

« Etude multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert avec évaluation en aveugle à 6 mois, visant à évaluer l'intérêt de dexaméthasone en traitement complémentaire des encéphalites à Herpès Simplex Virus. »



Investigateur Coordonnateur : Pr Stahl  
Service : Médecine Infectieuse



# Descriptif de l'étude

Type d'étude : Etude multicentrique, ouverte, prospective, randomisée, contrôlée, avec évaluation en aveugle à 6 mois, comparant un groupe avec dexaméthasone 10mg toutes les 6 heures pendant 4 jours versus pas de dexaméthasone chez des patients traités pour encéphalites à HSV.

Nombre de sujets : 30

Nombre prévu de centres : 9

# Background

- Expérimentation animale en faveur d'une clairance virale augmentée par les corticoïdes
- Expérimentation animale en faveur d'une diminution du volume cérébral
- Courtes séries non comparatives en pathologie humaine, qui ne montrent pas d'effets délétères, sans pouvoir conclure sur une amélioration du pronostic
- Description récente d'encéphalites auto-immunes déclenchées par une encéphalite HSV
- Publications récentes montrant la survenue d'auto-anticorps neuronaux à la suite d'encéphalites HSV prouvées.

- ✓ Aurelius E, et al. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J. Infect. Dis.* 1994;170(3):678-81.
- ✓ Skoldenberg B, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol.* 2006;253(2):163-70.
- ✓ Sergerie Y, et al. Delayed but not early glucocorticoid treatment protects the host during experimental herpes simplex virus encephalitis in mice. *J. infect. Dis.* 2007;195(6):817-25).
- ✓ T. Armangue et al., Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*, 2015;85:1736–1743
- ✓ J. J. Linnoila, et al. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e245;



# Objectif principal

Objectif principal : Evaluer l'intérêt des corticostéroïdes pour l'amélioration du pronostic neuropsychologique à 6 mois

Critère de jugement principal : Wechsler Memory Scale (WMS-IV) Auditory Memory Index à 6 mois

# Objectifs secondaires

## **Evaluation Neuropsychologique et cognitive à 30 jours, 6 et 18 mois**

- Wechsler Memory Scale version IV (WMS-IV);
- Wechsler Adult Intelligence Scale version IV (WAIS-IV);
- Trail Making Test Parts A and B;
- Tests auto-administrés: Beck Depression Inventory et Beck Anxiety Inventory;
- Addenbrooke's Cognitive Assessment (ACE-III)

## **Evaluation fonctionnelle à 30 jours, 6 et 18 mois**

- Modified Rankin Score, Barthel Index, Liverpool Outcome Score and Glasgow Outcome Score

## **Evaluation Clinique**

- Incidence d'épilepsie
- Durée d'hospitalisation
- Requirement of HDU/ITU admission
- durée de la ventilation mécanique (si nécessaire)
- délais de retour à un score Glasgow normal
- survie

# Objectifs secondaires (2)

## Evolution des biomarqueurs

- profil transcriptomique et protéomique sur le LCS à l'inclusion, et J+ 2 semaines (*si PL réalisée*); sur le sang à l'inclusion, J+4 jours, 2 semaines et 6 mois
- Anticorps Anti récepteur-NMDA évalués à à l'inclusion, (*2 semaines et J+ 6 mois si PL réalisée*)

## Evaluation de la sécurité

- Proportion de patients pour laquelle un HSV positif est détecté au bout de 2 semaines dans le LCS

## Evaluation de la qualité de vie à 6 et 18 mois

- Mesurée via les questionnaires EuroQOL-5D-5L et SF-36



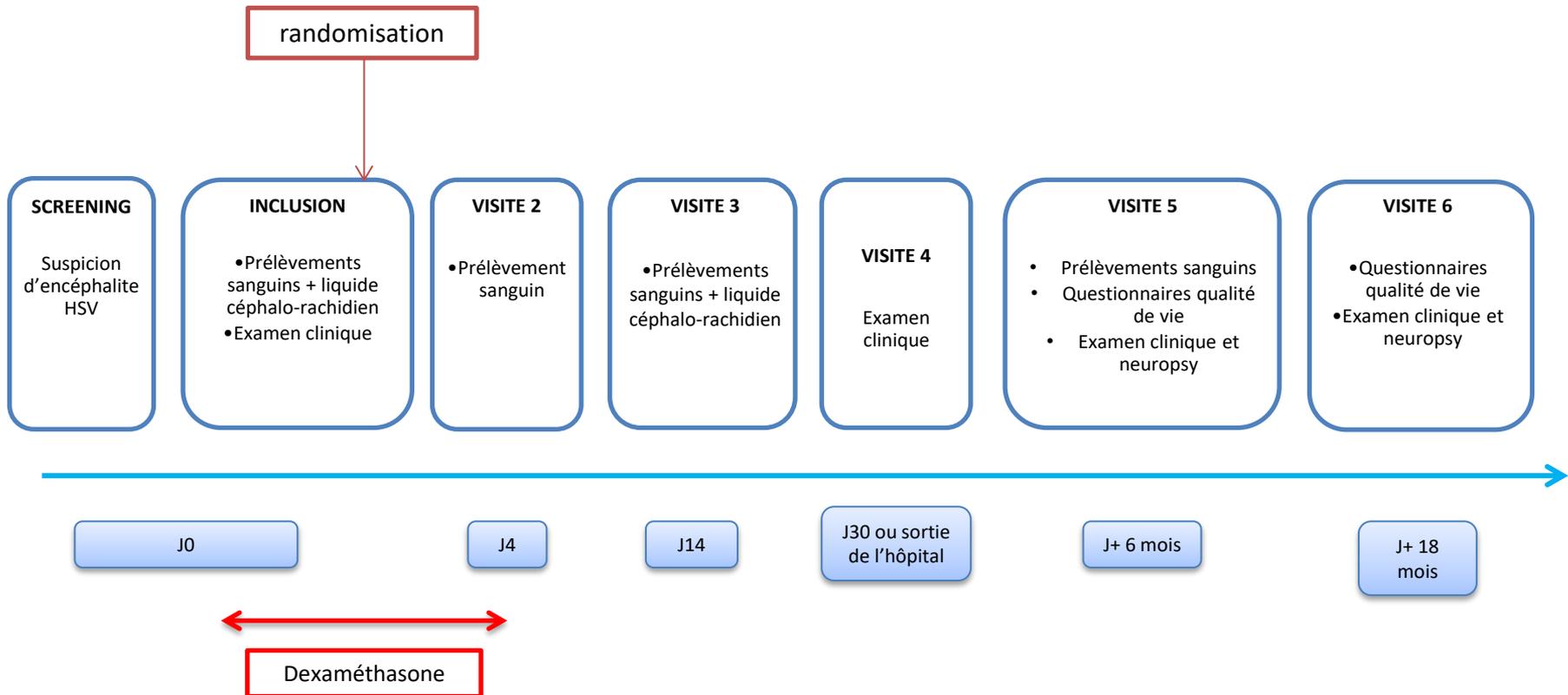


1. Critères d'encéphalite: Altération aiguë ou subaiguë (jusqu'à 4 semaines) de la conscience, de la connaissance, de la personnalité ou trouble du comportement persistant plus de 24 heures.
2. Encéphalite à HSV confirmée par une PCR positive dans le LCS.
3. Traité par aciclovir intraveineux, 10mg/kg X3 par jour ou à une posologie adaptée en cas d'insuffisance rénale
4. Age  $\geq$  18 ans
5. Consentement éclairé signé par le patient ou son représentant légal



1. **Traitement en cours par corticoïdes par voie orale ou injectable ou administré dans les 30 jours précédents**
2. **Antécédents d'hypersensibilité aux corticoïdes**
3. Immunosuppression secondaire à:
  - a. Infection connue par le VIH et taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>
  - b. Biothérapie ou autres traitements immunosuppresseurs [azathioprine, methotrexate, ciclosporine]
  - c. Transplantation d'organe solide ou immunosuppression
  - d. Greffe de moelle
  - e. Chimiothérapie ou radiothérapie en cours
  - f. Syndrome d'immunodépression [autre que VIH]
  - g. Hémopathie connue
4. Dérivation ventriculaire pré-existante
5. Ulcère peptique gastrique dans les 6 mois précédents: objectivé au cours d'une endoscopie précédente ou une hémorragie digestive haute responsable d'une perte de 2 points d'hémoglobine
6. **Traitement antirétroviral contenant de la rilpivirine, en cours**
7. Patients protégés par les articles L1121-6 et L1121-7 du code de la santé publique
8. Patients protégés par les articles L1121-5
9. **Tuberculose active**
10. **Toute autre pathologie infectieuse en phase aiguë**

# Déroulement pratique



Les patients randomisés dans le bras dexaméthasone seront traités par I.V. 10 mg 4 fois par jour pendant 4 jours.

# Screening

Tout cas d'encéphalites suspectés

Information du patient/proche au sujet de l'étude

**Attendre le résultat de la PCR AVANT d'inclure le patient**

# Visite n° 6 (M18) +/- 1 mois

## Paramètres cliniques

- Examen clinique (T°, tension, rythme cardiaque)
- nécessité de soins intensifs ?
- fin de l'assistance respiratoire si applicable ?
- date de sortie
- date de récupération du GCS
- Survie
- Incidence et fréquence des crises
- Traitements

## Disability Outcome Scoring

- MRS
  - Barthel Index
  - LOS
  - GOS
- *Document source a compléter*

## Neuropsychology & Cognitive testing (4h):

- TMT A et B
  - BDI et BAI
  - Addenbrooke's Cognitive Examination III
- *Document source a compléter*
- MEM IV
  - WAIS IV

## Health Economics & QOL:

- EuroQOL 5D-5L
  - SF-36
- *Document source a compléter*



# Tests Neuropsych : WAIS IV

- Tests obligatoires
  - Mémoire des chiffres
  - Arithmétique
  - Symboles
  - Code
  - Seq lettres-chiffres
  - Barrage

*Matériel fourni : cahier de passation, cahiers de réponse 1 et 2 + manuel d'administration des tests obligatoires.*



Nom du sujet : \_\_\_\_\_  
 Nom du psychologue : \_\_\_\_\_

### Conversion des notes brutes en notes standard

Subtests	Notes brutes	Notes standard					Notes standard du gr. de réf.
Cubes	<input type="text"/>						<input type="text"/>
Similitudes	<input type="text"/>						<input type="text"/>
✕ Mémoire des chiffres	<input type="text"/>						<input type="text"/>
Matrices	<input type="text"/>						<input type="text"/>
Vocabulaire	<input type="text"/>						<input type="text"/>
✕ Arithmétique	<input type="text"/>						<input type="text"/>
✕ Symboles	<input type="text"/>						<input type="text"/>
Puzzles visuels	<input type="text"/>						<input type="text"/>
Information	<input type="text"/>						<input type="text"/>
✕ Code	<input type="text"/>						<input type="text"/>
✕ Seq. Lett.-Chiffres <sup>o</sup>	<input type="text"/>		( )		( )	( )	<input type="text"/>
Balances <sup>o</sup>	<input type="text"/>		( )		( )	( )	<input type="text"/>
Compréhension	<input type="text"/>	( )			( )	( )	<input type="text"/>
✕ Barrage <sup>o</sup>	<input type="text"/>				( )	( )	<input type="text"/>
Complét. d'images	<input type="text"/>		( )			( )	<input type="text"/>

### Somme des notes standard

<sup>o</sup> 16-69 ans uniquement

Comp. Verb.	Rais. Perc.	Mém. Trav.	Vit. Trait.	Echelle Totale
<input type="text"/>				

### Conversion des sommes des notes standard en notes composites

Echelle	Somme des notes standard	Note composite	Rang percentile	Intervalle de confiance 90% ou 95%
Compréhension Verbale	<input type="text"/>	ICV	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Raisonnement Perceptif	<input type="text"/>	IRP	<input type="text"/>	<input type="text"/>
✕ Mémoire de Travail	<input type="text"/>	IMT	<input type="text"/>	<input type="text"/>
✕ Vitesse de Traitement	<input type="text"/>	IVT	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Echelle Totale	<input type="text"/>	QIT	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<sup>o</sup> Pour les erreurs types de mesure utilisées pour le calcul des intervalles de confiance, voir Tableau 4.1 du Manuel d'interprétation.

# MONITORING de l'étude

## « DexEnceph »



# Comité de Surveillance Indépendant

CSI de l'étude constitué de 4 membres :

**Stephen Leib, Arun Venkatesan, Karen Bloch, Anna Grahn**

But : émettre un avis sur la balance bénéfique / risque en cas de survenue d'un effet indésirable grave inattendu et après 15 inclusions.

Il propose 4 types de mesures :

- Poursuite du protocole
- Besoin d'analyses complémentaires
- Nécessité d'un amendement
- Arrêt de l'étude (pour raison de sécurité des patients, inefficacité ou bénéfice clinique très supérieur au traitement de référence)