

Approche diagnostique et thérapeutique de l'encéphalite herpétique

DUCAI 2010-2011

J Poissy

- Jérémie 31 ans
- HTA, sinusite chronique, hypercholestérolémie
- Consulte aux urgences pour
 - Céphalées intenses
 - Nausées
 - Discrète raideur méningée
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 22 L, 45 H (traumatique)
 - Protéinoglycorrachie normale
- Biologie normale

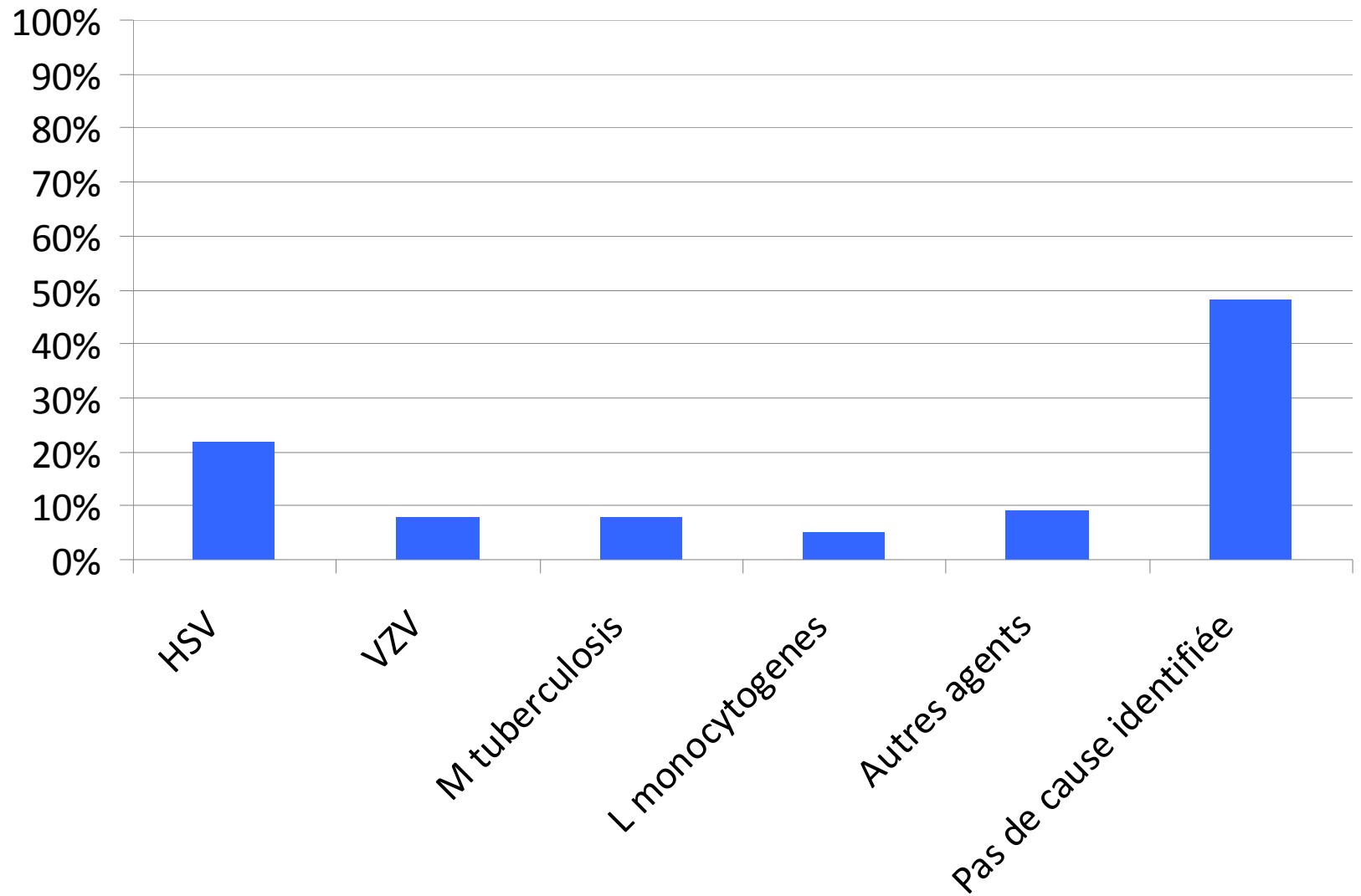
- Maurice 78 ans
- HTA, hypercholestérolémie, adénome de prostate
- Fébrile à 39°C depuis le matin
- Confus, troubles du comportement
- Absence de signe de focalisation
- PL: 3 leuco, protéinoglycorrhachie normale
- 8100 GB/mm³; CRP=4,5mg/L

- Agnès 62 ans
- HTA, hypercholestérolémie, lithiase
- Notion de crise convulsive généralisée avec PDC
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 40 leuco/mm³, prédominance de L, 300 hématies/mm³, glycorrachie normale, protéinorrhachie à 0,78 g/L
- Biologie normale

INTRODUCTION

Epidémiologie

- Première cause d'encéphalite nécrotique sporadique dans les pays développés
- Incidence annuelle de 1 à 2 /500 000 hab
- Responsable de 10% des encéphalites
- Pas de saisonnalité
- Deux pics de fréquence:
 - 6 mois à 20 ans: primo-infection
 - >50 ans: récurrence



D'après Mailles A et al. CID 2009

Pronostic

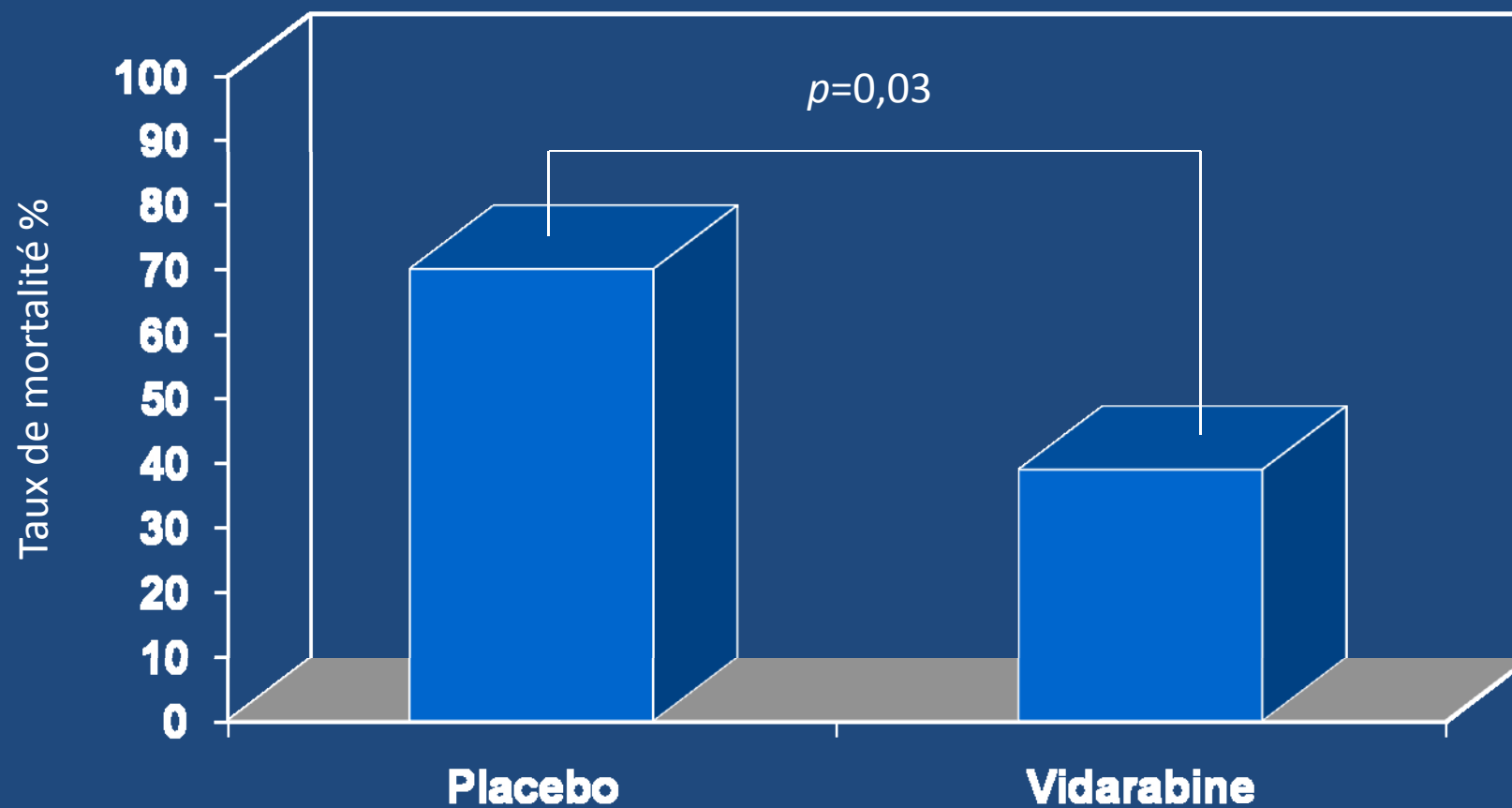
- Sans traitement
 - 70% de mortalité
 - Seulement 2,5% des sujets n'ont pas de séquelle neurologique
- Avec traitement
 - 20% des survivants ont une restriction des activités quotidiennes
 - >10% ont un handicap majeur
 - 30 à 50 % des patients sont décédés ou gardent des séquelles neurologiques importantes

Whitley RJ. Antiviral Research. 2006

McGrath et al. J.Neurol.Neurosurg.Psychatry. 1997

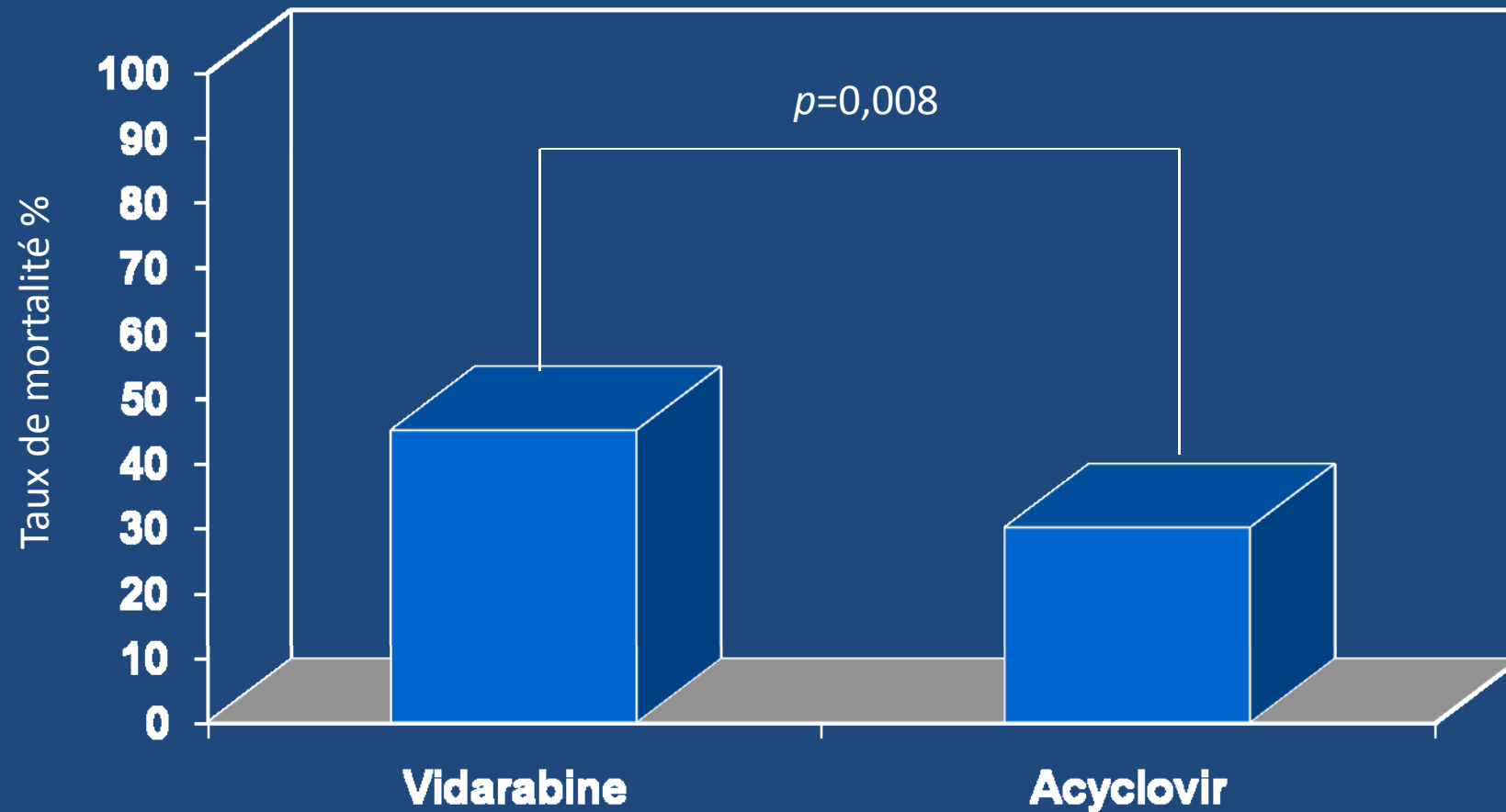
RARE MAIS GRAVE

La vidarabine



Whitley RJ et al. NEJM. 1977
Whitley RJ et al. NEJM. 1981

L'acyclovir

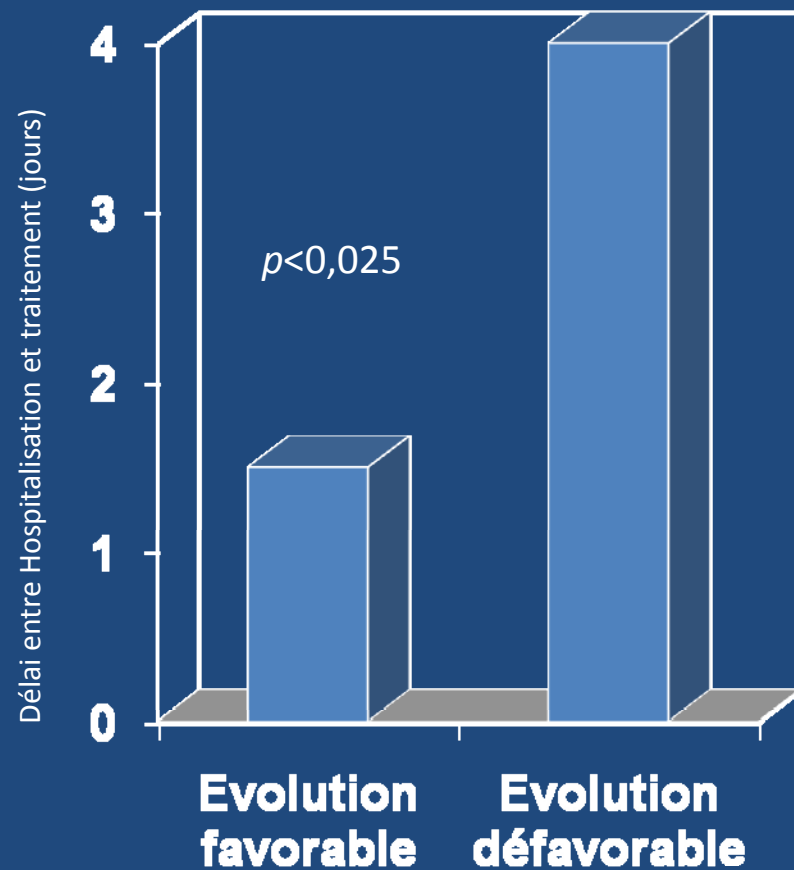


Skoldenberg B et al. *The Lancet*. 1984
Whitley RJ. *NEJM*. 1986

Facteurs de mauvais pronostic (1)

- Conscience altérée à la prise en charge
- Age élevé
- Sujets de plus de 30 ans ayant un GCS<6 ont une mortalité de 70%

Facteurs de mauvais pronostic (2)



Paramètre	OR (IC95%)	p
SAPS II > 27	3,7 (1,3-10,6)	0,014
>2J entre H et traitement	3,1 (1,1-9,1)	0,037

Raschilas F et al. CID. 2002

McGrath N et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997

Y penser pour ne pas retarder
l'introduction du traitement

Clinique

Présentation clinique

- Infection néonatale diffuse
- Encéphalite
- Méningite

Infection néonatale diffuse

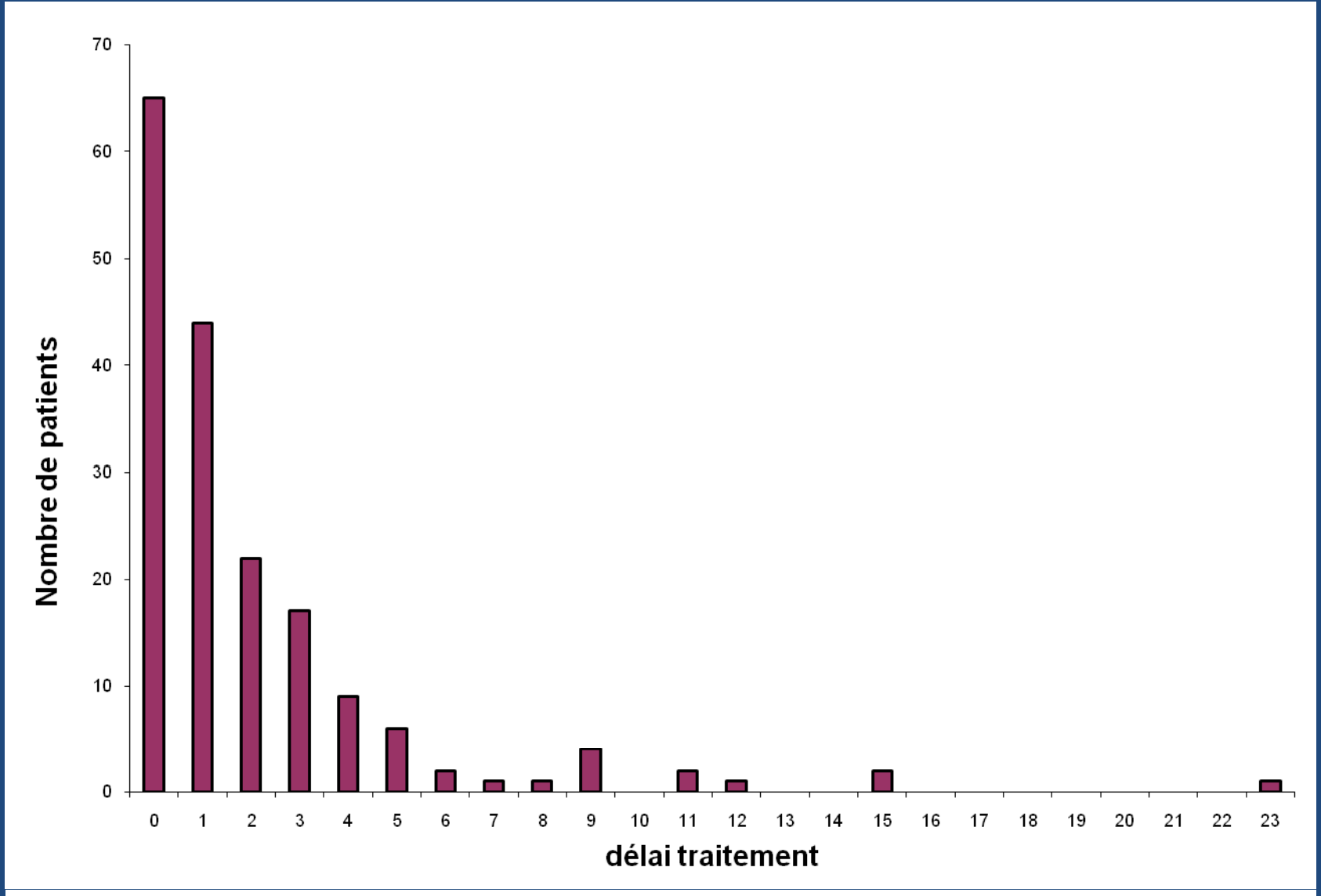
- Tableau septique néonatal grave avec atteinte multisystémique
 - MEH (méningite plus grave si HSV2)
 - Eruption vésiculeuse et nécrotique diffuse
 - Hépatite nécrosante
 - Hémorragie cutanéomuqueuse diffuse dans un contexte de thrombopénie
 - Pneumopathie interstitielle
 - Entérocolite nécrosante
 - Oesophagite
 - Kératite

Encéphalite-Méningite

- Encéphalite isolée possible; plutôt HSV1
- Méningite isolée plus rare; HSV2
- Encéphalite de présentation polymorphe
 - Syndrome confusionnel
 - Déficit neurologique
 - Troubles phasiques
 - Troubles du comportement
 - Manifestations épileptiques

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre (T°C moyenne 38°9)	90-100
Désorientation	70
Céphalées	70
Troubles phasiques	59
Tableaux déficitaires	30-60
Troubles du comportement	30
Convulsion	50
Vomissements	40
Normal	5

Aucun signe spécifique



Délai admission/acyclovir : analyse univariée (1)

Variable	≤1 jour (N=116)	>1 jour (N=68)	<i>p</i>
Knaus			
A	62,0%	51,5%	
B	28,5%	26,5%	0,75
C+D	9,5%	22,0%	0,02
Ethylisme	10,3%	22,4%	0,03
Apyrexie	3,8%	18,0%	0,003

Poissy J et al. CMI 2009

Knaus A : Statut fonctionnel normal
Knaus B : Handicap modéré
Knaus C : Handicap majeur
Knaus D : Sujet grabataire

Formes cliniques « modérées »

- Immunodépression
 - VIH
 - Immunosupresseurs

Un exemple: maladie de Crohn sous azathioprine

- Apyrétique
- Céphalées
- Syndrome méningé
- Pas de signe de focalisation



Robineau O et al. Am J Gastroenterol. 2010

- Tout trouble du comportement fébrile d'installation brutale doit faire réaliser une ponction lombaire
- Mais tout trouble du comportement fébrile d'installation brutale n'est pas une MEH
- Et ne nécessite donc pas d'acyclovir IV

Biologie

Ponction lombaire

- Délai de réalisation de la PL par rapport à l'admission: 1J (0-22)

Variables	Valeurs (médiane(extrêmes))
Hématies	200 (0-6000)
Leucocytes	44 (0-1050)
Lymphocytes (%)	83 (0-100)
Protéïnorachie	0.64 (0.15-3.38)
Glycorachie/Glycémie	0.55 (0.19-1.74)

Table 2. Laboratory findings for CSF specimens obtained from patients positive for the presence of herpes simplex virus (HSV) DNA in CSF by PCR.

Finding	Mean value (range)		<i>P</i>
	HSVE group	HSVM group	
Leukocyte count, cells/mm ³	202 (2–667)	484 (58–1888)	<.004
Percentage of leukocytes	76 (16–97)	87 (43–100)	<.11
Erythrocyte count, cells/mm ³	2518 (0–27,566)	54 (0–711)	<.21
Protein level, mg/dL	73 (22–146)	129 (75–281)	<.0001

NOTE. HSVE, HSV encephalitis; HSVM, HSV meningitis.

Variables	Valeurs (médiane(extrêmes))
Hématies	200 (0-6000)
Leucocytes	44 (0-1050) 19%<10; 9%<4
Lymphocytes (%)	83 (0-100) 18%<50; 9%<4
Protéinorrhachie	0.64 (0.15-3.38)
Glycorrhachie/Glycémie	0.55 (0.19-1.74)

L'absence de méningite n'élimine pas formellement le diagnostic de MEH

Facteurs de risque d'introduction tardive d'acyclovir (analyse monovariée)

Variable	≤1 jour (N=116)	>1 jour (N=68)	p
LCR			
Leucocytes/mm ³ (médiane)	89	64	0,12
Leucocytes <10/mm ³ (%)	10,7	22,1	0,05
Proportion de lymphocytes<50 (%)	80,8	85,0	0,64
Protéïnorrhée (g/L)	0,67	0,69	0,76
Délai de la première imagerie cérébrale (médiane)	0	1	0,001

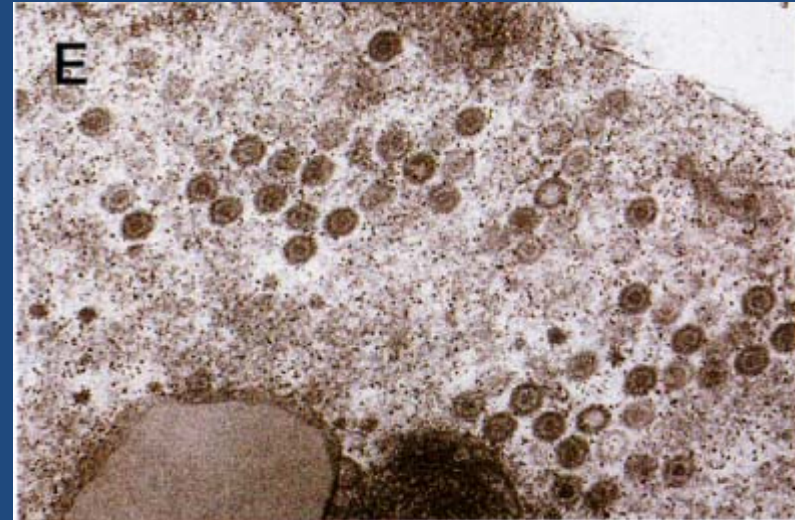
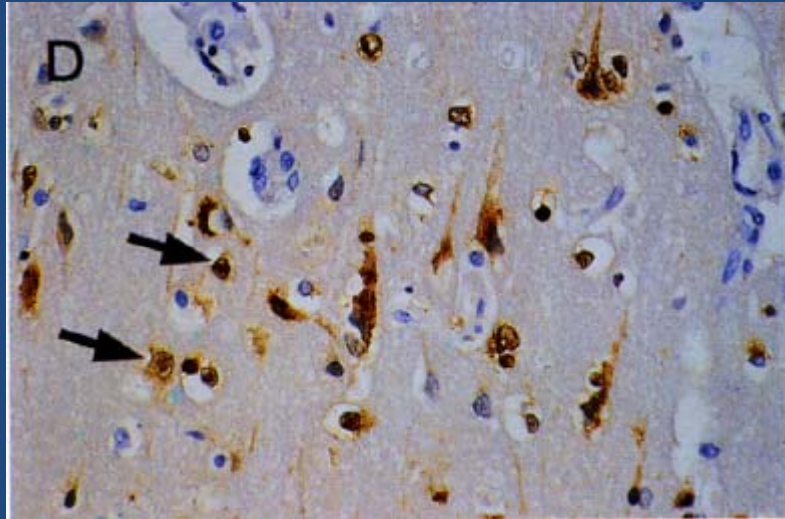
Glycorrhachie

Table 2. Summary of CSF glucose measurements for 55 consecutive patients who were positive for herpes simplex virus by PCR.

Variable	Range	Mean \pm SD
CSF glucose level, mmol/L	<1–12	3.60 \pm 2.00
Ratio of CSF to serum glucose levels	0.07–0.78	0.50 \pm 0.15

50% des patients avaient une hypoglycorrhachie

Diagnostic spécifique: le passé



Schiff and Rosenblum. Human pathology 1998

Le présent: PCR sur LCR

Table 2. Studies Used to Determine the Sensitivity and Specificity of PCR for Herpes Simplex Encephalitis

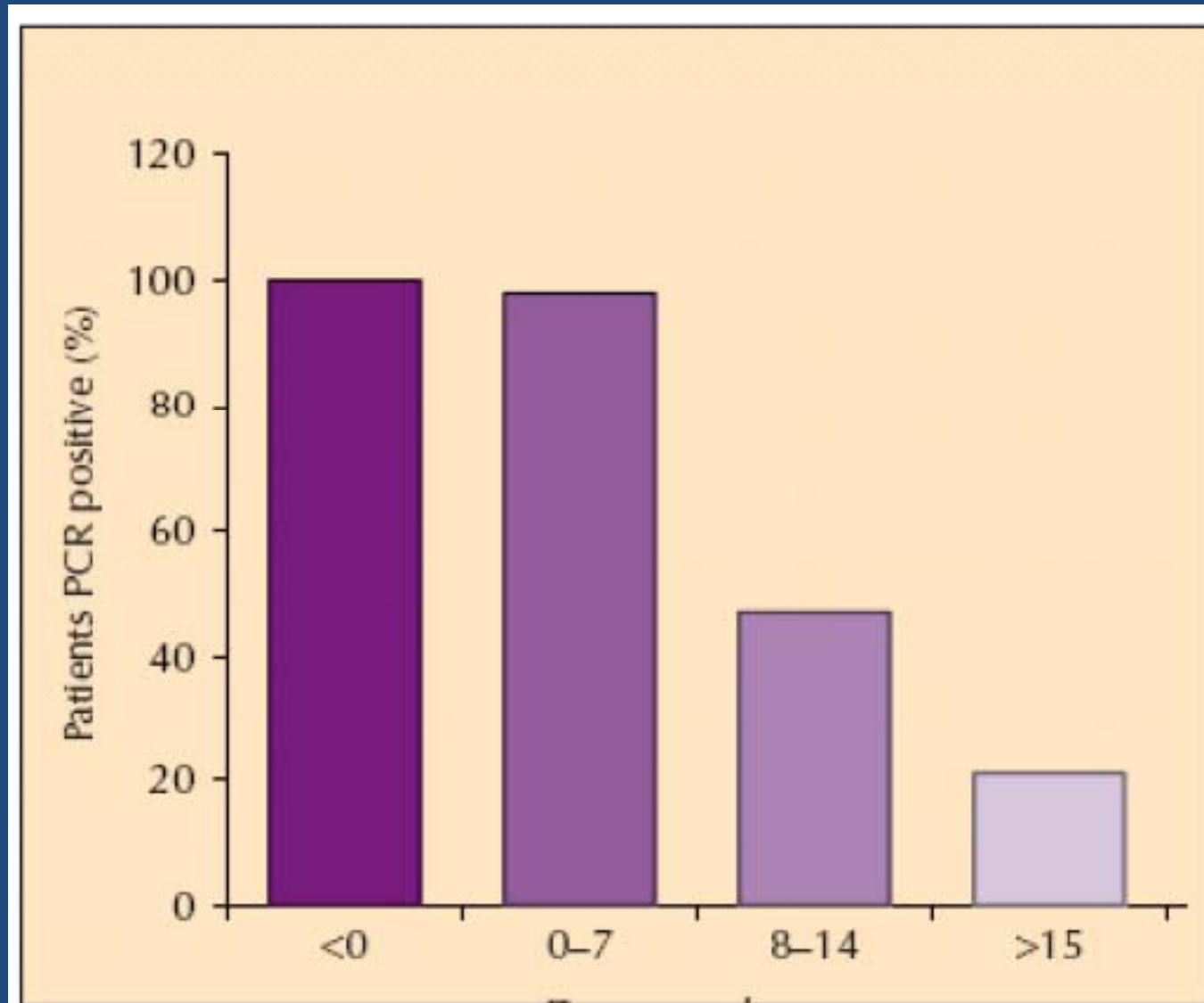
	Number of Subjects	Herpes Encephalitis Present (n = 160)		Herpes Encephalitis Not Present (n = 416)	
		PCR+	PCR-	PCR+	PCR-
		Lakeman et al (20)	101	53	1
Aurelius et al (5)	130	41	2	0	87
Rozenberg et al (8)	65	27	1	0	37
Kessler et al (16)	123	16	0	0	107
Klapper et al (6)	22	9	1	0	12
Puchhammer-Stockl et al (7)	20	4	1	0	15
Troendle-Atkins et al (11)	115	3	1	0	111
Total	576	153	7	3	413

Le présent: PCR sur LCR

Table 2. Studies Used to Determine the Sensitivity and Specificity of PCR for Herpes Simplex Encephalitis

	Number of Studies	Herpes Encephalitis Present (n = 160)		Herpes Encephalitis Not Present (n = 416)	
		CR+	CR-	PCR+	PCR-
Lakeman et al (20)			1	3	44
Aurelius et al (5)			2	0	87
Rozenberg et al (8)	65	27	1	0	37
Kessler et al (16)	123	16	0	0	107
Klapper et al (6)	22	9	1	0	12
Puchhammer-Stockl et al (7)	20	4	1	0	15
Troendle-Atkins et al (11)	115	3	1	0	111
Total	576	153	7	3	413

Se=96%
Sp=99%



Lakeman FD, JID. 2005

Faux négatifs PCR

- Présence d'inhibiteurs: attention PL hémorragique
- Prélèvement trop précoce (<72h)
- Tardif sous traitement

EEG

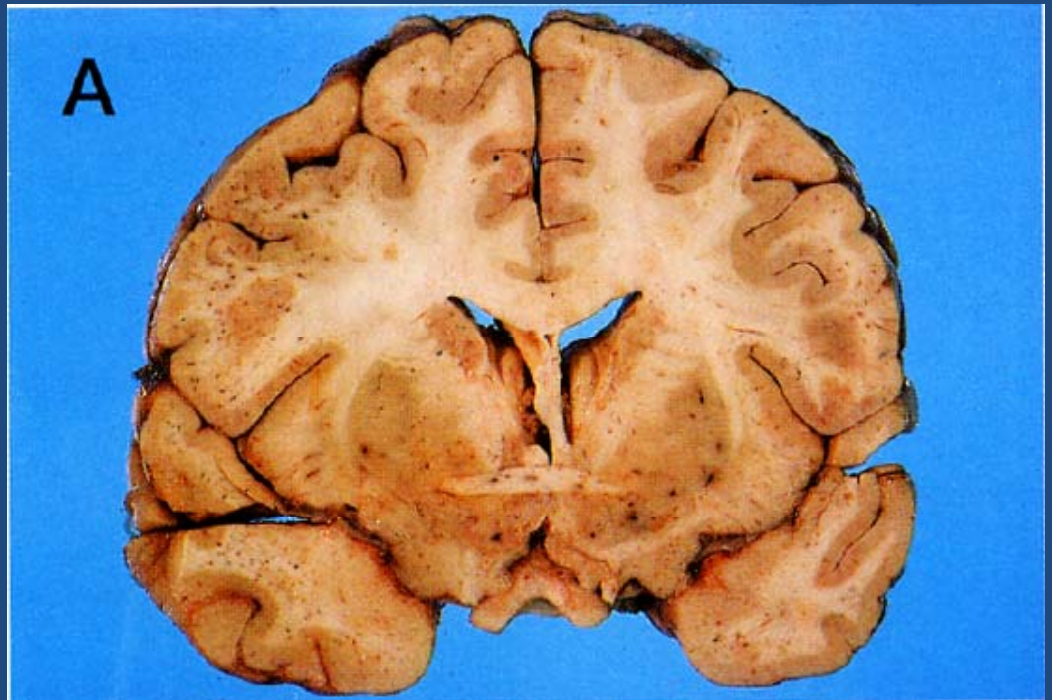
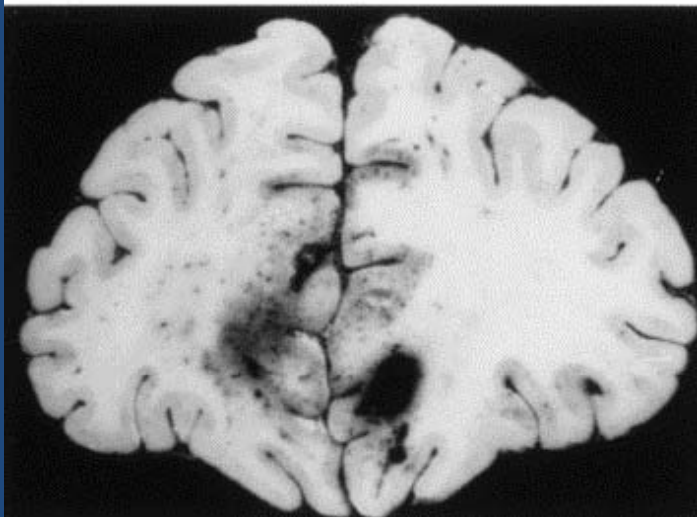
- Ondes lentes et décharges périodiques
- Classiquement en temporal
- Unilatérale, bilatéralisation secondaire
- Se=84%; Sp=33%
- Pathologique 7 à 10 jours
- Permettait de cibler la biopsie
- En désuétude depuis la PCR

Imagerie

Imagerie cérébrale

- IRM+++
- TDM
- Imagerie fonctionnelle: PET-scan

- TDM cérébrale
 - Anormale dans 79% des cas si précoce
 - Unilatéral: 57%
 - Temporal: 53%
 - Fronto-temporal: 36%
 - Pathologique dans 100% des cas à J7
- IRM: plus sensible plus précoce
- 2% de normalité (IRM+TDM)
- PET scan: hyperperfusion corrélée à une évolution défavorable



Risque d'engagement cérébral

- Si obstacle à l'écoulement du LCR
- Si processus expansif intra-crânien
- Pas si HTIC, fréquente et ne représentant pas une CI à la PL

TABLE 4. ASSOCIATIONS BETWEEN BASE-LINE CLINICAL CHARACTERISTICS AND ABNORMAL FINDINGS ON CT OF THE HEAD IN 235 ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS.*

BASE-LINE CHARACTERISTIC	TOTAL NO. OF PATIENTS	NO. OF PATIENTS WITH ABNORMAL FINDINGS ON CT	RISK RATIO (95% CI)	P VALUE
Age \geq 60 yr	42	27	4.3 (2.9–6.4)	<0.001
Immunocompromised state†	70	24	1.8 (1.1–2.8)	0.01
History of CNS disease‡	25	20	4.8 (3.3–6.9)	<0.001
Seizure within 1 wk before presentation	21	13	3.2 (2.1–5.0)	<0.001
Neurologic findings				
Abnormal level of consciousness	44	24	3.3 (2.2–4.4)	<0.001
Inability to answer two questions correctly	49	28	3.8 (2.5–5.8)	<0.001
Inability to follow two commands correctly	40	25	3.9 (2.6–5.9)	<0.001
Gaze palsy	7	5	3.2 (1.9–5.4)	0.003
Abnormal visual fields	7	6	4.0 (2.7–5.9)	<0.001
Facial palsy	10	10	4.9 (3.8–6.3)	<0.001
Arm drift	25	18	4.0 (2.7–5.8)	<0.001
Leg drift	34	24	4.4 (3.0–6.5)	<0.001
Abnormal language§	44	28	4.3 (2.9–6.5)	<0.001

*CI denotes confidence interval, and CNS central nervous system.

†This category includes patients with human immunodeficiency virus infection or acquired immunodeficiency syndrome, patients who were receiving immunosuppressive therapy, and patients who had undergone transplantation.

‡The CNS diseases consisted of mass lesion, stroke, and focal infection.

§The abnormalities consisted of aphasia, dysarthria, and extinction.

TABLE 5. IDENTIFICATION OF THE SUBGROUP OF ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS WHO HAVE A DECREASED LIKELIHOOD OF HAVING ABNORMAL FINDINGS ON CT OF THE HEAD.

PRESENCE OF ANY BASE-LINE CHARACTERISTIC*	RESULT ON CT OF THE HEAD†		
	NORMAL	ABNORMAL	TOTAL
	no. of patients (%)		
No	93 (97)	3 (3)	96 (100)
Yes	86 (62)	53 (38)	139 (100)
Total	179 (76)	56 (24)	235 (100)

**TABLE 3. RESULTS OF CT OF THE HEAD
IN 235 ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS.**

RESULT	No. OF PATIENTS (%)
Normal*	179 (76)
Abnormal†	56 (24)
Focal lesion without mass effect	29 (12)
Nonfocal lesion without mass effect	12 (5)
Focal lesion with mass effect‡	9 (4)
Nonfocal lesion with mild mass effect	2 (1)
Combinations of focal and nonfocal lesions without mass effect	4 (2)

**TABLE 3. RESULTS OF CT OF THE HEAD
IN 235 ADULTS WITH SUSPECTED MENINGITIS.**

RESULT	No. OF PATIENTS (%)
Normal*	179 (76)
Abnormal†	56 (24)
Focal lesion without mass effect	29 (12)
Nonfocal lesion without mass effect	12 (5)
Focal lesion with mass effect‡	9 (4)
Nonfocal lesion with mild mass effect	2 (1)
Combinations of focal and nonfocal lesions without mass effect	4 (2)

Indications à l'imagerie avant la PL

- Signes de focalisation à l'examen neurologique
- $GCS \leq 11$
- Crises épileptiques, récentes ou en cours, focales ou généralisée après 5 ans, seulement si hémicorporelles avant 5 ans

Contre-indications à la PL

- Signes d'engagement
 - Anisocorie
 - Hoquet
 - Trouble ventilatoire
 - Enroulement
 - Instabilité hémodynamique
- Effet de masse ou engagement à l'imagerie

Délai admission/acyclovir : analyse univariée

Variable	≤1 jour (N=116)	>1 jour (N=68)	<i>p</i>
LCR			
Leucocytes <10/mm ³ (%)	10,7	22,1	0,05
Délai de la première imagerie cérébrale (médiane) (jours)	0	1	0,001

Délai admission/acyclovir : analyse multivariée

Variable	Odds Ratio	IC 95%	<i>p</i>
Knaus (C+D) vs (A,B)	4,1	1,5-11,7	0,007
Ethylisme	3,4	1,3-8,9	0,02
Leucocytes <10/mm ³ (%)	2,5	0,7-5,8	0,17
Délai de la première imagerie cérébrale	8,4	3,9-18,0	<0,001

Facteurs prédictifs d'une introduction tardive d'acyclovir

- Pathologie sous-jacente sévère : 14%
- Ethylisme : 15%
- PL avec <10 leuco/mm³ à l'admission : 13%
- Délai de réalisation de la première imagerie cérébrale >1 j : 37%

1 facteur de risque chez 59% des patients, 2 chez 16% et 3 chez 3%

Traitement

Traitement

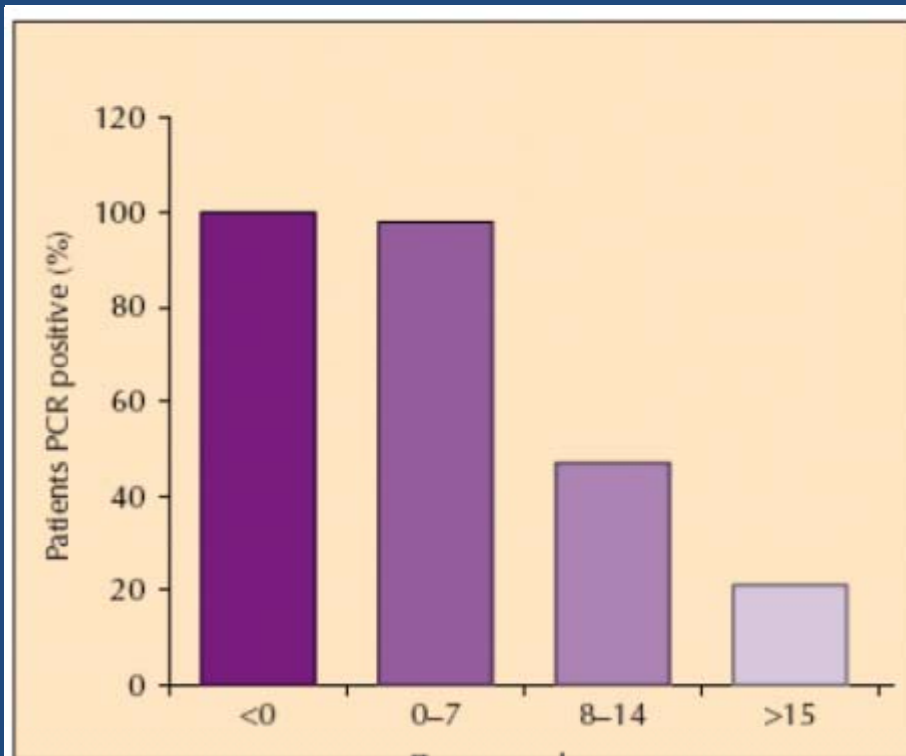
- Acyclovir 10 à 15 mg/kg/8 heures
- A passer sur au moins 1 heure
- Hydratation parallèle+++



Obada EN et al. Néphrologie et thérapeutique. 2010

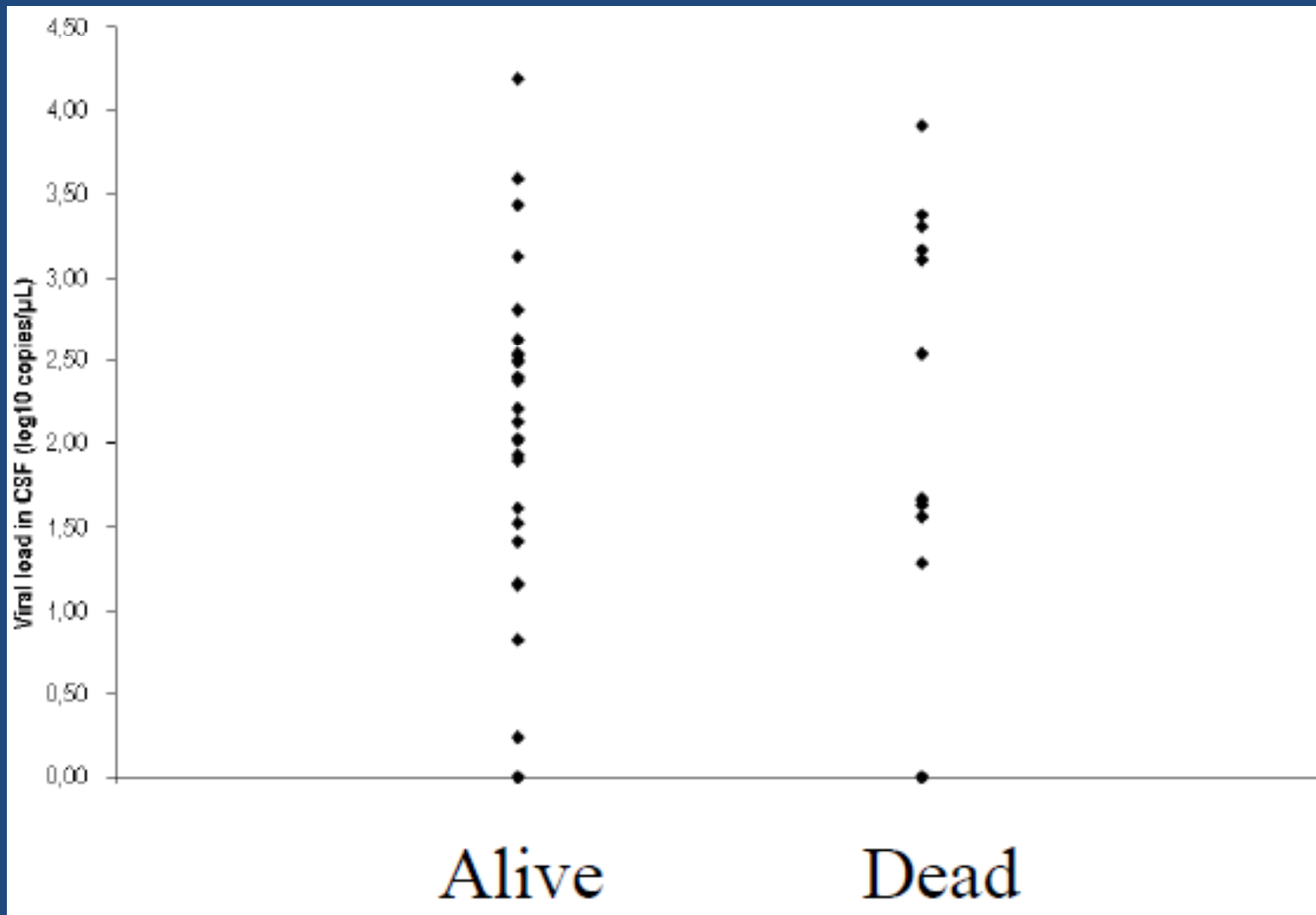
Charge virale et posologie

- Données discordantes sur relation entre charge virale et pronostic
- Impact potentiel sur durée de traitement et posologie



Poursuivre au-delà de J14 si PCR positive?

Lakeman FD, JID. 2005



Poissy J et al. ICAAC. 2008

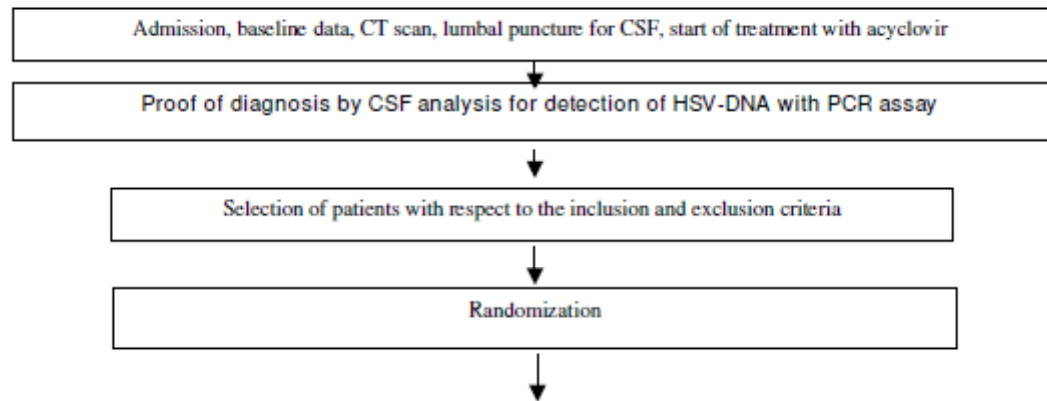
Nouvelles approches

- Réplication virale cérébrale a minima après la phase aiguë responsable des séquelles?
 - Valacyclovir au long cours?
 - Essai clinique: valacyclovir 6g/j po pendant 90j vs placebo en traitement d'entretien
- Corticoïdes?
- Nouvelles molécules intervenant plus en amont dans la réplication virale (complexe hélicase primase)

Corticoïdes

- Données expérimentales confirmant le rôle délétère de l'inflammation
- Etude clinique
 - Rétrospective sur petits échantillons
 - Corticoïdes en même temps que l'acyclovir=facteur prédictif d'évolution favorable OR=8.9 (IC95%:1.1-71.0)
- Données expérimentales suggérant l'intérêt d'une introduction retardée

Figure: Schematic diagram of study design



	Experimental group: Treatment with adjuvant dexamethasone	Control group: Treatment with placebo
Day 0 of study	<p>Aciclovir: 10mg/kg BW acyclovir (intravenously, 1 hour infusion) every 8 hours for 14 days</p> <p>Dosage adaptation in case of decreased creatinine clearance</p> <p>Dexamethasone 40 mg intravenously every 24 hours for 4 days.</p>	<p>Aciclovir: 10mg/kg BW acyclovir (intravenously, 1 hour infusion) every 8 hours for 14 days</p> <p>Dosage adaptation in case of decreased creatinine clearance</p> <p>Placebo identical in appearance to dexamethasone infusion every 24 hours for 4 days</p>
Day 0	<ul style="list-style-type: none"> Neurological examination, GCS, pre-encephalitis Barthel Index, pre-encephalitis mRS, Neuropsychological test, seizures. Cranial MRI-scan as soon as possible after positive HSV in CSF, at the latest 48 hours after initiation of study medication (Dexamethasone/Placebo). 	
Day 7	<ul style="list-style-type: none"> Physical and neurological examinations. 	
Discharge at the latest Day 30	<ul style="list-style-type: none"> Physical and neurological examinations, mRS, GOS, Barthel index, seizures. 	
6 months after randomization	<ul style="list-style-type: none"> Physical, neurological and neuropsychological examinations, mRS, GOS, quality of life (EuroQol 5D), Barthel-Index, seizures. Cranial MRI-scan. 	
12 months after randomization	<ul style="list-style-type: none"> Physical and neurological examinations, mRS, GOS, quality of life (EuroQol 5D), Barthel-Index, seizures. 	

372 patients nécessaires

Pour le moment: introduction sans délai du traitement spécifique devant toute suspicion jusqu'à confirmation ou infirmation

Conclusion

- Encéphalite +++ pour le diagnostic
- Trouble du comportement fébrile brutal=PL
- Trouble du comportement fébrile+méningite=MEH
- L'absence de méningite n'élimine pas le diagnostic
- Une méningite sans encéphalite n'évoque pas la MEH, a priori

- Jérémie 31 ans
- HTA, sinusite chronique, hypercholestérolémie
- Consulte aux urgences pour
 - Céphalées intenses
 - Nausées
 - Discrète raideur méningée
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 22 L, 45 H (traumatique)
 - Protéinoglycorrachie normale
- Biologie normale

Séroconversion coxsackie B2

- Jérémie 31 ans
- HTA, sinusite chronique, hypercholestérolémie
- Consulte aux urgences pour
 - Céphalées intenses
 - Nausées
 - Discrète raideur méningée
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 22 L, 45 H (traumatique)
 - Protéinoglycorrachie normale
- Biologie normale

- Maurice 78 ans
- HTA, hypercholestérolémie, adénome de prostate
- Fébrile à 39°C depuis le matin
- Confus, troubles du comportement
- Absence de signe de focalisation
- PL: 3 leuco, protéinoglycorrhachie normale
- 8100 GB/mm³; CRP=4,5mg/L

- Maurice 78 ans
- HTA, hypercholestérolémie, adénome de prostate
- Fébrile à 39°C depuis le matin
- Confus, troubles du comportement
- Absence de signe de focalisation
- PL: 3 leuco, protéinoglycorrhachie normale
- 8100 GB/mm³; CRP=4,5mg/L

BU pos: prostatite

- Agnès 62 ans
- HTA, hypercholestérolémie, lithiase
- Notion de crise convulsive généralisée avec PDC
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 40 leuco/mm³, prédominance de L, 300 hématies/mm³, glycorrachie normale, protéinorrhachie à 0,78 g/L
- Biologie normale

- Agnès 62 ans
- HTA, hypercholestérolémie, lithiase
- Notion de crise convulsive généralisée avec PDC
- Fébrile à 39°C sans signe de focalisation
- PL
 - 40 leuco/mm³, prédominance de L, 300 hématies/mm³, glycorrachie normale, protéinorrhachie à 0,78 g/L
- Biologie normale

PCR HSV pos: MEH