Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014 N° D'ORDRE

LE DIAGNOSTIC DE L'ENCEPHALITE HERPETIQUE :

Etude de pratique sur la recherche d'*Herpes Simplex Virus* par *Polymerase Chain Reaction* dans le liquide céphalo-rachidien aux urgences.

Recherche des critères cliniques et paracliniques associés au diagnostic de méningo-encéphalite herpétique.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par

Amandine RALLO
Née le 25 février 1986 à Saint Martin d'Hères (Isère)
Et

Diane KEIL
Née le 26 juillet 1986 à Metz (Moselle)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le vendredi 31 octobre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Mme le professeur Françoise CARPENTIER, présidente du jury

M. le Professeur Patrice MORAND

M. le Docteur Stéphane LADO

M. le Professeur Olivier EPAULARD, directeur de thèse

M. le Docteur Stéphane GENNAI, directeur de thèse

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS …….

REMERCIEMENTS……..

INTRODUCTION……..

1. **Principales étiologies des Méningo-encéphalites.**
2. **Physiopathologie de la Méningo-encéphalite Herpétique.**
3. **Epidémiologie.**
4. **Diagnostic.**
5. **Traitement.**
6. **Problématique.**

MATERIEL ET METHODE……..

1. **Etude 1**
2. **Etude 2**

RESULTATS…….

1. **Etude 1**
2. **Etude2**

DISCUSSION……

CONCLUSION……..

REFERENCES……

SERMENT D'HIPPOCRATE……

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers, Maitres de conférences universitaires – Praticiens hospitaliers

2013-2014, Université Joseph Fourier, Grenoble

Corps	Nom - Prénom	Discipline
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé du travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie

MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIROSSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale, droit à la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie

PU-PH	FONTAINE Eric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie

MCU-PH	LONG Jean-alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphael	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato-transfusion
PU-PH	PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de la communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Mathieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale, droits à la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

REMERCIEMENTS

A Mme le Professeur Françoise CARPENTIER, omniprésente et bienveillante dès le début de ce projet comme dans notre cursus. Merci de nous avoir permis d'accéder à cette spécialité qu'est l'urgence. C'est un honneur de présenter notre thèse devant ce jury que vous présidez.

A nos Directeurs de thèse, Messieurs le Professeur Olivier EPAULARD et le Docteur Stéphane GENNAI, qui n'ont pas compté les heures et les relectures, pour rendre notre travail le meilleur possible. Merci pour votre engouement, votre soutien, vos remarques si pertinentes et votre disponibilité (malgré les milliers de kilomètres et le décalage horaire!). Nous n'aurions pas pu rêver meilleurs directeurs de thèse et maîtres.

A M. le Professeur Patrice MORAND, merci infiniment d'avoir accepté si naturellement de participer à ce jury.

A M. le Docteur Stéphane LADO, pour votre gentillesse ainsi que la formation approfondie et rigoureuse que vous nous avez apportée pendant ces six mois dans votre service. Merci pour votre investissement et l'intérêt que vous avez immédiatement porté à ce travail.

A Mme le Docteur Raphaëlle GERMI, sans qui ce travail n'aurait pu se faire. Merci pour votre présence, votre investissement et surtout pour votre prévenance à notre égard.

A Mr le Docteur Arnaud SEIGNEURIN, autre participant à ce travail dès ces fondements. Merci pour votre calme, votre réactivité à toutes épreuves et votre disponibilité sans faille.

A Mme le Docteur Marion LEVAST, pour l'aide apportée à ce travail et le regard critique que vous nous avez apporté.

A M. le Docteur Bruno CHANZY, pour votre participation à ce travail.

Diane et Amandine

A MES PARENTS : merci d'avoir cru en moi, d'avoir su m'écouter, réconforter et encourager durant toutes ces années. A ma mère, qui a toujours été disponible jour et nuit même pour me livrer des courses durant mes périodes de révisions « monastiques ». A mon père qui a apaisé mes peurs jusque dans les salles d'examen.

A PIERRE : ma moitié, pour avoir toujours été là dans les bons et mauvais moments depuis le début de mes études de médecine. Tu as toujours su m'écouter et me comprendre bien que tu ne sois pas dans le milieu médical. Merci d'avoir accepté que la médecine prenne un peu de place dans ta vie. Chaque jour est une chance d'être à tes cotés.

A DIANE : ton courage et ta force de travail sont un modèle, merci d'avoir rendu cette aventure si agréable, je ne pouvais pas rêver meilleure Co-thésarde et amie.

MERCI A TOUTE MA FAMILLE :

Aux meilleurs Frère et sœur du monde : A Mélanie et Quentin.

A Mes grands-parents adorés pour leur écoute, leur amour… et leur cuisine Italienne.

A mon parrain et ma marraine, oncles et tantes.

A MES AMIS :

A C.A.C.T.U.S : Cécile, Caroline, Valérie, Marie Laure, Charlotte, Flavie, Florence, Morgane, Bénédicte, Stéphanie, Akil, Julien, Emilie, Romain, Thomas, Sylvain, Antoine, Nicolas, Pierre : Merci pour tous ces moments inoubliables, et aux prochains en devenir. ☺ Vous avez fait en sorte que mes études de médecines soient parmi les plus belles de ma vie.

A Mes copines d'enfance : Laetitia, Adeline, Alice, Milena, Laure. Pour votre amitié infaillible et nos fous rires aux quatre coins du monde.

A toutes les personnes dont j'ai eu la chance de croiser durant ses études et qui m'ont enseigné la médecine.

Amandine.

A la mémoire de mon père, qui m'a soutenue à chaque étape, présent jusqu'à la porte de l'amphi pour mes examens de 1ère année, me guidant sans forcer mes pas, calme et serein, tu m'as montré qu'il fallait voir plus loin, rester curieux de tout et surtout qu'il fallait écouter. Tu es parti trop tôt…

A ma mère, qui m'a transmis le virus de la médecine, passion infinie, et qui m'a permis d'arriver jusqu'ici, tu as toujours été un exemple pour moi. Merci de m'accompagner encore.

A mes frères, Aymeric, premier patient, pas si patient, j'espère que toi aussi tu trouves ta voie et j'aimerai t'aider à t'accomplir et être présente comme tu l'as toujours été pour moi. A toi Julien, qui m'a offert mon premier livre de médecine d'urgence, et que j'ai toujours admiré, merci pour tes conseils. A toi Etienne, c'est avec ton sourire et ton humour décapant que tu m'as suivie d'un œil bienveillant durant toutes ces années.

A ma famille, mon oncle si protecteur, mes tantes si prévenantes, à mes cousins et cousines.

A mes filleules, Claire et Maude, A mes neveux Arthur, Joséphine, Louis et Margaux.

A mes Amis,

Aless, merci pour tes détours nancéens, armée d'une guitare toujours d'attaque pour me changer les idées et me rappeler pourquoi je suis là aujourd'hui.
Lou, merci pour ces heures passées à refaire le monde quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit, merci d'avoir toujours été présente (même sous une tente kirghize).
Aude, ma coloc d'enfer, toujours dispo pour un ptit thé, avec un grand sourire et une goutte de bon conseil en passant !
May, qui même du bout du monde me suit encore (et ça fait 17 ans, aie !)
Ananas, fidèle et discrète mais toujours à mes côtés.

Aux nancéens: AnnSo, Laetittttia, Emilie, Bounty, Bapptiste, PhamDihn, Mric, Benj, Kazmi, Olé, Olivier et les autres.

Aux sallanchars (parce qu'everyday I'm Sallanching) : Cha, Doro, Fanny, Flavouille, Tifion, Steph, Rhum, Olive, Ju, Gridou et mes supers collocs Thonois : Wiwi (toujours prêt pour un ptit footing-frontal) et Thom (ok j'arrête de mettre le nez dans tes plats promis !)

Et surtout merci à toi Amand', au cours de ces longs mois j'ai découvert une amie en or, aux multiples facettes, d'une ténacité et d'une joie de vivre qui forcent le respect, merci pour tout. Les soirées sushis vont sacrément me manquer…

Diane.

INTRODUCTION

On regroupe sous le terme de méningo-encéphalites (ME) diverses pathologies inflammatoires du parenchyme cérébral, généralement graves. Leur présentation clinique peut être trompeuse, leurs symptômes sont peu spécifiques et leur diagnostic étiologique est complexe à établir. En France métropolitaine, les ME les plus fréquentes sont les méningo-encéphalites herpétiques (MEH) (1) ; ce diagnostic est donc souvent évoqué en médecine aiguë. L'absence de signe clinique pathognomonique de MEH, la gravité de cette pathologie et la relative simplicité de son traitement présomptif (acyclovir intraveineux) peuvent contribuer à évoquer ce diagnostic de façon excessive. Nous avons donc souhaité explorer les conditions dans lesquelles ce diagnostic était évoqué au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble.

Nous rappellerons les différentes étiologies de ME, puis les caractéristiques cliniques et paracliniques des MEH, et les principes de leur prise en charge ; nous exposerons ensuite les problématiques qui nous ont conduits à réaliser ce travail.

1. PRINCIPALES ETIOLOGIES DES MENINGO-ENCEPHALITES

En France, 52% des ME sont d'origine infectieuse (2); parmi les autres étiologies figurent les ME paranéoplasiques, post-infectieuses et auto-immunes.

a) ME infectieuses

Les ME virales représentent 69% des ME infectieuses en France. Les virus *Herpes simplex* (HSV-1 et 2) sont la cause la plus fréquente (42%), suivi du virus Varicelle-Zona (15%), du cytomégalovirus (3%), du virus d'Epstein-Barr (EBV) (2,3%), et des entérovirus (2%). 30% des ME infectieuses sont d'origine bactérienne. *Mycobacterium tuberculosis* est la bactérie la plus représentée

(15%), puis viennent *Listeria monocytogenes* (10%) et *Borrelia burgdorferi* (2%). Les ME fungiques ne représentent que 1% des ME infectieuses et sont principalement dues à *Cryptococcus neoformans* (2).

b) ME non infectieuses

Elles doivent être évoquées devant une atteinte inflammatoire du système nerveux central lorsque la recherche des principales étiologies infectieuses s'avère négative. L'*Acute Dissemined Encephalo-myelitis* (ADEM) pourrait ainsi être responsable de 10 à 20% des cas d'encéphalites (3). Cette maladie inflammatoire démyélinisante du parenchyme cérébral survient dans les suites d'une infection et/ou d'une vaccination, avec un délai de 1 à 4 semaines (4). Sa physiopathologie est mal connue. Deux hypothèses sont évoquées : celle d'une communauté antigénique entre un pathogène ou un antigène vaccinal d'une part, et un antigène exprimé dans l'encéphale d'autre part, aboutissant à une réaction immunitaire croisée ; et celle d'une rupture, du fait de lésions inflammatoires de la barrière hématoencéphalique, de l'immunotolérance dont bénéficie physiologiquement l'encéphale, entraînant le développement d'une réaction auto-immune contre les structures encéphaliques.

Parmi les autres causes de ME dysimmunitaires figurent les encéphalites paranéoplasiques, dont les encéphalites limbiques à anticorps anti-N-Methyl-D-asparte sont les plus fréquentes. Elles se caractérisent par la prédominance de troubles psychiatriques comme des troubles de l'humeur (simple irritabilité, agitation ou syndrome dépressif), des troubles mnésiques antérogrades, mais aussi des crises d'épilepsie partielles, voire généralisées. La variabilité des symptômes initiaux et leur méconnaissance sont responsables du sous-diagnostic de ces encéphalites, qui sont souvent confondues avec des encéphalites virales.

Leur diagnostic est basé sur la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux (Yo, Hu, Ma2, VGKC, NMDA-R). Elles doivent faire rechercher un cancer sous-jacent (en particulier, elles sont associées aux tératomes ovariens).

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENINGOENCEPHALITE HERPETIQUE

La physiopathologie précise de la MEH reste incertaine. Au niveau cellulaire, l'HSV pénètre la cellule cible par l'intermédiaire de glycoprotéines qui entraînent sa fusion à la cellule hôte, puis le virus se décapside dans le cytoplasme. Son ADN pénètre alors le noyau cellulaire où il est circularisé. L'interaction entre des protéines du tégument et un complexe protéique cellulaire induit l'expression de gènes viraux. Ces gènes initient la production de protéines régulatrices, puis de protéines de réplication du génome viral, puis, à la phase tardive, de protéines structurales. Ces dernières protéines s'auto-assemblent pour constituer la capside autour de l'ADN viral. Une fois encapsidées, les particules virales bourgeonnent à partir des membranes nucléaires puis cytoplasmiques. Ce cycle entraîne la lyse de la cellule hôte.

Initialement, le virus infecte les cellules de la peau et/ou des muqueuses. Son action pathogène sur la cellule infectée se traduit par une ballonisation de celle-ci, puis une perte de l'adhésion avec les cellules voisines, entraînant la formation de vésicules à la surface des épithéliums. Les neurones (en particuliers sensitifs) sont infectés via les épithéliums, puis les nucléocapsides virales sont transportées jusqu'au corps neuronal, dans le ganglion sensitif ou dans les nerfs crâniens avec une prédilection pour le ganglion trigéminé. La mise en place de la réponse immunitaire acquise conduit l'infection à la phase de latence virale. Durant cette

phase, le virus persiste dans certains sites, en particulier les ganglions sensitifs ; son génome est toujours présent dans les neurones, mais n'est pas intégré et ne produit que des transcrits de latence. Les phases de récurrences ultérieures correspondent à la reprise de la réplication virale dans le neurone, puis à son transit le long de l'axone par voie rétrograde, généralement jusqu'à un épithélium cutané ou muqueux. La fréquence et l'étendue des réactivations sont variables d'un individu à l'autre (5).

La MEH peut survenir lors de la primo-infection, notamment chez l'enfant, ou bien lors d'une réactivation, en particulier chez l'adulte (2/3 des cas) (6). La pénétration de l'HSV dans le parenchyme cérébral pourrait s'effectuer par l'intermédiaire du ganglion trigéminé ou par le tractus olfactif vers les lobes temporaux (7). L'atteinte cérébrale est caractérisée par une nécrose des différentes populations cellulaires et un processus inflammatoire réactionnel majoritairement délétère.

3. EPIDEMIOLOGIE

La MEH touche toutes les classes d'âge, mais elle est plus fréquente et grave chez les enfants et les personnes âgées (8). Environ 33 % des patients sont âgés de moins de 20 ans et 50 % ont plus de 50 ans (9). Aucun facteur de risque spécifique n'a jusqu'à présent été mis en évidence hormis de très rares cas de mutation génétique associée au développement de MEH chez l'enfant (10) (11). Les deux types d'*Herpes simplex virus* (HSV-1 et 2) peuvent infecter le système nerveux central, avec une prédominance de HSV-1 dans la MEH de l'adulte et de HSV-2 dans les infections néonatales et les récurrences de méningites herpétiques (4).

La mortalité des MEH est très élevée, avec 28 % de décès à 18 mois ; elle augmente avec le délai de traitement par acyclovir (6). Par ailleurs, les séquelles neuropsychologiques restent fréquentes malgré la disponibilité de cette molécule. Dans l'étude de Raschilas et *al.* (12), seuls 14 % des patients avaient totalement recouvré leurs facultés neurologiques à 6 mois, 15 % étaient décédés et 20 % gardaient des séquelles graves. Les 51 % restant présentaient des séquelles légères à modérées. Une étude suédoise (13) montre que près d'un quart des survivants sont ré-hospitalisés pour crise convulsive dans un délai médian de six mois après une MEH, et qu'un autre quart ont d'importantes séquelles neuropsychiatriques. Les facteurs associés à la mortalité dans la MEH sont un âge élevé, l'importance des troubles de la vigilance au moment du diagnostic, et le délai entre le début des signes cliniques d'encéphalite et l'instauration du traitement (8).

4. DIAGNOSTIC

La suspicion de ME est d'abord clinique ; cette étape fondamentale doit être ensuite étayée par certains examens paracliniques.

a) Clinique

L'examen clinique permet d'orienter le diagnostic vers une méningite (syndrome méningé fébrile) ou une ME (trouble neurologique fébrile associé ou non à un syndrome méningé). Cette distinction est capitale pour guider les examens d'une part et établir un pronostic d'autre part. Les signes cliniques les plus fréquents de ME (infectieuse ou non) sont la fièvre, les céphalées, l'altération de la vigilance et des signes neurologiques focaux correspondant aux régions atteintes du système

nerveux central (9). Ils ne sont pas spécifiques et peuvent être présents dans d'autres pathologies focales du système nerveux central, ainsi que dans certaines pathologies systémiques. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés dans la MEH sont les troubles de la vigilance (71 %), les crises d'épilepsies focales (67 %), les signes neurologiques focaux (33 %) et les troubles cognitifs (24 %) (14).

Nous reviendrons ultérieurement sur de nouvelles recommandations qui précisent la clinique attendue d'une MEH.

b) Paraclinique

1. Diagnostic positif de ME

Une hyperprotéinorachie, une normoglycorachie et une pleïocytose à prédominance lymphocytaire permettent d'étayer le diagnostic de ME lorsque la clinique est en faveur (symptôme neurologique fébrile). La protéinorachie est cependant normale dans 2 % des cas de MEH. La pleïocytose peut aussi être absente dans 3 à 5 % des cas, ou avec une prédominance de polynucléaires (12).
L'imagerie par résonnance magnétique cérébrale (IRMc) est la technique de neuro-imagerie de référence car plus sensible que la tomodensitométrie cérébrale (TDMc). Les signes en faveur d'une MEH sur l'IRMc sont les anomalies à type d'hypersignal T2 au niveau des lobes temporaux (présents dans 90% des cas) et du gyrus cingulaire (15). Ces anomalies reflètent l'inflammation voire la nécrose du tissu cérébral infecté.
L'électroencéphalogramme (EEG) est utile pour le diagnostic. Il permet de rechercher des signes de souffrance cérébrale plus ou moins spécifiques de la MEH, par exemple une comitialité infraclinique, en particulier lorsqu'un patient est confus, obnubilé ou comateux (16), ce qui est fréquemment observé dans les ME.

La dégradation de l'état de vigilance n'est pas spécifique de cette pathologie (14). La présence d'anomalies pseudo-périodiques focales temporales est plus spécifique des MEH ; elle est mise en évidence dans 75 à 80 % des cas (17).

2. Diagnostic étiologique

Il peut être réalisé par des examens microbiologiques sur le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR). Technique de référence pour le diagnostic de MEH, la recherche d'ADN de HSV par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le LCR a une sensibilité de 98 %, une spécificité de 94 %, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 98 %. Des faux négatifs peuvent exister si le prélèvement est réalisé de façon précoce, dans les 48 à 72h qui suivent l'apparition des symptômes. Ainsi, une première PCR HSV négative avec une clinique évocatrice de MEH ne doit pas faire interrompre un traitement par acyclovir ; une deuxième PCR doit être réalisée pour confirmer ou infirmer le diagnostic (18). Inversement, de théoriques faux positifs existent également ; ils sont le fruit de contamination *ex vivo* lors des différentes phases de traitement du prélèvement (19)

c) Diagnostics différentiels des ME

Les principaux diagnostics différentiels sont la thrombophlébite cérébrale, les méningites graves et les encéphalopathies compliquant un sepsis extra-encéphalique.

5. TRAITEMENT

Le traitement par acyclovir a transformé le pronostic de cette pathologie, en réduisant la mortalité de 70 % à 20 % (20) (15). L'acyclovir est un analogue de la guanosine qui inhibe la réplication virale en empêchant l'élongation de la chaine d'ADN dans les cellules infectées. Dans la MEH, l'acyclovir est utilisé par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 2 à 3 semaines (6). Malgré une réputation d'innocuité, ce traitement est à risque d'effets secondaires tels que des troubles neuropsychologiques, une atteinte hépatique (le plus souvent réversible), et surtout une atteinte rénale, essentiellement par tubulopathie obstructive voire nécrotique (21).

6. PROBLEMATIQUE

a) De la suspicion clinique à la prescription d'examens

De nouveaux critères diagnostiques ont été proposés par *l'International Encephalitis Consortium* en juin 2013 (15) ; dans ces recommandations, les auteurs proposent de définir une probabilité clinique de diagnostic de ME grâce à un critère majeur et des critères mineurs qui permettraient de mieux prescrire la recherche par PCR d'HSV dans le LCR. Le critère majeur est l'altération des fonctions neurologiques, définie par une altération de la conscience, une somnolence ou un trouble du comportement depuis plus de 24h sans autre cause identifiée. Il est toujours requis pour poser le diagnostic de MEH. Les critères mineurs sont une hyperthermie > 38°C dans les 72 h qui encadrent les troubles neurologiques, une crise comitiale partielle ou généralisée ne s'intégrant pas dans une pathologie épileptique préexistante, un trouble neurologique focal, la présence

de plus de 5 éléments blancs dans la ponction lombaire et une neuro-imagerie ou un EEG évocateurs de ME. Un critère majeur associé à deux critères mineurs définissent un cas possible de ME ; lorsqu'il s'associe à trois critères mineurs, ils définissent un cas probable.

b) Etat des lieux de la prescription d'examens

En 2012, 600 recherches par PCR d'HSV dans le LCR avaient été réalisées par le laboratoire de virologie du CHU de Grenoble, dont 217 (56%) à la demande du service d'accueil des urgences. Seules 1 % de l'ensemble des demandes sur l'hôpital s'étaient révélées positives et 0,5 % étaient des méningo-encéphalites. L'hypothèse d'un excès de prescriptions des PCR HSV dans le LCR a alors été émise. En outre, la consultation de certains dossiers avec PCR HSV positive dans le LCR montrait qu'il s'agissait de tableaux de méningite sans aucun signe évocateur d'encéphalite, où la PCR HSV était utilisée pour rechercher une étiologie herpétique à une méningite. Or, l'intérêt du traitement antiviral dans le cadre d'une méningite herpétique simple n'a pas été établi (22) et aucune étude ne permet de retenir un intérêt au diagnostic d'une méningite herpétique. De plus le coût d'une PCR HSV n'est pas négligeable et sa réalisation en laboratoire prend du temps.

c) Objectifs de ce travail

Deux principaux objectifs ont donc motivé ce travail :

1) Déterminer si les recherches par PCR d'HSV dans le LCR réalisées à la demande du SAU du CHU de Grenoble étaient prescrites à bon escient.

2) Rechercher des facteurs cliniques et paracliniques prédictifs de positivité de la recherche par PCR d'HSV dans le LCR parmi les demandes effectuées à bon escient, en comparant des cas de MEH issus d'une cohorte multicentrique à des

témoins dont les symptômes étaient compatibles avec le diagnostic de MEH mais avec une PCR HSV négative.

MATERIEL ET METHODES

Deux études ont été réalisées. La première évalue la pertinence des demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences du CHU Grenoble. La deuxième étude détermine dans quelle mesure certains items cliniques ou paracliniques sont plus fréquemment associés au diagnostic de MEH.

ETUDE 1

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant la pertinence des demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences du CHU de Grenoble, durant l'année 2013. L'évaluation de la pertinence était basée sur des critères cliniques et permettait de classer les patients en deux groupes : recherche d'HSV faite à bon ou mauvais escient. Les critères cliniques et biologiques associés à une prescription de recherche par PCR d'HSV dans le LCR à bon ou mauvais escient étaient ensuite recherchés.

Sélection des sujets

- Critères d'inclusion :
    - Patient admis aux urgences du CHU de Grenoble.
    - Agé de plus de 15 ans et 3 mois.
    - Ayant bénéficié d'une recherche d'HSV dans le LCR par PCR aux urgences, quel qu'en soit le résultat.
    - Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013.

Critère de classement des sujets

La recherche d'HSV dans le LCR était considérée comme faite à bon escient si le patient présentait un trouble neurologique aigu (dans les 48h entourant une hospitalisation) associé à une température supérieure ou égale à 38°C.

Les patients étaient alors classés en deux groupes : recherche d'HSV dans le LCR par PCR effectuée à bon escient (présence d'un tableau compatible) ou à mauvais escient (absence d'un tel tableau).

Données

Les numéros de dossier de patients ayant bénéficié d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR ont été recueillis auprès du laboratoire de virologie du CHU de Grenoble. Les dossiers médicaux informatisés des urgences et de l'hôpital (DMU et Cristalnet) ont ensuite été exploités.

Le recueil de données concernait :

- Des données générales : âge, sexe, date d'hospitalisation ou d'entrée aux urgences.
- Le motif de venue.
- Les éventuels antécédents de troubles neurologiques (trouble cognitif, épilepsie, méningo-encéphalite, méningite, migraine, tumeur cérébrale, trouble vasculaire cérébral, déficit neurologique focal, syndrome de Korsakoff, dérivation ventriculo-péritonéale, syndrome parkinsonien, incapacité motrice cérébrale) et psychiatriques.
- Des données anamnestiques et cliniques recueillies aux urgences :
  - Présence de convulsions dans les 48h encadrant l'admission aux urgences.
  - Présence de troubles de la vigilance lors du passage aux urgences, évalués par le *Coma Glasgow Score* (hors périodes comitiales et postcritiques).
  - Présence de troubles des fonctions supérieures dans les 48h encadrant l'admission aux urgences (persévération, confusion, désorientation

temporelle et/ou spatiale, ralentissement psycho-moteur, délire, agitation, absence, obnubilation).

- Présence d'une raideur de nuque (objectivée par un médecin lors du premier examen clinique).
- Présence d'une photophobie (rapportée par un médecin lors du premier examen clinique).
- Présence de céphalées et/ou vomissements dans les 48h encadrant l'hospitalisation.
- Présence de signe(s) de focalisation (hallucination olfactive visuelle ou auditive, paralysie faciale, hémiplégie/parésie, aphasie d'expression ou de compréhension, dysesthésie, troubles de la marche, troubles mnésiques, vertige, dysarthrie, diplopie, nystagmus, syndrome extrapyramidal) dans les 48h encadrant l'hospitalisation.
- Température corporelle maximale dans les 48h encadrant l'hospitalisation.
- Tension artérielle systolique (1ère prise).

❖ Des données biologiques :

- Taux de leucocytes sanguins (sur le 1er hémogramme prélevé)
- Concentration plasmatique en protéine C-réactive (CRP) (sur le premier prélèvement réalisé).
- Nombre d'éléments blancs, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles dans le LCR sur la première ponction lombaire effectuée.
- Glycorachie, lactatorachie et protéinorachie sur la première ponction lombaire effectuée.

- Les données de l'imagerie :
  - TDM cérébrale (si effectuée dans les 48h suivant l'admission) : recherche de signes évocateurs de MEH (plage d'œdème du lobe temporal médian et/ou frontal antérieur ; anomalie du système limbique temporal et/ ou de l'insula et/ou du gyrus cingulaire, avec aspect bilatéral asymétrique), selon le compte-rendu du radiologue.
  - IRM cérébrale effectuée lors de l'hospitalisation : recherche de signes évocateurs de MEH (hypersignaux T2, FLAIR et diffusion du lobe temporal médial et/ou frontal antérieur, hypersignaux au niveau du système limbique temporal et/ou de l'insula et/ou du gyrus cingulaire, avec aspect bilatéral asymétrique), selon le compte-rendu du radiologue.
- Le diagnostic final inscrit sur le compte rendu d'hospitalisation (méningo-encéphalite herpétique, méningite herpétique, autre diagnostic).
- Un éventuel décès au décours de l'hospitalisation.

Technique de recherche par PCR d'HSV dans le LCR

Au laboratoire de virologie du CHU de Grenoble, de 2010 à 2012, l'extraction d'ADN était réalisée avec le kit QIAamp DNA Blood Mini Kit ou par un automate Easymag, et la PCR était réalisée sur la plateforme LightCycler 2.0, avec une technique basée sur l'étude de Kessler *et al*. **(23)**. A partir de 2013, l'extraction de l'ADN a été effectuée par un automate Easymag, et la PCR a été réalisée sur la plateforme de PCR en temps réel LightCycler 480, avec le kit LightMix® HSV-1/2 / VZV.

Pour le CH de Chambéry, la technique d'extraction utilisait un automate Easymag et la PCR HSV été réalisée par la plateforme Ligthtcycler le réactionnel était QIAgen, avec Kit artus HSV1 et 2 LC-PCR.

Le CH d'Annecy utilisait la méthode d'extraction Easymag avec PCR en temps réel sur SmartCycler II à partir des kits d'ADN HSV ½ ASR.

Critère de jugement

Le critère de jugement était la présence ou non, chez les patients bénéficiant d'une recherche d'HSV par PCR dans le LCR, d'un tableau compatible avec le diagnostic de MEH, en accord avec les données de la littérature (4). Nous avons défini ce tableau clinique par l'association d'une fièvre et d'un ou plusieurs trouble(s) neurologique(s) aigu(s).

Analyse statistique

Les données cliniques étaient ensuite analysées en univariée pour chaque groupe. Les données quantitatives étaient exprimées par la moyenne et l'écart-type. La significativité des différences entre les populations a été évaluée par un test de Chi 2 pour les variables nominales.

ETUDE 2

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective cas-témoin.

- Les cas sont l'ensemble des MEH diagnostiquées dans les centres hospitaliers de Grenoble, Annecy, Chambéry et Voiron entre 2007 et 2013, quel que soit leur mode d'entrée en hospitalisation (urgences, transfert d'autres hôpitaux vers un service, entrée directe au déchocage ou en réanimation *via* le SMUR). Les cas ont été identifiés en analysant les patients pour lesquels une recherche par PCR d'HSV dans le LCR était positive, puis en sélectionnant ceux pour lesquels le diagnostic de MEH était retenu dans le compte rendu d'hospitalisation.

❖ Les témoins sont l'ensemble des patients pour lesquels une recherche par PCR d'HSV dans le LCR était réalisée à bon escient aux urgences du CHU de Grenoble, de janvier 2012 à décembre 2013 (population définie dans l'étude1).

Sélection des sujets

- Critères d'inclusion :
    - **Cas** :
        - Patient dont la recherche d'HSV par PCR dans le LCR était positive et dont le diagnostic final retenu par les médecins en charge était celui de MEH.
        - Admis dans les centres hospitaliers de Grenoble, Annecy, Chambéry et Voiron.
        - Pendant la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2013 ou par défaut selon la disponibilité des données:
            - Grenoble et Voiron : du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2013.
            - Chambéry : du 27 avril 2010 (nouveau logiciel au laboratoire) au 25 octobre 2013
            - Annecy : du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2013.
        - Lors d'une même hospitalisation, si un patient présentait une première PCR HSV négative puis une ultérieure positive, nous avons considéré la PCR comme positive.

- **Témoin :**
    - Patient admis aux urgences du CHU de Grenoble du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2013.
    - Âgé de plus de 15 ans et 3 mois.
    - Ayant bénéficié d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR à bon escient : présence d'un tableau clinique comportant un trouble neurologique aigu associé à de la fièvre (température supérieure ou égale à 38°C).

De ce fait, les patients ayant présenté une méningite herpétique n'ont pas été inclus dans cette étude.

Données

Les données extraites des dossiers médicaux étaient identiques à celles de l'étude 1. L'exploitation des dossiers médicaux informatisés était réalisée à partir des logiciels des services d'urgences et des autres services (logiciels DMU et Cristalnet pour Grenoble, dossier médical « papier » pour Voiron, logiciels Urqual et Convergence pour Chambéry, logiciels DPU et ORBIS pour Annecy).

Critère de jugement

Le critère de jugement était une différence significative entre le groupe cas et le groupe témoin concernant les données épidémiologiques, cliniques et biologiques.

Calcul des sujets nécessaires

Le nombre de cas disponibles étant limité, nous avons choisi d'inclure dans l'étude l'ensemble des cas survenus dans les différents hôpitaux de 2007 à 2013. Un ratio de 3 témoins pour 1 cas a été considéré pour maximiser la puissance statistique de l'étude et ainsi obtenir une puissance de 80% en considérant un risque α de 5%.

Analyse statistique

Les cas ont été comparés aux témoins par une analyse univariée en utilisant le test de Chi 2. Les items pour lesquels existait une différence significative ($p<0,05$) en analyse univariée ont fait l'objet d'une analyse multivariée avec régression logistique, en utilisant le logiciel Stata 13. Les odd-ratio sont exprimés avec un intervalle de confiance à 95%.

Conformité avec la règlementation en recherche clinique

Le protocole de ces deux études a fait l'objet d'une déclaration simplifié auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

RESULTATS

ETUDE 1

Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, 89 patients (20%) ont bénéficié d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR aux urgences adultes du CHU de Grenoble, contre 348 dans l'ensemble des autres services du CHU accueillant des adultes.

L'ensemble de ces 89 patients (50 hommes et 39 femmes) a été inclus dans l'étude. Leur âge moyen était de 51,5 ± 5,7 ans.

Dans 37 cas (41,6 %), la prescription a été faite à bon escient, c'est à dire que les patients concernés présentaient un tableau de trouble(s) neurologique(s) aigu(s) fébrile(s). Il s'agissait de 25 hommes et 12 femmes, d'âge moyen 58,9 ± 6,36 ans.

Pour les 52 autres patients (58,4 %), la recherche par PCR d'HSV dans le LCR était faite à mauvais escient. Il s'agissait de 25 hommes et 17 femmes, d'âge moyen 47,5 ± 26 ans.

L'analyse univariée révélait que les demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR étaient plus souvent réalisées à « bon escient » pour les patients âgés de 40 ans et plus (p = 0,002) (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients bénéficiant d'une demande de recherche d'HSV par PCR dans le LCR à bon ou mauvais escient, aux urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble au cours de l'année 2013

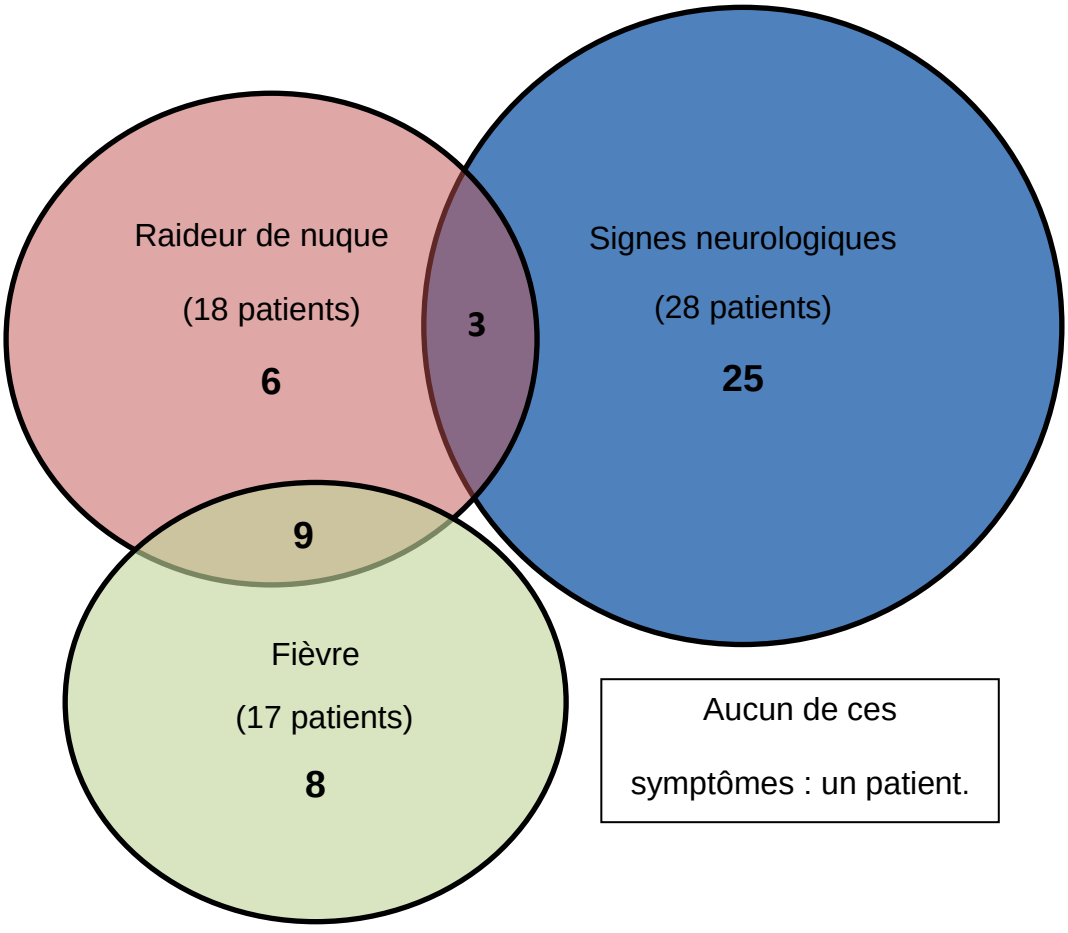
Variables	Recherche à bon escient N= 37	Recherche à mauvais escient N= 52	p
Age moyen	58,9 ans Q1=46 ans Q3=78 ans	47,5 Q1=29,5ans Q3=71,5 ans	0,064
Age < 40 ans	6 16,2 %	28 53,8 %	0,002
Age 40-79 ans	23 62,2 %	18 43,90 %	0,002
AGE ≥ 80 ans	8 21,6 %	6 11,5 %	0,002
Présence d'antécédent neurologique	19 51,3 %	19 36,5 %	0,164
Présence d'une raideur de nuque	9 24,3 %	18 34,6 %	0,298
Présence de signe(s) de focalisation	21 56,7 %	21 40,4 %	0,127

Q1= 25^{e} percentile Q3= 75^{e} percentile.

Parmi les 52 patients qui ont bénéficié d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR à mauvais escient, 32 avaient une température ≤ 37,6°C, 18 avaient une raideur de nuque, dont 6 une raideur nuque isolée, 9 une raideur de nuque avec de la fièvre (≥ 38°C), et 3 une raideur de nuque associée à des signes

neurologiques (Figure 2). Ces 52 patients avaient au moins un des trois signes présentés dans le diagramme ci-dessous.

Figure 2 : Caractéristiques combinées des patients dont la recherche d'HSV par PCR dans le LCR a été faite à mauvais escient (un patient n'avait aucun des 3 items)



ETUDE 2

Nous avons inclus 36 cas et 103 témoins.

L'âge moyen des patients qui présentaient à la fois des symptômes compatibles avec une MEH et une recherche de HSV par PCR dans le LCR positive, était de 61,2 ± 12,7 ans ; 38,9 % des patients étaient des hommes. Vingt-quatre patients étaient pris en charge à l'hôpital de Grenoble, 6 au CH de Chambéry, 5 au CH d'Annecy et 1 au CH de Voiron.

L'âge moyen des témoins (symptômes compatibles avec une MEH mais PCR négative) était de 61,7 ± 52,2 ans ; 53,4 % des patients étaient des hommes.

Le tableau 2 montre les caractéristiques de ces deux populations.

Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins pour l'âge (avec une analyse par classe < 40 ans, 40 à 79 ans et ≥ 80 ans) ainsi que pour le sexe.

En analyse univariée, les résultats significativement associés au diagnostic de MEH étaient (par significativité décroissante) : la présence de convulsions, l'absence d'antécédent neurologique, un score de Glasgow égal à 15, une température supérieure ou égale à 38,5°C, un dosage de la CRP inférieur à 10 mg/L, un nombre de lymphocytes dans le LCR supérieur ou égal à 1 élément par mm^3, la présence d'anomalies du parenchyme cérébral au scanner ou à l'IRM, la présence de vomissements, et une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg (Tableau 2).

Dans une analyse multivariée par régression logistique, quatre facteurs étaient significativement associés au diagnostic de MEH : la présence de convulsions, une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg (Tableau 2), l'absence d'antécédent neurologique et une CRP inférieure à 10 mg/L.

Tableau 2 : Synthèse des résultats des analyses univariée et multivariée de l'étude rétrospective cas-témoins

Variables		Cas	Témoins	p Univariée	Odd Ratio Multivariée
Présence de convulsions		18 50 %	19 18,45 %	<0,001	8,09 [2,73-23,94]
PA systolique (mmHg)	[80-139]	15 41,67%	63 61,17 %	0,042	5,11 [1,77-14,77]
	≥ 140	21 58,33%	40 38,83 %		
Présence d'antécédent(s) neurologique(s)		10 27,78%	64 62,14 %	<0,001	0,16 [0,06-0,45]
CRP (mg/L)	< 10	27 75%	42 40,78 %	<0,001	0,10 [0,03-0,33]
	≥ 10	9 25 %	61 89,22 %		
Température ≥ 38.5°C		25 69,44%	57 55,34 %	<0,001	NC
Coma Glasgow Score normal (15)		20 55,56%	27 26,21 %	<0,001	NC

Variables		Cas	Témoins	p Univariée	Odd Ratio Multivariée
Taux de lymphocytes dans le LCR (éléments/mm³)	0	8 22,22%	81 78,64 %	<0,001	NC
	1-99	13 36,11%	15 14,56 %		
	≥ 100	15 41,67%	7 6,80 %		
Taux de PNN dans le LCR (éléments/mm³)	0	9 25%	85 82,52 %	<0,001	NC
	1-99	16 44,44%	14 13,59 %		
	≥ 100	11 30,56%	4 3,88 %		
Présence d'anomalie(s) à l'IRM	Non fait	8 22,22%	76 73,79 %	<0,001	NC
	oui	24 66,67%	0 0%		
	non	4 11,11%	27 26,21 %		

Variables		Cas	Témoins	p Univariée	Odd Ratio Multivariée
Présence de vomissements		10 27,78%	17 16,50 %	0,015	NC
Présence de photophobie		2 5,56%	11 10,68 %	0,053	NC
Glycémie (mmol/L)	0,0-3,2	0 0%	4 3,88 %	0,070	NC
	3,3-5,8	8 22,22%	40 38,83 %		
	≥ 5,9	28 77,78%	59 57,28 %		
Taux de leucocytes dans le sang (G/L)	< 5	3 8,33%	22 21,36 %	0,080	NC
	≥ 6	33 91,67%	81 78,64 %		
Age (années)	40-79	28 77,78%	61 59,22 %	0,046	NC
	Autre	8 22,22%	42 40,78 %		

Variables		Cas	Témoins	p Univariée	Odd Ratio Multivariée
Sexe	Femme	22 61,11%	48 46,60 %	0,134	NC
	Homme	14 38,89%	55 53,40 %		
Glycorachie mmol/L	0,9-2,6	2 5,56%	4 3,88 %	0,137	NC
	2,7-4,1	17 47,22%	68 66,02 %		
Présence de trouble(s) du comportement		26 72,22%	86 83,50 %	0,141	NC
Présence d'une raideur de nuque		7 19,44%	21 20,39 %	0,236	NC
Présence de signe(s) de focalisation		20 55,56%	58 56,31 %	0,937	NC

NC : non calculé ; p : calculé à partir du test T de Student ; Odd ratio donnés avec les intervalles de confiance.

Les quatre variables identifiées comme étant significativement associées au diagnostic de MEH en analyse multivariée ont ensuite été utilisées pour le calcul du risque de MEH en fonction de leur combinaison (Tableau 3).

Tableau 3 : Probabilité constatée de Méningoencéphalite Herpétique pour les différentes combinaisons possibles de variables

Antécédents neurologiques	Convulsion	TAS (mmHg)	CRP (mg/L)	Probabilité de MEH (%)
Non	Non	80 - 139	< 10	27,7 %
Non	Non	80 - 139	≥ 10	3,9 %
Non	Non	≥ 140	< 10	66,2 %
Non	Non	≥ 140	≥ 10	17,4 %
Non	Oui	80 - 139	< 10	76,4 %
Non	Oui	80 - 139	≥ 10	25,9 %
Non	Oui	≥ 140	< 10	94,3 %
Non	Oui	≥ 140	≥ 10	64,1%
Oui	Non	80 - 139	< 10	5,8 %
Oui	Non	80 - 139	≥ 10	0,6 %
Oui	Non	≥ 140	< 10	24 %
Oui	Non	≥ 140	≥ 10	3,29 %
Oui	Oui	80 - 139	< 10	34,3 %
Oui	Oui	80 - 139	≥ 10	5,3 %
Oui	Oui	≥ 140	< 10	72,3 %
Oui	Oui	≥ 140	≥ 10	22,4 %

Par exemple, un patient dont le tableau clinique et biologique associe (en plus d'un trouble neurologique fébrile) l'absence d'antécédent neurologique, une TAS > 140mmHg, et une CRP > 10mg/L, a une probabilité de PCR HSV positive dans le LCR (donc un diagnostic final de MEH), de 17,4 %.

Un score diagnostique a été produit à partir de l'analyse multivariée. Le score pondère par 0, 1 ou 2 chacune des variables suivantes comme suit :

- Présence d'antécédent neurologique : 0 si oui ; 1 si non
- Présence de convulsions : 0 si non ; 2 si oui
- Valeur de la pression artérielle systolique : 0 si [80-139 mmHg] ; 1 si ≥ 140 mmHg
- Valeur de la CRP : 0 si ≥ 10mg/L ; 2 si < 10mg/L.

Ce score permet de conclure à une probabilité de MEH (défini par un trouble neurologique aigu fébrile et confirmé par une PCR HSV dans le LCR positive) en fonction du résultat obtenu.

Tableau 4 : Score prédictif d'une MEH

Score	Nombre de cas ayant le score	Nombre de témoins ayant le score	% de MEH
0	0	15	0
1	2	25	7,4
2	3	26	10,3
3	7	25	21,8
4	10	11	47,6
5	11	1	91,7
6	2	0	100

Lorsque le score est de 5 ou 6, la probabilité de MEH est supérieure à 92 %.

DISCUSSION

Nous avons montré que plus de la moitié des prescriptions de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences adultes du CHU de Grenoble étaient réalisées à mauvais escient. Ce constat est pourtant postérieur à l'intervention d'un infectiologue aux urgences en 2012. Cette intervention avait été motivée par des prescriptions déjà très nombreuses en 2011 et dont la pertinence posait question ; elle avait permis de rappeler les critères classiques de prescription de la recherche par PCR d'HSV dans le LCR, à savoir la présence d'un trouble neurologique aigu fébrile.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette surprescription :

- Neuf patients sur 36 (25 %) concernés par une prescription à mauvais escient présentaient un tableau clinique de méningite sans encéphalite. Il est possible que certains médecins aient souhaité connaître le diagnostic étiologique d'un tel tableau clinique en vue d'un éventuel traitement antiviral par acyclovir en cas de confirmation diagnostique. Or le traitement antiviral n'a pas fait preuve de son intérêt en cas de méningite herpétique (22). Par conséquent, il n'était pas nécessaire de rechercher l'HSV par PCR dans le LCR puisque le résultat n'influence pas la prise en charge médicale (en dehors d'un projet de recherche clinique).
- La gravité du pronostic de la MEH (4) peut aussi expliquer que la recherche d'HSV par PCR dans le LCR a été prescrite de manière excessive, les médecins ayant souhaité éliminer un diagnostic grave même si le tableau clinique n'était pas en faveur.
- La médecine actuelle se base sur une obligation de moyens. Un dévoiement de cette obligation conduit à la surprescription d'examens

complémentaires, observée également dans d'autres circonstances (douleurs thoraciques et D-dimères, fièvre et Procalcitonine, …).

En précisant les caractéristiques cliniques des patients, nous avons mis en évidence que les demandes de recherche par PCR d'HSV dans le LCR étaient plus souvent réalisées à bon escient dans la population des plus de 40 ans. Il est probable que la confusion soit plus fréquente avec l'âge, ce d'autant qu'il existe un état pathologique sous-jacent (notamment septique). La prescription d'une recherche d'HSV par PCR dans le LCR était considérée comme à bon escient lorsque le tableau clinique d'un patient associait un déficit neurologique aigu à la présence de fièvre ; or une fièvre peut engendrer une confusion et donner un tableau de déficit neurologique aigu fébrile sans que le patient ne soit atteint de MEH.

De façon surprenante, la présence d'antécédents neurologiques ne constituait pas un critère significatif de surprescription de recherche d'HSV par PCR dans le LCR. La difficulté de l'examen clinique et des fonctions supérieures chez ces patients ne semblait donc pas modifier la prévalence de cet examen biologique. Il peut s'agir d'un défaut de puissance de notre étude.

Nous avons défini une prescription faite à bon escient par la présence, entre autres, d'une température ≥ 38°C. Ce critère est discutable pour plusieurs raisons :

- La fièvre n'a pas de définition consensuelle. Pour la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, la fièvre correspond à une température centrale > 37,5°C le matin et > 37,8°C le soir (24). Pour d'autres auteurs, la

fièvre est définie par une température centrale > 38°C ou encore selon d'autres sources, > 38,3°C lors d'une mesure ou 2 consécutives (25) (26).

- Certains facteurs peuvent influencer la température, comme la prise d'un antipyrétique avant la mesure (pas toujours notifiée) ou la dénutrition du patient, qui peuvent inhiber l'apparition d'une fièvre (27) (28).
- Certains patients atteints de méningo-encéphalite ne présentent pas de fièvre ; nous reviendrons sur ces cas ultérieurement.

Afin d'améliorer nos prescriptions, nous pourrions proposer une alerte en cas de prescription informatique d'une recherche de PCR HSV dans le LCR. Cette alerte pourrait consister à rappeler que la prescription de cet examen est justifiée devant la présence d'un trouble neurologique aigu associé à de la fièvre. On pourrait y associer une phrase récapitulative des indications de demande de PCR HSV dans le LCR selon les dernières recommandations. Un autre moyen serait de sensibiliser les équipes médicales aux recommandations de prescription de recherche de PCR HSV dans le LCR à travers des réunions pluridisciplinaires (virologues, infectiologues, urgentistes).

Dans la deuxième partie de l'étude, nous nous sommes intéressées aux critères cliniques et biologiques associés au diagnostic de MEH. Les critères significativement associés à cette pathologie en analyse multivariée étaient l'absence d'antécédent neurologique, la présence de convulsion, une hypertension artérielle et une CRP inférieure à 10mg/L.

La présence de convulsions était un facteur prédictif de MEH pour les patients qui présentaient un trouble neurologique aigu fébrile. Entre 41 et 68% des patients

convulsent à la phase initiale d'une MEH (4). Notre étude montre que les convulsions doivent être considérées comme un critère diagnostique robuste de MEH.

Une pression artérielle supérieure à 140 mmHg lors de la première mesure était aussi associée au diagnostic de MEH de manière significative. Il s'agit d'un résultat original sans précédent dans la littérature et très facilement exploitable en pratique quotidienne. On peut expliquer ce résultat de différentes manières :

- Même si la pression artérielle est simple et rapide à obtenir en pratique, nous avons noté la première valeur lors de l'entrée à l'hôpital du patient (essentiellement aux urgences), cette valeur est sujette à des variations.
- Les témoins avaient une tension artérielle en moyenne plus basse, parfois à cause d'un sepsis sévère avec bas débit cérébral et syndrome confusionnel. Ces patients ont donc été inclus à bon escient malgré la négativité de la PCR HSV dans le LCR.

Dans notre étude, l'absence d'antécédent neurologique est plus fortement associée au diagnostic de MEH. Plusieurs explications sont possibles :

- Il est parfois complexe de faire la différence entre l'évolution d'une pathologie antérieure d'une MEH, comme par exemple lorsqu'une crise convulsive provoquée par un accès fébrile survient chez un patient épileptique connu.
- La MEH toucherait préférentiellement une population jeune donc avec moins d'antécédents. En effet, une étude suédoise a mis en évidence que plus de 50 % des patients atteints de MEH avaient entre 20 et 50 ans (13). Dans notre cohorte, les MEH étaient significativement associées à la tranche d'âge 40 - 80 ans en analyse univariée.

Une CRP < 10mg/L était un facteur prédictif de MEH. Ce résultat très intéressant n'est pas inattendu ; en effet, une CRP élevée est un marqueur plutôt évocateur d'une infection bactérienne.

Notre étude comporte quelques limites :

- 7 patients présentant une MEH (19,4%) avaient une température maximale inférieure à 38°C. Cette donnée est en accord avec une étude française de 2002 qui montre une absence de fièvre dans 8,5% des cas de MEH (12). Selon les critères énoncés lors de notre étude N°1, ces patients n'auraient pas dû bénéficier d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR ; ce résultat reflète la complexité du diagnostic de MEH, et l'absence de critère diagnostique majeur dans un nombre important de cas, peut-être à cause de la prise d'antipyrétiques. De plus, ces 7 patients ont été appariés à des témoins fébriles, ce qui représente un biais. La pertinence de la fièvre dans le diagnostic de MEH n'a donc pu être étudiée, sous peine de produire des résultats aberrants.
- Avoir recruté comme témoins une population exclusivement venue des urgences adultes du CHU de Grenoble comparée à des cas issus de l'ensemble de la région Rhône-Alpes constitue également un biais de comparabilité.
- La technique de recherche d'HSV par PCR dans le LCR peut être faussement négative, surtout initialement ; or notre critère de recherche de MEH était basé sur la positivité de ce test. Des cas de MEH on donc pu être négligés.

- Il est possible que certains patients atteints de MEH mais décédés avant même que ce diagnostic ait pu être envisagé (exemple : coma fébrile rapidement évolutif) n'aient pas été inclus dans notre étude ; certains des cas les plus graves pourraient donc faire défaut dans notre population.

Malgré ces biais, le score défini est prometteur car :

- Il est simple.
- Il comporte peu de critères.
- Les critères qui le constituent sont fortement associés au diagnostic de MEH.

Il conviendrait maintenant de le valider. Ce score aidera sans doute à l'amélioration de la prise en charge des MEH, même s'il ne doit pas retarder l'introduction d'un traitement par acyclovir en cas de doute diagnostique. En effet, le pronostic fonctionnel de la MEH est directement corrélé à la rapidité d'instauration de ce traitement (12).

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR :

Mlles RALLO Amandine et KEIL Diane

TITRE :

Etude de pratique sur la recherche d'*Herpes Simplex Virus* par *Polymerase Chain Reaction* dans le liquide céphalo-rachidien aux urgences.

Recherche des critères cliniques et paracliniques associés au diagnostic de méningo-encéphalite herpétique

CONCLUSION :

La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une maladie grave dont le diagnostic doit être le plus précoce possible. La recherche *d'Herpes Simplex Virus* (HSV) par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est la technique de choix pour affirmer le diagnostic de MEH. L'analyse des volumes de prescription de cet examen et le faible taux (0,7%) de résultats positifs durant l'année 2012, suggéraient cependant qu'il était excessivement prescrit au CHU de Grenoble. Nous avons donc souhaité d'une part explorer la pertinence de la prescription de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences, et d'autre part étudier les facteurs initiaux associés à un diagnostic final de MEH.

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude rétrospective évaluant la pertinence des demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences du CHU de Grenoble, durant l'année 2013. Dans un second temps, nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective cas-témoin ; les cas

étaient les méningo-encéphalites herpétiques avérées dans les centres hospitaliers d'Annecy, Chambéry, Grenoble et Voiron ; les témoins étaient les patients ayant bénéficié d'une recherche d'HSV par PCR dans le LCR à bon escient aux urgences du CHU de Grenoble en 2013.

La première étude nous a permis de constater que plus de la moitié (58%) des recherches d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences étaient réalisées à mauvais escient, c'est-à-dire chez des patients dont le tableau clinique n'était pas évocateur d'une MEH. La deuxième étude montre que les critères associés au diagnostic de MEH étaient : la présence de convulsions, une pression artérielle supérieure à 140mmHg, l'absence d'antécédent neurologique, et un dosage plasmatique de protéine C-réactive (CRP) inférieur à 10 mg/L. Ces critères nous ont également permis de créer un score probabiliste de MEH simple, facilement utilisable aux urgences dont la validation devra faire l'objet d'une étude prospective.

Ces constatations affinent les critères de prescription d'une recherche de PCR d'HSV dans le LCR, améliorent la prise en charge des patients à risque de MEH et d'authentifient plus rapidement les patients nécessitant un traitement adapté.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 2/12/2014

LE DOYEN

FACULTÉ DE MÉDECINE SCOLARITÉ

J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Mme le Pr F. CARPENTIER
Responsable Médical
Service Accueil et d'Urgences
Pôle Urgence Médecine Aigue
CHU de GRENOBLE
Tel : 04.76.76.52.87

PROFESSEURE F. CARPENTIER

REFERENCES

1. **A. MAILLES, V. VAILLANT, J.P. STAHL.** Encéphalites infectieuses : données et limites du PMSI pour l'étude épidémiologique, France 2000-2002. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2007, Vol. 37, 95-102.

2. **A. MAILLES, STAHL J.P.** Infectious Encephalitis in France in 2007 A prospective study. *Clin Inf Dis.* 2009, Vol. 49, 1838-47.

3. **Davis, Larry E. MD.** DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ENCEPHALITIS. *THE NEUROLOGIST* . 2000, Vol. 6, 145-159.

4. **J. DAVID BECKHAM, KENNETH L. TYLER.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition.* Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2010.

5. **ROZENBERG, F.** Virus herpès simplex. *Biologie médicale.* EMC, 2003, Vol. 90, 55-0130.

6. **Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, et all.** The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008.

7. **Davis LE, Johnson RT.** An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis? *Ann Neurol.* 1979, Vol. 5(1), 2-5.

8. **Whitley RJ, Gnann JW.** Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet.* 2002, Vol. 359, 50714.

9. **KL., Tyler.** Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes.* 2004, Vol. 11(Suppl 2), 57A-64A.

10. **Sancho-Shimizu V1, Pérez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, et al.** Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest.* . 2011, Vol. 121(12), 4889-902.

11. **Casrouge A1, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, et al.** Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science.* . 2006, Vol. 314(5797), 308-12.

12. **Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C et al.** Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. . *Clin Infect Dis.* 2002, Vol. 35, 254-60.

13. **Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B.** Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2007 , Vol. 45 , 875-80.

14. **Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, Liu C, Pazin G, et al.** Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. *JAMA.* 1982, Vol. 247(3), 317-20.

15. **Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, et al.** Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2013, Vol. 57(8), 1114–28.

16. **Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ.** Viral encephalitis: A clinician's guide. . *Pract Neurol.* . 2007, Vol. 7, 288-305 .

17. **Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergström T, et al.** Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients . *Lancet.* 1984, Vol. 2(8405), 707-11.

18. **Weil AA Glaser CA, Amad Z, Forghani B.** Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis.* 2002, Vol. 34, 1154-7.

19. **Markoulatos P, Georgopoulou A, Siafakas N, Plakokefalos E, et al.** Laboratory diagnosis of common herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2001, Vol. 39(12), 4426-32.

20. **Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS,Schooley RT, et al.** Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med.* 314, 1986, 144-9.

21. **Lu H, Han YJ, Xu JD, Xing WM, Chen J.** Proteomic characterization of acyclovir-induced nephrotoxicity in a mouse model. *PLoS One.* 2014 , Vol. 9(7), 103185.

22. **Ugo K. Ihekwaba, Goura Kudesia, and Michael W. McKendrick.** Clinical Features of Viral Meningitis in Adults:Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections . *Clin Infect Dis.* 2008, Vol. 47(6), 783-9.

23. **Kessler HH1, Mühlbauer G, Rinner B, Stelzl E, Berger A, Dörr HW, Santner B, Marth E, Rabenau H.** Detection of Herpes simplex virus DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol. .* 2000, Vol. 38(7), 2638-42.

24. **Lionel PIROTH, Céline PULCINI, Christophe RAPP.** *Pilly.* Paris : ALINEA PLUS, 2013 .

25. **Arbo MJ, Fine MJ, Hanusa BH, Sefcik T, Kapoor WN.** Fever of nosocomial origin: etiology, risk factors and outcomes. *Am J Med .* 1993, Vol. 95, 505-12.

26. **Bone RC, Balk RA, Cerra RP, Dellinger RP,et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies for sepsis. . *Chest.* 1992, Vol. 101, 1644-55.

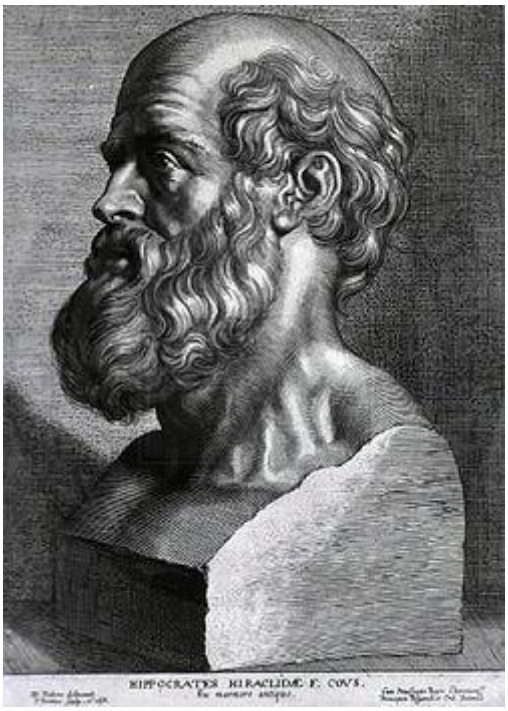
27. *10ème CONFERENCE DE CONSENSUS PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE AGEE DE PLUS DE 75 ANS AUX URGENCES* . **J. Bouget, F. Carpentier, J. Kopferschmitt, H. Lambert.** Strasbourg : s.n., 2003.

28. **J.-L. Bresson, J Delarue, M Romon, C Simon.** *Cahier de nutrition et de diététique.* Paris : Masson, 2001. Vol. 36, hors série 1.

29. **KL, Tyler.** Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes. *Herpes: the journal of the IHMF .* 2004, Vol. 11(Suppl 2), 57A-64A .

30. **Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, Mayo MS, et al.** Evaluation ofthe range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis.* 1997, Vol. 25, 86-91.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

- **INTRODUCTION** : La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une maladie grave dont le diagnostic doit être le plus précoce possible. La présentation clinique peut être trompeuse, les symptômes peux spécifiques et le diagnostic étiologique complexe à établir. La MEH touche toutes les classes d'âge, mais elle est plus fréquente et grave chez les enfants et les personnes âgées. La mortalité est très élevée, avec 28% de décès à 18 mois et elle augmente avec le délai de traitement par acyclovir. L'absence de signe clinique pathognomonique de MEH, la gravité de cette pathologie et la relative simplicité de son traitement présomptif (acyclovir intraveineux), peuvent contribuer à évoquer ce diagnostic de façon excessive. La recherche de PCR HSV dans le LCR est la technique de choix pour affirmer le diagnostic de MEH, mais l'hypothèse d'un excès de prescription a été émise devant le taux très faible (0.7%) de résultat positif sur l'année 2012 par rapport au nombre de demande effectuées dans tout le CHU de Grenoble. Deux principaux objectifs ont donc motivé ce travail : Déterminer si les recherches par PCR d'HSV dans le LCR réalisées à la demande du SAU du CHU de Grenoble étaient prescrites à bon escient. Rechercher des facteurs cliniques et paracliniques prédictifs de positivité de la recherche par PCR d'HSV dans le LCR parmi les demandes effectuées à bon escient, en comparant des cas de MEH issus d'une cohorte multicentrique à des témoins dont les symptômes étaient compatibles avec le diagnostic de MEH mais avec une PCR HSV négative. **MATERIEL ET METHODE**: Nous avons réalisé dans un premier temps une

étude rétrospective évaluant la pertinence des demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR aux urgences du CHU de Grenoble, durant l'année 2013. La recherche d'HSV dans le LCR était considérée comme faite à bon escient si le patient présentait un trouble neurologique aigu (dans les 48h entourant une hospitalisation) associé à une température supérieure ou égale à 38°C. Les patients étaient alors classés en deux groupes : recherche d'HSV dans le LCR par PCR effectuée à bon escient (présence d'un tableau compatible) ou à mauvais escient (absence d'un tel tableau). Dans un second temps, une étude multicentrique rétrospective cas-témoin ; les cas étaient les méningo-encéphalites dans les centres hospitaliers d'Annecy, Chambéry, Grenoble et Voiron entre 2007 et 2013 ; les témoins, les patients ayant eu une recherche de PCR HSV dans le LCR faite à bon escient aux urgences du CHU de Grenoble. **RESULTATS** : Du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, 89 patients (20%) ont bénéficié d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR aux urgences adultes du CHU de Grenoble, contre 348 dans l'ensemble des autres services du CHU accueillant des adultes. Pour 52 patients (58%), la recherche de PCR HSV dans le LCR aux urgences est faite à mauvais escient, chez des patients dont la clinique ne regroupe pas un trouble neurologique aigu fébrile. A travers une analyse univariée, les demandes de recherche d'HSV par PCR dans le LCR étaient plus souvent réalisées à « bon escient » pour les patients âgées de 40 ans et plus. En analyse multivariée les critères associés au diagnostic de MEH sont la présence de convulsion, une pression artérielle supérieure à 140mmHg, l'absence d'antécédent neurologique et une C-reactiv Protein (CRP) inférieure à 10 mg/L. A partir de ces critères nous avons pu déduire un score probabiliste de MEH simple,

comportant peu de critères et fortement associé au diagnostic de MEH. **DISCUSSION** : sept patients présentant une MEH (19,4%) avaient une température maximale inférieure à 38°C. Selon notre étude N°1, ces patients n'auraient pas dû bénéficier d'une recherche par PCR d'HSV dans le LCR ; ce résultat reflète la complexité du diagnostic de MEH, et l'absence dans un nombre important de cas d'un critère diagnostique majeur, peut-être secondaire à la prise d'antipyrétique. La pertinence de la fièvre dans le diagnostic de MEH n'a donc pu être étudiée, sous peine de produire des résultats aberrants. Avoir recruté comme témoins une population exclusivement venue des urgences adultes du CHU de Grenoble comparée à des cas issus de l'ensemble de la région Rhône-Alpes constitue un biais de comparabilité. Certains patients atteints de MEH étaient peut être décédés avant même que ce diagnostic ait pu être envisagé, ce qui fait penser que certains cas plus graves pourraient faire défaut dans notre population.

Malgré ces quelques biais, le score défini semble être très prometteur puisqu'il est simple, comportant peu de critère, et fortement associé au diagnostic de MEH. Il convient maintenant de le valider par une étude prospective.