

Formes graves d'encéphalite herpétique

Etienne de Montmollin

Service de médecine intensive et réanimation infectieuse
Hôpital Bichat – Claude Bernard, APHP, Paris



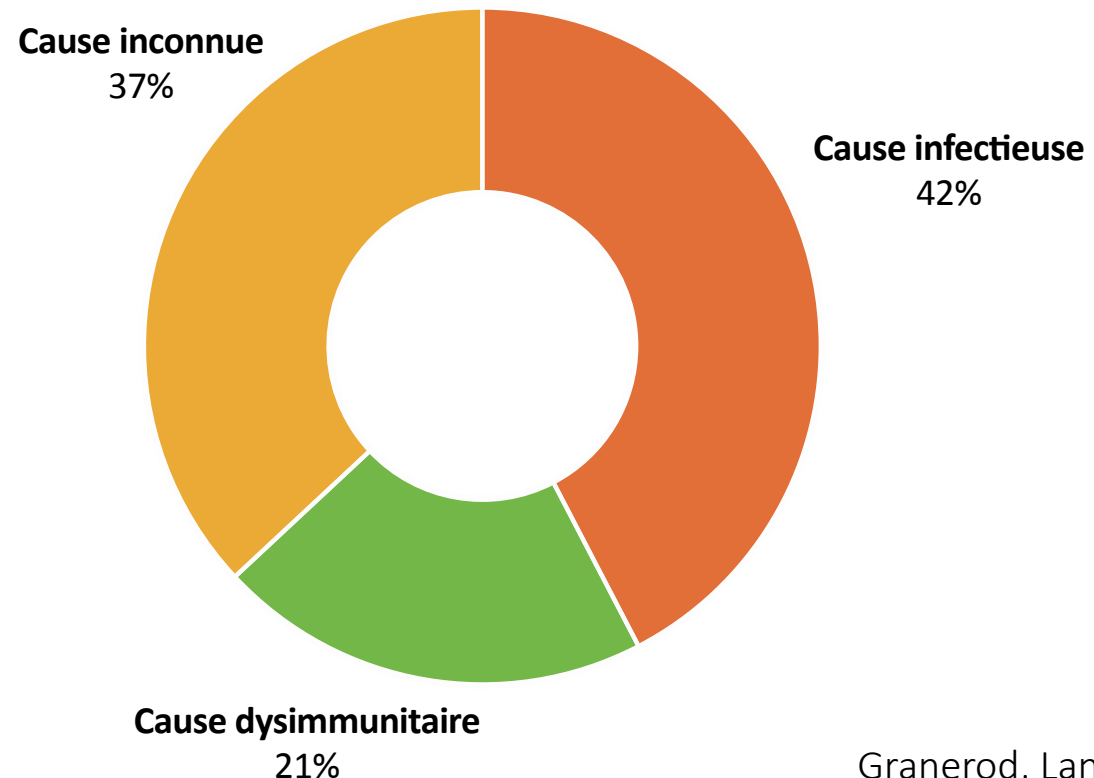
Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Xenios, MSD
- Intérêts indirects : aucun

Epidémiologie

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

203 patients > 16 ans
2008-2009



Epidémiologie

Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

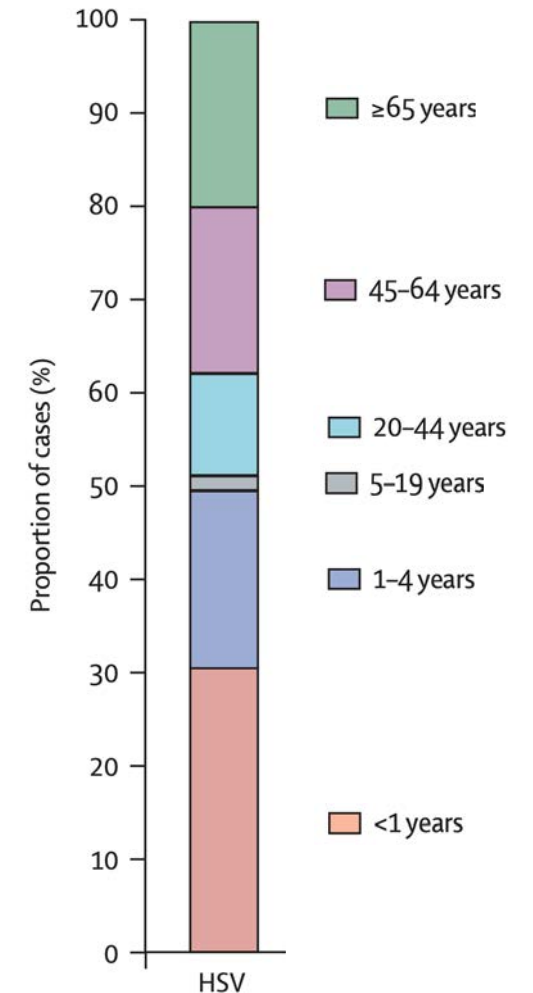
203 patients > 16 ans
2008-2009

	Immunocompetent patients* (n=172)
Herpes simplex virus	37 (22%, 16–28)
Acute disseminated encephalomyelitis	23 (14%, 9–19)
Antibody-associated encephalitis	15 (9%, 5–14)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9 (5%, 2–10)
Varicella zoster virus	4 (2%, 0–6–6)
Streptococci	4 (2%, 0–6–6)
Enterovirus	3 (2%, 0–4–5)
Other‡	13 (8%, 4–13)
Unknown	64 (37%, 30–45)

Table 2: Causes of encephalitis in immunocompetent patients

Méningo-encéphalite herpétique

- Incidence : 0.2-0.4 cas / 100 000 habitants
- Répartition bimodale :
 - < 5 ans
 - 50-70 ans
- Pas de « terrain favorisant » le + souvent...
- Pas de variation saisonnière, sex ratio = 1
- Physiopathologie : Réactivation virus HSV-1 (90%)



Méningo-encéphalite herpétique

- Manifestations cliniques variées et non spécifiques +++
 - Garder un niveau de suspicion élevé
- Prodromes fréquents
 - Fièvre, céphalées, malaise, nausées, vomissements
- Suivi de symptômes encéphaliques dans les jours qui suivent

Motifs de consultation
les + fréquents



- Crise convulsive (30%)
- Troubles du comportement (25%)
- Troubles de conscience (15%)
- Confusion / désorientation (15%)

MEH et réanimation

Qui est admis en réanimation?

- Indications d'hospitalisation
 - GCS ≤ 13 ou agitation
 - Crise(s) convulsive(s)
 - Défaillance extra-neurologique
- Admission réa/USC
 - 60-70%
- Causes d'admission en réanimation de 259 MEH
 - Troubles de conscience : 50%
 - Crise convulsive : 26%

Recommandations SPILF, Stahl, Med Mal 2017
Raschilas, Clin Infect Dis 2002
Oud, J Clin Med Res 2019
Jaquet, Intensive Care Med 2019

MEH et réanimation

Données cliniques et paracliniques à l'admission

259 patients > 18 ans
2007-2017
47 réas françaises

Clinical characteristics

Glasgow coma scale

Score ^c	9 (6–12)
--------------------	----------

< 8, indicating coma	89/243 (34)
----------------------	-------------

Temperature

≥ 38.3 °C, indicating fever	165/241 (69)
-----------------------------	--------------

Convulsive seizures	92 (36)
---------------------	---------

Uncomplicated seizure(s)	66 (26)
--------------------------	---------

Status epilepticus	26 (10)
--------------------	---------

Focal signs	68/258 (15)
-------------	-------------

Aspiration pneumonia	72/258 (29)
----------------------	-------------

Invasive mechanical ventilation	166 (62)
---------------------------------	----------

MEH et réanimation

Données cliniques et paracliniques

CSF

HSV 1 genotype	205/215 (95)
Leucocytes (/mm ³) ^e	50 (12–140)
Lymphocytes (%) ^f	86 (61–96)
Protein level (g/l) ^g	0.7 (0.5–1.1)

EEG

Abnormal EEG	218/226 (96)
--------------	--------------

Brain imaging

CT-scan performed	215/250 (83)
Abnormal CT-scan	73/214 (34)
MRI performed	225 (87)
Abnormal MRI	221/223 (98)

Initial management

Time between onset of symptoms and ICU admission (days) ⁱ	2 (1–4)
Time between ICU admission and initiation of acyclovir (days) ^j	0 (0–1)
Direct ICU admission ^k	136/257 (53)

Les pièges de la ponction lombaire

[illegible]

Méningo-encéphalite herpétique

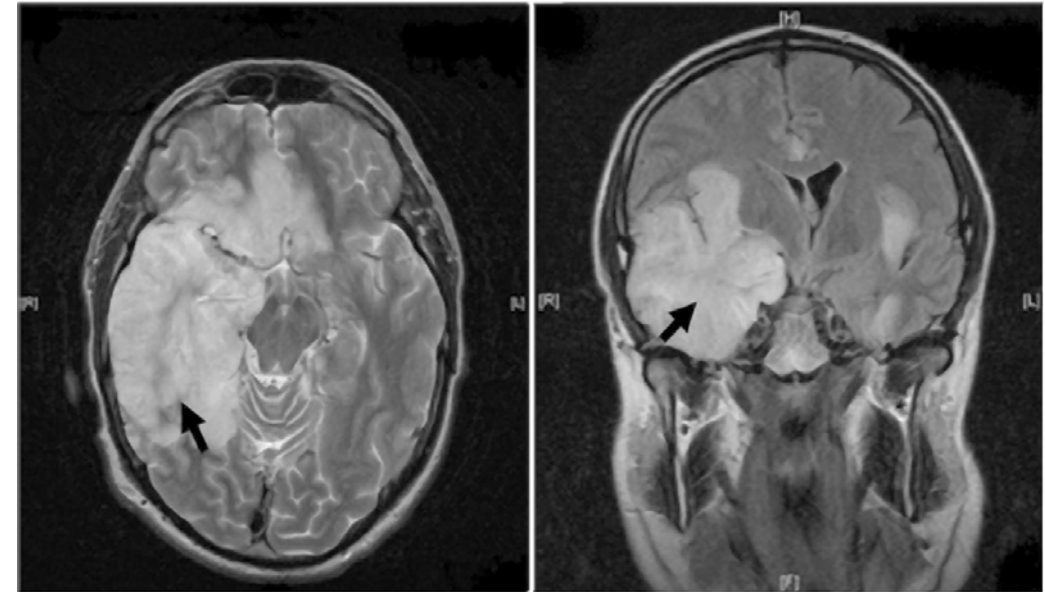
Les pièges de la ponction lombaire

	1st PCR + n=256	1st PCR - n=10	p
Coexisting conditions			
Chronic steroid treatment	18 (7.1)	2 (20)	0.13
HIV +	6 (2.4)	1 (10)	0.14
Clinical presentation			
Focal sign at admission	34 (13.5)	3 (30)	0.14
Seizures at admission	87 (34)	7 (70)	0.07
CSF analysis			
WBC < 5/mm ³	37 (14.5)	5 (50)	<.01
CSF protein < 0.4g/L	27 (12)	3 (33.3)	0.06
Diagnostic and therapeutic management			
Time from CSF analysis to cerebral MRI, d	2 [1 ; 7]	1 [0 ; 2]	0.06
Time from CSF analysis to ACV treatment, d	0 [0 ; 0]	2 [1 ; 5]	<.01

Méningo-encéphalite herpétique

Apports de l'IRM

- IRM anormale dans 80-100% des cas
 - Examen à réaliser en 1^{ère} intention ++
- Atteinte préférentielle :
 - Partie médiale du lobe temporal
 - Insula
 - Cortex frontobasal / Cortex cingulaire
- Lésions unilatérales dans 2/3 des cas
- Lésions hyper-intenses en T2 et FLAIR

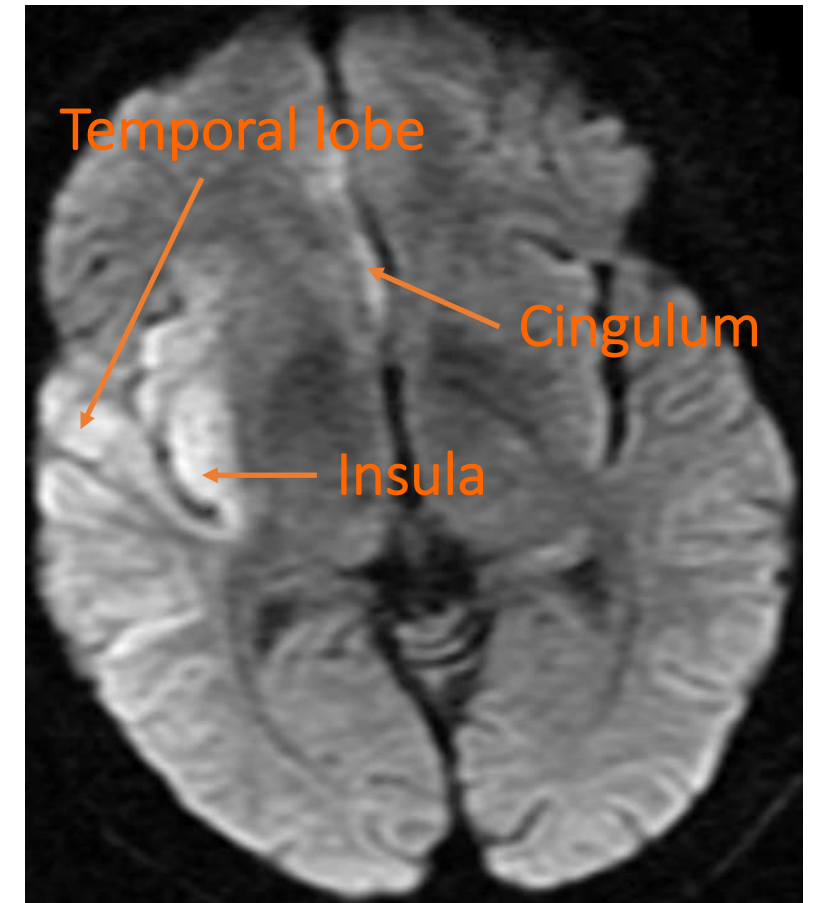


Méningo-encéphalite herpétique

Apports de l'IRM

Model 1: HSE Compared With All
Non-HSE Cases (n = 209)

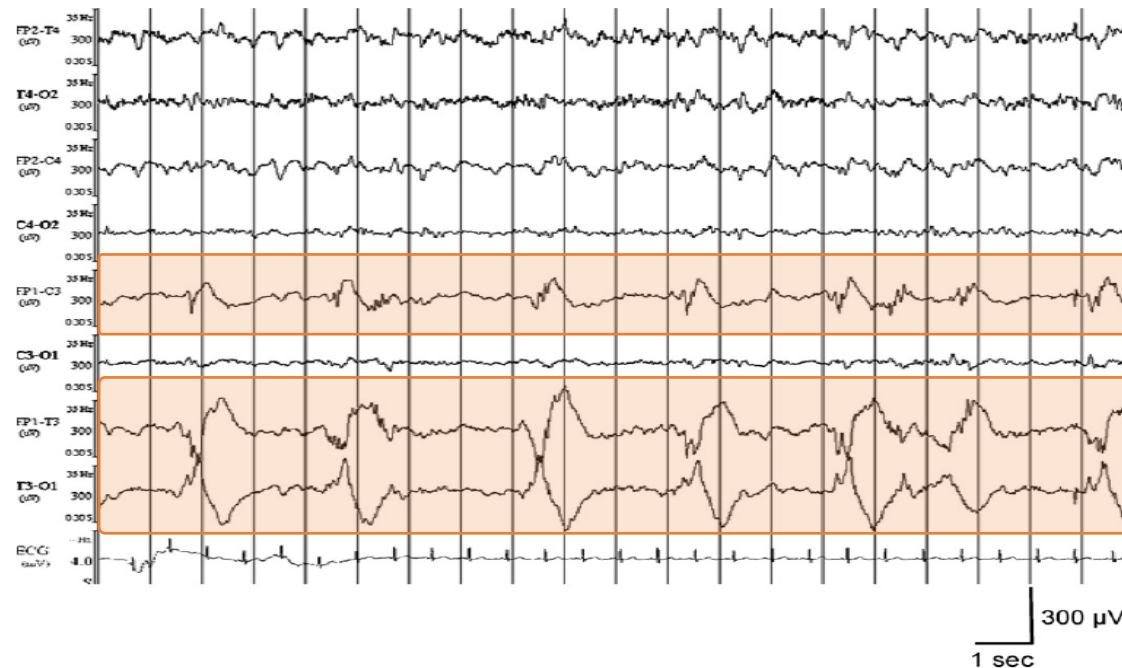
Characteristic	OR (95% CI) (Total No. With MRI Characteristic)	<i>P</i> Value
Bilateral TL	0.38 (.18–.79) (n = 82)	.010
Lesions outside of TL, cingulate, or insula	0.37 (.18–.74) (n = 106)	.005
Restricted diffusion	1.62 (.75–3.50) (n = 50)	.22
Hemorrhage	1.51 (.44–5.13) (n = 15)	.51
Enhancement	0.98 (.49–1.94) (n = 86)	.95



Méningo-encéphalite herpétique

Apports de l'EEG

- Très sensible mais très peu spécifique
 - Ralentissement fronto-temporal, occipital
 - Décharges périodiques



Méningo-encéphalite herpétique

Prise en charge en réanimation

- **Traitement spécifique**
 - Aciclovir 10mg/kg/8h dose initiale
 - Adaptation dose pour néphrotoxicité 20%
 - Pas de TDM d'aciclovir réalisé
 - Durée 21 [21-21] jours bien que seulement 20% d'immunodéprimés

Méningo-encéphalite herpétique

Evolution en réanimation

Organ failure management

Invasive mechanical ventilation	177/258 (69)
---------------------------------	--------------

Tracheostomy	40/258 (16)
--------------	-------------

Renal replacement therapy	8/258 (3)
---------------------------	-----------

Vasopressors	45/258 (17)
--------------	-------------

Neurocritical care

Anticonvulsant therapy	187/257 (73)
------------------------	--------------

Antioedematous treatment	13/255 (5.3)
--------------------------	--------------

Neurosurgery

External ventricular drainage	1/258 (0.5)
-------------------------------	-------------

Decompressive craniectomy	4/258 (2)
---------------------------	-----------

Méningo-encéphalite herpétique

Pronostic

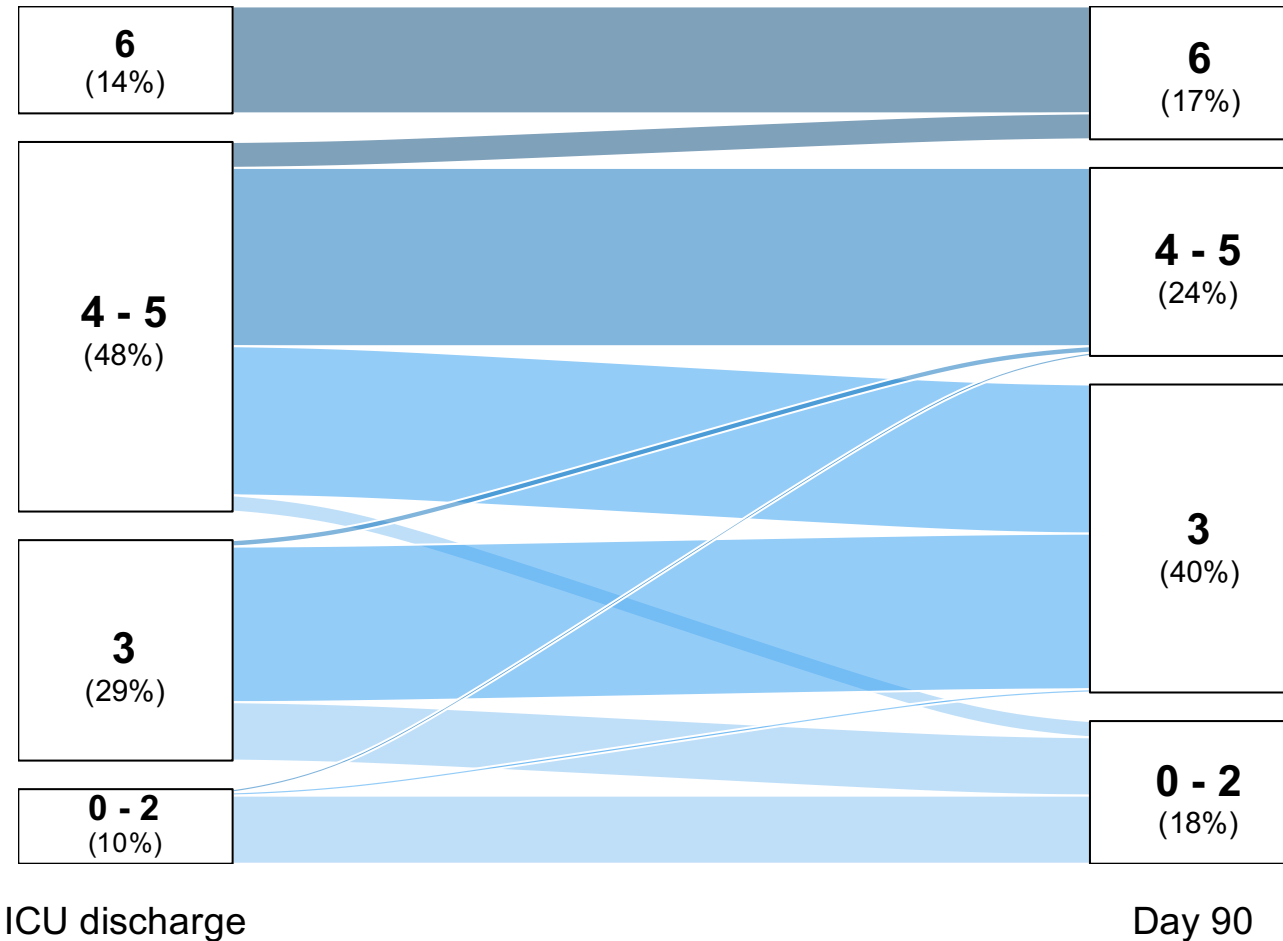
- Mortalité J90 : 17%
- Mais pronostic fonctionnel J90
 - mRS > 2 : 71% +++
 - Endpoint plus pertinent

Score de Rankin modifié (mRS)

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes Activités et autonomie conservées
2	Handicap faible Incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré Besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère Marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur Alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent
6	Décès

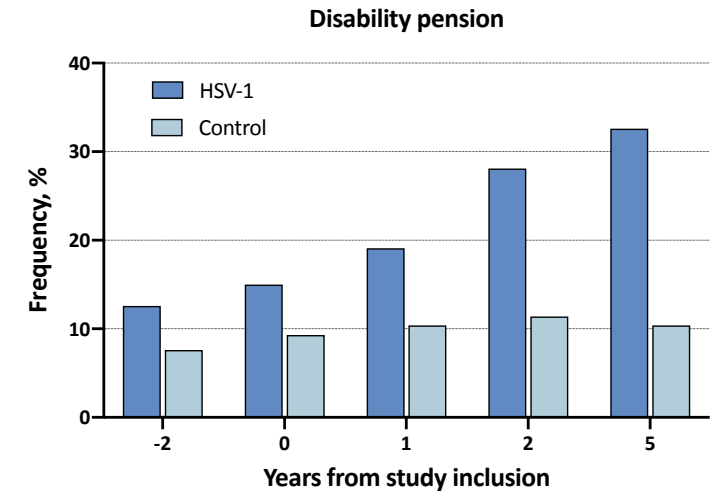
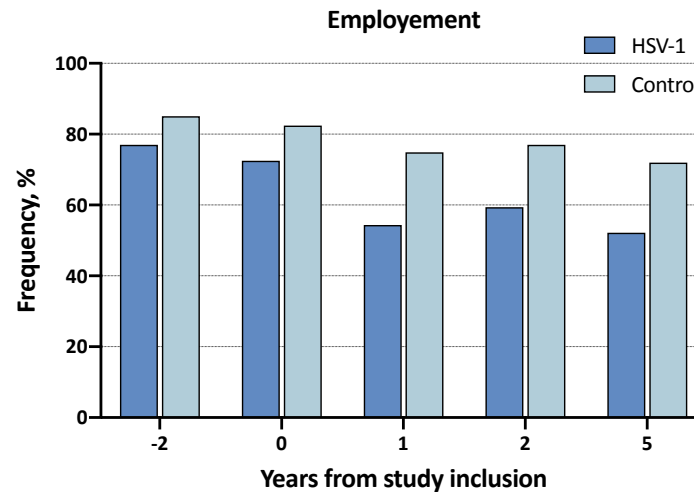
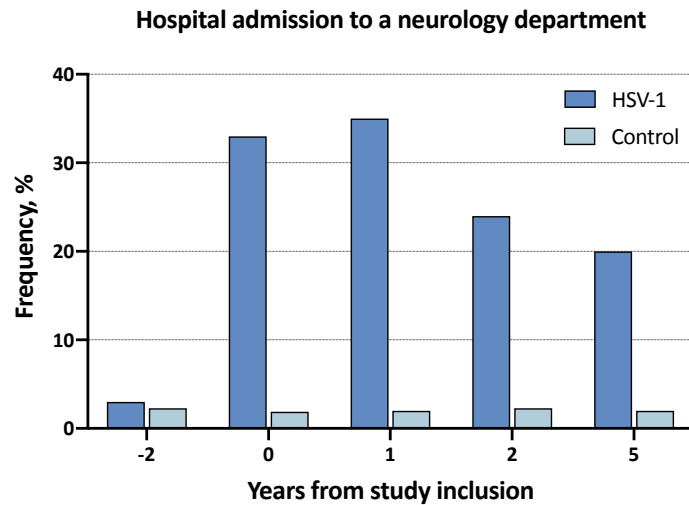
Méningo-encéphalite herpétique

Pronostic



Méningo-encéphalite herpétique

Pronostic à long terme

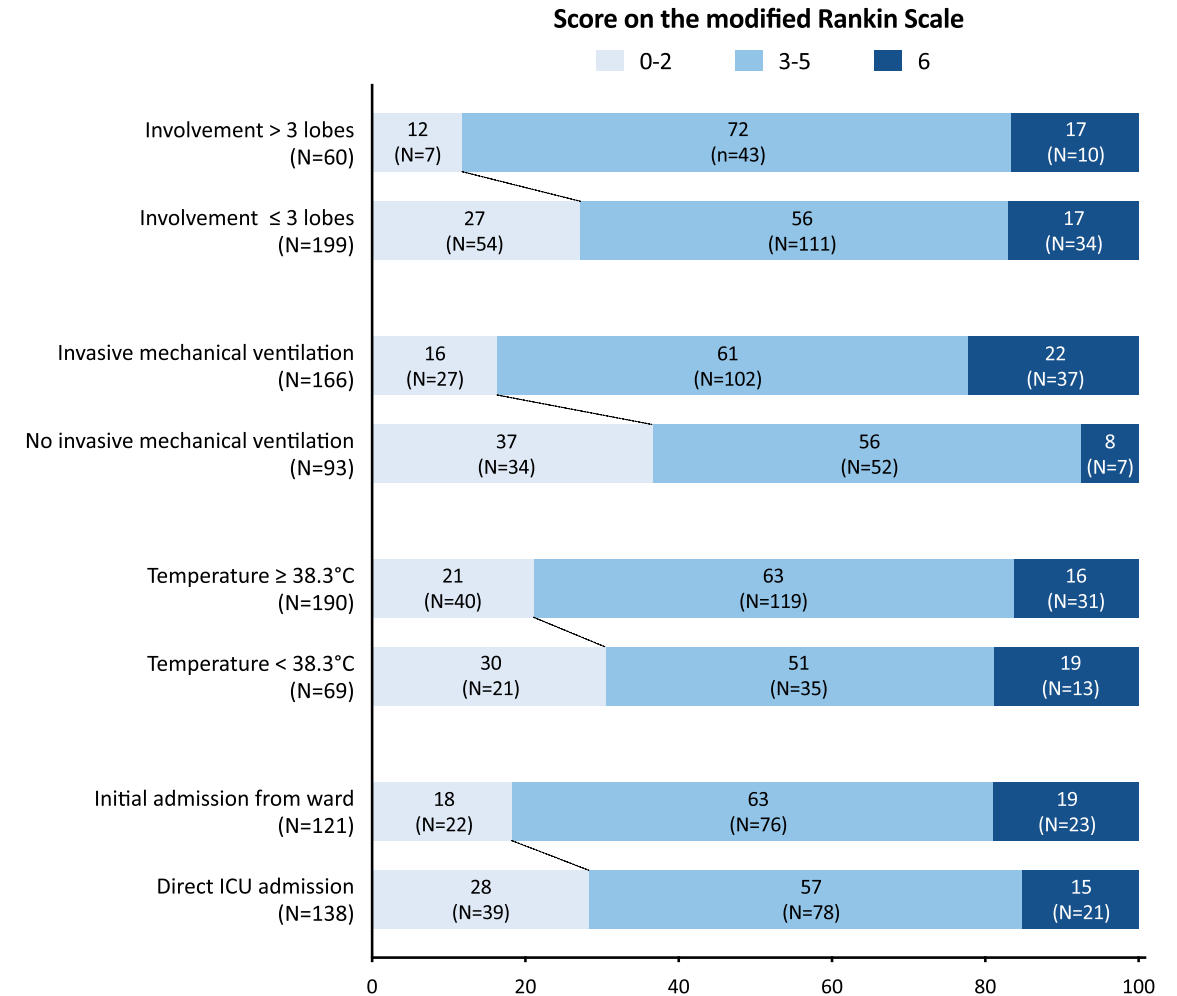


Méningo-encéphalite herpétique

Facteurs pronostiques

Table 4. Multivariate analysis of factors associated with poor outcome at 6 months for 85 patients with herpes simplex encephalitis.

Parameter	OR (95% CI)	P
SAPS II >27 at hospital admission	3.7 (1.3–10.6)	.014
More than 2 days between hospital admission and initiation of acyclovir therapy	3.1 (1.1–9.1)	.037



Méningo-encéphalite herpétique

Facteurs associés au retard de traitement

Baseline characteristics	≤1 day (N = 116)	>1 day (N = 68)	OR (95% CI)	p
Knaus score				
A	62.0%	51.5%	1.0	
B	28.5%	26.5%	1.1 (0.6–2.3)	0.75
C + D	9.5%	22.0%	2.8 (1.2–6.7)	0.02
Chronic alcohol consumption	10.3%	22.4%	2.5 (1.1–5.7)	0.03
Absence of fever	3.8%	18.0%	5.0 (1.7–10.0)	0.003
CSF parameters				
Leukocytes/mm ³ , median	89	64		0.12
Leukocyte <10/mm ³	10.7%	22.1%	2.5 (1.0–5.0)	0.05

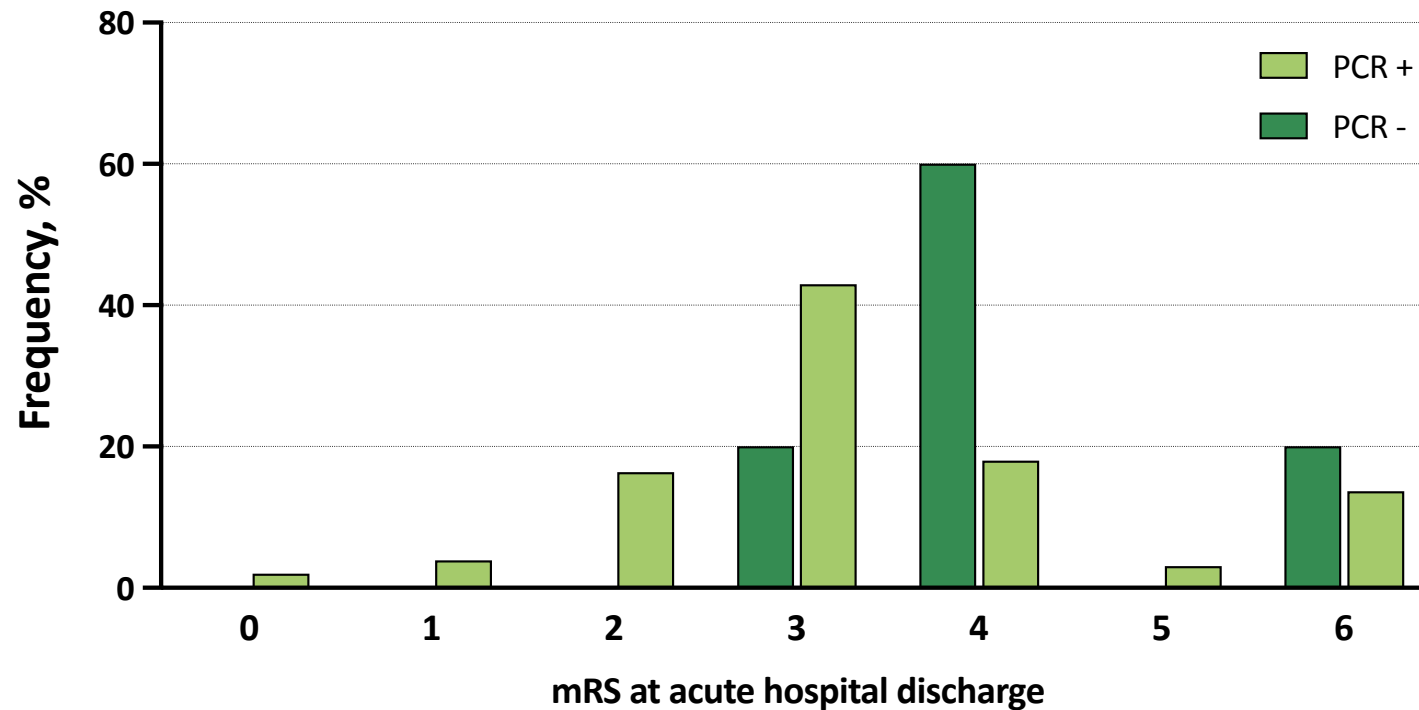
variable	Delay ≤ 1 day n=239	Delay > 1 day n=23	p
Age, years	63.1 [52.8 ; 72.9]	70.3 [62.1 ; 74.8]	0.08
WBC < 5/mm ³	34 (14.1)	6 (27.3)	0.10
Negative 1st PCR	3 (1.2)	7 (31.8)	<.01
Temp <38.1 °C	52 (23.2)	7 (31.8)	0.33



Delay > 1 day
RR 10 [4.8 – 20.9] if negative PCR

Méningo-encéphalite herpétique

Facteurs associés au retard de traitement



Encéphalites dysimmunitaires post-HSV

- Rechute de symptômes encéphalitiques au décours d'une encéphalite à HSV
 - Troubles du comportement
 - Epilepsie
- 14/54 (26%) => ⚠ Beaucoup de cas pédiatriques
 - Dont 9 NMDA-R et 5 sans Ac retrouvé
 - Evolution souvent favorable sous immunothérapie
- Délai médian 31 [25 – 49] jours
- Y penser en cas d'évolution défavorable d'une MEH bien traitée ++

En conclusion

- Maladie **rare**, mais bien caractérisée
- **Pièges** connus
 - Signes frustes chez sujet âgé et immunodéprimé
 - LCR peut être trompeur, cytologie et PCR
- Performance de l'**IRM** en cas de tableau atypique
- Mortalité non négligeable
- **Pronostic fonctionnel mauvais +++**

En conclusion

- Peu de facteurs pronostiques modifiables identifiés
 - Délai hôpital – ACV à réduire au maximum
 - Garder un niveau de suspicion diagnostique élevé
- Intérêt d'une filière spécifique?
 - Suivi à long terme
 - Dépistage et rééducation des séquelles neurocognitives