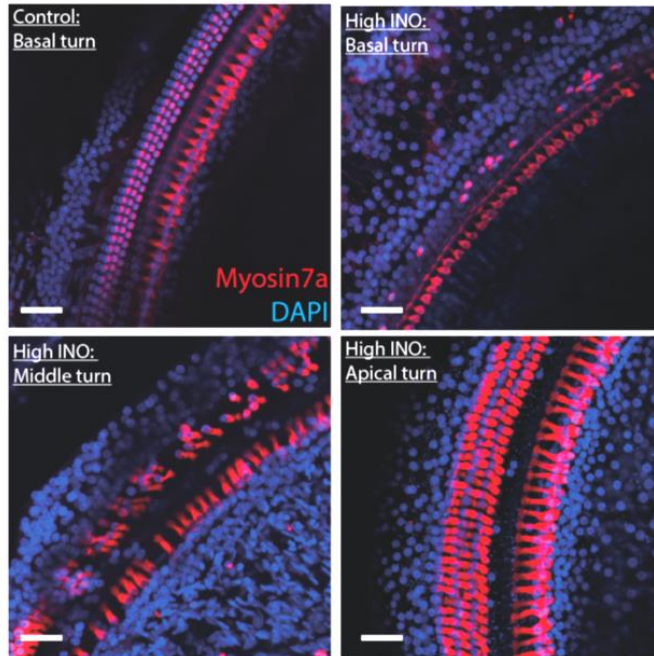


- Reporté pour plus de **30%** des patients qui survivent à une méningite à pneumocoques

# Perte des neurones dans le ganglion spiral

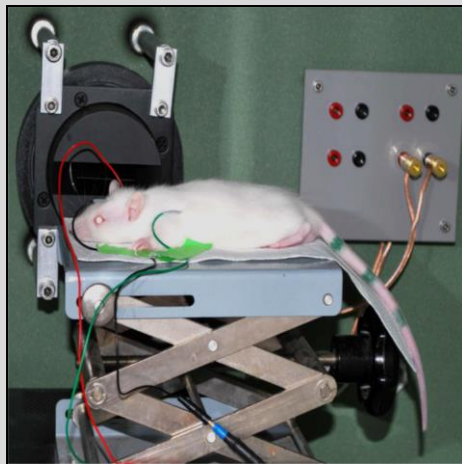


# Perte des cellules ciliées internes et externes

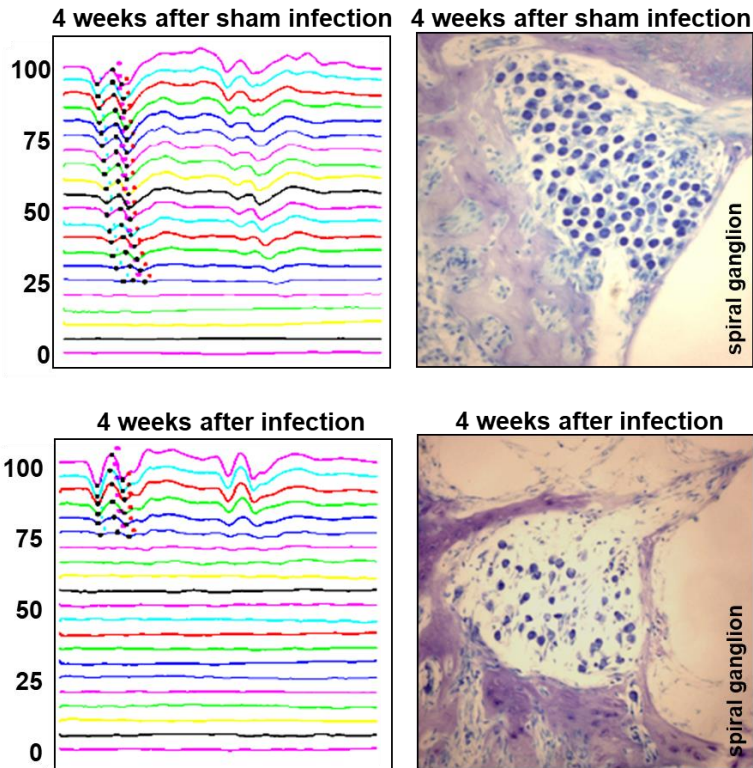


# Augmentation du seuil auditif durant la méningite expérimentale

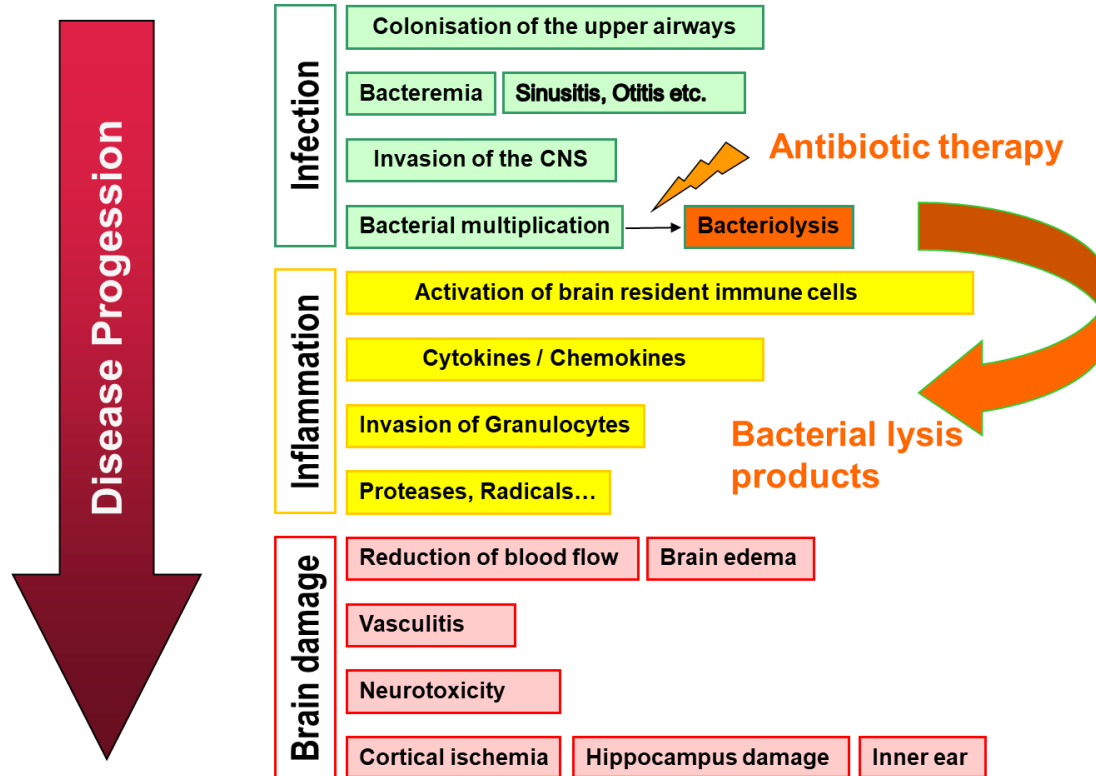
Réponse auditive enregistrée en réponse à une stimulation (click).



Hearing treshold (dB)

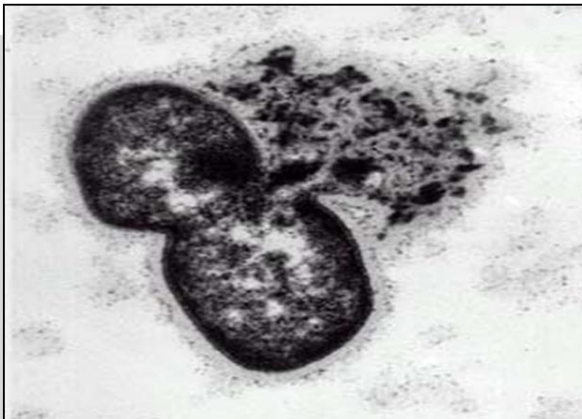


# Physiopathologie de la méningite à pneumocoques : possibilités d'interventions

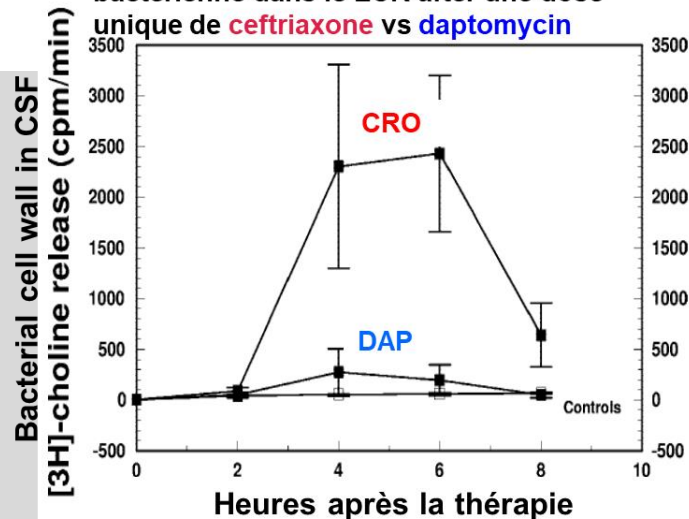


# Utilisation d'un antibiotique non bactériolytique durant la méningite à pneumocoques

Lyse des bactéries en présence d'un antibiotique beta-lactame



Libération de constituants de la paroi bactérienne dans le LCR after une dose unique de **ceftriaxone** vs **daptomycin**

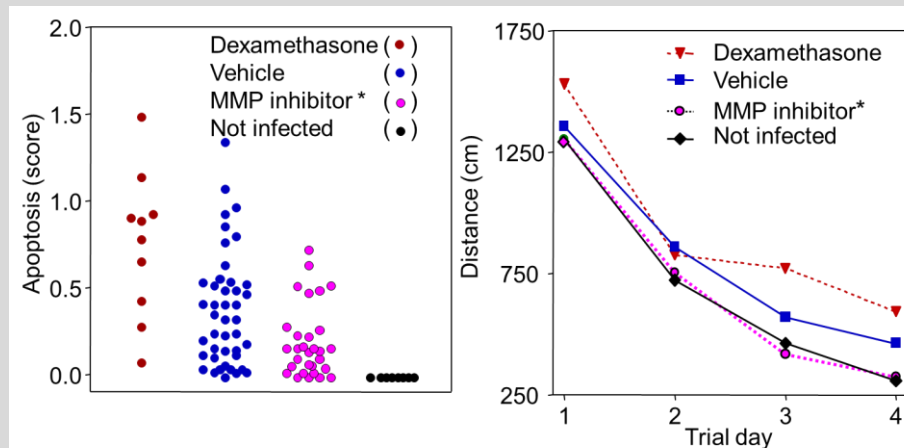
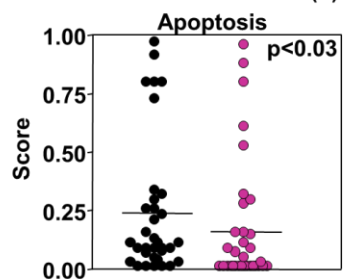
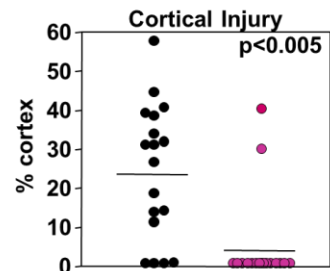
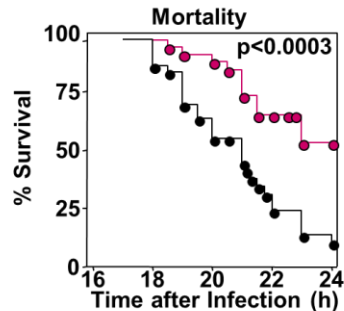
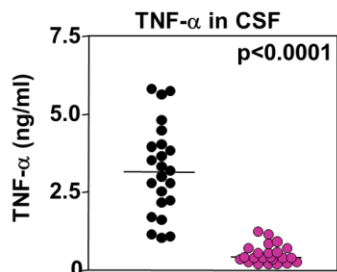


Durant une méningite bactérienne, une thérapie avec des bactériolytiques induisent la libération soudaine de composants bactérienne dans le LCR contribuant à l'augmentation de la réaction inflammatoire.





# Inhibition des MMPs/TACE durant la méningite à pneumocoque expérimentale



\*BB 1101

Brain;124:1734-42Pediatr Res.;54(3):353-7.

Brain 124(Pt 9):1734-42

# Pathomécanismes visés par des interventions expérimentales

Mécanisme	Intervention	Nécrose corticale	Apoptose hippocampale	Perte auditives	Apprentissage
Inflammation	Dexamethasone	↓	↑	↔	↑
Inflammation (bacteriolyse)	Antibiotiques non-lytiques	↓	↓	↓	
Métalloprotéase matricielles	Inhibiteurs de MMPs	↓	↓	↓	↓
Ischemie	Antagonistes des endothélines	↓	↔		
Apoptose	Inhibition de Caspase-3	↔	↓		
Radicaux oxygénés	Antioxydants	↓	↑		↑
Nitric oxide	iNOS inhibition	↑	↔		
Facteurs de croissance	BDNF	↓	↓		
Excitotoxicité	Antagonistes de Glutamate Dextromethorphan	↓	↑		

# Conclusions

- La méningite à pneumocoques est toujours une maladie grave, avec un pronostic faible concernant le développement de séquelles neuronales
- La thérapie adjuvant avec la dexaméthasone n'améliore ce pronostic que dans certaines situations
- L'inflammation joue un rôle central dans le développement de la physiopathologie, impliquant différents médiateurs (cyto-/chemokines, MMPs, radicaux oxygénés..)
- Différents types de dommages neuronaux provoquent différentes séquelles
- La stratégie expérimentale consiste à viser différentes étapes contribuant à la physiopathologie de la méningite bactérienne