

Evaluation rétrospective de l'impact de l'aciclovir sur le risque de séquelles neurologiques chez les patients présentant une méningite à HSV ou VZV sans signes neurologiques centraux (CICLOMEN)

Olivier Miot

Interne en 8^{ème} semestre

DES Maladies Infectieuses et tropicales

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Miot Olivier

Titre : CICLOMEN

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Atteintes neurologiques des infections à HSV et VZV

■ Etat des lieux des recommandations

Encéphalites ou méningo-encéphalites

Aciclovir IV 14 à 21 jours
Recommandations SPILF 2018

10 mg/kg/8h (HSV) ou 15 mg/kg/8h (VZV)

Myélites

Absence de recommandations

Méningites



HSV-2 : Aciclovir IV puis valaciclovir lorsque amélioration
Durée totale de traitement : 10 à 14 jours (recommandations CDC 2021)



HSV et VZV : Aciclovir IV puis valaciclovir à J3-J5
Durée totale de traitement : 7 jours (recommandations DSI 2018)



Pas de recommandations

Radiculites

PFP zostérienne :
Recommandations SFORL 2020

Corticoïdes +
valaciclovir 3000 mg/jour
Durée : 7 jours



Méningites à HSV et VZV : hétérogénéité des pratiques

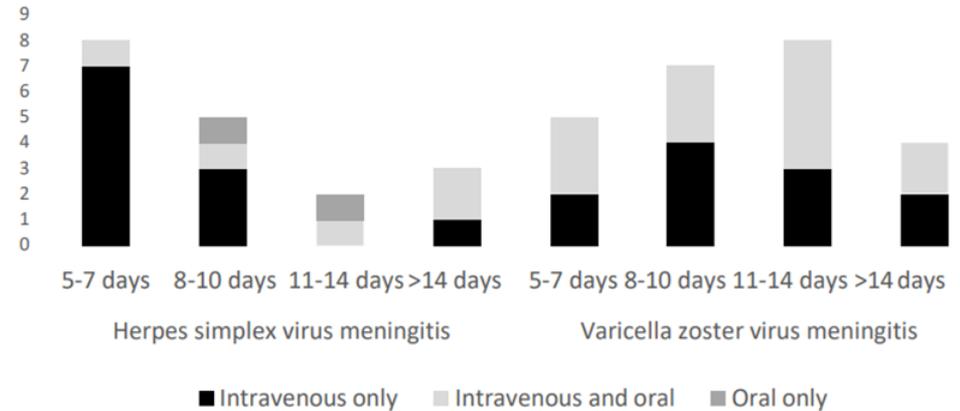
- Cohorte prospective anglaise de 638 patients atteints de méningite communautaire (2011 - 2014)

Méningites à HSV/VZV = 98 patients (15%)

HSV-2 (52) > VZV (43) > HSV-1 (3)

Durées et modalités de traitement très variables

Figure S2. Variation in antiviral prescribing



McGill et al, *Lancet Infect Dis*, 2018

Méningites à HSV et VZV : hétérogénéité des pratiques

- Questionnaire auprès de 223 infectiologues (France, Suède, Australie, Danemark) sur la prise en charge des méningites à HSV-2

Bodilsen et al, Open Forum Infectious Diseases, 2022

Aucun traitement antiviral : 10 %

Parmi les options thérapeutiques :

- aciclovir IV puis valaciclovir (61%)
- monothérapie aciclovir (20%)
- monothérapie valaciclovir (19%)

Traitement des méningites à HSV et VZV

- **Rationnel de l'étude :**

- Quelques (rares) données rétrospectives suggèrent que l'évolution clinique est la même avec ou sans traitement antiviral chez les patients immunocompétents
- Effets indésirables de l'aciclovir IV

- **Hypothèse principale de l'étude :**

Le risque de séquelles neurologiques d'un patient présentant une méningite à VZV ou HSV n'est pas modifié par un traitement par aciclovir IV

Matériels et méthodes

Etude comparative rétrospective (de 2010 à 2023) multicentrique incluant 4 centres dans la région AuRA

- Critères d'inclusion :
PCR positive dans le LCR pour les virus d'intérêt, âge > 18 ans
- Critères de non-inclusion :
Prise en charge dans un autre centre ou données manquantes
Présence à l'admission de signes cliniques ou radiologiques ou à l'EEG d'une atteinte neurologique centrale (encéphalite et/ou myélite) ou de vascularite cérébrale.

Matériels et méthodes

Etude comparative rétrospective (de 2010 à 2023) multicentrique incluant 4 centres dans la région AuRA

- Objectif principal :

Comparer le taux d'évolution sans séquelles neurologiques en fonction du traitement reçu (aciclovir IV ou non)

- Objectifs secondaires :

- Comparer le taux d'insuffisance rénale aiguë en fonction du traitement reçu
- Comparer le taux de complications liées aux cathéters en fonction du traitement reçu
- Comparer la durée d'hospitalisation en fonction du traitement reçu

Matériels et méthodes

■ Score GOSE

Glasgow Outcome Scale Extended

Va de 1 (décès) à 8 (aucun symptômes)

Dans cette étude :

Evolution sans séquelles neurologiques si GOSE \geq 7

Evolution
défavorable

Evolution
favorable

Catégorie		Nom
1	Mort	
2	Etat végétatif	
3	Handicap sévère (inférieur)	
4	Handicap sévère (supérieur)	
5	Handicap modéré (inférieur)	
6	Handicap modéré (supérieur)	
7	Bonne récupération (inférieur)	
8	Bonne récupération (supérieur)	

Matériels et méthodes

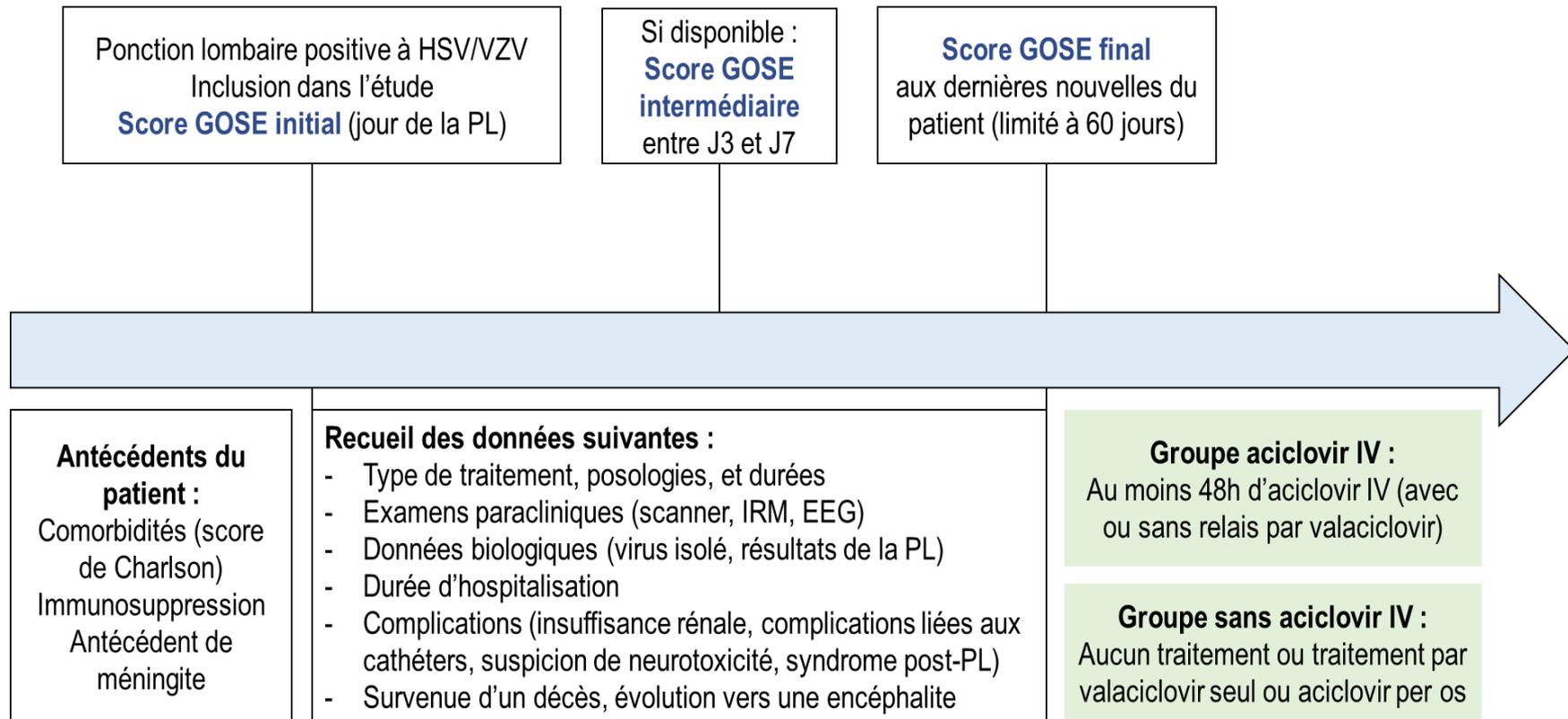
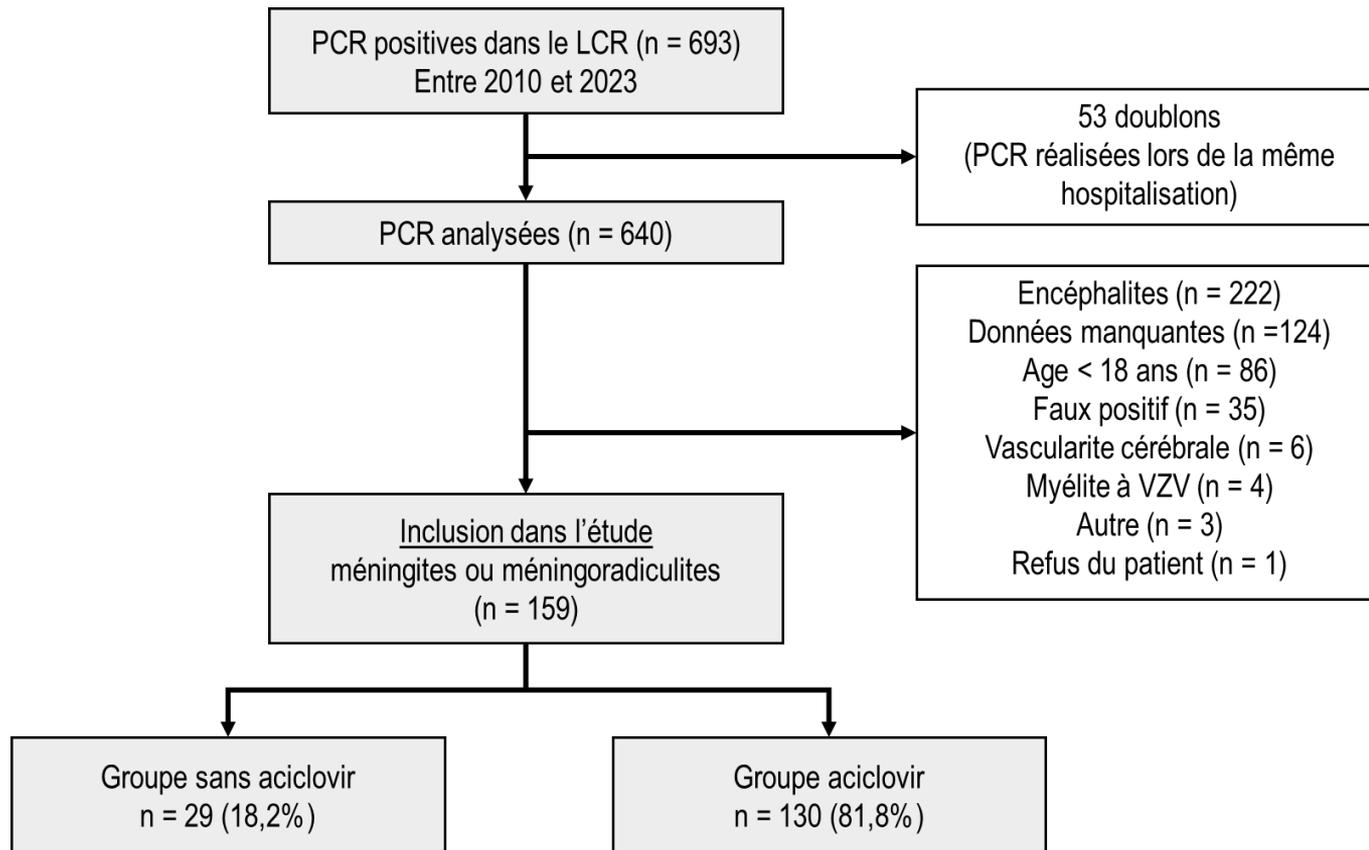
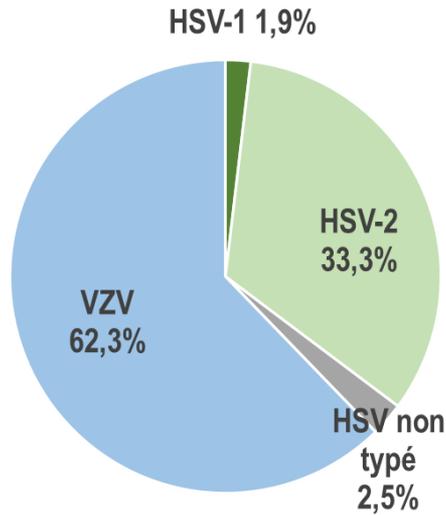


Diagramme de flux



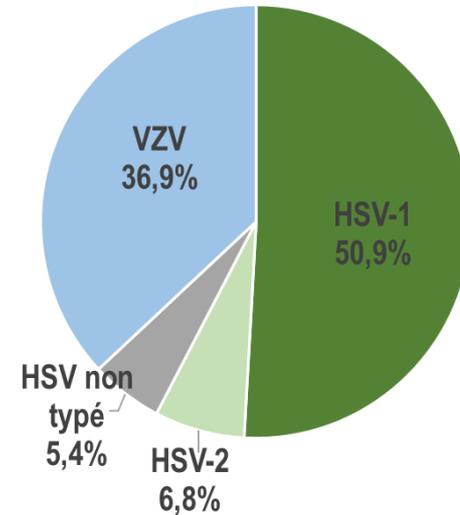
Répartition des virus

Méningites (n =159)
patients inclus



Taux d'immunosuppression : 11,9%

Encéphalites (n =222)
patients non inclus



Taux d'immunosuppression : 21,6%

Caractéristiques des méningites à HSV-2 et VZV

Méningites à HSV-2 (n = 53)

Prédominance féminine (64,2%)
Age moyen 40 ans
Immunosuppression : 3,8% (n = 2)

Atteinte cutanée : 13,2% (n = 7)
Dont herpès génital 57%

Radiculite associée : 7,5% (n = 4)
Pas d'atteinte ophtalmique

Antécédent de méningite : 34% (n = 18)

Méningites à VZV (n = 99)

Prédominance masculine (62,6%)
Age moyen 49 ans
Immunosuppression : 16,1% (n = 16)

Atteinte cutanée :
- Zona : 60,6% (n = 60)
- Varicelle : 5,1% (n = 5)

Radiculite associée : 32,3% (n = 32)
Dont atteinte paire crânienne : 65,6%

Atteinte ophtalmique : 13,3% (n = 13)
Kératite > uvéite > conjonctivite

Antécédent de méningite : 3,1% (n = 3)

Résultats

Séquelles neurologiques :
20,8% des patients (n = 33)

- Analyse univariée

	Evolution favorable (n = 126)	Evolution défavorable (n = 33)	p-value Analyse univariée
Centre d'inclusion – n (%)			
Centre 1	48 (38,1)	14 (42,4)	Référence
Centre 2	46 (36,5)	14 (42,4)	0,921
Centre 3	22 (17,5)	2 (6,1)	0,215
Centre 4	10 (7,9)	3 (9,1)	1
Age au diagnostic – moyenne (± sd)	41,8 (17,6)	59,4 (16,9)	< 0,001
Sexe masculin – n (%)	58 (46,0)	23 (69,7)	0,015
Antécédent de méningite – n (%)	22 (17,6)	0 (0)	0,008
Immunosuppression – n (%)	16 (12,7)	3 (9,1)	0,766
Score de Charlson initial – moyenne (± sd)	1,13 (2,02)	2,91 (2,28)	< 0,001
Anomalie neurologique périphérique – n (%)	8 (6,3)	30 (90,9)	< 0,001
Nombre éléments blancs – moyenne (± sd)	399 (472)	136 (158)	< 0,001
Protéinorachie g/L – moyenne (± sd)	1,07 (0,58)	0,83 (0,48)	0,005
Virus isolé – n (%)			
HSV-2	51 (40,5)	2 (6,1)	Référence
HSV-1	2 (1,6)	1 (3,0)	0,155
HSV non typé	4 (3,2)	0	1
VZV	69 (54,8)	30 (90,9)	< 0,001
Traitement antiviral préalable à la PL – n (%)	14 (11,1)	13 (39,4)	< 0,001
Corticothérapie – n (%)	5 (4,0)	13 (39,4)	< 0,001
Aciclovir IV – n (%)	99 (78,6)	31 (93,9)	0,042

Résultats

Séquelles neurologiques :
20,8% des patients (n = 33)

- Analyse univariée

	Evolution favorable (n = 126)	Evolution défavorable (n = 33)	p-value Analyse univariée
Centre d'inclusion – n (%)			
Centre 1	48 (38,1)	14 (42,4)	Référence
Centre 2	46 (36,5)	14 (42,4)	0,921
Centre 3	22 (17,5)	2 (6,1)	0,215
Centre 4	10 (7,9)	3 (9,1)	1
Age au diagnostic – moyenne (\pm sd)	41,8 (17,6)	59,4 (16,9)	< 0,001
Sexe masculin – n (%)	58 (46,0)	23 (69,7)	0,015
Antécédent de méningite – n (%)	22 (17,6)	0 (0)	0,008
Immunosuppression – n (%)	16 (12,7)	3 (9,1)	0,766
Score de Charlson initial – moyenne (\pm sd)	1,13 (2,02)	2,91 (2,28)	< 0,001
Anomalie neurologique périphérique – n (%)	8 (6,3)	30 (90,9)	< 0,001
Nombre éléments blancs – moyenne (\pm sd)	399 (472)	136 (158)	< 0,001
Protéinorachie g/L – moyenne (\pm sd)	1,07 (0,58)	0,83 (0,48)	0,005
Virus isolé – n (%)			
HSV-2	51 (40,5)	2 (6,1)	Référence
HSV-1	2 (1,6)	1 (3,0)	0,155
HSV non typé	4 (3,2)	0	1
VZV	69 (54,8)	30 (90,9)	< 0,001
Traitement antiviral préalable à la PL – n (%)	14 (11,1)	13 (39,4)	< 0,001
Corticothérapie – n (%)	5 (4,0)	13 (39,4)	< 0,001
Aciclovir IV – n (%)	99 (78,6)	31 (93,9)	0,042

Résultats

Séquelles neurologiques :
20,8% des patients (n = 33)

■ Analyse multivariée

	Evolution favorable (n = 126)	Evolution défavorable (n = 33)	p-value Analyse univariée	OR (IC 95%) Analyse multivariée	p-value Analyse multivariée
Centre d'inclusion – n (%)					
Centre 1	48 (38,1)	14 (42,4)	Référence		
Centre 2	46 (36,5)	14 (42,4)	0,921	-	-
Centre 3	22 (17,5)	2 (6,1)	0,215	-	-
Centre 4	10 (7,9)	3 (9,1)	1	-	-
Age au diagnostic – moyenne (± sd)	41,8 (17,6)	59,4 (16,9)	< 0,001	0,96 (0,93 – 0,98)	< 0,001
Sexe masculin – n (%)	58 (46,0)	23 (69,7)	0,015	-	-
Antécédent de méningite – n (%)	22 (17,6)	0 (0)	0,008	-	-
Immunosuppression – n (%)	16 (12,7)	3 (9,1)	0,766	-	-
Score de Charlson initial – moyenne (± sd)	1,13 (2,02)	2,91 (2,28)	< 0,001	-	-
Anomalie neurologique périphérique – n (%)	8 (6,3)	30 (90,9)	< 0,001	-	-
Nombre éléments blancs – moyenne (± sd)	399 (472)	136 (158)	< 0,001	-	-
Protéïnorachie g/L – moyenne (± sd)	1,07 (0,58)	0,83 (0,48)	0,005	-	-
Virus isolé – n (%)					
HSV-2	51 (40,5)	2 (6,1)	Référence		
HSV-1	2 (1,6)	1 (3,0)	0,155	0,06 (0,003 – 1,30)	0,073
HSV non typé	4 (3,2)	0	1	NA	0,991
VZV	69 (54,8)	30 (90,9)	< 0,001	0,14 (0,03 – 0,71)	0,017
Traitement antiviral préalable à la PL – n (%)	14 (11,1)	13 (39,4)	< 0,001	-	-
Corticothérapie – n (%)	5 (4,0)	13 (39,4)	< 0,001	0,065 (0,017 – 0,253)	< 0,001
Aciclovir IV – n (%)	99 (78,6)	31 (93,9)	0,042	0,41 (0,08 – 2,19)	0,299

Résultats

Séquelles neurologiques :
20,8% des patients (n = 33)

■ Analyse multivariée

Pas de différence sur
l'évolution selon le bras de
traitement (p = 0,299)

	Evolution favorable (n = 126)	Evolution défavorable (n = 33)	p-value Analyse univariée	OR (IC 95%) Analyse multivariée	p-value Analyse multivariée
Centre d'inclusion – n (%)					
Centre 1	48 (38,1)	14 (42,4)	Référence		
Centre 2	46 (36,5)	14 (42,4)	0,921	-	-
Centre 3	22 (17,5)	2 (6,1)	0,215	-	-
Centre 4	10 (7,9)	3 (9,1)	1	-	-
Age au diagnostic – moyenne (± sd)	41,8 (17,6)	59,4 (16,9)	< 0,001	0,96 (0,93 – 0,98)	< 0,001
Sexe masculin – n (%)	58 (46,0)	23 (69,7)	0,015	-	-
Antécédent de méningite – n (%)	22 (17,6)	0 (0)	0,008	-	-
Immunosuppression – n (%)	16 (12,7)	3 (9,1)	0,766	-	-
Score de Charlson initial – moyenne (± sd)	1,13 (2,02)	2,91 (2,28)	< 0,001	-	-
Anomalie neurologique périphérique – n (%)	8 (6,3)	30 (90,9)	< 0,001	-	-
Nombre éléments blancs – moyenne (± sd)	399 (472)	136 (158)	< 0,001	-	-
Protéïnorachie g/L – moyenne (± sd)	1,07 (0,58)	0,83 (0,48)	0,005	-	-
Virus isolé – n (%)					
HSV-2	51 (40,5)	2 (6,1)	Référence		
HSV-1	2 (1,6)	1 (3,0)	0,155	0,06 (0,003 – 1,30)	0,073
HSV non typé	4 (3,2)	0	1	NA	0,991
VZV	69 (54,8)	30 (90,9)	< 0,001	0,14 (0,03 – 0,71)	0,017
Traitement antiviral préalable à la PL – n (%)	14 (11,1)	13 (39,4)	< 0,001	-	-
Corticothérapie – n (%)	5 (4,0)	13 (39,4)	< 0,001	0,065 (0,017 – 0,253)	< 0,001
Aciclovir IV – n (%)	99 (78,6)	31 (93,9)	0,042	0,41 (0,08 – 2,19)	0,299

Résultats

- **Analyse en sous-groupe :**

patients immunodéprimés (n = 19)

Seulement 2 patients non traités

Pas de différence significative du risque de séquelle neurologique en fonction du bras de traitement ($p = 1$)

Type d'immunosuppression	Nombre
biothérapie	3
chimiothérapie	4
corticothérapie	1
csDMARDs	3
GCSH	3
TOS	2
VIH (< 200 CD4)	3

csDMARDs : conventionals synthetic modifying antirheumatic drugs

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

TOS : transplantation d'organe solide

Résultats

- Critères de jugement secondaires

- Plus d'insuffisance rénale aiguë en cas d'utilisation d'aciclovir IV

26,2% contre 3,4% ($p = 0,008$)

- Durée d'hospitalisation moyenne plus élevée en cas d'utilisation d'aciclovir IV

10,4 jours contre 3,5 jours ($p < 0,0001$)

- Pas de différence significative sur le taux de complications liées aux cathéters en fonction du traitement reçu

Conclusion

- Etude rétrospective multicentrique portant sur 159 épisodes de méningites à HSV et VZV dont 29 patients ne recevant pas d'aciclovir IV
- En analyse multivariée, pas de différence significative du taux d'évolution sans séquelles neurologiques en fonction de l'utilisation ou non d'aciclovir IV
- Plus de survenue d'insuffisance rénale aiguë et durée d'hospitalisation plus longue sous aciclovir IV

Perspectives

- **Essai prospectif en projet pour les méningites à HSV-2 :**

Aciclovir for HSV-2 Meningitis: A Double-blind Randomised Controlled Trial (AMEN)

Investigateur principal : Jacob Bodilsen

Traitement antiviral 7 jours VS placebo

Critère de jugement principal : score TMS (total morbidity score) à J7

Exclusion des patients immunodéprimés

Premières inclusions en 2024

- **Essai prospectif pour les méningites à VZV ?**

Remerciements

- CHU de Grenoble : Marion Le Marechal, Raphaële Germi, Mathieu Vaillant
- CHU de Lyon (HCL) : Florence Ader, Emilie Frobert
- CHMS (Chambéry) : Emmanuel Forestier, Jérôme Grosjean
- CHANGE (Annecy) : Cécile Janssen, Bruno Chanzy

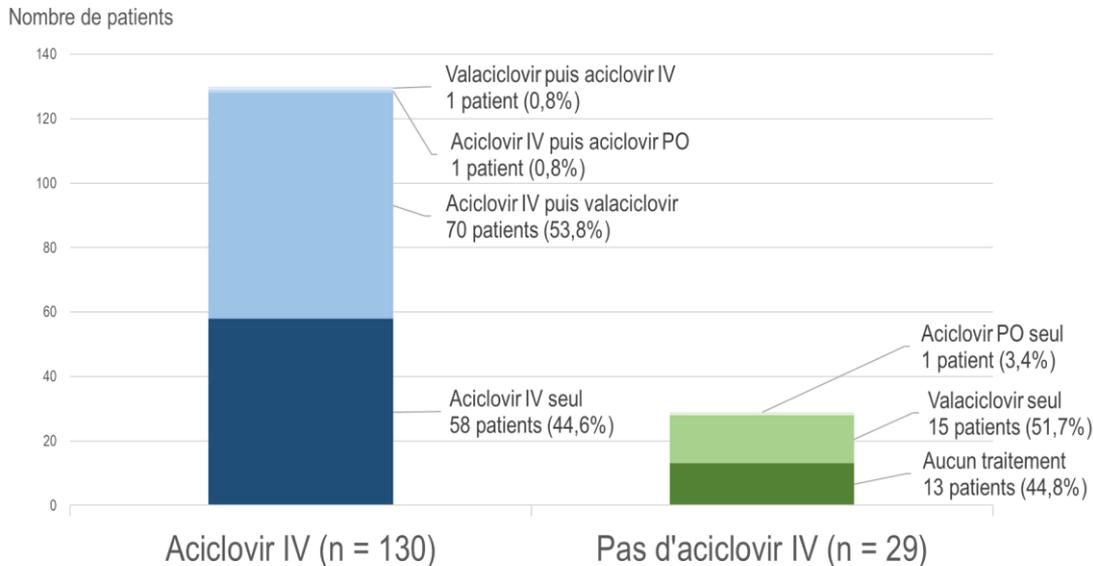
omiot@chu-grenoble.fr

Traitement des méningites à HSV et VZV : données de la littérature

<p><i>Omland et al, Scand J Infect Dis, 2008</i></p> <p>Etude rétrospective danoise entre 1999 et 2003 43 épisodes de méningites à HSV-2</p>	<p>Taux de séquelles équivalent parmi les patients traités (21%) et les patients non traités (20%)</p>
<p><i>Lenfant et al, Brain and Behaviour, 2021</i></p> <p>Etude rétrospective française entre 2011 et 2018 26 cas de méningites à VZV</p>	<p>Deux patients sans traitement antiviral avec évolution favorable sans séquelles</p>
<p><i>Momméja-Marin et al, CID, 2003</i></p> <p>Etude rétrospective française entre 1994 et 2001 13 épisodes de méningites à HSV-2, patients immunodéprimés</p>	<p>Deux cas d'évolution vers une encéphalite en l'absence de traitement antiviral</p>
<p><i>Noska et al, CID, 2015</i></p> <p>Etude rétrospective américaine entre 2000 et 2012 42 épisodes de méningites à HSV</p>	<p>Immunocompétents (n = 27) : Pas de séquelle quel que soit le traitement Immunodéprimés (n = 15) : Plus de séquelles neurologiques en l'absence de traitement antiviral</p>

Annexes

■ Types de traitement utilisés



■ Durées totales de traitement

- Bras aciclovir : médiane de 11 jours
- Valaciclovir : médiane de 9 jours

■ Posologies de traitement

- Aciclovir IV :
 - 30 mg/kg/jour (55,4%)
 - 45 mg/kg/jour (36,9%)
- Valaciclovir : 3000 mg/jour dans 83,7% des cas

Annexes

- **Corticothérapie concomitante (n = 18)**

Le plus souvent prednisone/prednisolone aux posologies de 1 mg/kg/jour (60%)

Durées très variables

Dans 14/18 des cas, contexte de radiculite (dont 13 atteintes des paires crâniennes, et dont 12 atteintes du nerf facial)

Dans 4/18 des cas, pas de radiculite (2 GVH cutanée, 1 chimiothérapie, et une utilisation dans une méningite à HSV-2 de l'immunocompétent)

Annexes

- **Quelle posologie de valaciclovir pour les méningites ?**

Le plus souvent utilisé : 3000 mg/jour

Mais d'un point de vue pharmacocinétique :

Equivalent de l'aciclovir IV à 10 mg/kg/8h :

Valaciclovir 2g toutes les 6h

(en termes d'AUC plasmatique)

Table 1. Pharmacokinetic profiles of varying dosages of oral valaciclovir and intravenous aciclovir

Dosage	Mean plasma pharmacokinetic variable		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\times\text{h/mL}$)	plasma half-life (h)
Oral valaciclovir			
1 g \times 1	5.5	19.0	2.8
250 mg \times 4	2.1	23.0	
500 mg \times 4	3.7	41.0	
1 g \times 4	5.0	68.0	
1.5 g \times 4	6.4	92.0	
2 g \times 4	8.4	112.0	3.3
Intravenous aciclovir			
5 mg/kg \times 3	9.8	54.0	
10 mg/kg \times 3	23.0	107	

Adapted and modified with permission from Table 213.7 from Kucers' 7th edition.³

Bodilsen et al, J Antimicrob Chemother, 2019