

# Neurolistériose

## Quand l'évoquer?

### Comment la prendre en charge?

Caroline Charlier-Woerther

**CNR Listeria, Unité Inserm U1117, Institut Pasteur  
Maladies Infectieuses GH Paris Centre**

---

# 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, JMI 2018\*\*

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

Granerod LID 2010\*  
Mailles CID 2009\*\*

# Neurolistériose

## Pourquoi la question se pose?

✓ La listériose est une infection grave

Mortalité 24-30%, stable depuis 40 ans

Séquelles chez 44% des survivants

✓ Le traitement présente des spécificités

Corticothérapie contre indiquée

Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> generation inefficaces

✓ Le diagnostic est souvent retardé

L'examen direct du LCR n'est positif que dans 32% des cas

Mylonakis Medicine 1998  
Charlier LID 2017

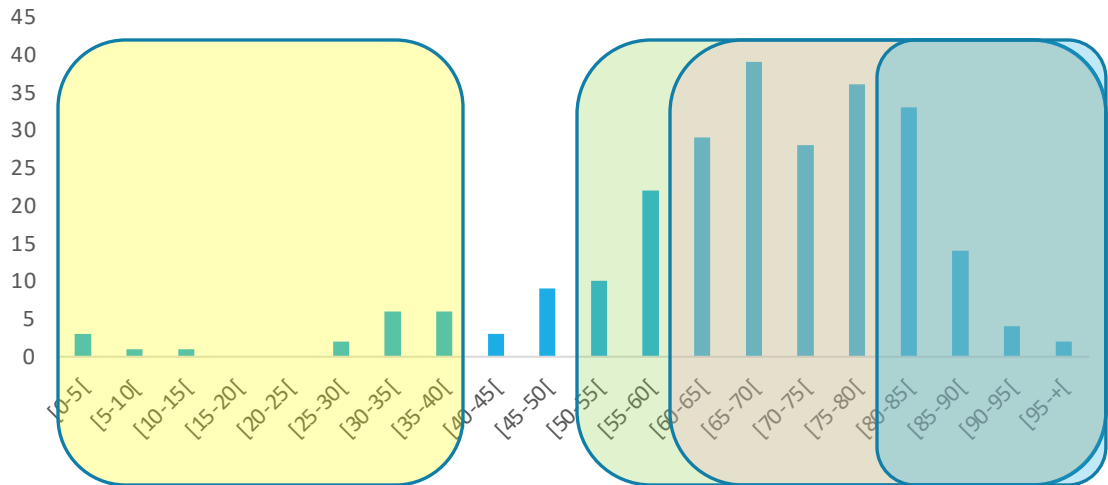


# Neurolistériose

## 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]
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**

### ✓ Comorbidités liées à l'âge

Charlier LID 2017

Adriani CMI 2012

# Neurolistériose

## Consommation aliment à risque ?

- ✓ Identifiée chez 100% des cas et des témoins (252/252 et 94/94)
- ✓ **Incubation 9 jours (1-14j)**
- ✓ **3 sources : lait cru/charcuterie/ préparations traiteurs**

### Polony in South Africa (2016-7)

Raw milk dairy products

Meat spreads patés

Ready to eat food

Sprouts (USA 2009)

Cantaloupe (USA 2011)

Caramel apples (Canada 2014)

1980

2020



Goulet  
BMC Infect Dis 2012  
Dalton NEJM1997  
Aureli NEJM 2000



# Neurolistériose

## Quels signes cliniques?

---

✓ **Méningo-encéphalite 84%**

**E M**

✓ 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

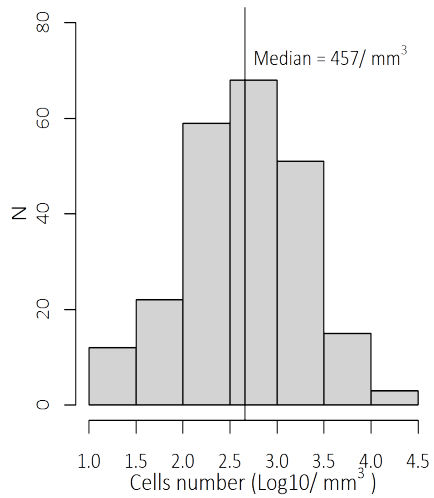
→ fréquence égale chez cas et témoins



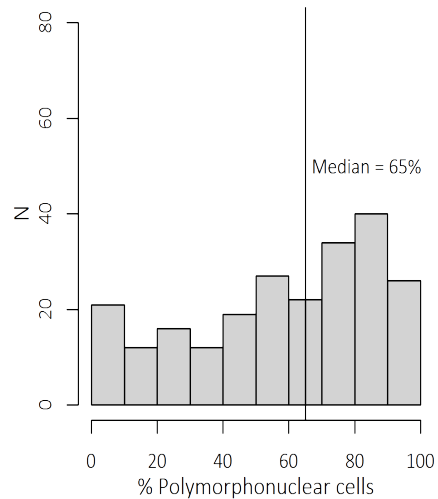
# Neurolistériose

## Profil LCR?

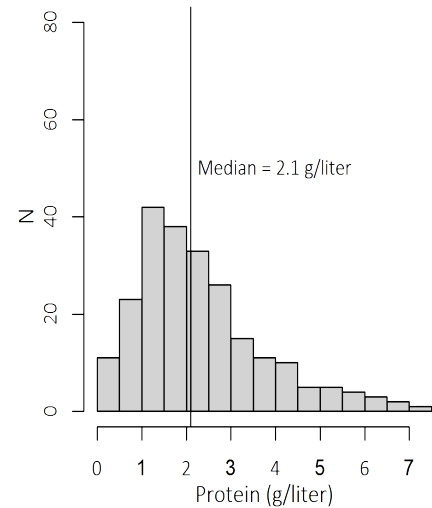
Distribution of the CSF nucleated cells number



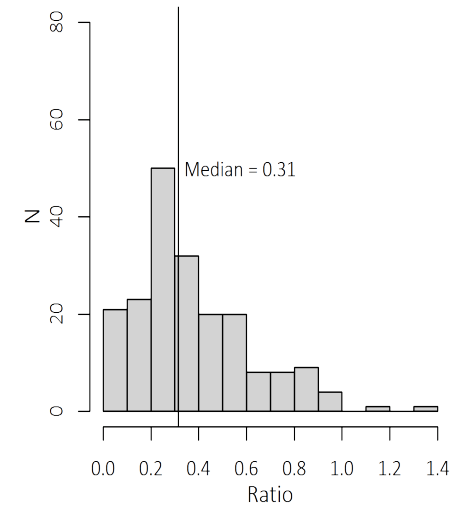
Distribution of the PMN : all nucleated cells ratio



Distribution of protein levels in the CSF



Distribution of the CSF : blood glucose ratio



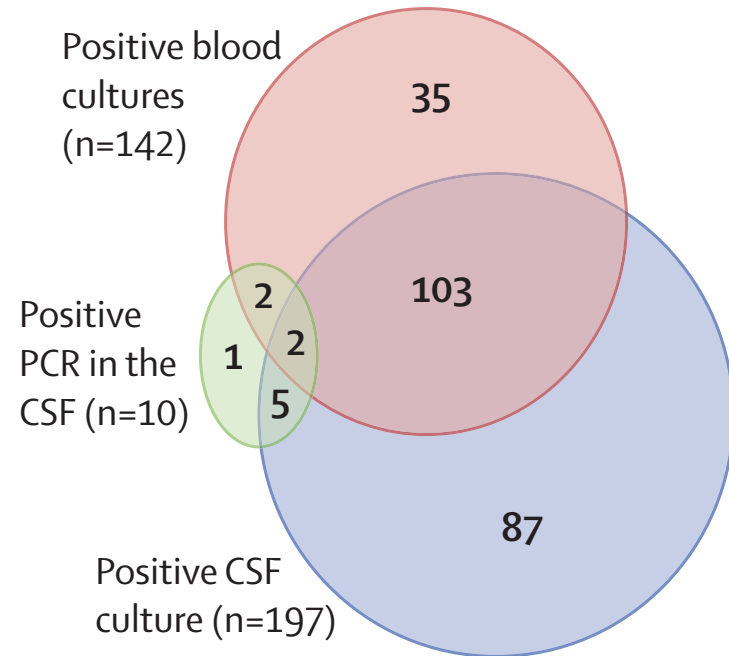




# Neurolistériose

## Bactériologie

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

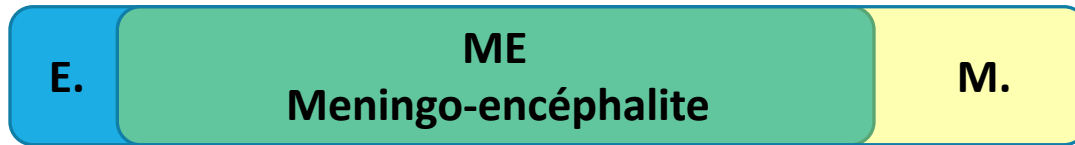




# Neurolistériose

## 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%)

Comorbidities

Specific lesions



# Profil radiologique

## Valeur pronostique

---

Multivariate analysis

Parameter	Odds ratio (95% CI)	p value
<b>Parenchymal involvement with abscess(es), nodule(s) and/or non-specific white matter lesions</b>	<b>5.60 (1.42-29.6)</b>	<b>0.02</b>

# Prise en charge données *in vitro*

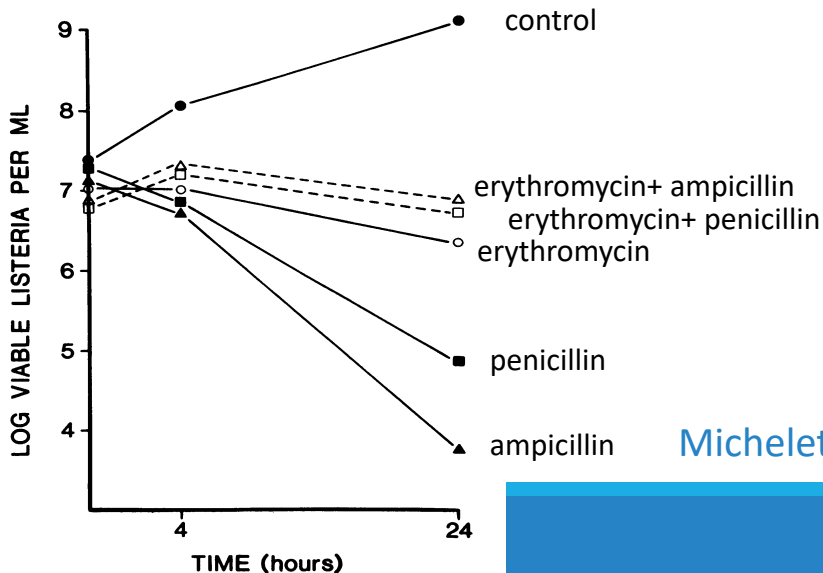
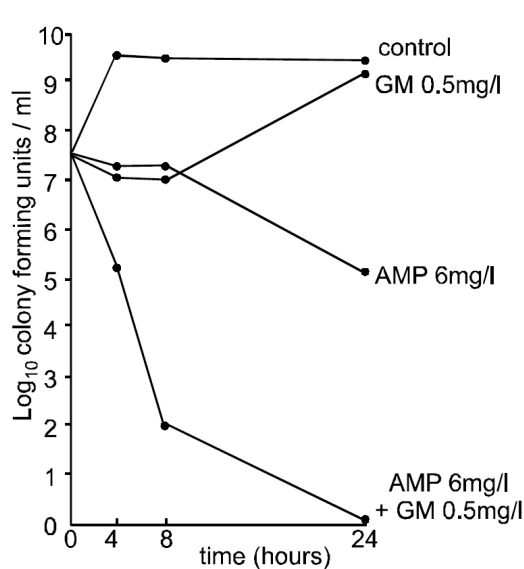
---

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

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

# Prise en charge données *in vitro*

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



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 animales

---

- ✓ Efficacité des molécules bactéricides dans modèles rongeur/lapin
- ✓ Amoxicilline+ gentamicine > cotrimoxazole (méningite rat)  
Michelet AAC 1999
- ✓ Amoxicilline + gentamicine > = amoxicilline (méningite lapin/souris)  
Scheld 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%

Nau CMR 2010

Compound (reference[s] for CSF penetration)	AUC <sub>CSF</sub> /AUC <sub>S</sub> <sup>b</sup>	
	Uninflamed or mildly inflamed meninges	Strongly inflamed meninges
<b>Penicillins</b>	<b>0.02</b>	<b>0.2</b>
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
<b>Carbapenems</b>	<b>0.2</b>	<b>0.3</b>
Imipenem (15, 155, 263)		0.14
Meropenem (34, 41, 142, 170)	0.047, 0.21, 0.25	0.39
<b>Aminoglycosides</b>	<b>0.2</b>	Not available
Gentamicin (28, 46)		
Netilmicin (29, 55, 177)	0.24	
Amikacin (26, 76)		
<b>Fluoroquinolones</b>	<b>0.3-0.7</b>	<b>0.7-0.9</b>
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 (0.71-0.9)
Chloramphenicol (46, 74, 270)	0.6-0.7	0.6-0.7
<b>Macrolides (98)</b>		
Clarithromycin (137)	Not available	0.18
<b>Tetracyclines</b>	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
<b>Rifamycins</b>		
Rifampin (52, 62, 89, 106, 150, 163, 174)	0.22	Not available
<b>Trimethoprim and sulfamethoxazole (57, 125, 257)</b>		
Trimethoprim	0.18	0.42-0.51
Sulfamethoxazole	0.12	0.24-0.30
<b>Glycopeptides</b>		
Vancomycin (2, 31, 65, 192, 205)	0.18, 0.14	0.30 (0.29-0.48)



# 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 <sup>-4</sup>

	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**

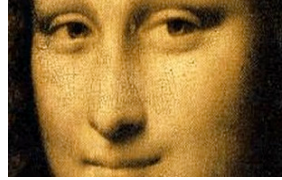
- ✓ Amoxicilline 200mg/kg/j → 21 jours
- ✓ Gentamicine 5 mg/kg/j → au moins 3-5 jours

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

- ✓ En deuxième intention
- ✓ En association dans les formes abcédées
- ✓ 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

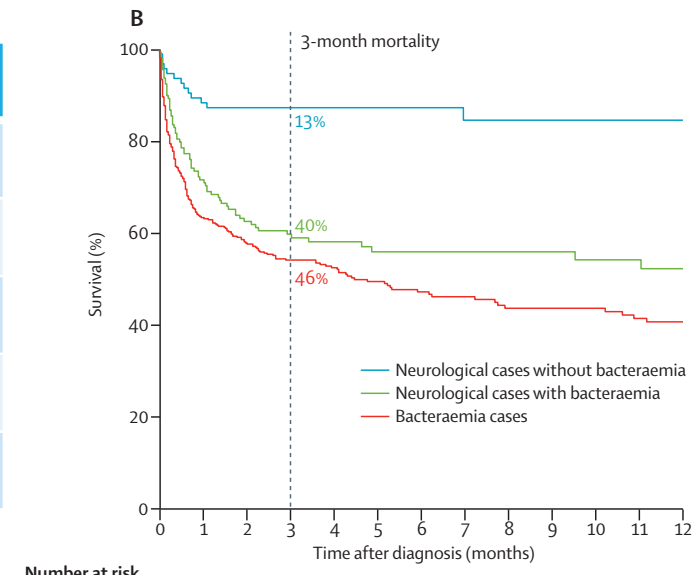
	Survie avec	Survie sans
Dexamethasone	47%	73%



# Neurolistériose

## Facteurs associés à la mortalité

Paramètre	OR [95CI]	P
Hémocultures positives	3.67 (1.60–8.40)	0.002
Monocytopénie	3.70 (1.82–7.49)	0.0003
Défaillance multi viscérale	7.98 (4.32–14.72)	< 10 <sup>-4</sup>
Décompensation comorbidité	4.35 (2.79–6.81)	< 10 <sup>-4</sup>
Néoplasie évolutive	5.19 (3.01–8.95)	< 10 <sup>-4</sup>



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



# 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)	0.005

# Acknowledgements to:

## National Reference Center and WHO-CC Listeria

### Biology of Infection Unit

Inserm U1117

Institut Pasteur

Marc Lecuit

Benoit Cazenave

Benoit Pilmis

Irma 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 Hélénon

## Unité de recherche clinique Paris Centre

Laurence Lecomte

Prissile Bakouboula

## Microbial Evolutionary

Genomics Unit

Sylvain Brisse

## Unité de génétique

évolutive humaine

CNRS URA 3012

Lluis 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

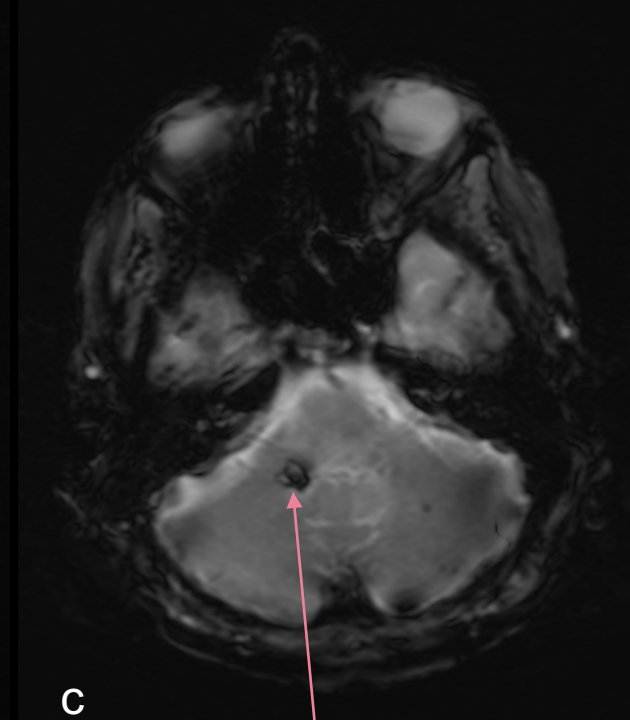
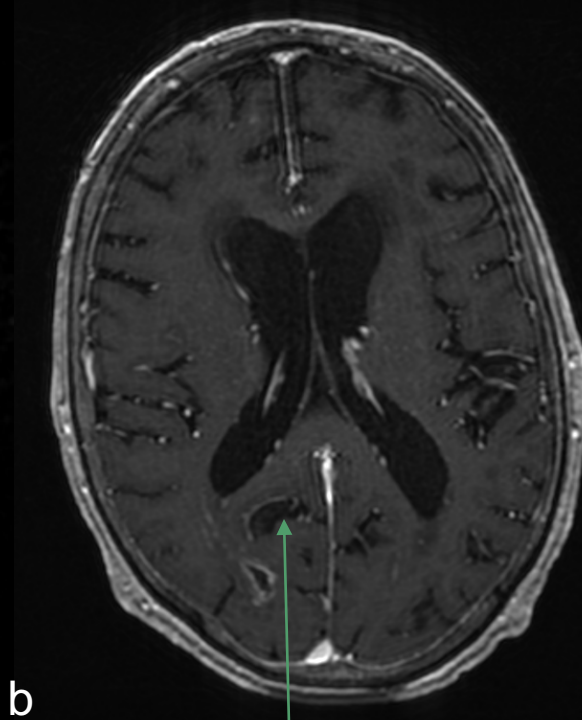
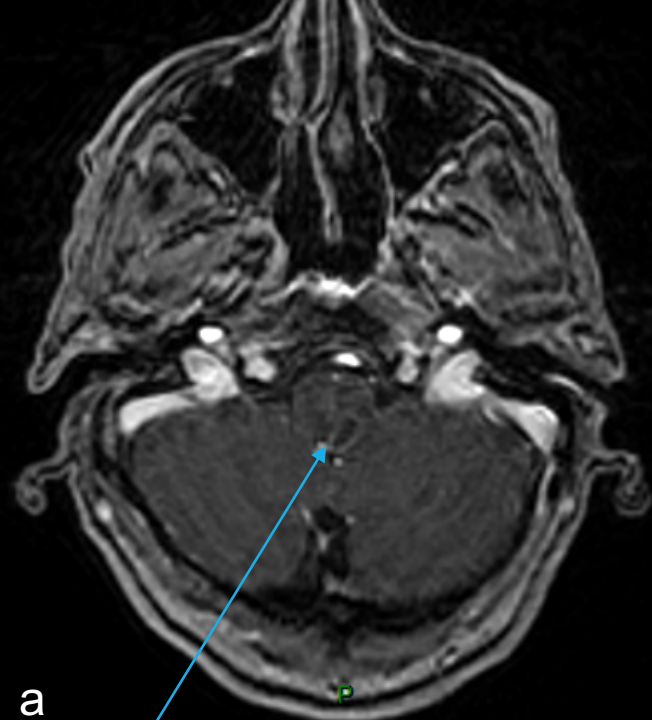
Department, Necker Hospital

Olivier Lortholary

Clémence Richaud



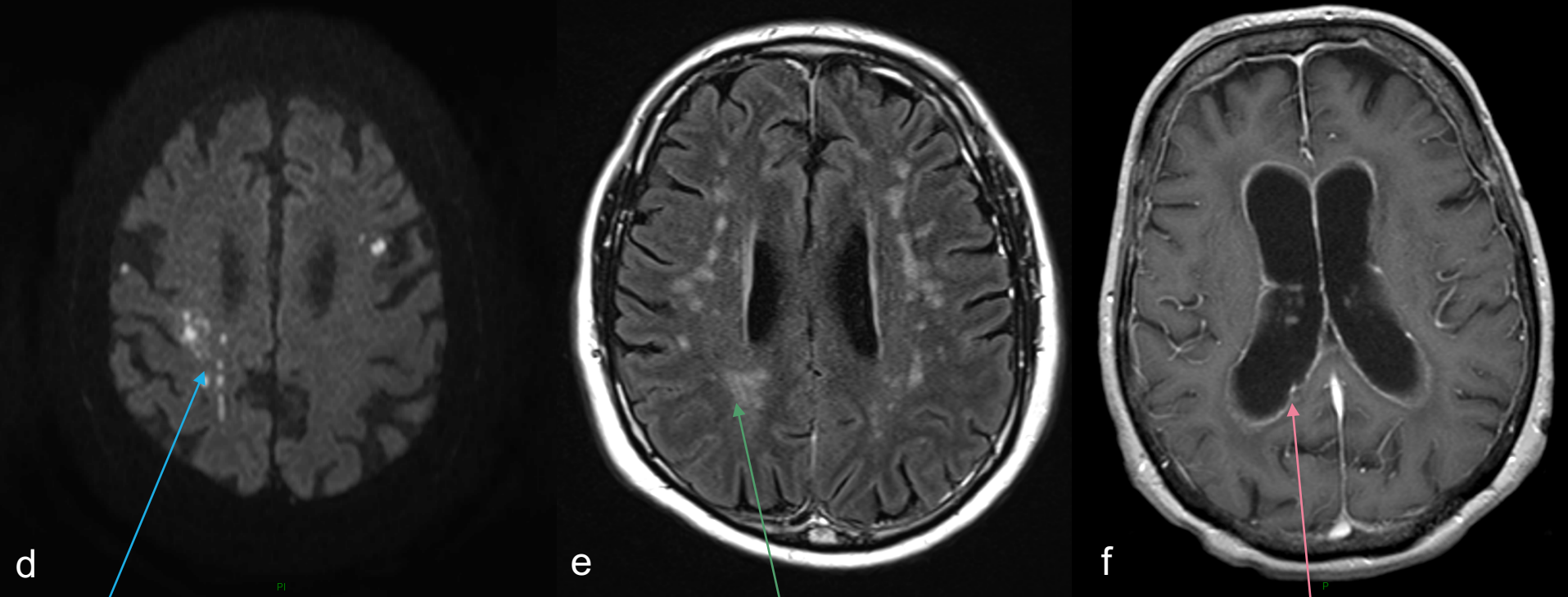
**And the clinicians and microbiologists  
involved in the management of the  
1, 342 patients included**



**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 hypo signal in right cerebellar peduncle corresponding to focal bleeding.



d

e

f

**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.