

---

# **Approche diagnostique et thérapeutique de l'encéphalite herpétique**

Y.Yazdanpanah, MD, PhD  
INSERM, Atip/avenir U738,  
Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, France  
Service des maladies infectieuses et tropicales,  
Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris

- 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/mm<sup>3</sup>; CRP=45mg/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/mm<sup>3</sup>, prédominance de L, 300 hématies/mm<sup>3</sup>, glycorrachie normale, protéinorrhachie à 0,78 g/L
- Biologie normale

# Introduction

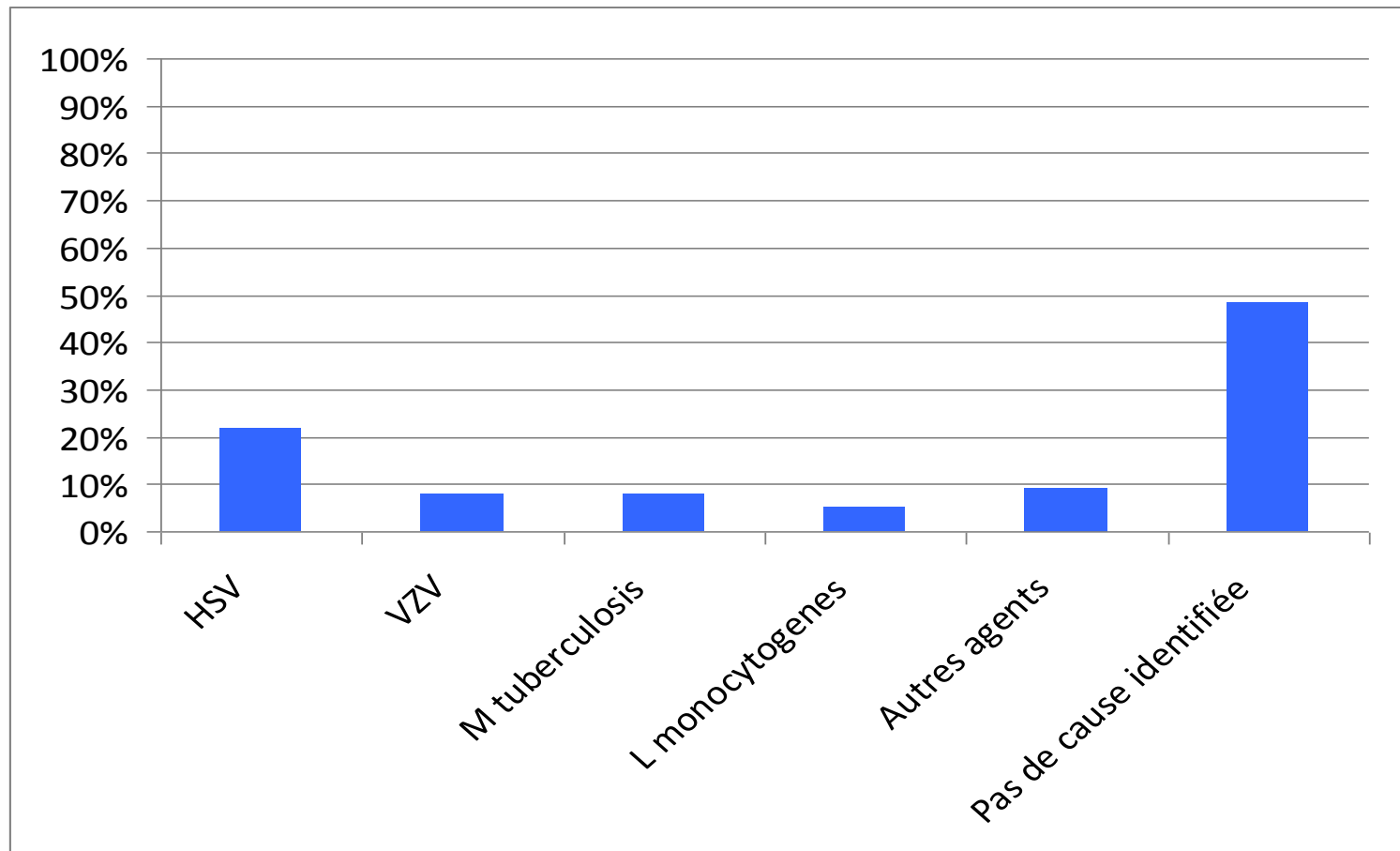
---

- **Méningo-encéphalite herpétique**
  - **Rare :**
    - E.U. : 4 cas / 1000 000 personnes/an
    - Suède : 2,5 cas / 1000 000 personnes/an
  - **Grave (mortalité, séquelles) malgré le traitement antiviral**
    - 22% de décès à 6 mois Blas et col. JINI Strasbourg 2004
    - 15% de décès à 6 mois Raschilas et col. Clin Infect Dis 2002
- **HSV1 = 90%**

# Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study

Alexandra Mailles<sup>1</sup> and Jean-Paul Stahl,<sup>2</sup> on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group\*

<sup>1</sup>Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, and <sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France



## Viral Infections of the Central Nervous System in Spain: A Prospective Study

TABLE II. Results Obtained, by Syndrome

	M	ME	E	Others <sup>a</sup>	Total
EV	149	3	2	7 (6)	161
HSV	1			2	3
HSV-1	3	16	15	3	37
HSV-2	2	1			3
VZV	20	10	4	2	36
CMV	2	2			4
EBV	3				3
HHV-6	1			1	2
MV	3	1			4
TOSV	2				2
HAdV	1			1	2
LCMV	1	1			2
Mixed <sup>b</sup>	6	3		2	11
Positive	194	37	21	18 (6)	270
Negative	146	54	55	21 (1)	276
Total	340	91	76	39 (7)	546

In 35 cases, clinical data were not available.

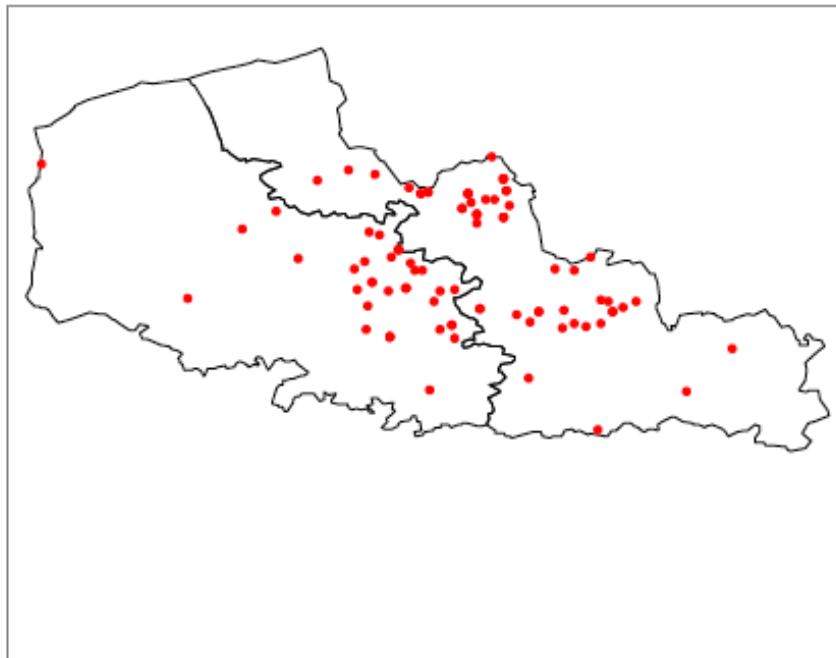
M, meningitis; ME, meningoencephalitis; E, encephalitis.

<sup>a</sup>In brackets are included the cases of febrile infant syndrome.

<sup>b</sup>Cases with mixed infections are listed in Table IV.

# Méningo-encéphalite herpétique de l'adulte dans la région Nord – Pas-de-Calais (n=94) 01/01/1992 à 31/12/2002

---



8

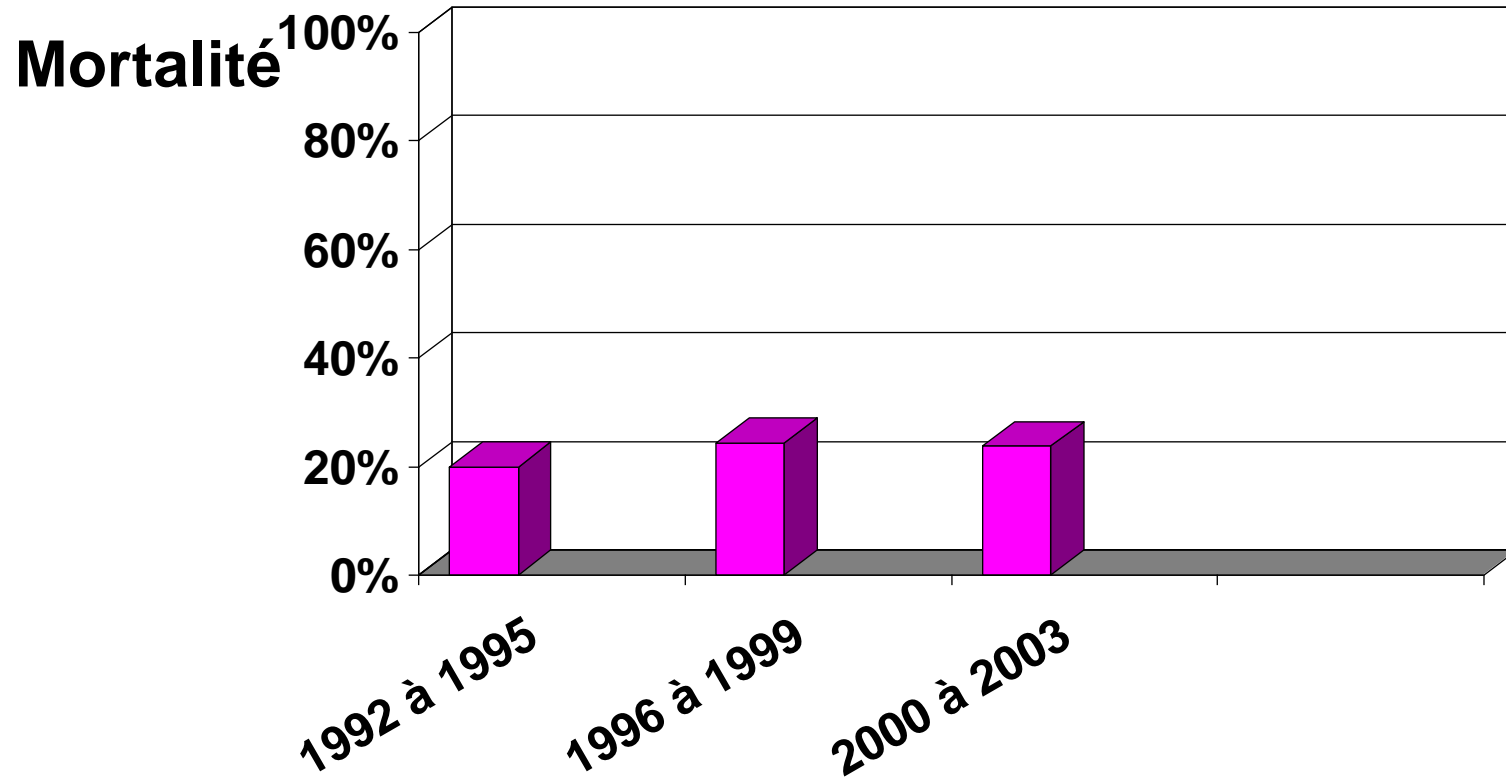
Blas et col. JNl Strasbourg 2004



# Méningo-encéphalite herpétique de l'adulte dans la région Nord – Pas-de-Calais (n=94)

01/01/1992 à 31/12/2002

---



# Facteurs prédictifs de décès :

---

- Âge
- Délai de la mise en route d' aciclovir +++

	Odds Ratio	IC95%	P
--	------------	-------	---

## Blas et col. JNI Strasbourg 2004

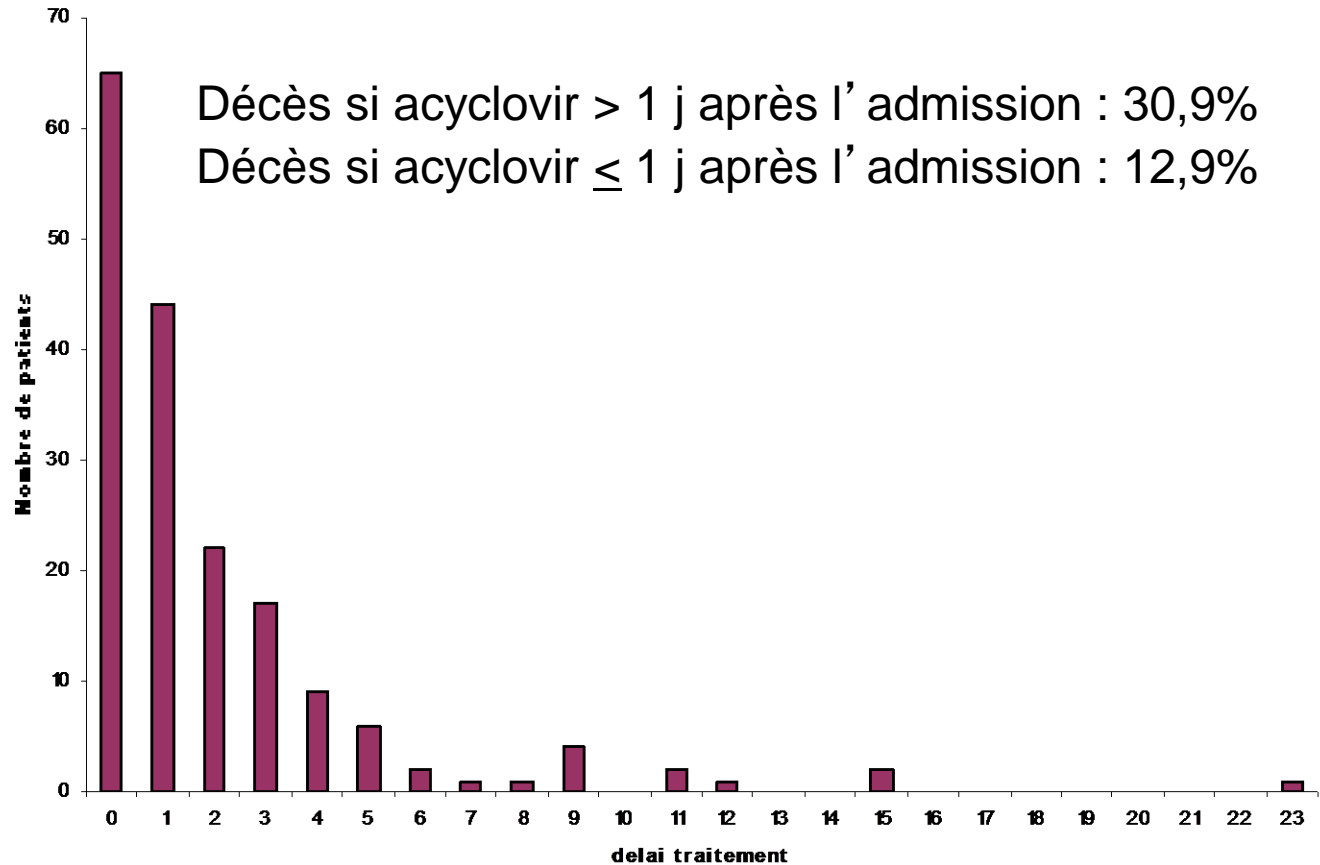
< 2 j	1		
> = 2 j	3.9	1.2 – 12.0	0.02
> = 4 j	10.7	2.5 – 45.9	0.0014

## Raschilas et col. Clin Infect Dis 2002

> = 2 j	3.1	1.1 – 9.1	0.037
---------	-----	-----------	-------

# Délai admission/aciclovir (j) (Ile-de-France + Nord - Pas-de-Calais) (n=184)

Médiane : 1 j (0-23)  
IQ25-75 : 0-2.5 j



# Facteurs prédictifs de mise en route tardive d' aciclovir (>1 j) (n=184)

---

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC95%</b>	<b>P</b>
<b>Knaus (3 vs. 1,2)*</b>	<b>4,1</b>	<b>1,5-11,7</b>	<b>0.007</b>
<b>Alcool</b>	<b>3,4</b>	<b>1,3-8,9</b>	<b>0.02</b>

\*Antécédents d' une maladie chronique à l' origine d' une restriction modérée ou sévère de l' activité

# Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients

Uluhan Sili<sup>a,\*</sup>, Abdurrahman Kaya<sup>a</sup>, Ali Mert<sup>b</sup>, HSV Encephalitis Study Group<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul University Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Istanbul Medipol University School of Medicine, Istanbul, Turkey

**Table 7**

Logistic regression to determine factors associated with prognosis ( $n = 97$ ).

	OR	95% CI	<i>p</i>
Duration of main symptom, days	1.24	1.06–1.53	0.045
Brain involvement in MRI			
Right or left temporal only	1		
Bilateral temporal	2.05	0.41–10.34	0.39
Extensive	37.22	7.09–195.47	<0.001

# Comment optimiser la prise en charge d' une méningo-encéphalite herpétique

---

**suspicion**

**traitement**

**bilan**

---

## **Suspicion**

Début brutal +++

Fièvre

Troubles de conscience

Troubles du comportement

Convulsions

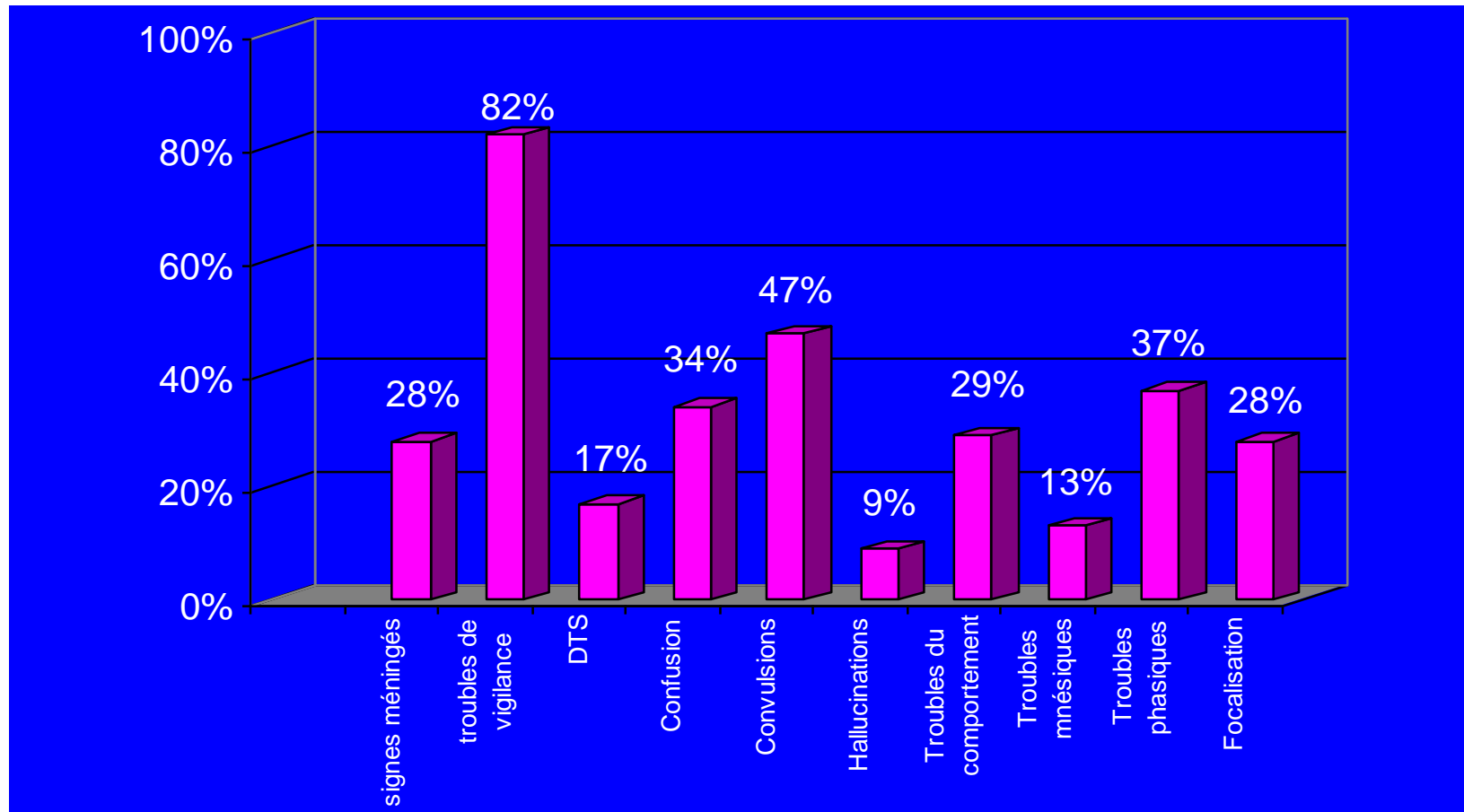
Signes déficitaires

**traitement**

**bilan**

# Signes cliniques d'appel (Nord - Pas-de-Calais, n = 93)

- Hyperthermie 94%





- Facteurs associés à des formes cliniques modérées :
  - Immunodépression (Immunosupresseurs, VIH)
  - HSV2 vs. HSV1

Fodor et col. Neurology 1998

## Herpes Simplex Virus Encephalitis in a patient with Crohn disease on immunosuppressive therapy (azathioprine)

- Apyrétique
- T° = 37,2
- Céphalées
- Signes méningées
- Pas de signes de focalisation

Robinaud et col.



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 ME aiguë ++
- Donc, ne justifie pas de débiter un traitement par l'acyclovir iv

# Comment optimiser la prise en charge d' une méningo-encéphalite herpétique

---

**suspicion**

**traitement**

**Bilan**

PL/PCR

Imagerie cérébrale

EEG

# Anomalies PL à l' admission\*

---

<b>Délai admission/PL</b>	<b>1 j (0-22)</b>
• Hématies	10 (0-6000)
• Leucocytes	44 (0-1050)
	<b>[19% &lt; 10; 9% &lt; 4]</b>
• Lymphocytes (%)	83 (0-100)
	<b>[18% &lt; 50; 9% &lt; 15]</b>
• Protéïnorachie	0.64 (0.15-3.38)
• Glycorachie/Glycémie	0.55 (0.19-1.74)

# Facteurs prédictifs de mise en route tardive d' aciclovir : analyse univariée

---

Variable	$\leq 1$ j N = 116	$> 1$ j N = 68	P
Leuco-LCR*	89	64	0.12
<b>Leuco-LCR (&lt;10)</b>	<b>10.7%</b>	<b>22.1%</b>	<b>0.05</b>
Lymph-LCR**	0.81	0.85	0.47
Prot-LCR	0.67	0.69	0.78

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

# Hypoglycorrhachia in Herpes Simplex Encephalitis

---

**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

Taylor et al. Clin Infect Dis 2004

**Rapport Glycorachie/Glycémie < 0,40 = 7/67 (10%)**

**Rapport Glycorachie/Glycémie < 0,50 = 14/34 (41%)**

Blas et col. JNl Strasbourg 2004

# PCR dans le LCR :

**Table 3: Studies that have assessed the sensitivity and specificity of PCR in HSE<sup>16</sup>**

Study	Patients (n)	HSE (n=160)		No HSE (n=416)	
		PCR+	PCR-	PCR+	PCR-
Lakeman <i>et al.</i> <sup>15</sup>	101	53	1	3	44
Aurelius <i>et al.</i> <sup>17</sup>	130	41	2	0	87
Rozenberg <i>et al.</i> <sup>71</sup>	65	27	1	0	37
Kessler <i>et al.</i> <sup>72</sup>	123	16	0	0	107
Klapper <i>et al.</i> <sup>73</sup>	22	9	1	0	12
Puchhammer-Stockl <i>et al.</i> <sup>74</sup>	20	4	1	0	15
Troendle-Atkins <i>et al.</i> <sup>75</sup>	115	3	1	0	111
Total	576	153	7	3	413
Sensitivity (153/160) = 96%; specificity (413/416) = 99%					

# PCR dans le LCR :

---

Peut être faussement négative :

- Si présence d' inhibiteurs de PCR dans le LCR : PL hémorragiques
- Prélèvement trop précoce (< 72h après le début de la symptomatologie) +++
- Réalisée après plusieurs jours de traitement par antiviral (5 à 7 jours de Trt)



# EEG

---

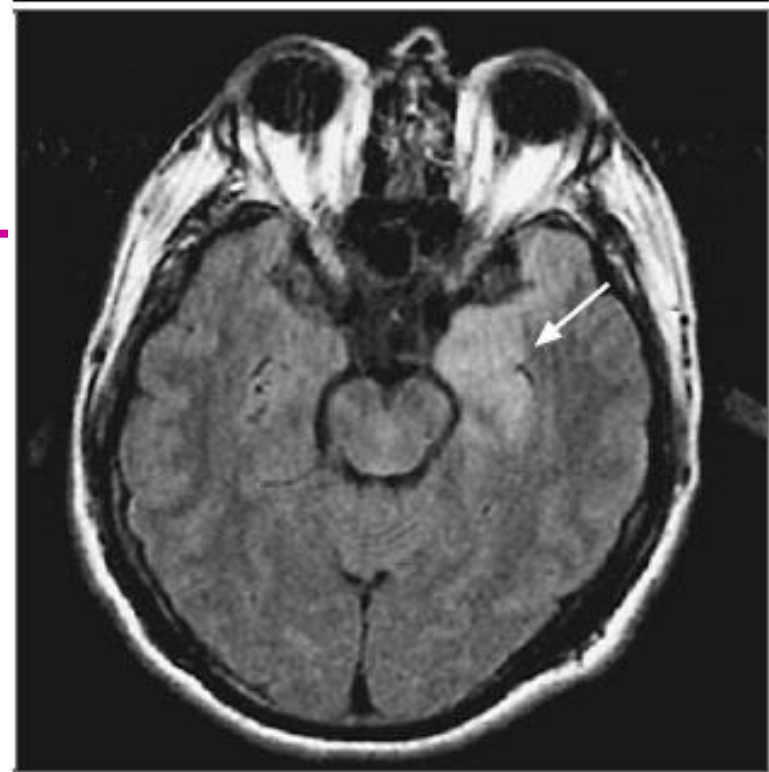
- Ondes lentes et décharges périodiques
- Classiquement en temporal
- Unilatérale, bilatéralisation secondaire
- Se=84%; Sp=33%
- Pathologique 7 à 10 jours
- Permettait de cibler la biopsie
- En désuétude depuis la PCR

# Imagerie

---

- IRMN +++

Rapporté normal dans  
10% des cas



## SHORT REPORT

Atypical herpes type 2 encephalitis associated with  
normal MRI imaging

N A Harrison, B K MacDonald, G Scott, R Kapoor

---

- 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)  
Raschilas et col. Clin Infect Dis 2002

# Comment optimiser la prise en charge d' une méningo-encéphalite herpétique

**suspicion**

**Traitement  
Acyclovir IV  
10-15 mg/kg/8h  
Pdt 14 – 21 j**

**bilan**

# Traitement

---

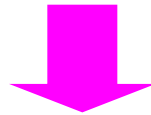
- Acyclovir 10 à 15 mg/kg/8 heures
- A passer sur au moins 1 heure
- Hydratation parallèle +++

Indication	Typical dosing/administration
HSVE	<p>Aciclovir, 10 mg/kg i.v. q8h for 14–21 days</p> <p>Renal insufficiency</p> <p>CrCl 25–50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: 10 mg/kg q12h</p> <p>CrCl 10–25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: 10 mg/kg q24h</p> <p>CrCl &lt;10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: 5 mg/kg q24h</p> <p>Thrice-weekly hemodialysis: 2.5–5.0 mg/kg q24h (given after dialysis)</p> <p>Peritoneal dialysis: 10 mg/kg q24h</p> <p>Hepatic impairment: no adjustment needed, use caution</p>
Aciclovir resistance	Foscarnet 90 mg/kg i.v. q12h or 60 mg/kg i.v. q8h
Aciclovir shortage	Ganciclovir 5 mg/kg q12h
Cerebral edema	<p>Mannitol 0.25–1 g/kg bolus q4–6 h</p> <p>Dexamethasone 10 mg q6h</p> <p>Hypertonic saline</p> <p>Active brain herniation, 23 % saline (30-ml bolus via central venous access)</p> <p>Maintenance, 2–3 % saline (250–500-ml boluses or continuous venous infusion; 3 % saline via central venous access)</p>

# Trt : Acyclovir IV 10-15 mg/kg/8h

---

- Association entre la charge virale HSV et l' évolution clinique ?



- Acyclovir à des posologies plus élevées si charge virale HSV élevée ?

# Charge virale et posologie

---

- Données discordantes sur relation entre charge virale et pronostic



RESEARCH ARTICLE

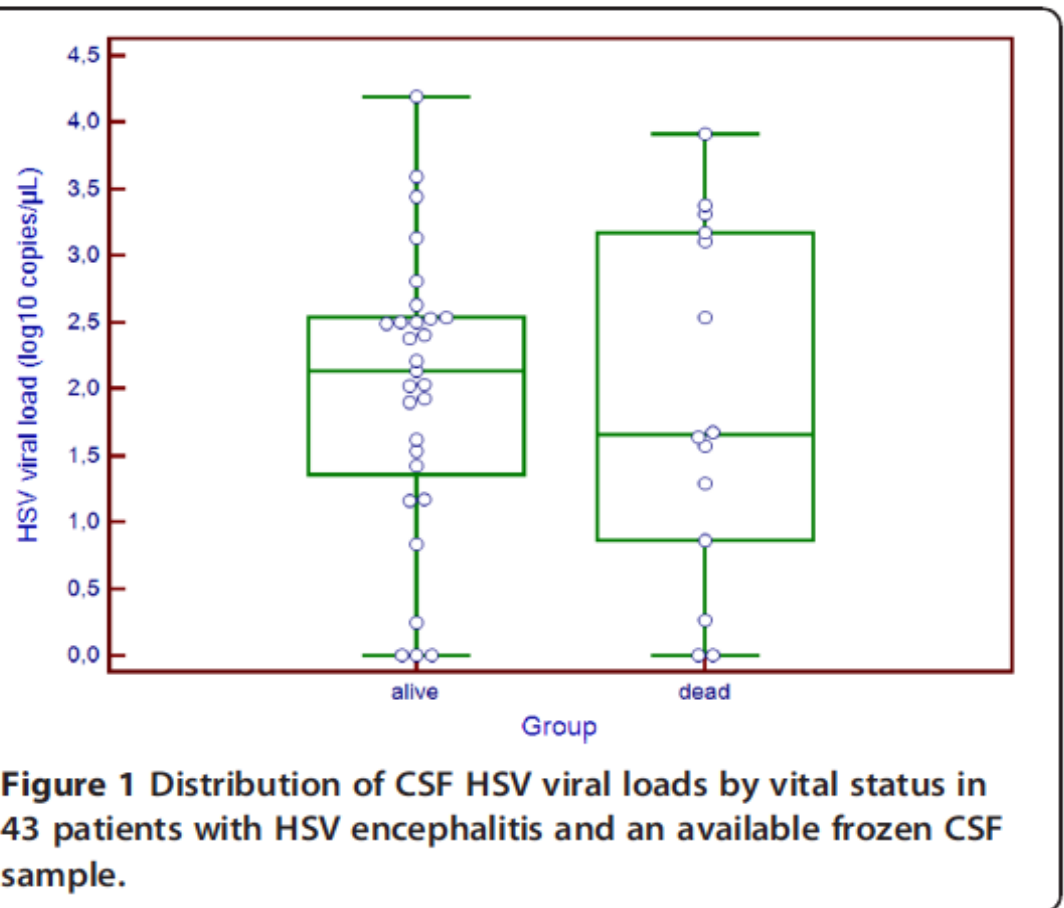
Open Access

# Impact of *Herpes simplex virus* load and red blood cells in cerebrospinal fluid upon herpes simplex meningo-encephalitis outcome

Julien Poissy<sup>1\*</sup>, Karen Champenois<sup>2</sup>, Anny Dewilde<sup>3</sup>, Hugues Melliez<sup>1</sup>, Hugues Georges<sup>4</sup>, Eric Senneville<sup>1</sup> and Yazdan Yazdanpanah<sup>1,2</sup>

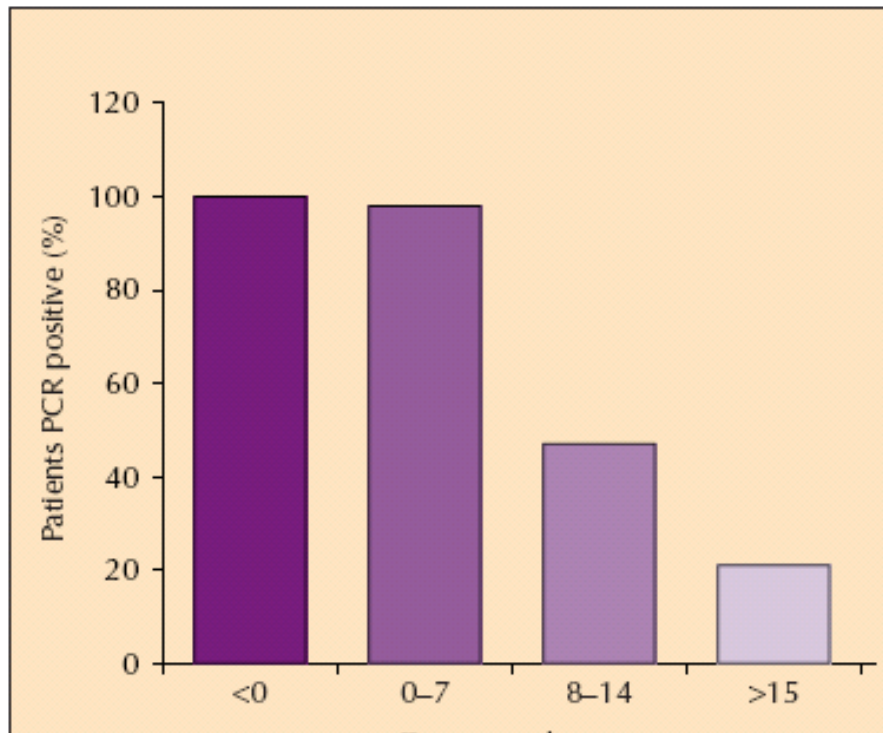
## Abstract

**Background:** Herpes simplex encephalitis (HSE) often leads to severe with outcome include Simplified Acute Physiology Score, age and de Our aim was to determine the impact of *Herpes simplex virus* (HSV) lo



# Trt : Acyclovir IV pdt 14 à 21 j

- Proportion des patients avec une PCR HSV + sous Trt antiviral



PL entre J10 et J14

PCR HSV +, prolonger le traitement au-delà de 14 jours

Tyler, Herpes 2004

Cinque et col. J Neurol Neurosurg

Psych 1996

# MEH Grave (mortalité, séquelles) malgré le traitement antiviral

---

• Aucune séquelle	15 (19%)
• Séquelles minimales	13 (16%)
• Séquelles modérées	19 (24%)
• Incapacité avec perte d' autonomie	12 (15%)
• Décès	21 (22%)

- Mettre en route plus rapidement le traitement
- Nouvelles stratégies thérapeutiques

# 3 limites

---

- On n'y pense pas (retard au diagnostic)
- On y pense mais le LCR est normal ou presque (peut être le cas notamment chez le patient immunodéprimé)
- On y pense mais La PCR est faussement négative (ponction trop précoce, enfant, ...)

# Nouvelles stratégies thérapeutiques

---

- Hypothèse : réplication virale cérébrale à *minima* après la phase aiguë de la maladie à l'origine des séquelles ?
- Intervention : Valacyclovir au long cours ?

# Long-term valacyclovir suppressive treatment after HSV2 meningitis

---

- Essai clinique randomisé : n =101
- Trt
  - Valacyclovir 0.5g\*2 pdt 1 an
  - Placebo
- Suivie = 2 ans (33% des patients avec récurrence)
  - Année 1 : pas de différence entre les 2 bras
  - Année 2 : plus de récidence dans le bras Valacyclovir (x3.29)

Aurelius, Clin Infect Dis 2012

# Nouvelles stratégies thérapeutiques

---

- Hypothèse : l'atteinte du SNC n'est pas seulement liée à l'activité cytopathogène du HSV mais également à la réponse immune de l'hôte (cytokines)<sup>1,2</sup>
- Intervention : corticothérapie associée à l'acyclovir ?

# Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis

S Kamei, T Sekizawa, H Shiota, T Mizutani, Y Itoyama, T Takasu, T Morishima, K Hirayanagi

See Editorial Commentary, p 1469

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1544–1549. doi: 10.1136/jnnp.2004.049676

- Schéma d'étude : Cohorte d'observation
- N = 45
  - 22 avec corticoïdes (durée médiane = 6 j)
  - 23 sans corticoïdes
- Critère de jugement principal : **Nécessité d'un essai clinique randomisé** (mortalité ou incapacité avec perte d'autonomie ou décès)
- Acyclovir + corticoïdes facteurs prédictifs d'une évolution favorable : OR = 8,9 (IC95% 1,1 – 71.0)



# Conclusion

---

- L'élément de décision thérapeutique primordial est le diagnostic d'encéphalite
- Tout trouble du comportement fébrile d'installation brutale **doit** faire réaliser une ponction lombaire
- Tout trouble du comportement fébrile avec une méningite est une MEH jusqu'à preuve du contraire
- L'absence de **méningite** n'élimine pas le diagnostic de MEH
- Une **méningite** sans composante encéphalitique n'évoque pas la MEH

- Jérémie 31 ans
- HTA, sinusite chronique, hypercholestérolémie
- Consulte aux urgences pour

- Céphalées intenses

- Nausées

- Discrétion

- Fébrile à

PCR enterovirus + titon

- PL

- 22 L, 4

- Protéinoglycorrhachie normale

- Biologie normale

- Maurice 78 ans
- HTA, hypercholestérolémie, adénome de prostate
- Fébrile à
- Confus,
- Absence
- PL: 3 leuco, protéinoglycosurie normale
- 8100 GB/mm<sup>3</sup>; CRP=45mg/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/mm<sup>3</sup>, prédominance de L, 300 hématies/mm<sup>3</sup>, 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 38,5°C
- PL  
– 40 leucocytes/mm<sup>3</sup>, 10% de lymphocytes, 10% de monocytes, 10% de plasmocytes, 10% de neutrophiles, glycochoraée normale, protéinorrhachie à 0,78 g/L
- Biologie normale

PCR HSV pos:   
MEH