



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

4^{ème} Workshop Franco-Tunisien du bon usage des anti-infectieux



LA MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

DR LOBNA SAAD – DR YASMINE MAATOUK

SERVICES DES MALADIES INFECTIEUSES CHU FATTOUMA BOURGUIBA - MONASTIR

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE CHU FARHAT HACHED - SOUSSE

CAS CLINIQUE

UN VENDREDI 13.09.2019 AUX URGENCES

- Mr ML , 53 ans , allergique à la pénicilline
- Vit en milieu urbain
- Père de 3 enfants
- Pas d'animaux dans l'entourage
- Pas de consommation de produits laitiers non pasteurisés
- Pas de conduites à risque avouées

BRUTALEMENT..

- Céphalées + fièvre + frissons depuis le 11.09.19
- Rovamycine pendant 48 heures sans amélioration
- Apparition d'une confusion le 12.09.19

EXAMEN CLINIQUE

Fébrile à 38,5

TA = 110/50 mmHg , FC = 80 bpm , FR = 18 cpm

GCS = 13/15

Raideur de la nuque, Brudzinski - , kernig –

Pas d'éruption cutanée

Le reste de l'examen clinique est normal

QUELS EXAMENS COMPLÉMENTAIRES RÉALISEZ VOUS EN URGENCE ?

- A. Une numération formule sanguine + TP
- B. Un scanner cérébral
- C. Une ponction lombaire
- D. Un électroencéphalogramme
- E. Un ionogramme sanguin

QUELS EXAMENS COMPLÉMENTAIRES RÉALISEZ VOUS EN URGENCE ?

- A. Une numération formule sanguine + TP
- B. Un scanner cérébral
- C. Une ponction lombaire
- D. Un électroencéphalogramme
- E. Un ionogramme sanguin

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

Une imagerie cérébrale avant la PL est-elle indiquée chez ce patient?

INDICATIONS À L'IMAGERIE CÉRÉBRALE AVANT LA PL:

- Signes évoquant un processus expansif intracrânien:

- Signes de localisation
- Crises d'épilepsies focales et récentes

- Signes d'engagement cérébral:

- Troubles de la vigilance

et

- Anomalies pupillaires, dysautonomie, crises toniques postérieures, aréactivité, réaction de décortication ou de décérébration

- Crises convulsives persistantes

LES CONTRE-INDICATIONS À LA PONCTION LOMBAIRE:

- Infection cutanée étendue du site de ponction

- ~~**Troubles de la conscience isolés**~~
- ~~**Prise d'antiagrégants plaquettaires**~~

- Traitement anticoagulant à dose efficace (héparine, AVK ou anticoagulants oraux directs)
- Saignements spontanés évoquant une CIVD

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES : BIOLOGIE

NFS : Hb = 14,5 g/dL, GB 13300/ μ L, Plq 232000/ μ L

Créatinine : 85 μ mol/L , **urée** :5,2 mmol/L

Ionogramme sanguin : Na 137, K 3,7 , Cl 89 (mmol/mL)

CRP 3,2 mg/L

Glycémie 6,2mmol/L

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES : BIOLOGIE

Ponction lombaire :

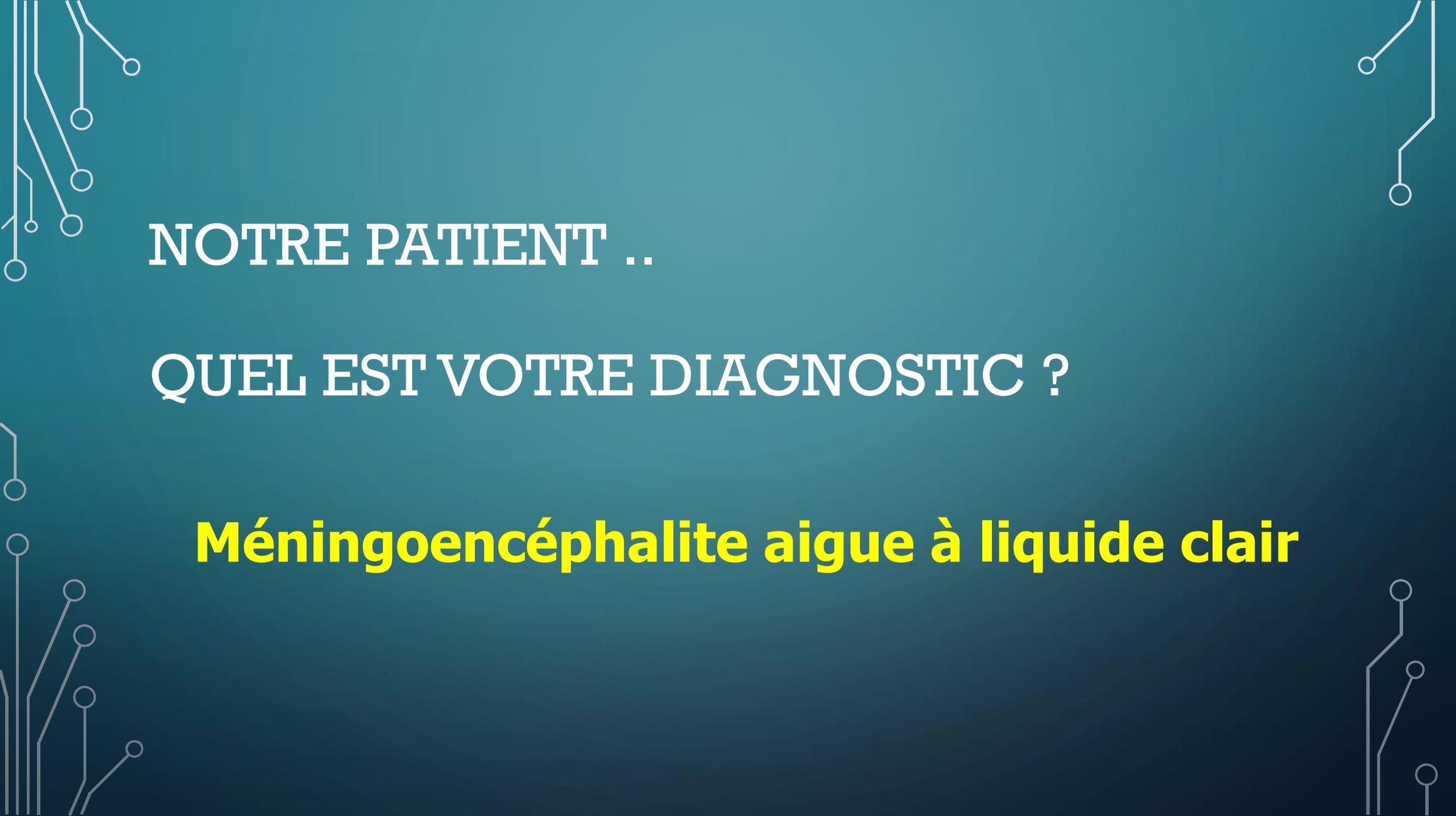
Liquide d'aspect clair , normotendu

EB = $130/\text{mm}^3$ (80% Lymphocytes, 20% PNN), ER: $30/\text{mm}^3$

Glycorrhachie 3,6 mmol/L

Proteinorrhachie 0,47g/L

Méningite à liquide clair , lymphocytaire normoglycorachique



NOTRE PATIENT ..

QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC ?

Méningoencéphalite aiguë à liquide clair

QUELS SONT LES AGENTS INFECTIEUX POUVANT ÊTRE EN CAUSE ?

- A. Pneumocoque
- B. West Nile Virus
- C. Bacille de Koch
- D. Méningocoque
- E. Herpes simplex virus

QUELS SONT LES AGENTS INFECTIEUX POUVANT ÊTRE EN CAUSE ?

- A. Pneumocoque
- B. West Nile Virus**
- C. Bacille de koch
- D. Méningocoque
- E. Herpes simplex virus**

ÉTIOLOGIES D'UNE MÉNINGO-ENCÉPHALITE À LIQUIDE CLAIR

Virales	<i>Listeria monocytogenes</i> (+++)
Oreillons	Leptospirose
Échovirus	Syphilis
Coxsackie virus	Brucellose
Poliovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Chlamydia</i>
Virus zona-varicelle	Nocardiose
Cytomégalovirus	<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme)
Adénovirus	Mycosiques
Arbovirus	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Mononucléose infectieuse (EBV)	<i>Candida albicans</i>
Hépatite virale	Histoplasmose, coccidioïdomycose
Rubéole	Parasitaires
Virus de la chorioméningite lymphocytaire	<i>Plasmodium falciparum</i>
VIH +++	Trypanosomiase
Bactériennes	Toxoplasmose
Tuberculose (BK) (+++)	

LES VIRUS À RECHERCHER EN 1 ÈRE INTENTION SUR LCS SONT:

- A. HSV1 /2
- B. VZV
- C. Entérovirus
- D. Virus de la rougeole
- E. CMV

LES VIRUS À RECHERCHER EN 1 ÈRE INTENTION SUR LCS SONT:

A. HSV1/2

B. VZV

C. Entérovirus

D. Virus de la rougeole

E. CMV

Programme de vaccination en Tunisie depuis
1981-1984

En cas d'immunodépression



Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte

Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 179–194

Biologie sanguine

5.2.2. Recommandations

Grade A : deux paires d'hémocultures doivent être prélevées avant toute antibiothérapie.

Une numération avec formule sanguine, un ionogramme sanguin, une glycémie (concomitante de la PL), un dosage de la CRP, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines), une évaluation de l'hémostase et un dosage des CPK sont nécessaires.

Grade A : une sérologie VIH combinée (détection simultanée des anticorps VIH1 et 2 et de l'antigène P24) est indispensable. En cas de suspicion de primo-infection VIH, une recherche d'ARN viral dans le sang (charge virale) est recommandée en plus de la sérologie.

Biologie du LCS

Grade A : la quantité de LCS à prélever doit être d'au moins 120 gouttes (1 goutte équivaut environ à 50 mL) : 20 gouttes (1 mL) pour la biochimie et 80 à 100 gouttes (4 à 5 mL) pour la microbiologie et virologie. Il faut conserver une partie du LCS (à +4 puis si possible -80 °C) pour les compléments d'investigations biologiques (dont le diagnostic de tuberculose).

Grade A : l'examen doit comporter en urgence une cytologie, les dosages des protéines totales, du glucose, et du lactate ; ainsi que des examens microbiologiques.

Grade A : la mesure de la glycorachie doit être impérativement associée à une mesure de la glycémie concomitante, capillaire par dextro ou au mieux veineuse.

Grade A : le LCS doit faire l'objet d'un examen bactériologique standard (avec notamment examen direct après coloration de Gram et mise en culture).

Grade A : les PCR HSV, VZV et entérovirus sont impératives.

Grade A : la recherche de BK doit être mise en route en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion (clinique ou épidémiologique).

REVIEW ARTICLE

Acute Viral Encephalitis

N Engl J Med 2018;379:557-66.
DOI: 10.1056/NEJMra1708714

1^{ère} intention

Table 3. Initial and Subsequent Virologic Evaluation for Encephalitis According to Immune Status.*

Tier	Virologic Testing				Comments
	CSF PCR and RT-PCR Tests	CSF Serologic Tests	Serum Serologic Tests	Other Tests	
Immunocompetent patients					
Tier 1 (initial testing)	HSV-1, HSV-2	—	—	—	
	VZV	VZV IgM	—	—	
	Enterovirus	—	—	Nasopharyngeal and stool RT-PCR for enterovirus	
	HPeV	—	—	—	In children <3 yr old
	—	WNV, arbovirus IgM	WNV, arbovirus IgG, IgM	—	Arbovirus testing based on geographic region and season†
Tier 2	HIV	—	HIV	HIV viral load	
	Adenovirus	—	—	Nasopharyngeal PCR for adenovirus	In children
	EBV	—	EBV	—	
	Measles virus	Measles virus	Measles virus	Nasopharyngeal and urine RT-PCR for measles virus	In unvaccinated patients
	Mumps virus	Mumps virus	Mumps virus	Salivary PCR for mumps virus	In unvaccinated patients
	—	—	—	Nasopharyngeal PCR for influenza A or B virus	
	—	—	—	Stool RT-PCR for rotavirus	In children
Tier 3	HHV-6, HHV-7	—	HHV-6, HHV-7	—	In patients <30 yr old
	B19	—	B19	—	
Immunocompromised patients					
Tier 1 (in addition to tier 1 above)	CMV	—	—	Serum CMV viral load	
	HHV-6, HHV-7	—	HHV-6, HHV-7	—	
	JC virus	—	JC virus	—	
	LCMV	LCMV	LCMV	—	
	WNV	—	—	—	Arbovirus testing based on geographic region and season†
Tier 2 (in addition to tier 2 above)	—	—	—	NGS	



HERPES SIMPLEX VIRUS ENCEPHALITIS

Epidemiology

In the United States, it is estimated that 20% to 50% of encephalitis cases result from a viral infection (2, 3). HSVs account for 50% to 75% of viral encephalitis, whereas varicella-zoster virus, enterovirus, and arbovirus are responsible for most of the remaining cases. The annual incidence of herpes simplex virus encephalitis (HSE) is estimated to be 2 to 4 individuals per million population (4–6). In adults and children, over 90% of HSE cases result from HSV-1 infection (7). Encephalitis caused by HSV-2 usually occurs in the newborn or in immunocompromised patients. About 30% of HSE cases are due to a primary HSV-1 infection, whereas the remaining cases are attributed to viral reactivation or reinfection. In contrast to arboviruses and enteroviruses, the incidence of HSE does not vary with seasons or geographic locations (2, 3). The incidence of the disease shows a bimodal age distribution, with a first small peak in the pediatric population (age range from 6 months to 3 years) and a second greater peak in adult patients (over 50 years of age) (2, 4). The occurrence of HSE in immunocompromised patients seems to be similar to that observed in immunocompetent individuals (8), but epidemiologic data are still lacking in this population.

HSV1 ou HSV2?

Primo-infection ou
Réactivation/ Réinfection

Age ?

PRÉCISER LA MÉTHODE LA PLUS PERTINENTE DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE D'UNE ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE:

- A. La culture cellulaire sur LCS
- B. La PCR en temps réel sur LCS
- C. La PCR en temps réel sur Sang
- D. La sérologie HSV dans le sang
- E. La sérologie HSV sur LCS

PRÉCISER LA MÉTHODE LA PLUS PERTINENTE DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE D'UNE ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE:

A. La culture cellulaire sur LCS

Difficile, non indiquée en routine

B. La PCR en temps réel sur LCS

C. La PCR en temps réel sur Sang

pas de virémie HSV sauf exceptions

D. La sérologie HSV dans le sang

PCR non disponible / retard diagnostic

E. La sérologie HSV sur LCS

State of the Art: Acute Encephalitis

Karen C. Bloch,¹ Carol Glaser,² David Gaston,^{3,✉} and Arun Venkatesan⁴

e14 • CID 2023:77 (1 September) • Bloch et al

Molecular Diagnostics

Single Analyte and Multiplex Nucleic Acid Amplification Techniques

Nucleic acid amplification techniques (NAAT), including PCR testing, play an important role in identifying pathogens causing encephalitis. Molecular testing of CSF allows rapid and sensitive diagnosis for HSV-1, VZV, and, to a lesser extent, EV, and is increasingly available onsite at hospital laboratories.

When performed at presentation, molecular diagnostics are associated with decreased length of stay, shortened time to appropriate antimicrobial use, and diminished overall costs [106, 107].

Viral cultures of CSF specimens are of limited value in patients with encephalitis and are not routinely recommended.

Détection du génome des virus
Herpès Simplex (HSV) et Zona
Varicelle (VZV) dans le liquide
cérébro-spinal par amplification
génique en cas d'encéphalite

Juin 2015

Au final, l'ensemble de ces recommandations retiennent l'utilisation de la technique de détection du génome de HSV1, HSV2 et VZV par amplification génique dans le LCS des patients présentant des symptômes d'une encéphalite.

Ces recommandations sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire ou sur avis d'experts.

L'estimation de la charge virale et la culture cellulaire n'ont pas d'intérêt en routine.

La recherche d'IgG spécifiques de HSV sériques ou thécaux n'a d'intérêt que si la PCR n'a pas pu être réalisée.

Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR

Eric Denes^a, Catherine Labach^b, H el ene Durox^a, Thierry Adoukonou^b, Pierre Weinbreck^a, Laurent Magy^b, Sylvie Ranger-Rogez^c

Original article | Published 7 October 2010, doi:10.4414/sm.w.2010.13107

The formula used in this study to compare levels of anti-HSV IgGs in the CSF and in serum sampled at the same time was that developed by Tibbling and Link [29]. This formula takes into account the level of specific IgGs and albumin in the CSF and comparatively in serum, to verify that the Ig measured are only of intrathecal origin. If the index obtained with the following formula: $\text{IgG index} = (\text{IgG}_{\text{CSF}} / \text{Albumin}_{\text{CSF}}) / (\text{IgG}_{\text{serum}} / \text{Albumin}_{\text{serum}})$ is over 0.7, it means that synthesis of specific IgG is intrathecal. If the result is less than 0.7, the IgGs measured in the CSF crossed from the blood.

L'absence de détection des IgM dans le sang permet-elle d'éliminer le diagnostic ?

Scientific Foundation SPIROSKI, Skopje, Republic of Macedonia
Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 Oct 16; 9(C):204-208.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6244>
eISSN: 1857-9655
Category: C - Case Reports
Section: Case Report in Pediatrics



Atypical Presentation of Herpes Simplex Virus 1 Encephalitis in Pediatric Age

CASE REPORT: An atypical presentation of pediatric herpetic encephalitis is reported. The child presented with **recurrent seizures** that were initially unresponsive to several anticonvulsant drugs. **EEG** and **MRI** of the brain were not effective for diagnosis. **PCR analysis of the cerebrospinal fluid indicated positivity for HSV DNA and was crucial** for the diagnosis as a highly sensitive and specific test.

In our case, there were no reasons to suspect an immune system impairment of the child. Therefore, we did not perform detailed studies of the immune response. **Specific IgM and IgG tested negative**, but it has been demonstrated that seroconversion might happen after **10–15 days** from the onset of symptoms; since the serum sample was taken around the time of the onset of symptoms, negativity of this test is not suggestive.

CONCERNANT LA PERFORMANCE DE LA PCR EN TEMPS RÉEL SUR LCS DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ENCÉPHALITE À HSV

- A. La sensibilité de la PCR sur LCS dépend des conditions d'acheminement du prélèvement
- B. Une PCR négative permet d'éliminer formellement le diagnostic d'une encéphalite à HSV
- C. Le caractère hémorragique du LCS peut engendrer une inhibition de la PCR
- D. La sensibilité de la PCR HSV varie selon la durée du traitement
- E. La PCR multiplex a une meilleur sensibilité que la PCR simplex

CONCERNANT LA PERFORMANCE DE LA PCR EN TEMPS RÉEL SUR LCS DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ENCÉPHALITE À HSV

- A. La sensibilité de la PCR sur LCS dépend des conditions d'acheminement du prélèvement
- B. Une PCR négative permet d'éliminer formellement le diagnostic d'une encéphalite à HSV
- C. Le caractère hémorragique du LCS peut engendrer une inhibition de la PCR
- D. La sensibilité de la PCR HSV varie selon la durée du traitement
- E. La PCR multiplex a une meilleure sensibilité que la PCR simple

Herpesvirus-Associated Encephalitis: an Update

Elizabeth Matthews¹ · J. David Beckham^{1,2} · Amanda L. Piquet¹ · Kenneth L. Tyler^{1,2} · Lakshmi Chauhan¹ · Daniel M. Pastula^{1,3}

While brain biopsy was the historic gold standard for diagnosis, the development of PCR-based testing on cerebrospinal fluid (CSF) has eliminated the need for biopsy in most cases [5]. CSF HSV PCR testing is considered exquisitely sensitive and specific (96–98% and 95–99%, respectively) [11]. False negatives may occur if testing is performed in the first few days of symptoms; thus, when suspicion for HSE is high and the initial PCR is negative, the Infectious Disease Society of America (IDSA) recommends retesting 3–7 days later [11]. Empiric antiviral therapy should not be delayed if CSF HSV PCR testing is not immediately available as several days of treatment are unlikely to result in a negative CSF PCR. However, CSF HSV PCR is typically negative after 10–14 days of acyclovir therapy [12]. False negatives may also be seen when CSF contains potential PCR inhibitors such as heme products, bilirubin, immunoglobulins, or anticoagulants [13]. Despite the high reported sensitivity,

- A. La sensibilité de la PCR sur LCR dépend des conditions d'acheminement du prélèvement
- B. Une PCR négative permet d'éliminer formellement le diagnostic d'une encéphalite à HSV
- C. Le caractère hémorragique du LCS peut engendrer une inhibition de la PCR
- D. La sensibilité de la PCR HSV varie selon la durée du traitement
- E. La PCR multiplex a une meilleure sensibilité que la PCR simple

La PCR est donc:

- **Technique de référence** pour le diagnostic d'urgence de l'encéphalite herpétique à partir du LCS
- **Sensibilité 99%, et une spécificité 96%**

Faux négatifs:

- prélèvement trop **précoce** ou trop **tardif**
- Présence **d'inhibiteurs**
- Sensibilité PCR HSV variable en fonction de la durée du **traitement**

IMPACT DU TRAITEMENT SUR LA PERFORMANCE DE LA PCR

- A. La sensibilité de la PCR sur LCS dépend des conditions d'acheminement du prélèvement
- B. Une PCR négative permet d'éliminer formellement le diagnostic d'une encéphalite à HSV
- C. Le caractère hémorragique du LCS peut engendrer une inhibition de la PCR
- D. La sensibilité de la PCR HSV varie selon la durée du traitement
- E. La PCR multiplex a une meilleure sensibilité que la PCR simple

Diagnosis and quantitative detection of HSV DNA in samples from patients with suspected herpes simplex encephalitis

ORIGINAL
ARTICLE

[Braz J Infect Dis 2011;15(3):211-214]©Elsevier Editora Ltda.

The copy numbers of unknown samples were expressed via a standard curve drawn with a known amount of amplified cloned plasmid. Of the 236 samples, 137 (58%) came from males and 99 (42%) from females. The HSV genome was detected in 22 (9.3%) patients by PCR, 13 males/9 females. Serial CSF samples were available from 10 of the 22 patients. The range of the HSV DNA copy numbers in the clinical samples ranged from 2.5×10^2 to 1.7×10^6 copies/mL of CSF. Quantitative PCR results can be helpful in evaluating the efficacy of antiviral therapy in the above-mentioned patients. **There is an association between the initial viral load and the duration of treatment course.**

Keywords: encephalitis; herpes simplex; viral load; acyclovir; quantitative analysis.

[Braz J Infect Dis 2011;15(3):211-214]©Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2004, p. 903–925
0893-8512/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/CMR.17.4.903–925.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 17, No. 4

Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis

Roberta L. DeBiasi^{1,2,3*} and Kenneth L. Tyler^{2,3,4}

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases,¹ Department of Neurology,² and Department of Medicine, Microbiology and Immunology,⁴ University of Colorado Health Sciences Center, and Denver Veterans Administration Medical Center,³ Denver, Colorado

(iv) Effect of antiviral therapy on PCR positivity. Lakeman and colleagues (139) found no effect of antiviral therapy lasting 1 week or less on detection of HSV DNA in CSF. However, **only 47%** of specimens from patients who received **8 to 14 days** of antiviral therapy and **only 21%** of specimens from those receiving **more than 2 weeks** of therapy remained positive for HSV DNA. For the majority of patients included in this study,

=> Taux de la CV inversement proportionnel à la durée du traitement

=> La sensibilité de la PCR est influencée par la durée du traitement

- A. La sensibilité de la PCR sur LCS dépend des conditions d'acheminement du prélèvement
- B. Une PCR négative permet d'éliminer formellement le diagnostic d'une encéphalite à HSV
- C. Le caractère hémorragique du LCS peut engendrer une inhibition de la PCR
- D. La sensibilité de la PCR HSV varie selon la durée du traitement
- E. La PCR multiplex a une meilleure sensibilité que la PCR simple

APPROCHE SYNDROMIQUE MULTIPLEXES

FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

1 Test. 14 Targets. All in about an hour.



Bacteria

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae



Viruses

Cytomegalovirus (CMV)
 Enterovirus
 Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
 Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
 Human herpesvirus 6 (HHV-6)
 Human parechovirus
 Varicella zoster virus (VZV)



Fungi

Cryptococcus neoformans/gattii



<http://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarray-meningitis-encephalitis-me-panel>



Seeplex® Multi-detection System

Seeplex	Internal control
Meningitis-B	SP
	HI
	NM
	GBS
	LM
Seeplex	Internal control
Meningitis-V1	CMV
	EBV
	HSV-1
	HSV-2
	VZV
	HHV-6
Seeplex	Internal control
Meningitis-V2	HEV

MeningoFinder® 2Smart

PF1200-2S

Bacteria

- *Listeria monocytogenes*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Borrelia burgdorferi* sensu lato/
Borrelia miyamotoi
- *Escherichia coli* K1

Fungi

- *Cryptococcus gattii* sensu lato
- *Cryptococcus neoformans* sensu lato

Viruses

- Herpes Simplex virus type 1
- Herpes Simplex virus type 2
- Varicella-zoster virus (VZV)
- Epstein-Barr Virus (EBV)
- Cytomegalovirus (CMV)
- Human herpesvirus 6
- Human herpesvirus 7
- Human herpesvirus 8
- Human enterovirus
- Parechovirus
- Mumps virus
- Measles virus

Activer Windows
 Accédez aux paramètres pour activer Wi



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID

Systematic review

Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and -2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis

Results: Thirty-one studies were included (27 FilmArray; 4 Simplexa), comprising 9924 samples, with 95 HSV-1 and 247 HSV-2 infections. **Pooled FilmArray sensitivities** were **84.3%** (95% credible interval, 72.3–93.0) and **92.9%** (95% credible interval (CrI), 82.0–98.5) for HSV-1 and HSV-2, respectively; specificities were **99.8%** (95% CrI, 99.6–99.9) and **99.9%** (95% CrI, 99.9–100). **Pooled Simplexa sensitivities** were **97.1%** (95% CrI, 88.1–99.6) and **97.9%** (95% CrI, 89.6–99.9), respectively; specificities were 98.9% (95% CrI, 96.8–99.7) and 98.9% (95% CrI, 97.1–99.7). Pooled FilmArray sensitivities favoured industry-sponsored studies by 10.0 and 13.0 percentage points for HSV-1 and HSV-2, respectively. Incomplete reporting frequently led to unclear risk of bias. Several FilmArray studies did not fully report true negative data leading to their exclusion.

Conclusions: Our results suggest Simplexa is accurate for HSV1/2 detection in CSF. Moderate FilmArray sensitivity for HSV-1 suggests **additional testing** and/or **repeat CSF sampling** is required for suspected HSV encephalitis when the HSV-1 result is negative. Low prevalence of HSV-1 infections limited summary estimates' precision. Underreporting of covariates limited exploration of heterogeneity.

Esther Vaugon, Clin Microbiol Infect 2022;28:1547

Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis

Juliana Trujillo-Gómez,^{a,b,c} Sofia Tsokani,^d Catalina Arango-Ferreira,^{a,b} Santiago Atehortúa-Muñoz,^{e,f} Maria José Jimenez-Villegas,^{a,b} Carolina Serrano-Tabares,^{a,e} Areti-Angeliki Veroniki,^g and Ivan D. Florez^{a,h,i,*}

eClinicalMedicine
2022;44: 101275

	No. Studies / No. Patients (Ref. studies)	Sensitivity (95%CI) <i>X</i> ² ; <i>p</i> value [§]	Specificity (95%CI). <i>X</i> ² ; <i>p</i> value [§]	LR+ (95%CI)	LR- (95%CI)
HSV-1	3/6883 ^{10,22,23}	75.5 (51.2–90.1) 1.18;0.554	99.9 (94.7–100) 2.55;0.28	755 (58–3763)	0.25 (0.07–3.55)
HSV-2	3/6883 ^{10,22,23}	94.4 (83.9–98.2) 0.435;0.804	99.9 (99.7–100)	944 (58–3763)	0.06 (0.07–3.55)



Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens

September 2016

TABLE 3 Performance summary and characteristics of the FilmArray ME Panel versus those of the comparator assays^a

Analyte	Sensitivity/PPA ^b			Specificity/NPA ^b		
	TP/(TP + FN) ^c	%	95% CI	TN/(TN + FP) ^c	%	95% CI
Viruses						
CMV	3/3	100	43.9–100	1,554/1,557	99.8	99.4–99.9
EV	44/46	95.7	85.5–98.8	1,507/1,514	99.5	99.0–99.8
HSV-1	2/2	100	34.2–100	1,556/1,558	99.9	99.5–100
HSV-2	10/10	100	72.2–100	1,548/1,550	99.9	99.5–100
HHV-6	18/21	85.7	65.4–95.0	1,532/1,536	99.7	99.3–99.9



CHARGE VIRALE ET PRONOSTIC ...

Intervirolgy 2014;57:1-7
DOI: 10.1159/000351521

Comparing molecular quantification of herpes simplex virus (HSV) in cerebrospinal fluid (CSF) with quantitative structural and functional disease severity in patients with HSV encephalitis (HSVE): Implications for improved therapeutic approaches

Kacy A. Ramirez¹, Asim F. Choudhri¹, Anami Patel, Noel T. Lenny, Rebecca E. Thompson¹, Leslie Berkelhammer Greenberg, Nancy Clanton Watson, Mehmet Kocak, John P. DeVincenzo

October 2018, 107(Complete), p.29 - 37 - Journal of Clinical Virology

- Initial cerebrospinal fluid (CSF) HSV load does not correlate with MRI lesion volumes.
- Higher CSF HSV loads do not predict hospital morbidity or long-term clinical outcomes.

Determination of Viral Load by Quantitative Real-Time PCR in Herpes Simplex Encephalitis Patients

Shradha S. Bhullar^a Nitin H. Chandak^a Hemant J. Purohit^b Girdhar M. Taori^a
Hatim F. Daginawala^a Rajpal S. Kashyap^a

dominantly HSV-1 genotype in the study population. The qPCR results show that in patients with **higher viral loads** in their CSF, a greater number of cases were associated with the **presence of lesions in the brain** as revealed by computed tomography/magnetic resonance imaging scan. They required acyclovir therapy for a longer duration and had a poorer clinical outcome than the patients with lower viral loads in their CSF.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections



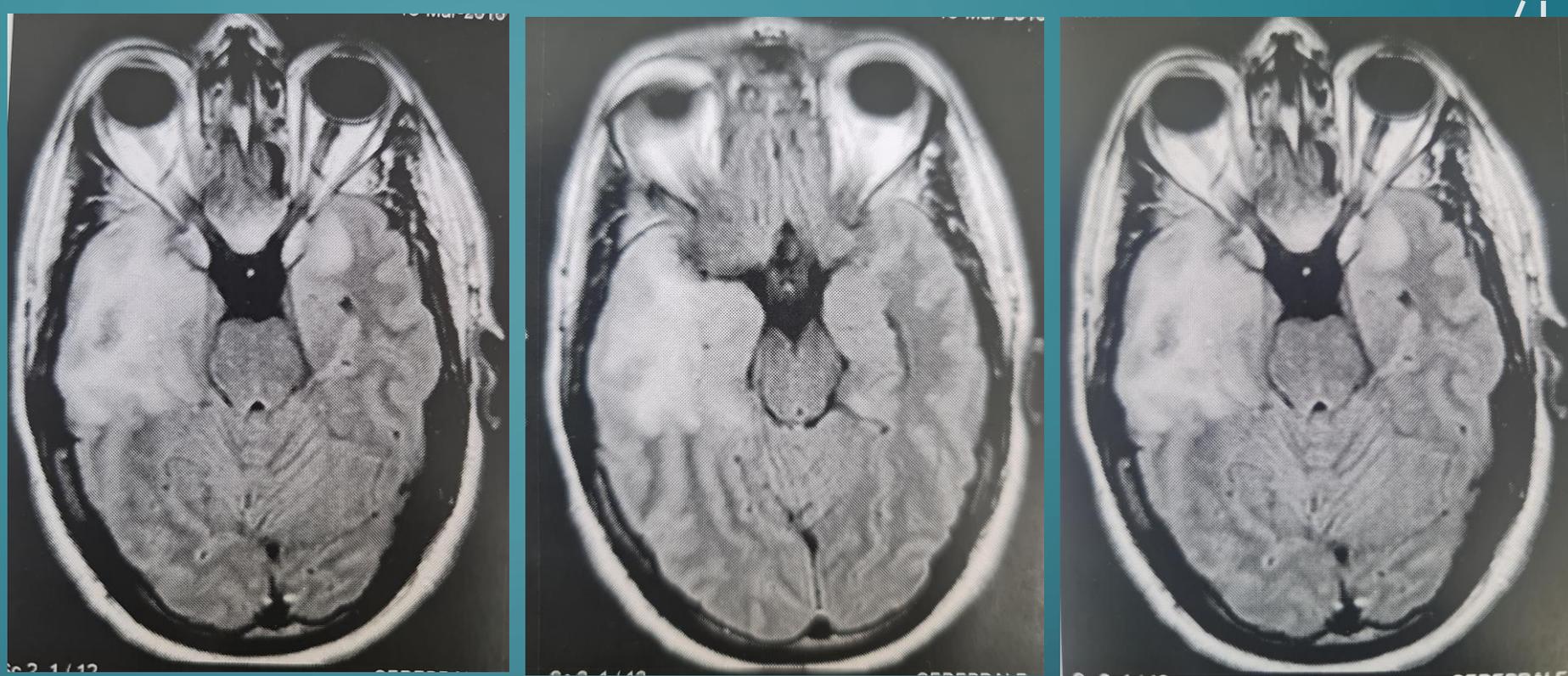
Louise Sigfrid^{1††}, Chelsea Perfect^{2†}, Amanda Rojek¹, Kajsa-Stina Longuere³, Sam Lipworth⁴, Eli Harriss⁵, James Lee¹, Alex Salam⁶, Gail Carson¹, Herman Goossens⁷ and Peter Horby¹

- **All CMGs recommended** testing for **HSV** and **VZV** and **most** also for **enteroviruses** and human immunodeficiency virus (**HIV**).
- **Fifty percent** recommended testing for **parechoviruses**, with one CMG specifying only in children and three only in **children under 3 years old**.
- Other CMGs recommended testing for **Epstein-Barr virus (EBV)**, **human herpesvirus**, **adenoviruses** and, depending on season or exposure, **arboviruses**.
- Testing for **influenza**, **mumps**, **measles** and **rubella** were also recommended, especially during an on-going **epidemic**.
- **If a test is negative** and still concerns about the diagnosis, it was recommended to take a **second CSF sample within 3 to 7 days** ; one CMG specified a minimum of 4 days after onset of neurological symptoms (It was noted by some that PCR, e.g. for HSV, the most commonly diagnosed etiological agent, can be falsely negative, especially in children and early disease course)

RÉSULTATS ...

- Culture du LCS : négative
- PCR HSV sur LCS : génome du HSV 1 détectable
- Sérologie West Nile : IgM - , IgG -
- Sérologie et charge virale pour le VIH : négatives

RÉSULTATS ...



IRM cérébrale :

- Hyersignal T2 , Flair et diffusion + Hyposignal T1 en cortico sous cortical non systématisé , intéressant tout le lobe temporal gauche sans effet de masse, saignement ni rehaussement après injection de gadolinium
- Epaissement méningé rehaussé diffus plus marqué en temporal gauche

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- IRM cérébrale :

1^{ère} intention , apparition des anomalies : 24-48h

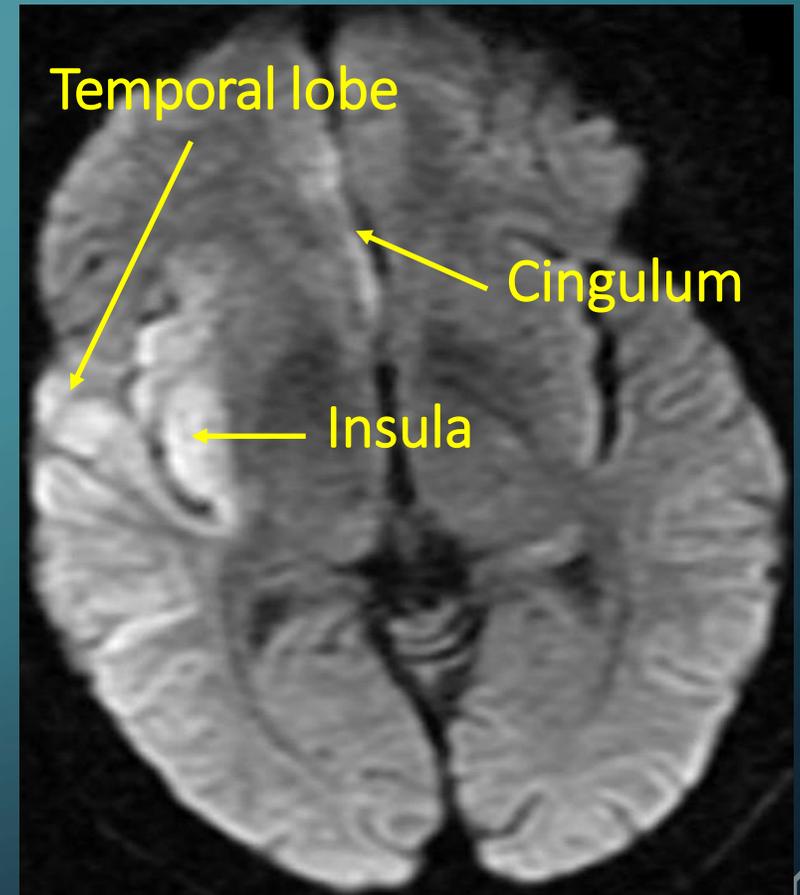
Anormale dans 80 à 100% des cas

lésions hyperintenses T2 et FLAIR

unilatérales dans 2/3 des cas

siège préférentiel : insula, partie médiale du lobe

temporal, cortex frontobasal , cortex cingulaire



EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- TDM cérébrale

À faire en urgence à défaut d'une IRM

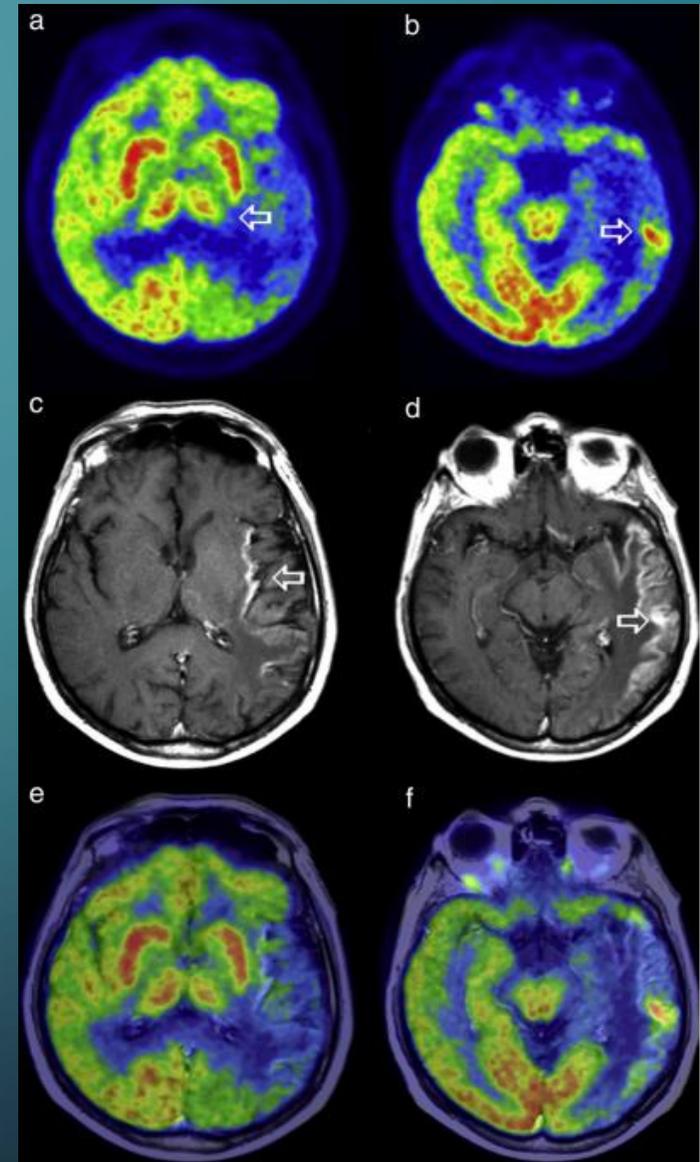
Anormale dans 79% des cas si précoce

Pathologique dans 100% des cas à J7

- PET scan

Intérêt pronostique et suivi sous traitement

Hyperperfusion corrélée à une évolution défavorable



EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

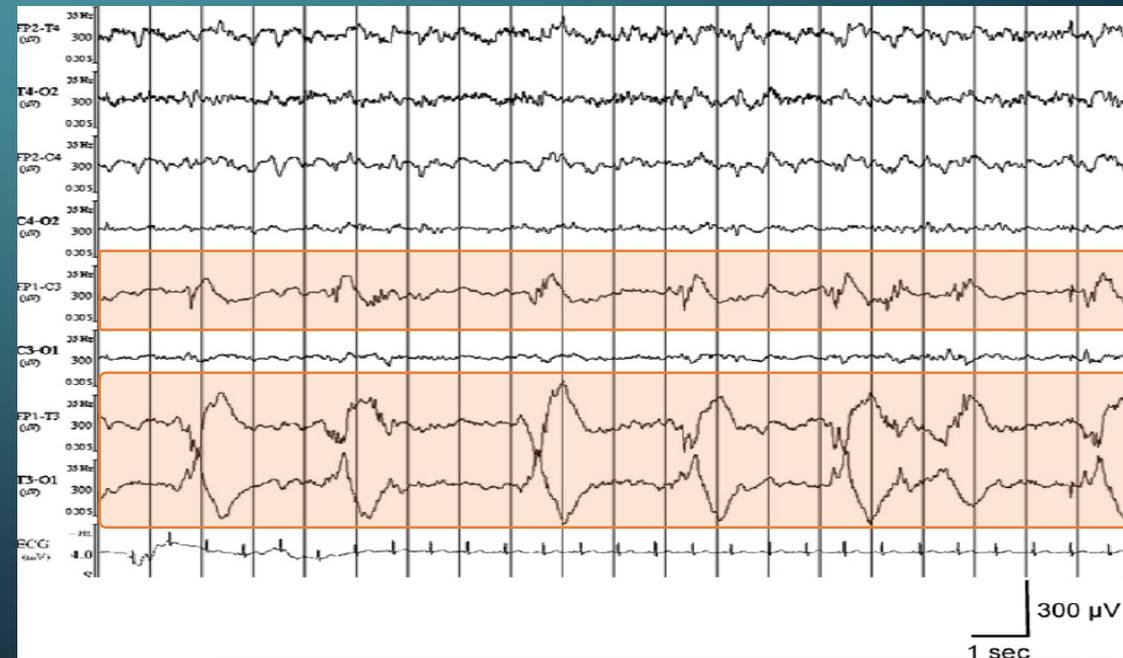
- EEG

Très sensible (84%) mais très peu spécifique (33%)

Ralentissement fronto-temporal, occipital

Décharges périodiques

En temporal ++



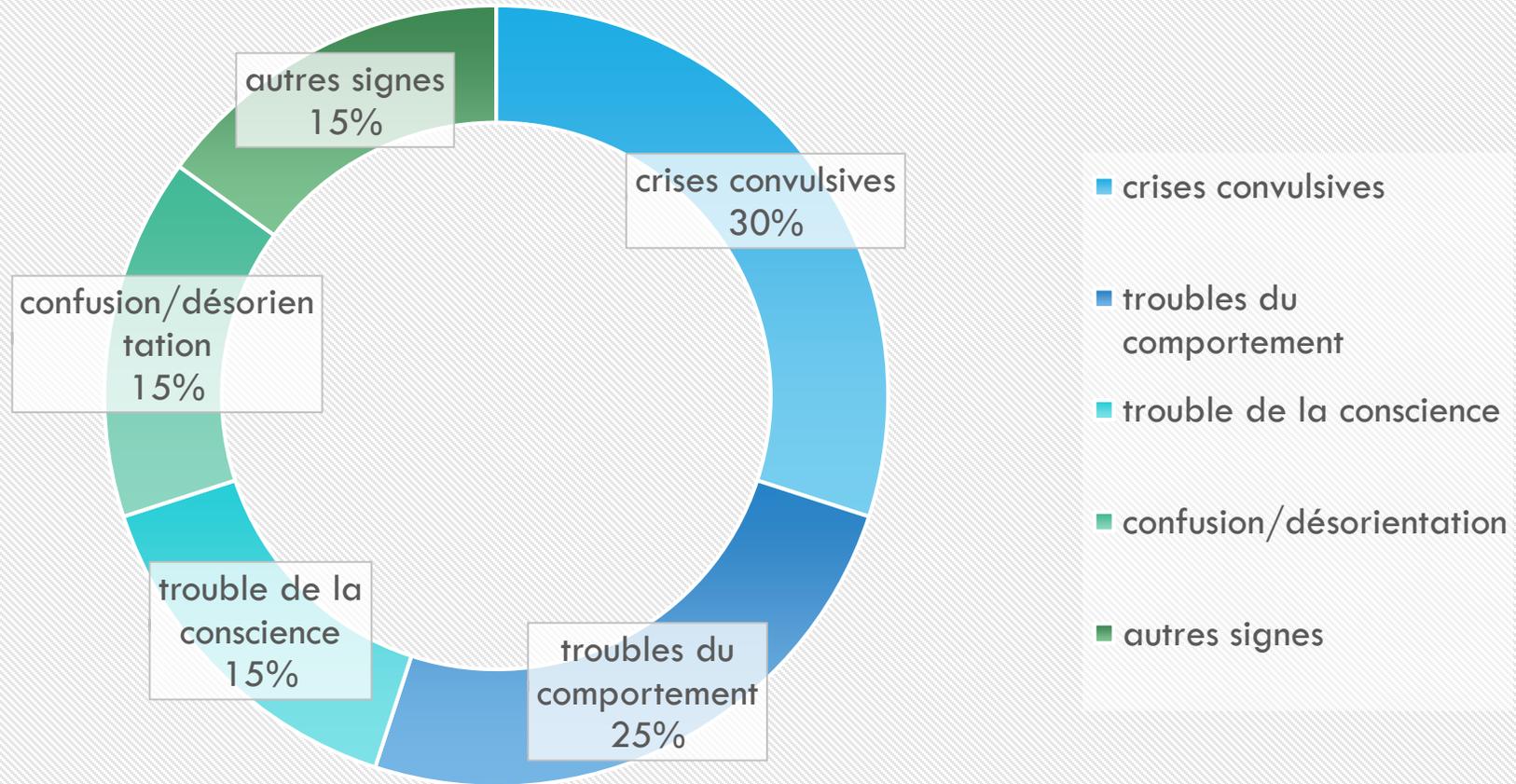


DIAGNOSTIC :
MÉNINGOENCÉPHALITE
HÉRPETIQUE

CLINIQUE :

- Nécrotique et hémorragique des lobes temporaux
- La plus fréquente et la plus grave des encéphalites sporadiques de l'adulte
- Tableau clinique polymorphe , signes cliniques non spécifiques
- Prodromes puis signes encéphalitiques dans les jours qui suivent
- Toujours y penser devant une ME à liquide clair

Les manifestations cliniques de la MEH



QUELLE SERAIT VOTRE CONDUITE À TENIR POUR CE PATIENT ?

- A. Hospitalisation dans un service de médecine
- B. Oxygénothérapie
- C. Aciclovir IV
- D. Corticothérapie
- E. Hydratation et contrôle de la créatinine

QUELLE SERAIT VOTRE CONDUITE À TENIR POUR CE PATIENT ?

- A. Hospitalisation dans un service de médecine
- B. Oxygénothérapie
- C. Aciclovir IV**
- D. Corticothérapie
- E. Hydratation et contrôle de la créatinine**

PRISE EN CHARGE DE LA MEH:

1. Hospitalisations ?
2. Traitement antiviral? Lequel ? Dose ? Durée ?
3. Traitement adjuvant ?
4. Évolution ?
5. Suivi ?
6. Pronostic ?

Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte

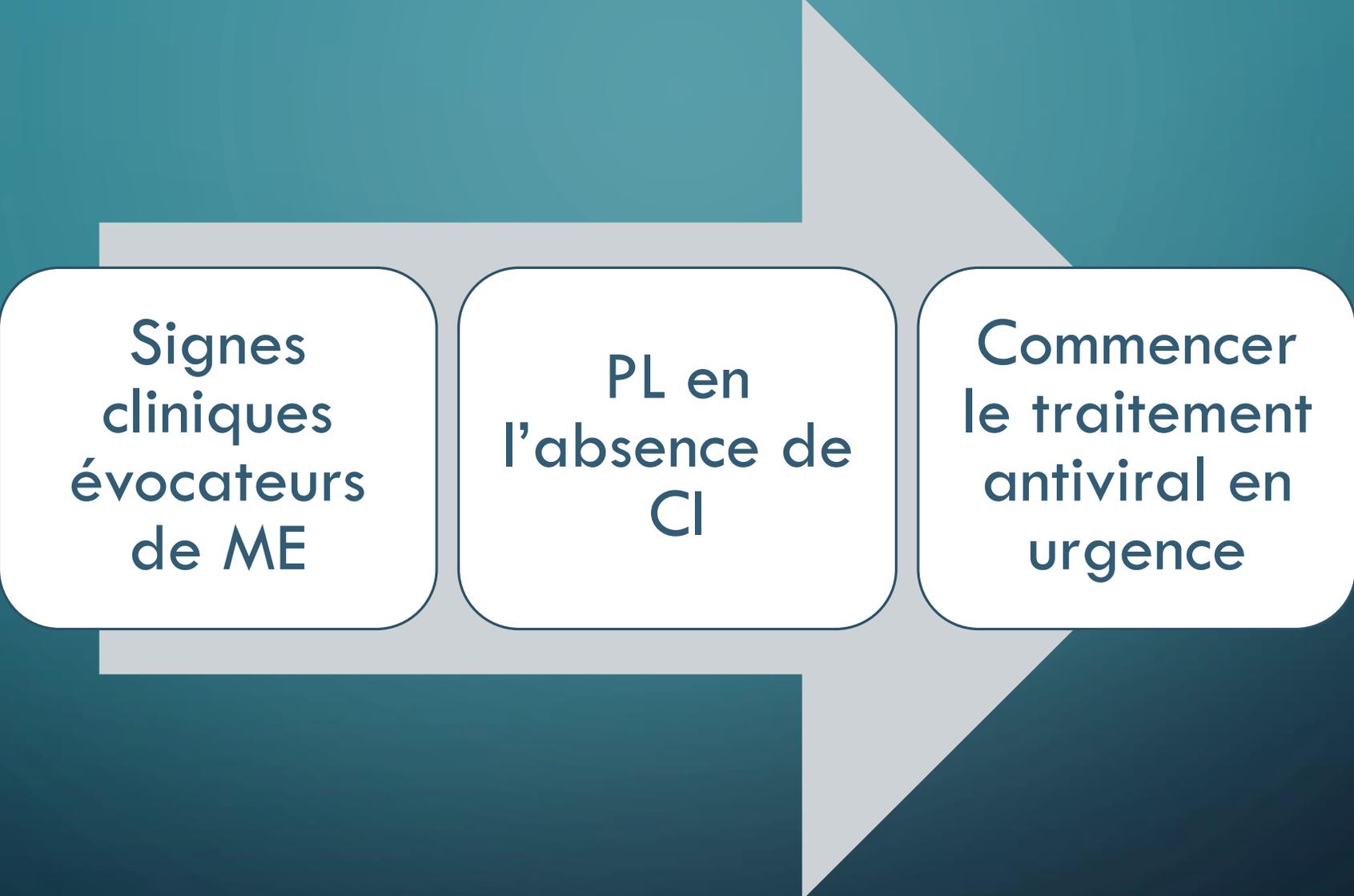
6.1. Où hospitaliser un patient ayant une encéphalite confirmée ou suspectée ?

6.1.2. Recommandations

Grade B : les patients doivent être hospitalisés dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies, et si possible bénéficiant d'une unité de surveillance continue (USC).

Grade B : doivent être initialement hospitalisés en réanimation/USC les patients :

- ayant un score de Glasgow (GCS) ≤ 13 ; ou
- ayant fait plus d'une crise convulsive, a fortiori un EME ; ou
- nécessitant une intubation pour ventilation ou protection des voies aériennes ; ou
- présentant une détresse respiratoire (souvent sur pneumonie d'inhalation) ; ou
- présentant une autre défaillance d'organe (choc, insuffisance rénale. . .) ; ou
- présentant des troubles du comportement incompatibles avec un maintien en secteur conventionnel (agitation majeure, etc.).



Signes
cliniques
évocateurs
de ME

PL en
l'absence de
CI

Commencer
le traitement
antiviral en
urgence

TRAITEMENT ANTIVIRAL : UN CHOIX ?

- L'aciclovir intraveineux : de référence

Efficacité prouvée pour le traitement de l'encéphalite à HSV.

Dans deux essais contre la vidarabine, l'aciclovir a été associé à une réduction marquée de la mortalité à 6 mois de 28 % à 54 % ($p = 0.008$) dans un essai et de 19 % à 50 % ($p=0,04$) dans un autre.

Whitley RJ, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986

Skoldenberg B, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984

MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE L'ACICLOVIR:

- Perfusion d'au moins 1 heure
- Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
- Limiter les traitements néphrotoxiques associés
- Réhydratation
- Ajustement de la dose à la fonction rénale.

PRISE EN CHARGE DE LA MEH:

Si PCR HSV + :

- La dose d'aciclovir dans le traitement de l'encéphalite à HSV de l'adulte est de 10 mg/kg toutes les 8 heures (Grade A).
- La durée recommandée de traitement est de 14 jours chez l'adulte immunocompétent (Grade C).
- Pour les patients immunodéprimés, une durée de 21 jours est recommandée (Grade C).

VALACICLOVIR ORAL : UNE ALTERNATIVE ?

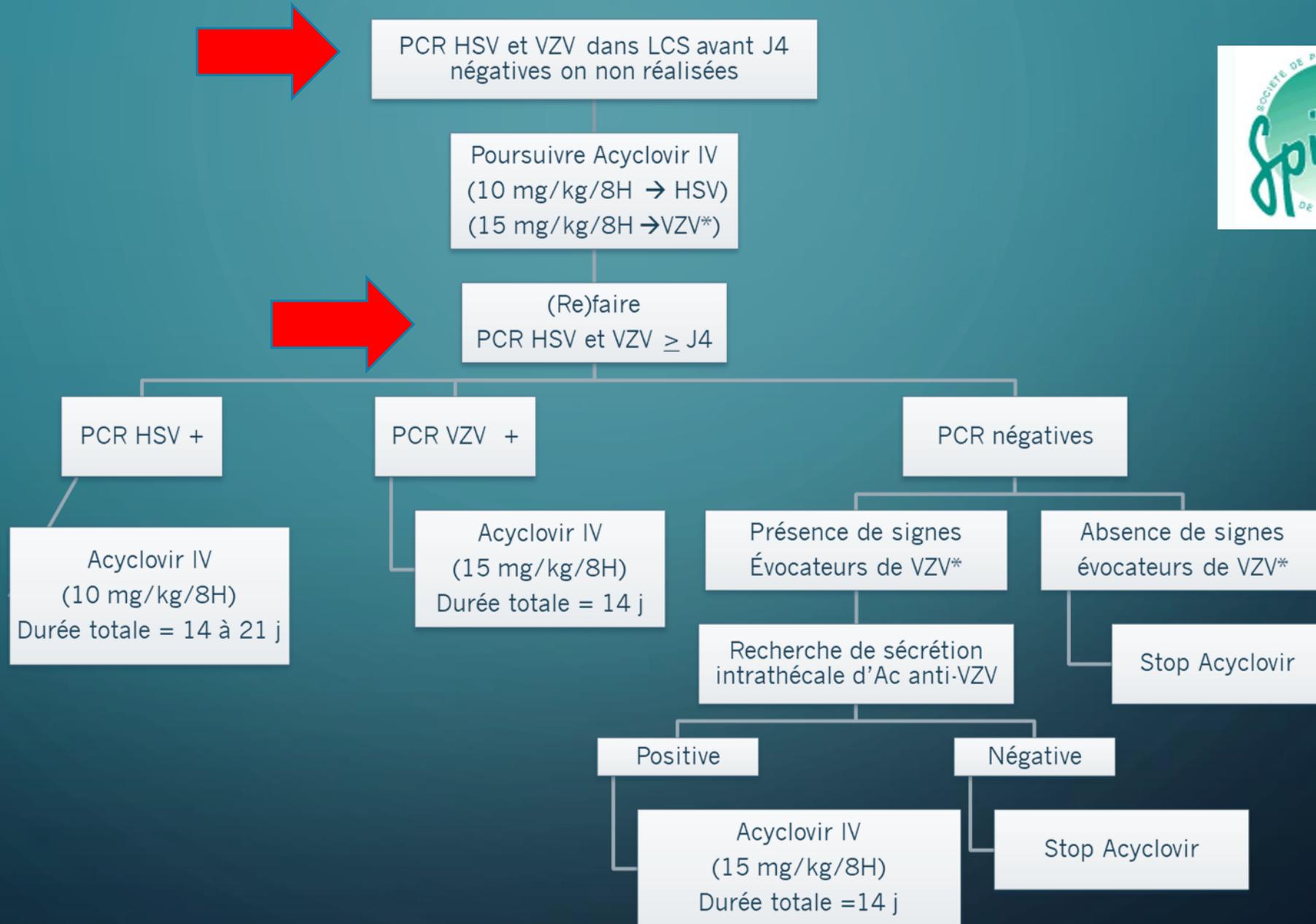
- Prodrogue de l'aciclovir
- Biodisponibilité améliorée (51-54%)
- Converti en aciclovir par un métabolisme hépatique et intestinal
- Proposé si : - intolérance à l'aciclovir IV
 - indisponibilité / cout élevé de l'aciclovir
 - passage à la voie orale après l'IV
- Données actuelles insuffisantes (concentrations ds LCS en vitro)
- Pas de recommandations

PRISE EN CHARGE DE LA MEH:

Si PCR HSV – :

- Si le tableau clinico-radiologique et l'analyse du LCS sont peu évocateurs d'une méningo-encéphalite herpétique (MEH), il n'est pas nécessaire de réaliser une seconde analyse du LCS (Grade A).
- En cas de tableau évocateur, le diagnostic de MEH est écarté formellement sur la négativité d'une PCR HSV à réaliser obligatoirement à partir du 4ème jour d'apparition des signes neurologiques (Grade A).

Faut-il poursuivre l'acyclovir si PCR HSV et VZV négatives ?



Clinical Infectious Diseases

STATE-OF-THE-ART REVIEW



State of the Art: Acute Encephalitis

Karen C. Bloch,¹ Carol Glaser,² David Gaston,^{3,✉} and Arun Venkatesan⁴

¹Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; ²California Department of Public Health, Richmond, California, USA; ³Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA; and ⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Management of Acute Encephalitis in Adult Patients

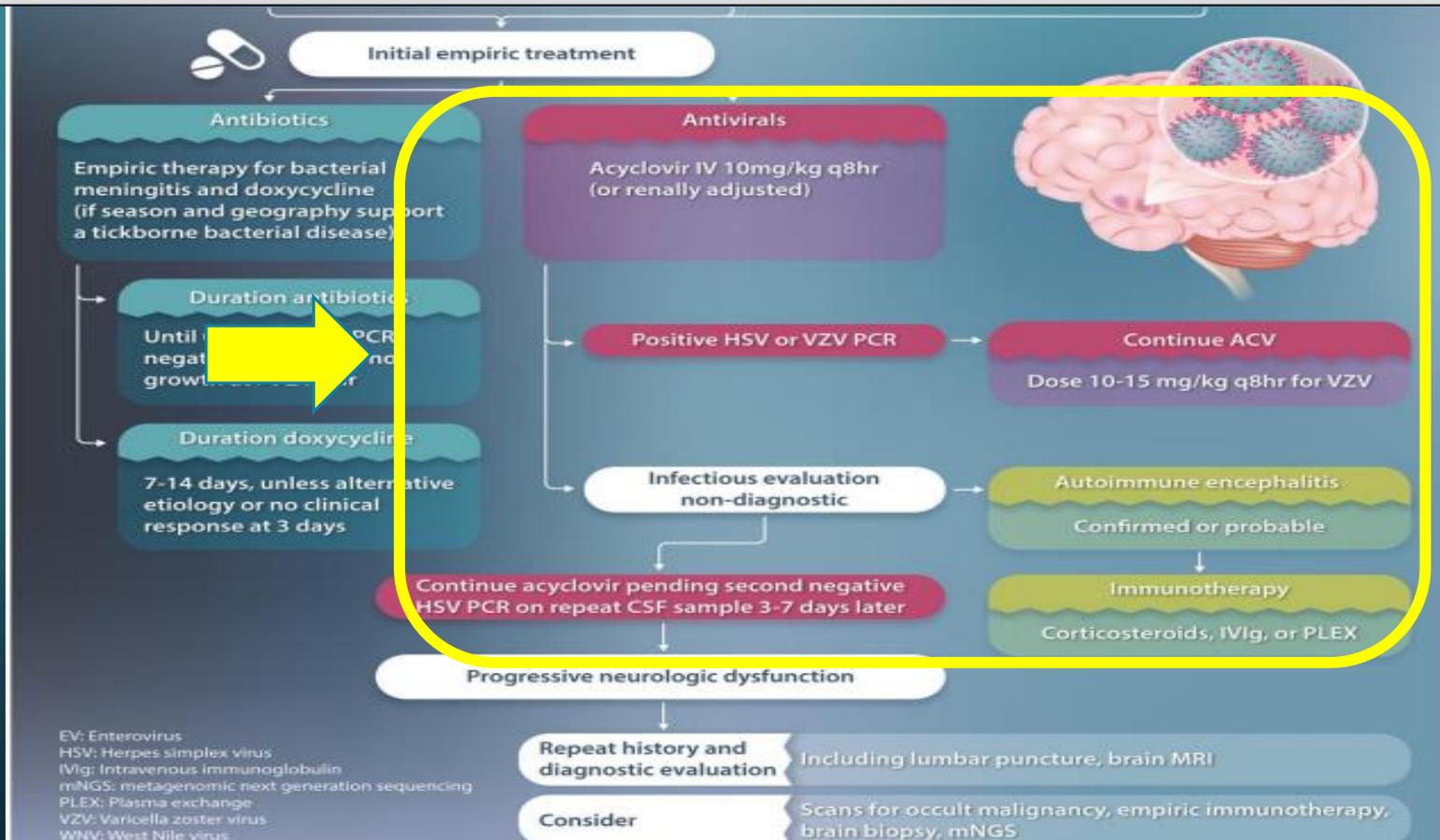
Need for ICU care?

History and physical

Conditional testing

Table 12. Acyclovir Dosing and Duration for Encephalitis

Population	Dose ^a	Route	Duration	Notes
Empiric therapy	Adult: 10 mg/kg every 8 h ; pediatric (>4 mo to 12 y): 30–45 mg/kg every 8 h	IV	Until CSF HSV-1 and VZV PCR negative (see Notes)	If there is a high clinical suspicion for HSE, continue until HSV-1 PCR on a second CSF sample >3 d later is negative
CSF HSV PCR positive	10 mg/kg every 8 h	IV	14–21 d (see text for details)	Acyclovir resistance rare; consider if progression despite treatment (see text for details)
CSF VZV PCR positive	10–15 mg/kg every 8 h	IV	10–14 d in adults	If progressive neurologic symptoms or radiographic progression on treatment, consider extension to 4–6 wk



TRAITEMENT ADJUVANT

- Corticothérapie:

Pas d'efficacité prouvée jusqu'à présent

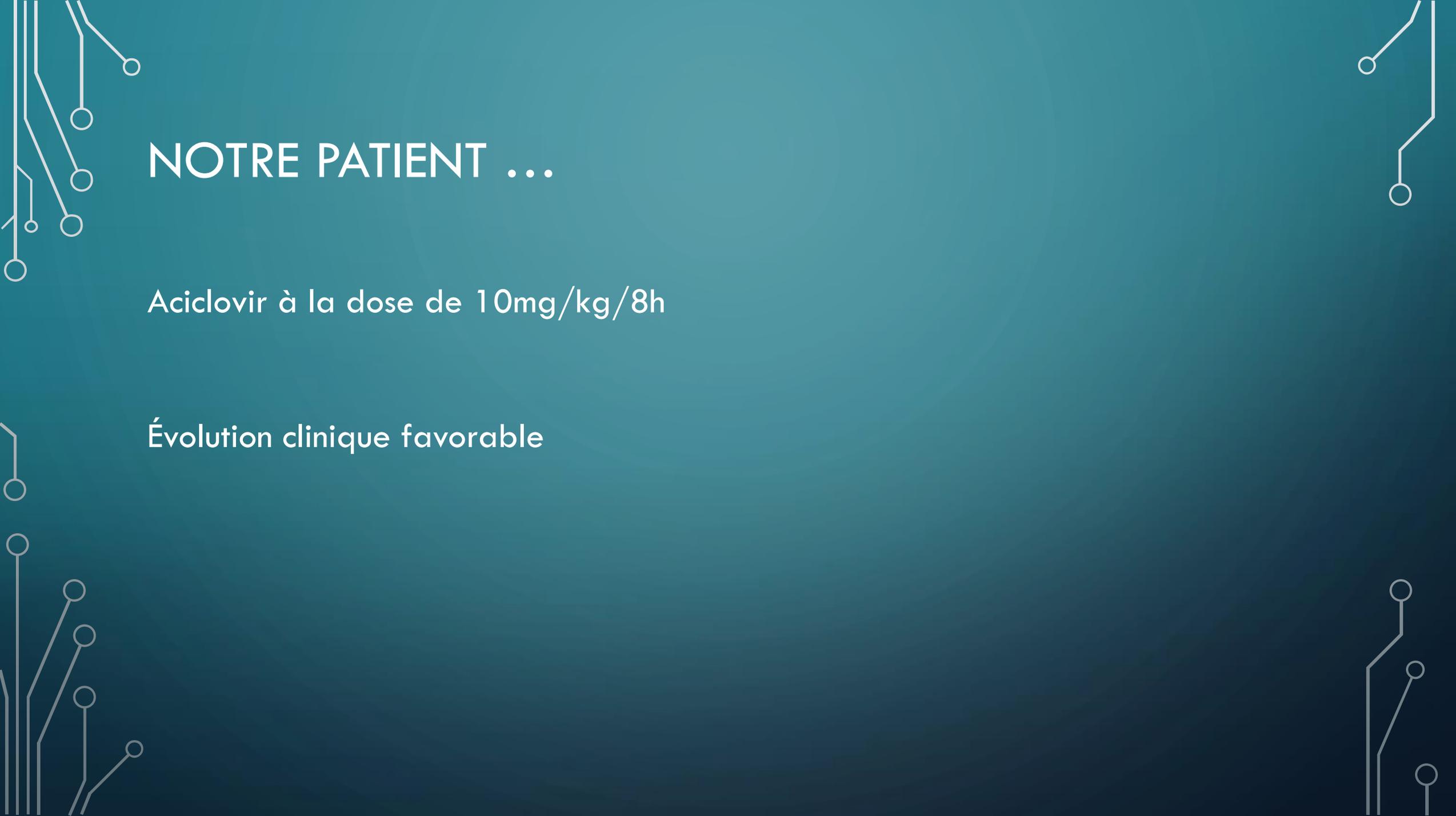
Action ?

Régule la réaction inflammatoire / prévient l'apparition d' Ac autoimmuns



Etude DexEnceph en cours : essai européen contrôlé randomisé
multicentrique

Indication	Typical dosing/administration
HSVE	<p>Aciclovir, 10 mg/kg i.v. q8h for 14–21 days</p> <p>Renal insufficiency</p> <p>CrCl 25–50 ml/min/1.73 m²: 10 mg/kg q12h</p> <p>CrCl 10–25 ml/min/1.73 m²: 10 mg/kg q24h</p> <p>CrCl <10 ml/min/1.73 m²: 5 mg/kg q24h</p> <p>Thrice-weekly hemodialysis: 2.5–5.0 mg/kg q24h (given after dialysis)</p> <p>Peritoneal dialysis: 10 mg/kg q24h</p> <p>Hepatic impairment: no adjustment needed, use caution</p>
Aciclovir resistance	Foscarnet 90 mg/kg i.v. q12h or 60 mg/kg i.v. q8h
Aciclovir shortage	Ganciclovir 5 mg/kg q12h
Cerebral edema	<p>Mannitol 0.25–1 g/kg bolus q4–6 h</p> <p>Dexamethasone 10 mg q6h</p> <p>Hypertonic saline</p> <p>Active brain herniation, 23 % saline (30-ml bolus via central venous access)</p> <p>Maintenance, 2–3 % saline (250–500-ml boluses or continuous venous infusion; 3 % saline via central venous access)</p>



NOTRE PATIENT ...

Aciclovir à la dose de 10mg/kg/8h

Évolution clinique favorable

POUR LE SUIVI DU PATIENT, VOUS PROPOSEZ :

- A. Faire une ponction lombaire de contrôle à J5
- B. Examen clinique quotidien
- C. Contrôle de la créatinine toutes les 48h
- D. Prévoir une IRM cérébrale de contrôle à J7
- E. Faire un EEG

POUR LE SUIVI DU PATIENT, VOUS PROPOSEZ :

- A. Faire une ponction lombaire de contrôle à J5
- B. Examen clinique quotidien**
- C. Contrôle de la créatinine toutes les 48h
- D. Prévoir une IRM cérébrale de contrôle à J7
- E. Faire un EEG

SUIVI - COMPLICATIONS À CRAINDRE

- En cas d'encéphalite herpétique prouvée par la positivité de la PCR initiale, le contrôle systématique de la PCR HSV dans le LCS à la fin du traitement **n'est pas recommandé** si l'évolution est **favorable** (Grade B)
- Si évolution clinique **non favorable** à la fin du traitement, une ponction lombaire avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCS doit être réalisée.

Si 2^{ème} PCR HSV +  prolonger le traitement par Aciclovir à 21 jours (Grade C).

HSV RÉSISTANT ?

- Peu fréquent
 - < 1% chez les IC
 - 3,5-10% chez les ID
 - Pas de traitement consensuel
 - Solutions ?
- Foscarnet, réponse favorable mais pas d'études menées (rapports de cas)
- Doses d'aciclovir + élevées (= ME à VZV)

Stahl JP et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. Med Mal Infect 2017

Stránská R et al. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in The Netherlands: prevalence and characterization. J Clin Virol 2005

Schepers K et al. Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. J Clin Virol 2014

ENCÉPHALITE AUTO-IMMUNE POST- ME HÉRPÉTIQUE

- « **Rechute** » au décours d'une EH avec PCR HSV négative
- 5-25% des cas, enfants > adultes
- 1-2 mois post-EH
- Troubles dyskinésiques/mémoire/épilepsie

Y penser en cas d'évolution défavorable d'une MEH bien traitée ++

ENCÉPHALITE AUTO-IMMUNE POST- ME HÉRPÉTIQUE

Auto-anticorps anti-NMDA récepteur (anti-NMDAR)

Destruction neuronale par HSV



exposition « nouveaux » antigènes du soi



réponse auto-immune

Traitement : immunothérapie

RÔLE DU HSV-1 DANS LA MA ?

Hypothèse = réactivation locale du virus latent dans le SNC

- Dommages neuronaux et neuro-inflammation induite
- Dépôts peptide β -amyloïde et phosphorylation de la protéine Tau

Arguments ?

- Infection latente prouvée dans le cerveau (modèle murin)
- **HSV-1** dans le SNC d'individus MA > asymptomatiques (post-mortem)
- En présence du **HSV-1** (modèles murin et cellulaire) :

Dépôts de peptide β -amyloïde et + protéine Tau phosphorylé

MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE : PRONOSTIC

Facteurs de mauvais pronostic :

- âge > 30 ans
- GCS \leq 10
- atteinte étendue sur l'IRM cérébrale
- retard d'initiation de l'aciclovir



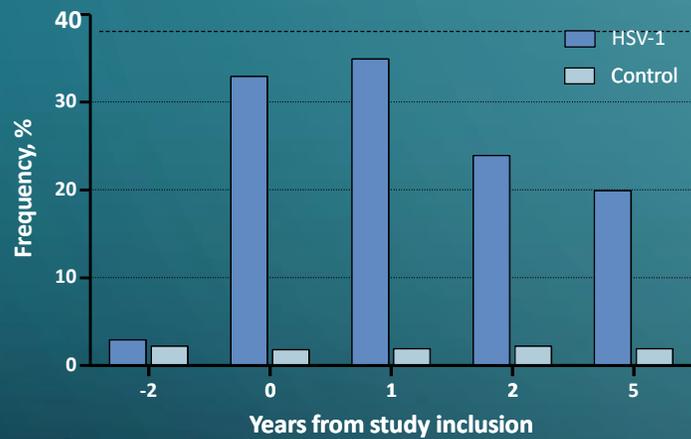
facteur de risque modifiable



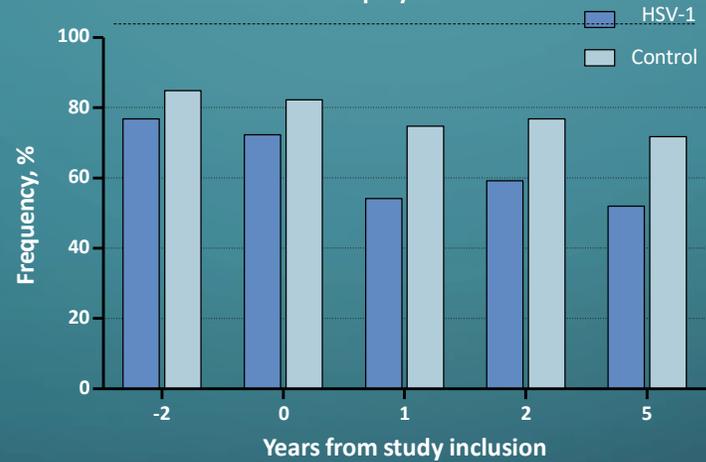
Urgence de commencer un traitement empirique + le poursuivre jusqu'à ce que le diagnostic soit définitivement exclu

MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE : PRONOSTIC

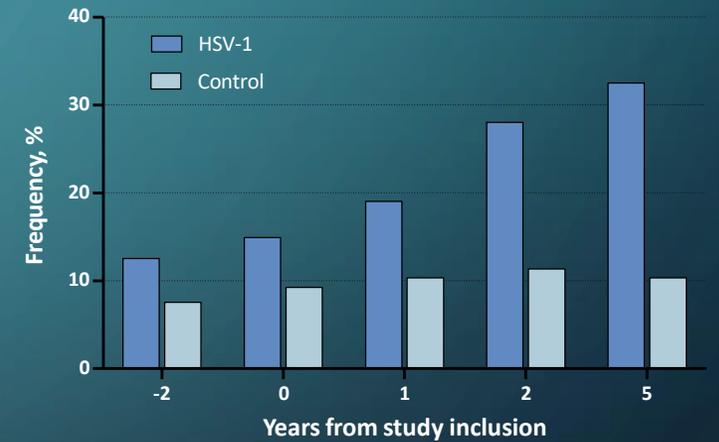
Hospital admission to a neurology department



Employment



Disability pension



TAKE HOME MESSAGES

- Trouble du comportement fébrile brutal = PL
- L'absence de méningite n'élimine pas le diagnostic
- Attention aux pièges :
 - Signes frustes chez sujet âgé et immunodéprimé
 - LCS peut être trompeur, cytologie et PCR
 - Devant toute ME à liquide clair : aciclovir en urgence en attendant IRM et PCR
- Malgré le traitement par Aciclovir : mauvais pronostic
 - la mortalité : 5 à 10 %
 - les déficits neurologiques ou cognitifs persistent > 70% des survivants



UN GRAND MERCI !