

Détection moléculaire des herpes simplex 1 et 2 et interprétation diagnostique dans l'étude Encéphalite, France 2007

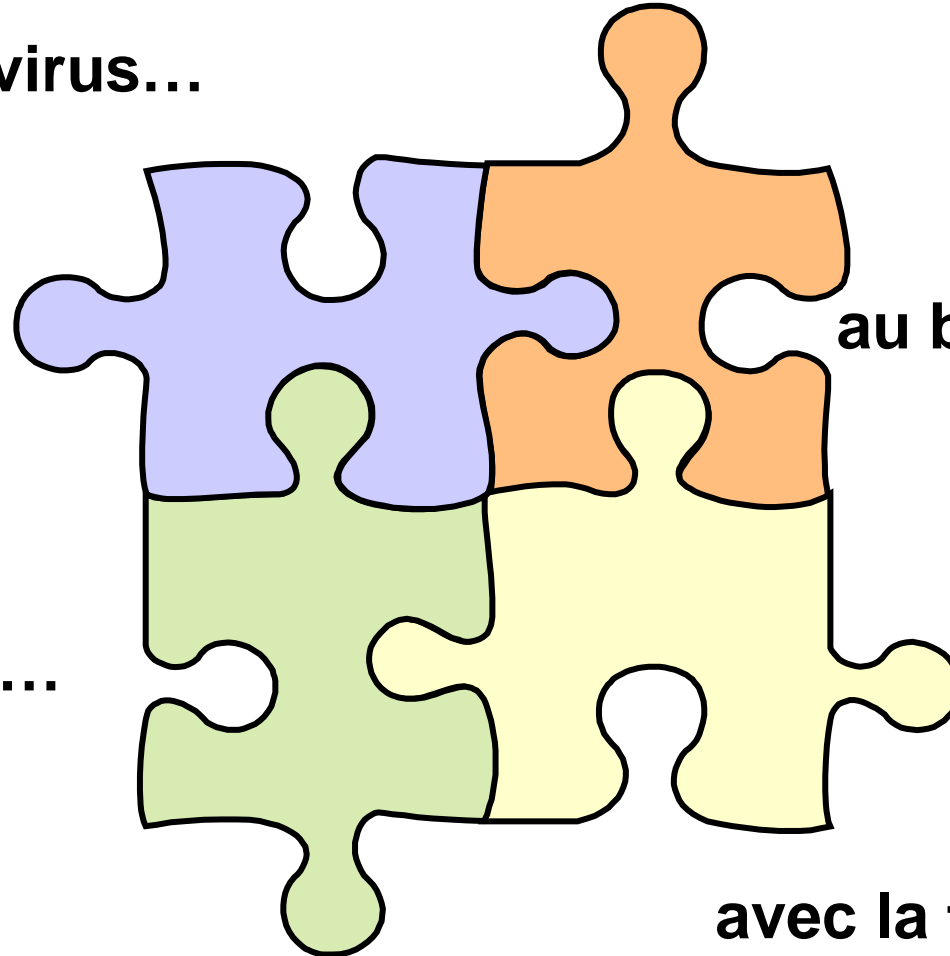
H Peigue-Lafeuille, A Mailles, JP Stahl,
M Wolff, D Floret et le Comité de Pilotage.*

**Laboratoire de Virologie, CHU,
et EA3843 Université d'Auvergne, Clermont-Fd*

Journées Nationales d'Infectiologie, Lyon, 10-12 juin 2009

L'idéal...

Chercher le bon virus...



au bon endroit...

**au bon moment
dans la maladie...**

**avec la technique
la plus adéquate...**

Investigations microbiologiques: *recommandations de la SPILF*

- **3 niveaux chronologiques** d'examens, avec pour chacun:

 { tests les plus performants **et**
prélèvements adéquats

- **Premier niveau:** agents souvent responsables d'encéphalites

Tests non spécifiques	virus	bactéries
<ul style="list-style-type: none">• LCR ED et Culture incluant <i>M.tuberculosis</i> <i>L.monocytogenes</i>• Hémoculture	HSV1, HSV2, VZV =PCR* <i>VIH(exclusion)</i> *2ème PCR à J4 si -	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

Matériel et méthodes

Tous les dossiers ont été analysés selon:

- le moment de la PL par rapport au début des signes cliniques
- La mise sous traitement aciclovir (ACV)
- L'impact d'un diagnostic étiologique autre qu'HSV sur le traitement ACV (*EPP*)

Résultats globaux

- 253 patients ont eu une PCR HSV1/2

PCR + : 55 (22%)

55 méningo-encéphalites HSV (cause n°1)

PCR - : 198 (78%)

- Analyse des 198 patients « PCR HSV - »:

pas d'ACV : 23 = 7 BK, 7 listeria, 2 Lyme, 1 rickettsie, 1 CMV, 5?

ttt antiviral : 175

Foscarnet:1(hémopathie), Ganciclovir:1(néoplasie), **ACV = 173**

- Analyse des 173 patients « PCR HSV - » sous ACV:

20 méningo-encéphalites VZV (cause n°2)



Reste 153/253 (60%) patients de l'étude

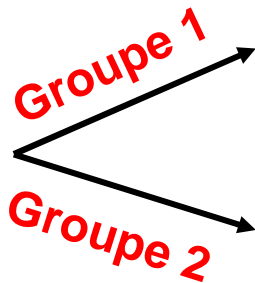
Analyse des 153/253 (60%) patients

« PCR HSV- » sous ACV

- Délai entre les 1^{er} signes neurologiques et la PL

(151 dossiers):

0 à 13 jours (médiane 1 jour)



75% (n = 118) ont une PL **dans les 3 jours**: trop tôt pour éliminer une cause herpétique malgré la négativité de la PCR HSV

25% (n = 31) ont une PL **au-delà des 3 jours**: timing en théorie correct pour éliminer l'herpes

- Durée du traitement ACV (140 dossiers):

De 1 à 25 jours (médiane 7 jours)

10% pendant 3 semaines

15% pendant 15 jours

- L'impact d'un diagnostic étiologique autre qu'HSV sur le ttt ACV (n = 38 patients, ≈ 25%)

Germe	durée du traitement ACV
13 BK	1 j, 1 j, 1 j, 3 j, 4 j, 4 j, 5 j, 8 j, 11 j, 14 j, 14 j, 27j, ND
6 listeria	1 j, 2 j, 2j, 2 j, 3 j, 3 j
3 EBV	2 j, 15 j, 21 j
3 TBE	4 j, 4 j, 5 j
2 CMV	3 j, 11 j
2 entérovirus	8 j, 10 j
2 Toscana virus	2 j, 15 j
1 cryptocoque	5 j
1 grippe	2 j
1 legionelle	12 j
2 mycoplasmes	11j, ND
1 tularémie	25 j
1 WNV	6 j

Quand un diagnostic étiologique **autre** qu'HSV ou VZV est fait,
 la durée du traitement ACV est **cohérente**
 avec les **délais d'obtention du résultat alternatif**

- Analyse des patients selon le timing de la PL:

Groupe 1 , 118 patients (75%) : PL **dans les 3 jours**: trop tôt pour éliminer l'herpes

Groupe 2 , 31 patients (25%) : PL **au-delà des 3 jours**: en théorie timing correct

	Groupe 1	Groupe 2
Durée d'hospitalisation	6 à 132 j (21j)	2 à 82 j (24)
Réanimation	51%	33%
Mortalité	9%	10%
Diagnostic autre	26%	22%

- ➔ *Les patients ne présentent pas un tableau plus grave ni une mortalité plus importante selon le délai de réalisation de la PL/PCR.*
- ➔ *L'ACV a été souvent poursuivi malgré une PCR négative faite après 3 jours (Groupe 2).*

NB: 7 PL de contrôle, mais chez des patients dont la PCR HSV était positive sur la PL initiale...

Commentaires

- **Le traitement par ACV dès suspicion : OUI!**



recommandations nationales (SPILF) et internationales

*IDSA Guidelines for Management of Encephalitis.
CID 2008;47; 303-327*

- **Empirical Therapy**

« Acyclovir should be initiated in all patients with suspected encephalitis, pending results of diagnostic studies (A-III) ».

- **La réalisation de la PCR HSV1/2 = OUI!**

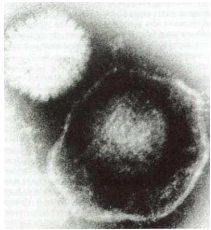


recommandations nationales (SPILF) et internationales

*IDSA Guidelines for Management of Encephalitis.
CID 2008:47; 303-327*

« Herpes simplex PCR should be performed on **all CSF specimens** in patients with encephalitis (A-III) ».

- **La PCR HSV1/2 est positive:**



« Herpes simplex virus:
acyclovir is recommended (A-I) ».

- **La PCR HSV1/2 est négative:**

*IDSA Guidelines for Management of Encephalitis.
CID 2008;47; 303-327*

« In patients with encephalitis
who have a negative HSV PCR result,
consideration should be given
to repeating the test 3–7 days later
in those with a compatible clinical syndrome or
temporal lobe localization on neuroimaging (B-III) ».

Méningo-encéphalite = ACV à maintenir si suspicion persiste même si PCR HSV nég. ≤ 3 j

PCR HSV

données récentes de la littérature

PCR HSV initiale négative:

Weil CID 2002

Kimberlin HERPES 2007

Kenedy J Neurol 2005

Akhan Infection 2001

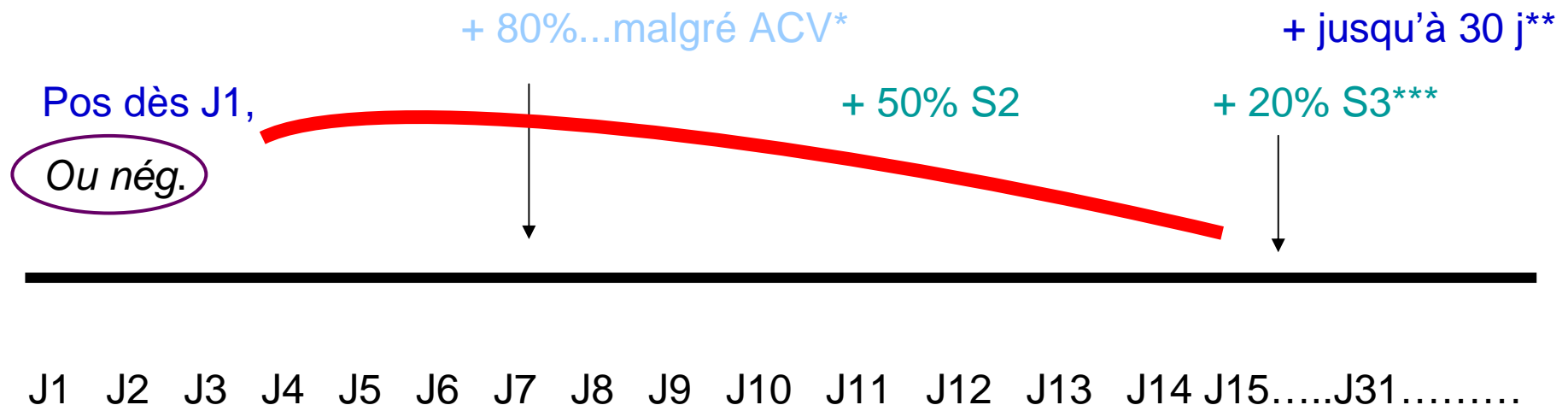
De Tiège Dev Med Child Neurol 2006

Tyler HERPES 2004

Boivin HERPES 2004

Whitley Antiviral Res 2006

Espy Clin Microbiol Rev 2006...



* Whitley Antiviral Res 2006, ** Espy Clin microbiol rev 2006, *** Kimberlin HERPES 2007

Sensibilité, spécificité, VPP, VPN : attention aux données qui « datent »...

DeBiasi et al, Clin Microbiol Rev 2004

	adultes	nouveau-né
Sensibilité	96%	75%,
Spécificité	99%	100%,
VPP	95%	100%,
VPN	98%	98%

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Collaborative Antiviral Study Group (CASG)

En comparaison avec des diagnostics confirmés ou infirmés par la biopsie cérébrale

Sensibilité = 94%

Spécificité = 98%

- L'Infectiologue peut-il avoir confiance dans son Biologiste pour la détection moléculaire?

- *CQMD européens HSV depuis ~10 ans*

33 pays, 201 participants volontaires

∇ techniques commerciales ou « maison »

- Sensibilité
- Spécificité
- Reproductibilité
- Limite de détection

QUALITY CONTROL for MOLECULAR DIAGNOSTICS

Final Report

**QCMD 2008
Herpes Simplex Virus
(HSV DNA08)
EQA Programme**

Block 4, Kelvin Campus,
West of Scotland Science Park,
Glasgow, G20 0SP
Scotland
Tel: +44 (0) 141 945 6474
Fax: +44 (0) 141 945 5795
www.qcmd.org
info@qcmd.org

The QCMD programme is organised
in collaboration with the European
Society for Clinical Virology and the
European Society for Clinical
Microbiology & Infectious Diseases.

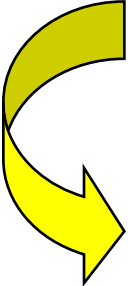
ESCV ESCMID

Registered in Scotland Reg No: SC219746
Registered Office: 39 Castle Street, Edinburgh EH2 3BH

Åsa Wiman & William G MacKay
on behalf of QCMD and its Scientific Advisory Board
May 2008

Not to be reproduced or quoted without permission of QCMD.
Any queries about this report should be addressed to the QCMD Neutral Office.

- *Réponse...oui... pour le contrat de confiance !*

- 
- La détection génomique doit être réalisée après 3 j d'évolution neurologique
 - et dans ces conditions, en cas de résultat négatif, l'utilité du traitement ACV est à réévaluer.

NB: Peu de résistances spontanées à l'ACV après 20 ans d'usage: quelle chance !!

*0,3% chez l'Immunocompétent ; 3,5 à 7% chez l'Immunodéprimé
(Bacon 2003, Danve-Stataneck 2004)*

- *Dénominateur commun:*

Qualité du dialogue clinico/biologique