

Les méningo-encéphalites herpétiques en Tunisie: Résultats d'une étude multicentrique



H.Tiouiri.Benaissa

XXème Congrès
de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
Tunis les 22,23 et 24 avril 2010

Introduction



- La méningo-encephalite herpétique (MEH) encéphalite nécrotique et hémorragique des lobes temporaux
- Grave : mortalité+ sequelles
 - 22% de décès à 6 mois *Blas et col. JNI Strasbourg 2004*
 - 15% de décès à 6 mois *Raschilas et col. Clin Infect Dis 2002*
- Urgence diagnostique et thérapeutique
 - Polymorphisme clinique
 - Apport de la biologie moléculaire : PCR
 - la neuro-imagerie

- La + fqte et la + grave des Enc sporadiques de l'adulte immunocompétent
(12-14% des EVA)
- Endémique ; incidence mondiale : 1/100000 à 1/500 000 hbts/an
- Age moyen : 40 ans
1/3 < 20 a 1/2 > 50 a
- Pas de prédominance de sexe

METHODOLOGIE

- Etude *rétrospective* des MEH chez l'immuno-compétent
 - Multicentrique :
 - EPS : Sfax - Sousse – Monastir – Tunis
Hôpital Militaire de Tunis.
 - 1995- 2009

But de l'étude

- Profil épidémiologique
 - Clinique
 - Thérapeutique
 - Evolutif
- Analyse des facteurs pronostiques ?

Recueil de données

- Données démographiques
- Données cliniques à l'admission
- Résultats des examens complémentaires
- Données thérapeutiques
- Données évolutives

Critères d'inclusion

- Tableau clinique évocateur de MEH associé à :
- une PCR + HSV / LCR et/ou preuve sérologique d'infection herpétique récente sang ou LCR et/ou lésions cérébrales MEH sur la neuro-imagerie.

Analyse statistique

1- En analyse bivariée :

- Pour les variables qualitatives ou catégorielles :
 - Le test du Chi – 2
 - Le test exact de Fisher quand les conditions d'application du Chi -2 n'étaient pas remplies.
 - Seuil de signification = 0,05
- Pour les variables quantitatives connues :

Le test U de Mann- Whitney pour la comparaison des 2 moyennes avec un seuil de 0,05.

2- En analyse multi-variée :

Le modèle de régression logistique.

Résultats

- 106 patients inclus par les 5 services .
- 53 exclus :
 - Imagerie normale, non faite
 - PCR non faite
 - Absence de preuve sérologique

53 patients inclus pour l'analyse des données.

Répartition des malades

N=53

EPS La Rabta Tunis	23
EPS H. Chaker Sfax	18
EPS F. Hached Sousse	5
EPS F. Bourguiba Monastir	4
Hôpital Militaire Tunis	3
Total	53

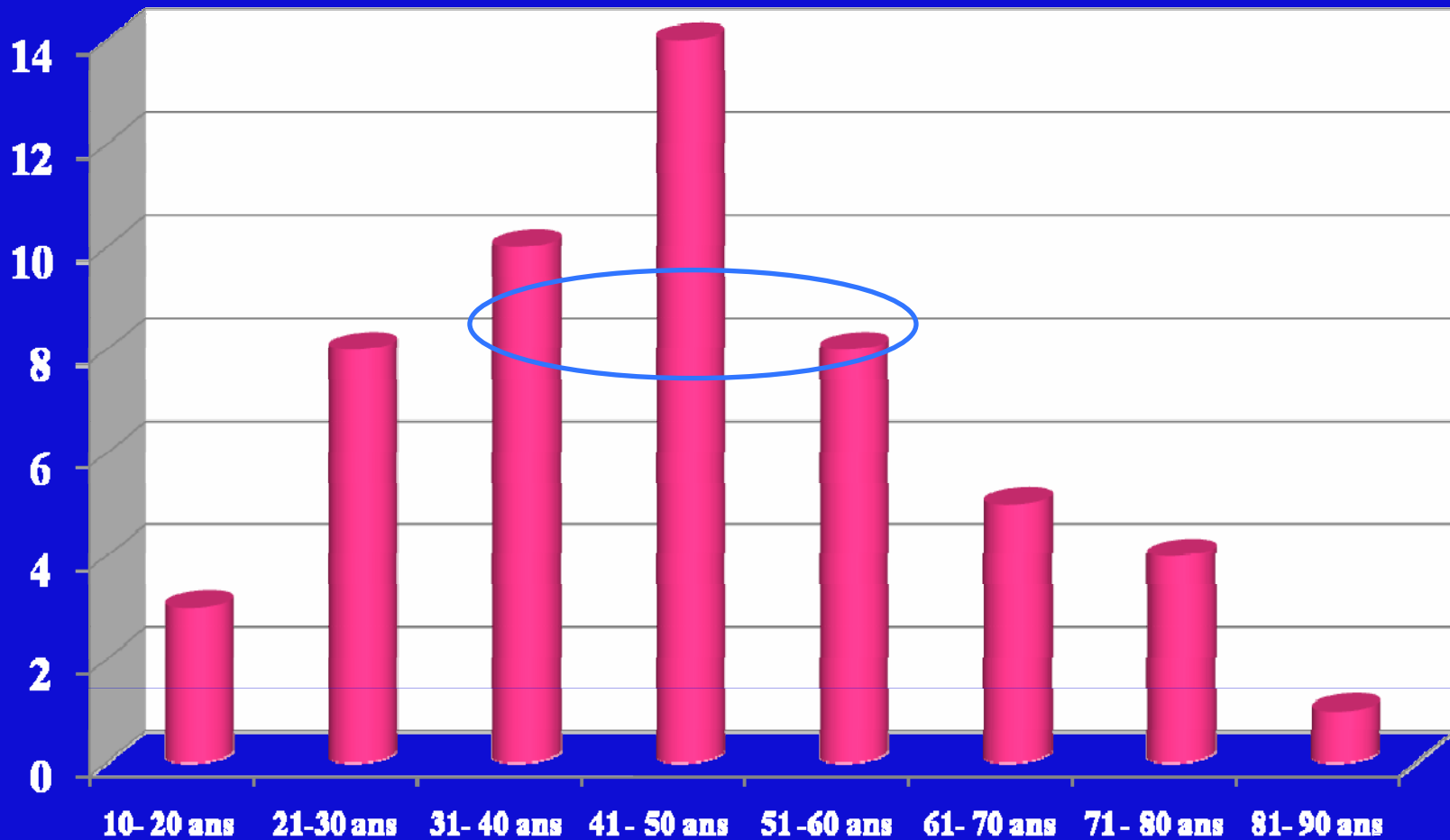
Données épidémiologiques

N=53

- Age médian = 45,5 ans [11 – 87]
- 24 F - 29 H
- Sex ratio = 1.2

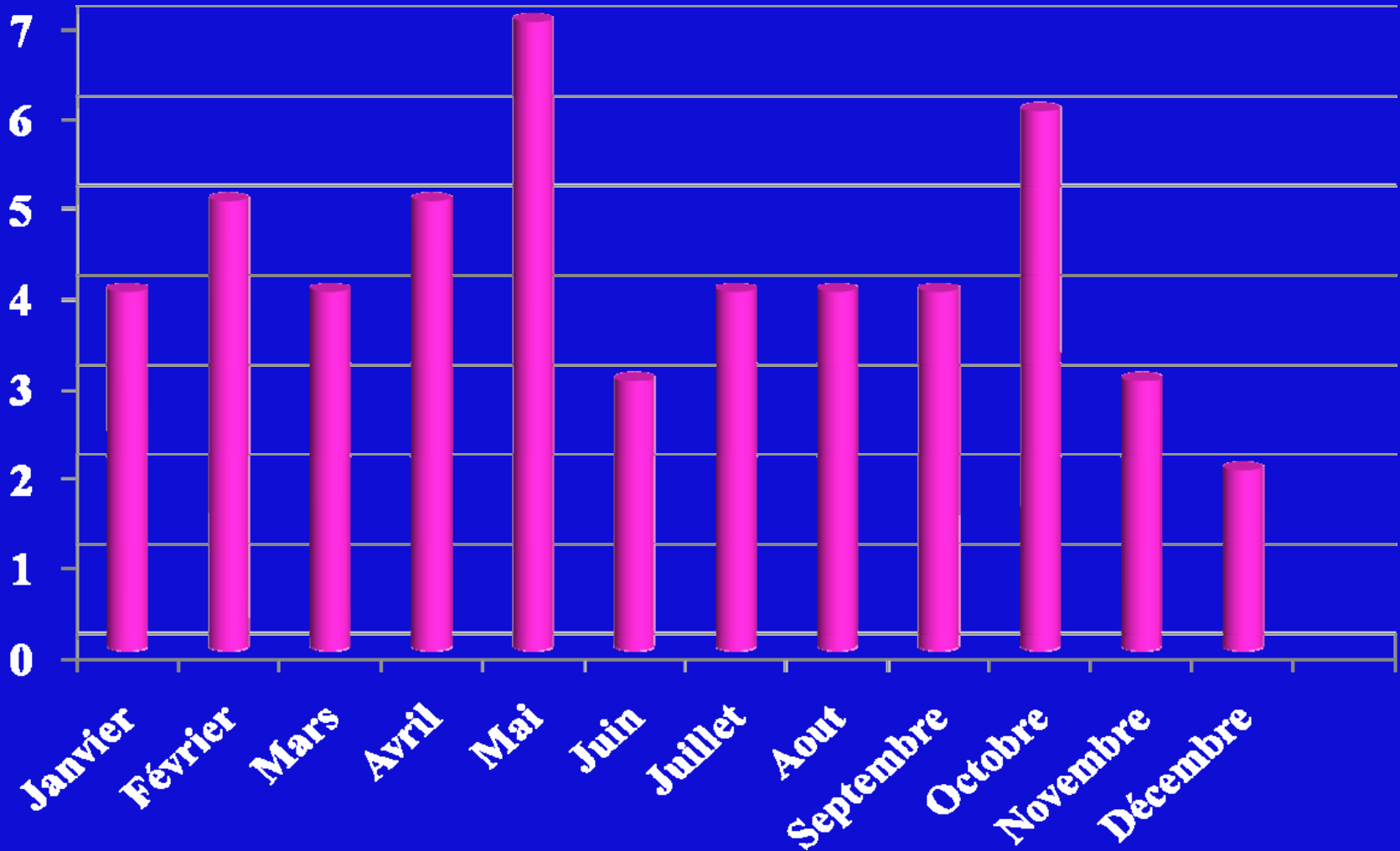
Répartition par tranches d'âge

N=53



Répartition annuelle des MEH

N=53



Caractéristiques cliniques [1]:

N=53

- 17 patients (32 %) : au moins une comorbidité
 - HTA : 6 cas
 - Diabète : 4 cas
 - Epilepsie : 3 cas
 - AVC : 2 cas
 - Tumeur cérébrale : 1 cas
 - Tbc ganglionnaire : 1 cas

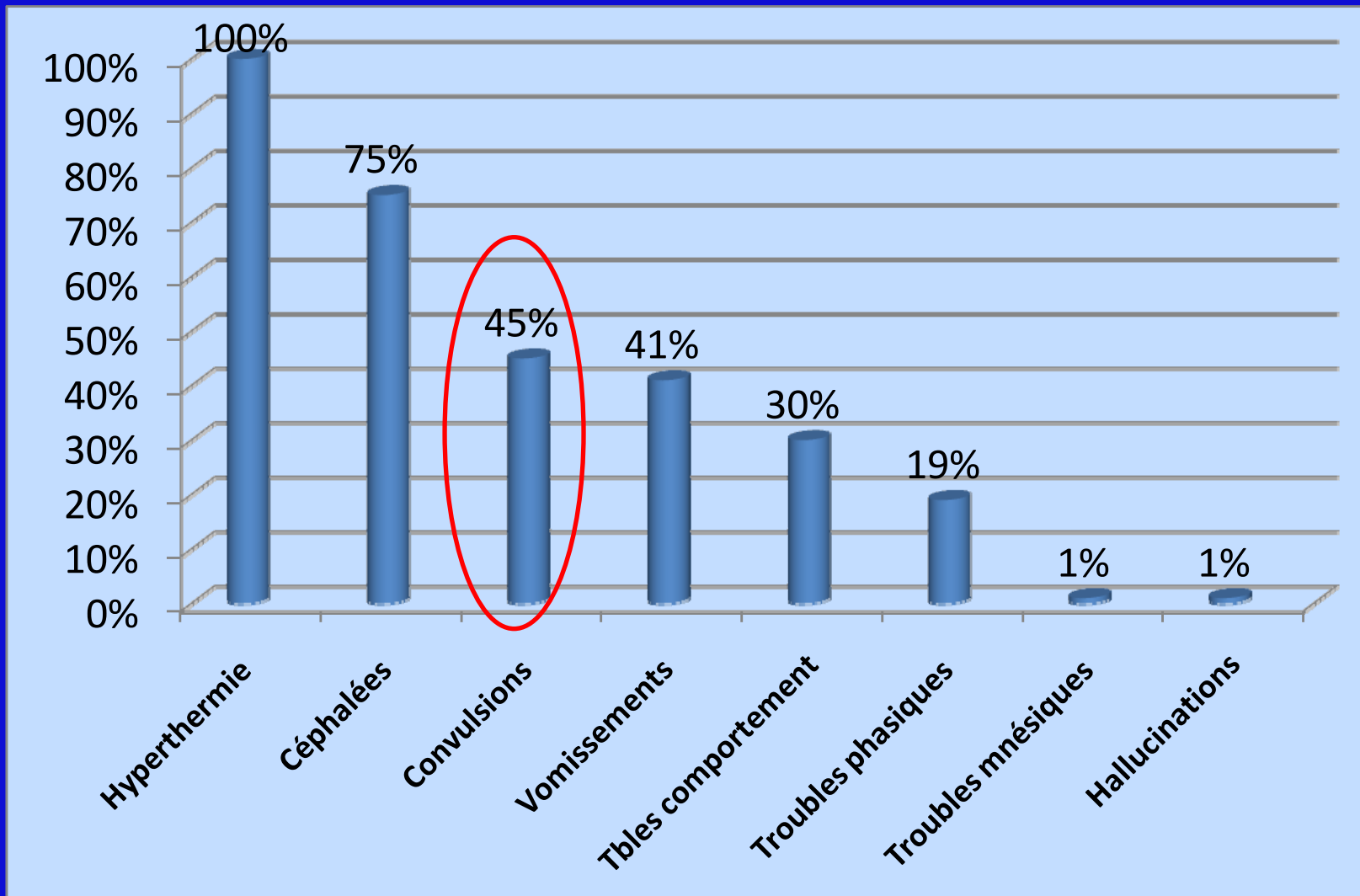
Caractéristiques cliniques [2]:

N=53

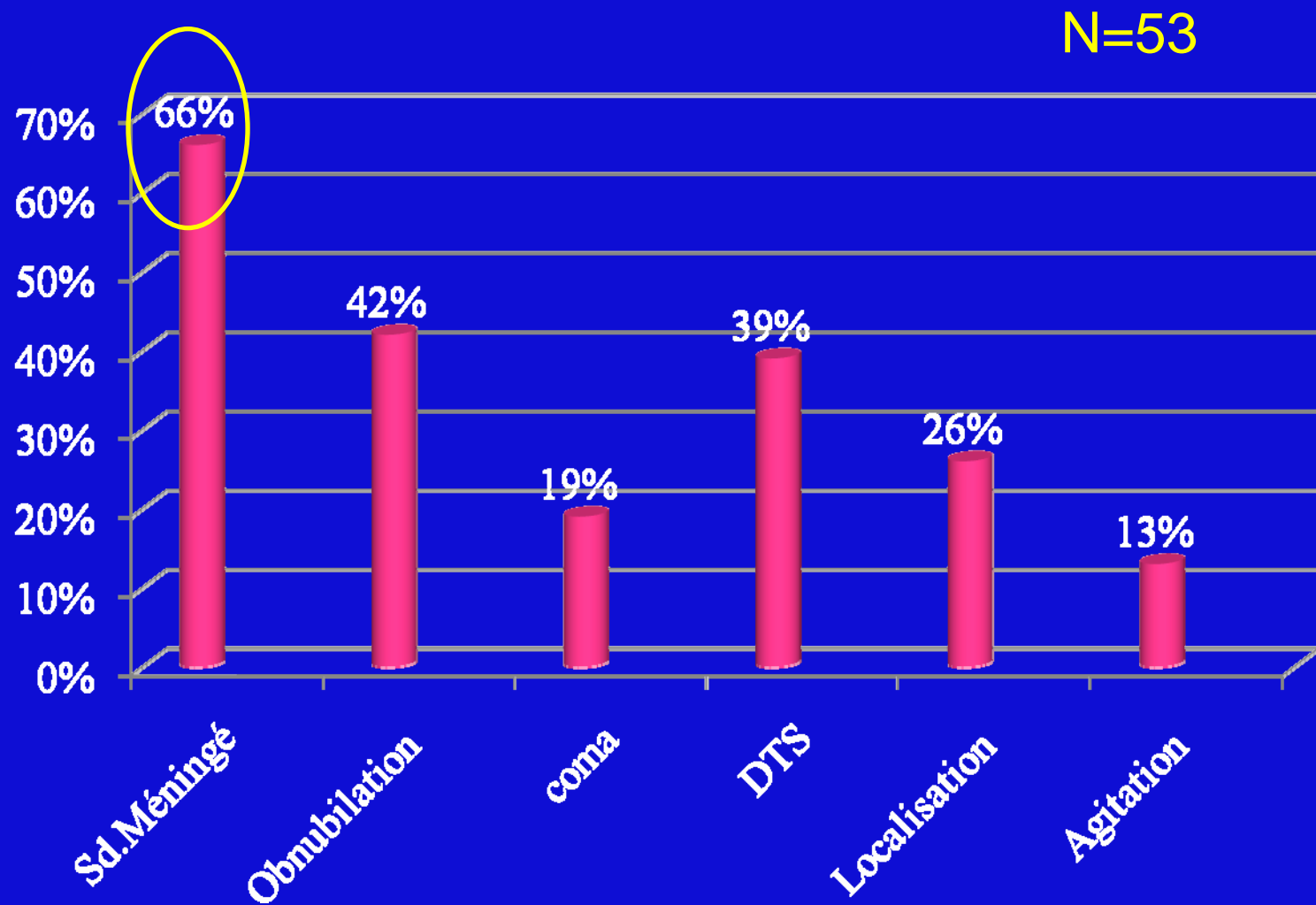
- Délai médian entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation = 4 jours [1 – 15]
- Mode de début :
 - brutal = 77 %
 - subaigu = 23 %
- Durée médiane d'hospitalisation : 23 j [2 – 60]

Signes cliniques d'appel

N=53



Signes physiques (1)



Signes physiques (2)

Focalisation : (26%) n=14

- Hémiparésie : 9
- Paraparésie : 1
- Atteinte VIIème paire : 3
- Atteinte X : 1

Anomalies LCR à l'admission

N = 53

✓ Aspect : clair : 48 (90%)
 hémorragique : 4
 xanthochromique : 1

✓ Leucocytes : 187 (0 – 1000) ; $13 \leq 10$

✓ Prédominance lymphocytaire

✓ Proteinorachie : 0,79 (0,1 - 2,3) 32 % : normale

✓ Glycorachie : normale 90%

Hypoglycorachie : 5 cas

Données de la PCR dans le LCR

N = 24

Nb PCR	Résultat	%	Délai médian
14	Positive	58%	4,3 j (2 – 8)
10	Négative	42%	7,4 j (3 – 22)

Imagerie cérébrale* [1]

N = 53

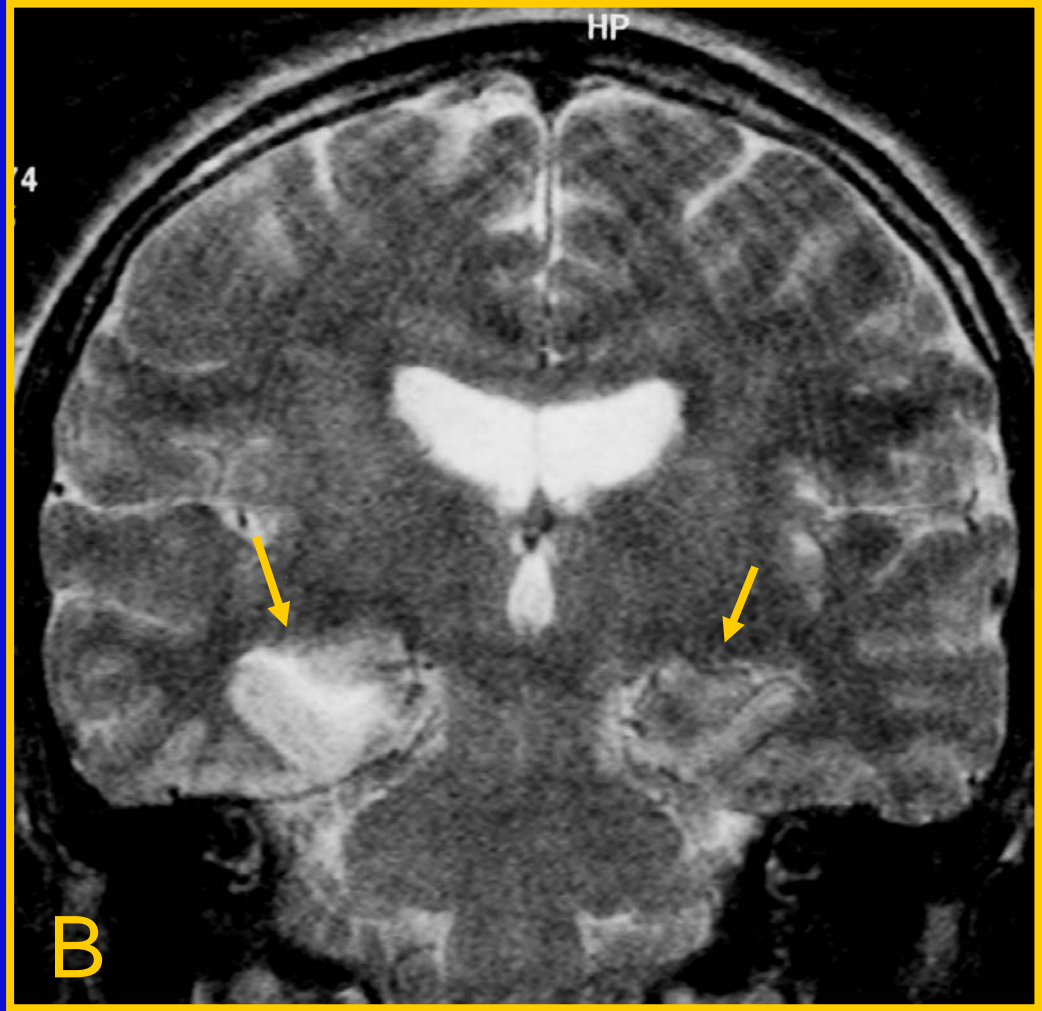
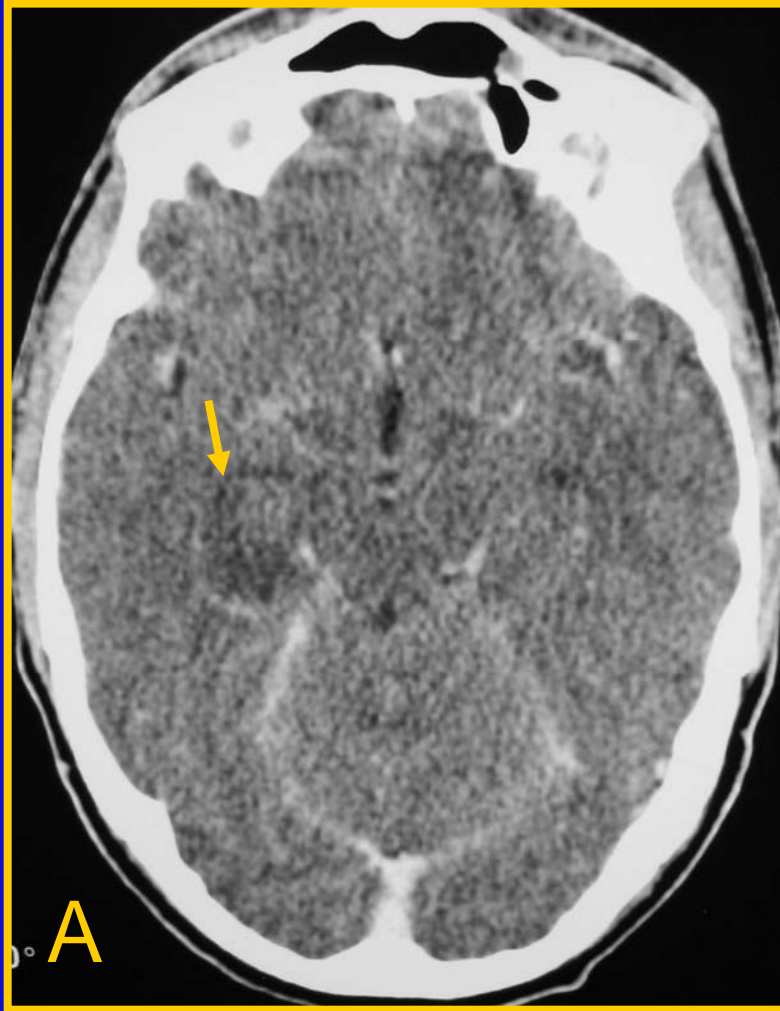
	TDM	IRM
Nb	45	33
Délai	4,8 j [1 – 14]	11,5 j [1 – 42]
Anormal	78%	94%
Normal	22%	6%

* Médiane (extrêmes)

Imagerie cérébrale [2]

N = 53

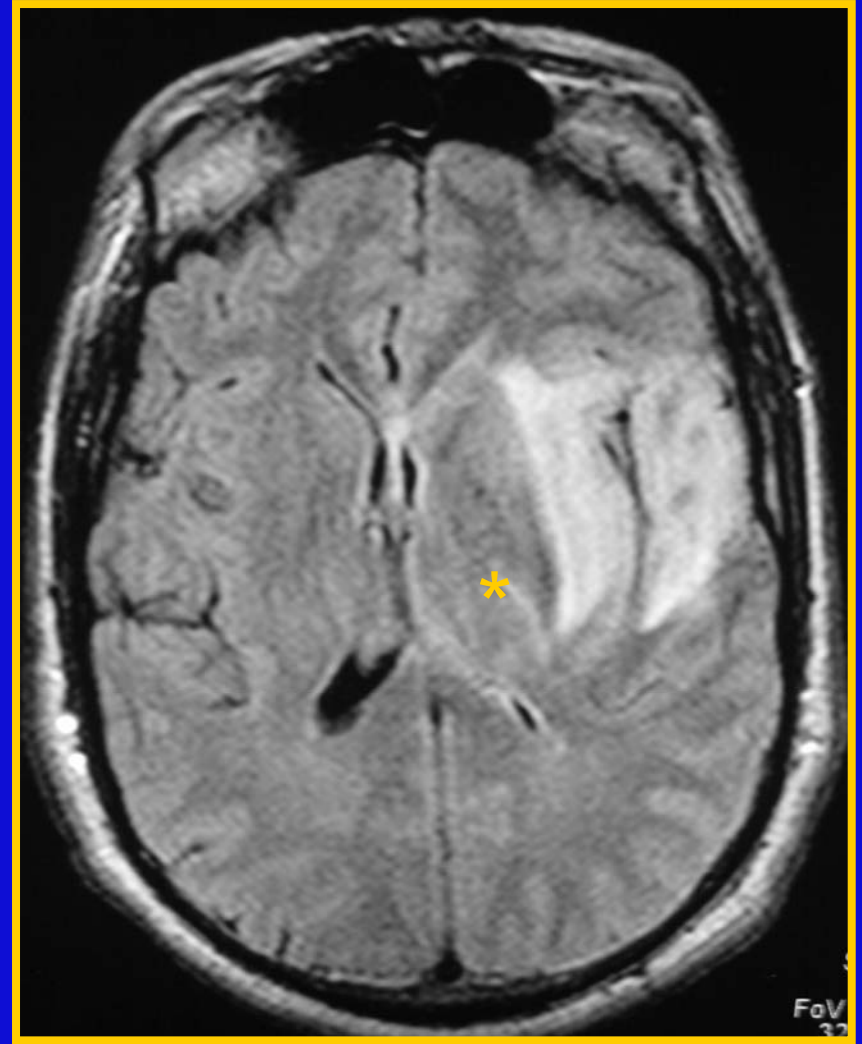
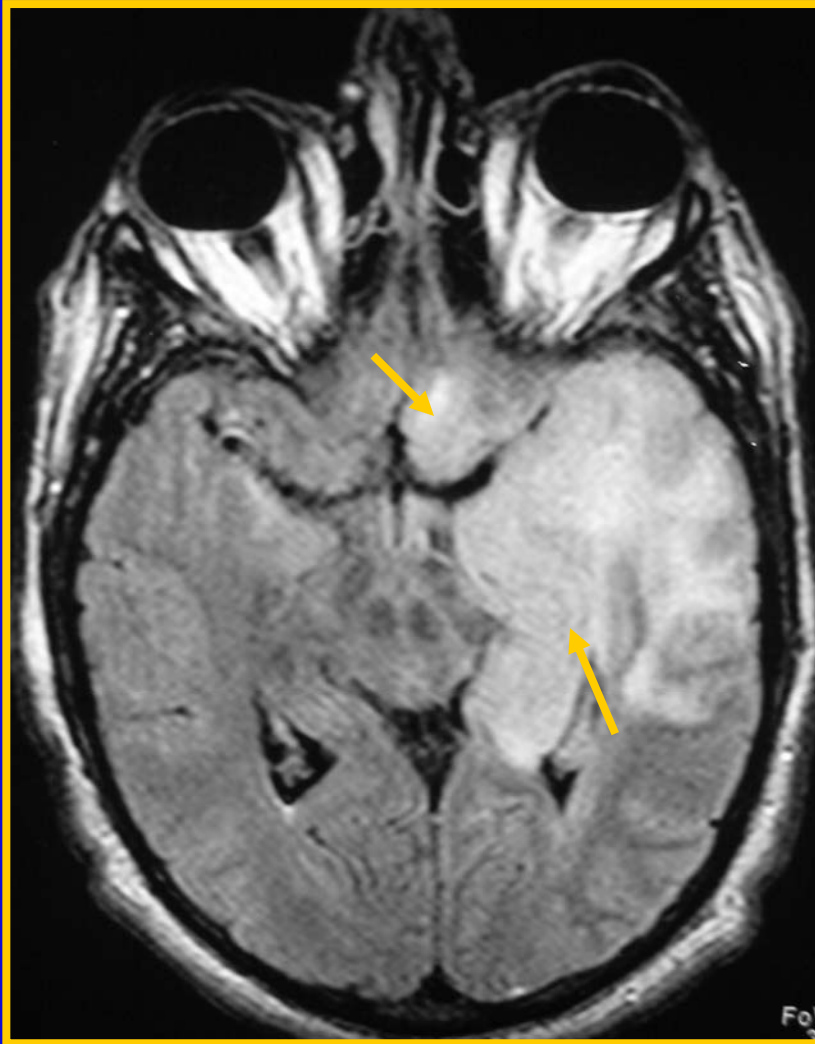
- TDM et /ou IRM anormales : 88,7 %
 - Atteinte unilatérale : 77%
 - Localisation temporelle: 83%
 - Temporelle isolée : 58%
 - Fronto-temporelle : 10%
- Lésions sur l'IRM - TDM normale : 5 fois /7



- Coupe TDM axiale après inj° de PDC (A) coupe IRM coronale T2 (B).
- **A:** Hypodensité temporale droite.
- **B:** Hypersignal T2 bitemporal.



- Coupe **TDM axiale après PDC**. Hypodensité temporale gauche avec atrophie cortico-sous-corticale.



- Coupes axiales en inversion récupération T2. **Hypersignal T2 temporel et insulaire gauche étendu au basi-frontal (flèche) et épargnant le noyau lenticulaire (étoile).**

ECG

N = 16

- Anomalies uni ou bitemporale (+ autre territoire) 38%
- Aspect pseudo-périodique, ondes lentes 49%
- Normal 18%

"Grandes ou ondes lentes pseudo-rythmiques de localisation fronto-temporale"

Sensibilité = 84%

Spécificité = 33%

Whiteley Antiviral Research 2006.

Traitement par Aciclovir

N = 53

- Posologie : 10mg / kg / 8h
- Initiation après délai médian à partir du début de la symptomatologie: 4,5 j [1 – 15]
- Durée moyenne : 19j [2 - 28]

Traitement adjuvant

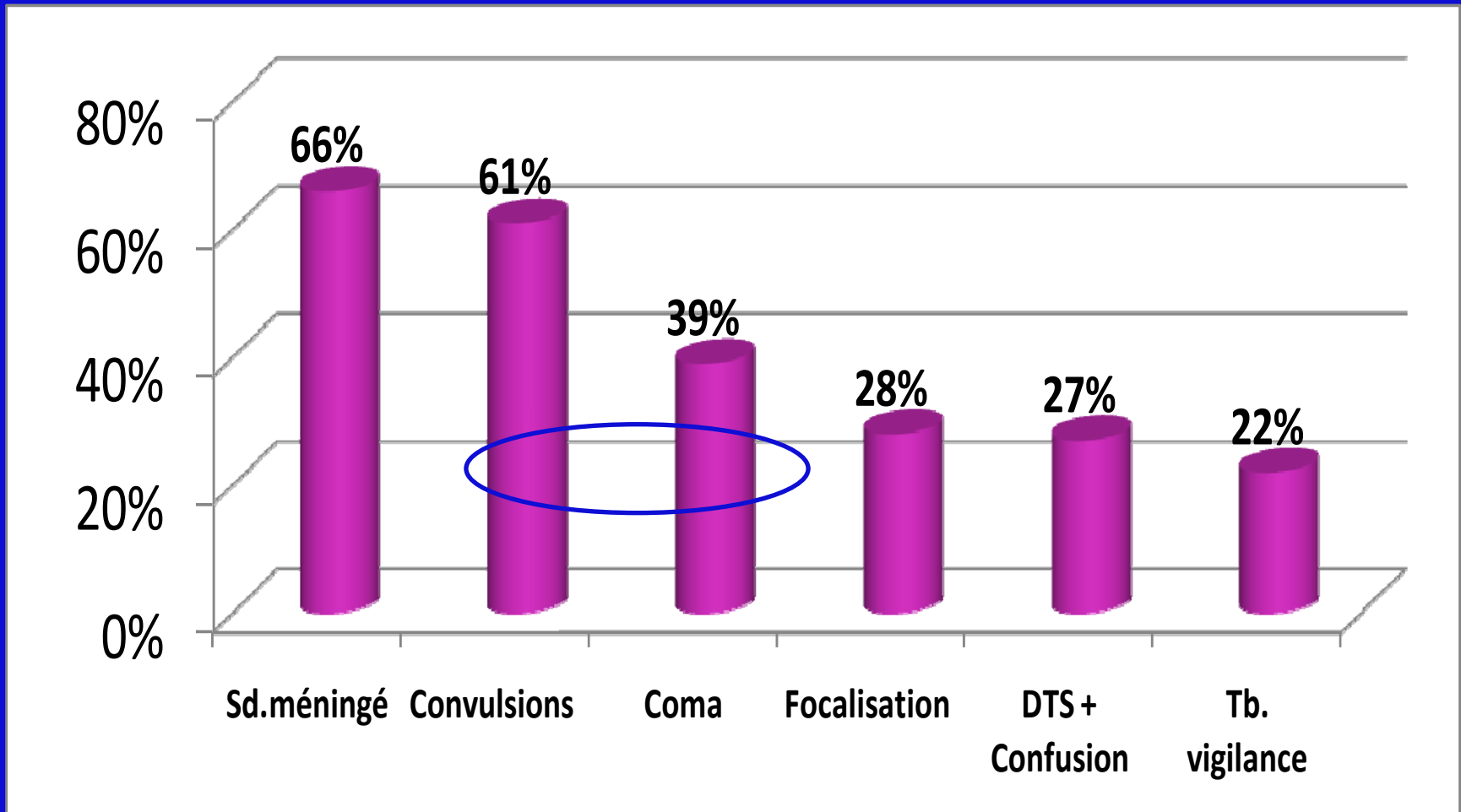
N = 53

- Anticonvulsivants 17
- Anticonvulsivants +Corticoïdes 6
 - Confusion
 - Obnubilation
 - Age moyen : 35 a [17 – 50]
 - Imagerie - Atteinte bilatérale : 2
 - Atteinte unilatérale: 4

Séjour en milieu de soins intensifs (1)

N = 18 (34%)

Caractéristiques cliniques à l'admission



Séjour en milieu de soins intensifs (2) :

N = 18

♦ Age moyen	50,5 a (23 – 87)
♦ Délai d'hospitalisation	3,6 j (1- 9)
♦ PCR positive 6/11 :	54,5%
♦ Atteinte bilatérale Rx (9/17)	53 %

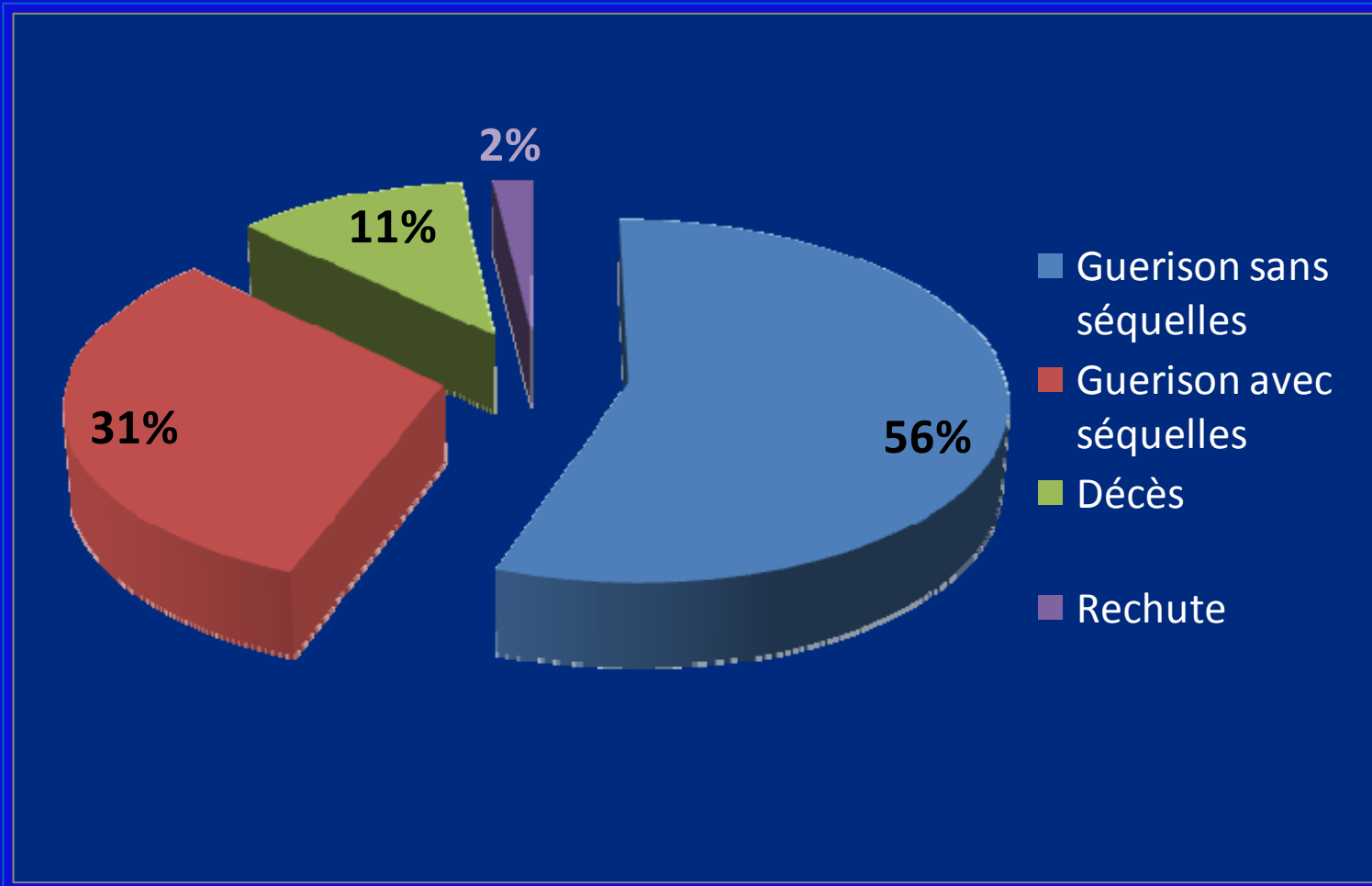
Séjour en milieu de soins intensifs (3) :

N = 18

- Coma post-critique 5
- Pneumopathie d'inhalation 1
- Ventilation mécanique 2 ?
- Anticonvulsivants 72%
- Durée médiane (n=14) 7,2 j (1-28)
- Infection nosocomiale 8
IU=3

Evolution

N = 53 revus: 33 recul: 7,5 mois (15j-48mois)



Rechute : 1 cas

Femme, 58 ans

ATCD : 0

- ◆ **Novembre 2002** : MEH
Convulsions généralisées
Nécrose temporale G
PCR = positive
Aciclovir : 10mg /kg / 8h x 21 j
Séquelles : tbles phasiques

- **Juin 2003** : rechute MEH
Convulsions généralisées
troubles phasiques
Nécrose temporale +I.G
EEG : ondes lentes
région temporo-O. G
Aciclovir : 10mg /kg / 8h x15
j
Recul: 7mois

Décès: N= 6

- 4 F 2 H
- Moyenne d'âge : 59 ans (26-79)
- Coma : 3 obnubilation : 3 convulsions : 2
- Atteinte bilatérale : 4/5 (80%)
- PCR + : 3/5
- LCR EB : 80 (20-158)
 Prot: 0,64 (0,2- 1,31)
 Glyc : normale
- Cause du décès :
 - embolie pulmonaire J30 : 1
 - Hgie méningée : 1
 - non précisée : 4

Les séquelles

N = 29

Amnésie antérograde	9	32%
Troubles de la conscience et de l'environnement	6	21%
- Asthénie intellectuelle	2	
- Hallucinations	2	
- Troubles cognitifs	1	
- DTS	1	
Troubles de l'humeur	5	18%
Troubles du comportement	4	14%
Autres :	5	18%
-Troubles phasiques	2	
- Troubles sphinctériens	1	
- Epilepsie	1	
-Hémiparésie	1	

Evolution neuroradiologique

N= 17

❖ Régression partielle	: 8	47%
❖ Stabilisation	: 5	30 %
❖ Régression totale	: 3	17 %
❖ Extension	: 1	6%

- 8 IRM : délai moyen : 56 j (14 - 112)
- 9 TDM : délai moyen : 21 j (16 – 62)

COMMENTAIRES

Diagnostic étiologique des cas d'encephalite hospitalisés en France métropolitaine 2000-2002 d'après le PMSI (patients VIH exclus)

	2000	2001	2002
Pas d'étiologie	971 (79%)	871 (75%)	1055 (87%)
HSV 1 et 2	121 (<u>10%</u>)	154 (<u>13%</u>)	62 (<u>5%</u>)
VZV	81	65	43
Arbovirus	10	22	24
Entérovirus	10	7	5
Rougeole	3	4	5
Adénovirus	2	1	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	6	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	3	2
Maladie de Lyme	1	1	1
Divers	16	31	15
Total	1224	1165	1214

USA

Californie 98-00, 96 centres,
tous âges, immunocompétents,
334 inclus, létalité 16%

Inconnu: 61%

HSV= 3%

Glaser C, CID 2003;36:731-42

GB

89-98, PMSI, encéphalites virales
Tous âges et tous statuts immunitaires

6 414 inclus, létalité 6,5%

Inconnu: 61%

HSV=22%

Davison KL, EID 2003;9(2):234-40

PCR dans le LCR :

	Biopsie +	Biopsie –
PCR +	53	3
PCR -	1	44

Peut être faussement négative !!

- Présence d'inhibiteurs de PCR ds LCR : PL hémorragiques
- Prélèvement trop précoce (< 72h Σ +++)
- Réalisé > 7 jours de ttt)

Sensibilité 98 %

Spécificité 94 %

VPP 95 %

VPN 98 %

Lakeman J Infect Dis 1995

**Signification d'une PCR positive
avec symptomatologie non typique**

**Agression non virale ?
→ Réactivation virale**

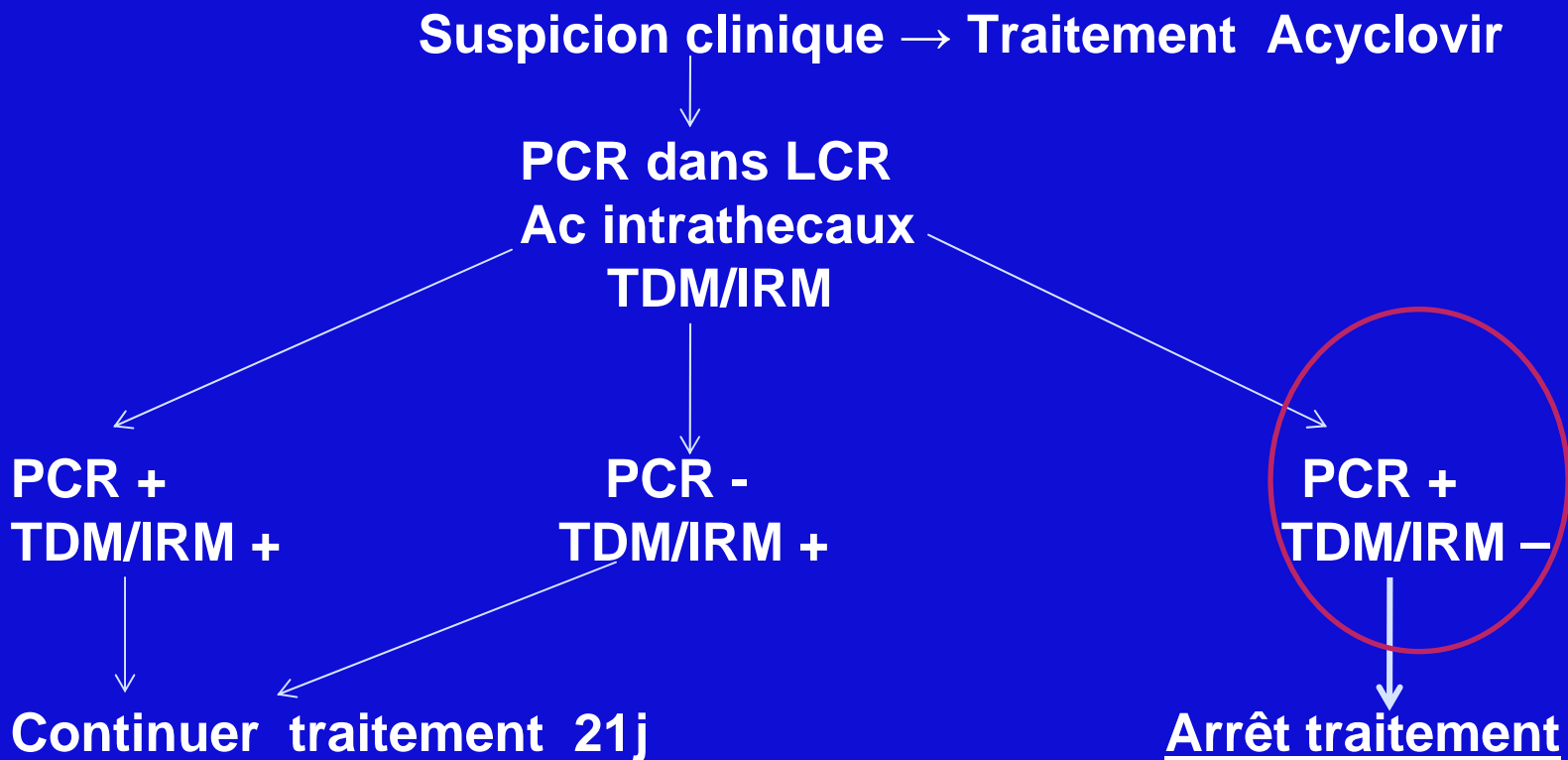
**Atteinte
herpétique ?**

**Intérêt de la sérologie ?
(et de l'interféron ?)**

*Fordor, Neurology 1998
Domingues Clin Infect Dis 1997*

Intérêt de l'imagerie dans le dg de MEH

Proposition de décision (*J.P. Stahl*)



PCR quantitatif

N=16

DNA HSV à l'admission (copies/ml)	Score de Glasgow < 15 à l'admission	Evolution clinique		
		Pas de séquelles	Séquelles modérées	Séquelles graves ou décès
> 100 (n=9)	9 (100%)	0	7 (78%)	2 (22%)
< 100 (n=7)	1 (15%)	6 (86%)	1 (14%)	0
P	0.019			

Domingues et al. J Clin Microbiol 1998

PCR HSV et MEH

Quantification de la charge virale HSV dans le LCR

> 100 copies/ml mauvais pronostic ?
Diminution de la CV sous Aciclovir

→ Utilité pour guider le traitement ?

Domingues, J Clin Microbiol 1998

Facteurs pronostiques

■ PCR quantitative :

Hypothèse d'une **réplication virale** cérébrale à **minima** après la phase aigue à l'origine de **séquelles**

→ valeur de la PCR quantitative dans **la prolongation** du traitement afin d'éviter les séquelles?

Richard. J. Whitley. Antiviral Research. 2006.

Facteurs pronostiques

- age >30 ans
 - Glasgow ≤ 6
 - évolution ≤ 4 j : survie : 65 \rightarrow 100 %
- mortalité $\cong 30$ %
 - séquelles $\cong 30$ %
 - guérison sans séq $\cong 40$ %

Séquelles minimales : 48 %

Séquelles modérées : 19 %

Séquelles sévères : 15 %

Whitley(1991) – Skoldenberg (1984) – Lahat (1999) Mac grath (1997)

- Taux élevés de **sFas** (molécule d'activation immune) libérés en cas d'apoptose neuronale seraient associés à des lésions cérébrales sévères et **séquelles** neurologiques **sévères** # séquelles minimales ou modérées.

Farideh Sabri et al. journal of Neuro-immunology .2006.

Facteurs pronostiques

Facteurs associés à des formes cliniques **modérées** :

- Immunodépression (Immunosupresseurs, VIH)
- HSV2 vs. HSV1

Fodor et col. Neurology 1998

Facteurs pronostiques

♦ **Age et délai** de mise en route d'Aciclovir : facteurs prédictifs de décès.

▪ *Blas et Col. JNI Strasbourg 2004 (N = 94)*

▪ *Raschilas et Col. Clin. Infect Dis. 2002*

▪ *Poissy et Col. Clin. Microbiol Infect 2009 (N = 184)*

décès si Acyclovir > 1j : 30,9 %

décès si Acyclovir ≤ 1j : 12,9 %

Facteurs pronostiques

- Age, taux d'albumine sérique à l'admission et le délai d'initiation de l'Acyclovir : facteurs pronostiques indépendants de la MEH

Antoni – Riera – Mestre et al. Enfer. Infect. Microbio.Clinica.2009.

IRM ENCEPHALIQUE +++

- Gde sensibilité même les 24-48è h
 - Hyper-sgx en T₂ lobe temp et insula
± extension aux 2 lobes T + frontaux
+ pariét + occipitaux
 - Plages hgiques temp bil et aΣ
- Permet de suivre la réponse au ttt
 - Pce d'hypersignaux > 1-2 m = mauvais pc

Facteurs pronostiques: notre étude

- Pour les variables quantitatives seul l'âge constitue un facteur associé à une évolution défavorable (décès)

58,6 ans *vs* 44 ans ; $p = 0,04$

- Atteinte bilatérale vs unilatérale??

↳ Notre étude manque de puissance vu la petitesse de l'échantillon (53 cas)

Nouvelles stratégies thérapeutiques?

■ La prolongation du traitement afin d'éviter les séquelles?

valeur de la PCR quantitative

Richard. J. Whitley. Antiviral Research. 2006.

→ Essais avec le valaciclovir en cours

■ Bénéfice des corticoïdes ?

→ Taux initiaux élevés d'interféron γ et des valeurs maximales d'IL 6 dans le LCR, associés à un mauvais pronostic de la MEH

→ Inhibition par les corticoïdes des cytokines pro-inflammations (IL6).

Acyclovir + corticoïdes : facteurs prédictifs d' une évolution favorable

→ nécessité d'un essai clinique randomisé

Satoshi Kamei et al. Cytokine Mai 2009.

➤ 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) → **intérêt des corticoïdes?**

Kurt-Jones et al. Proc Natl Acad Sci USA 2004
Oshima et al. J Med Virol 2001

■ BAY 57 - 1293 : à l'étude

INN du complex helicase primase du HSV :

Intervention plus précoce au niveau du cycle de
réplication virale

Catalyse la séparation progressive de la double hélice de
l'ADN

Crumpacker et col, Nat Med 2002

Conclusion (1)

- Notre étude manque de puissance vu la petitesse de l'échantillon (53 cas)
- Insuffisance de l'outil diagnostique primordial : PCR
- Réalisation tardive de l'IRM
- Préalable à une étude prospective

Conclusion (2)

- La MEH :grave malgré le traitement anti-viral
- Traitement anti-viral le plus précoce possible
- Nouvelles stratégies thérapeutiques
- Toute encéphalite aigue fébrile avec trouble du comportement, même en l'absence de méningite est un MEH jusqu'à preuve du contraire.

Remerciements

- Service des Maladies Infectieuses :
 - Pr. O. Letaief (EPS Sousse)
 - Pr. M. Ben Jemaa (EPS Sfax)
 - Pr. M. Chakroun (EPS Monastir)
 - Pr Ag. R. Battikh (Hôpital militaire de Tunis)
 - Pr. T. Ben Chaabane (EPS Tunis)
- Services de radiologie des 5 centres hospitaliers
- Laboratoires de virologie (Sfax, Sousse, Monastir, Institut Pasteur de Tunis ,EPS Charles Nicolle, Hôpital militaire de Tunis)



Merci