



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

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

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Généralités	7
1.3 Actes de biologie médicale utilisés dans le diagnostic des encéphalites infectieuses.....	8
1.4 Stratégie diagnostique actuelle	9
1.5 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	9
2. Méthode d'évaluation	10
2.1 Recherche documentaire et sélections documentaires	10
2.2 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée.....	11
2.3 Recueil du point de vue des professionnels	11
3. Résultats de l'évaluation	13
3.1 Analyse de la littérature	13
3.2 Synthèse du point de vue des parties prenantes.....	17
Conclusion	19
Annexe 1. Recherche documentaire.....	20
Annexe 2. Liste des tableaux.....	23
Annexe 3. Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes	24
Références	40
Fiche descriptive	41

Abréviations et acronymes

BIA..... *British Infection Association*

CFMU.... Collège français de la médecine d'urgence

CNP Conseil national professionnel

CNPP CNP de pédiatrie

EFNS *The European Federation of Neurological Societies*

FFI..... Fédération française d'infectiologie

FFN..... Fédération française de neurologie

HSV1..... Virus herpès simplex de type 1

HSV2..... Virus herpès simplex de type 2

IDSA *Infectious Disease Society of America*

LCS..... Liquide cérebrospinal, nouveau terme pour le LCS (liquide céphalo-rachidien)

NABM ... Nomenclature des actes de biologie médicale

PCR *Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne

SFBC Société française de biologie clinique

VZV Virus varicelle zona

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonne pratique professionnelle et la position des professionnels, en vue de l'inscription à la liste des actes de biologie médicale pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France, de la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans le liquide cébrospinal (LCS) dans les encéphalites.

Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation rapide qui se décline :

- par la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonne pratique identifiées par une recherche documentaire exhaustive ;
- par l'identification des cohérences entre la demande et les recommandations de bonne pratique ;
- par le recueil de la position des organismes professionnels de chacune des spécialités concernées (médecine d'urgence, infectiologie, pédiatrie, neurologie, biologie médicale) ;
- ces deux éléments étant synthétisés dans un argumentaire court, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

Conclusion

Constatant l'homogénéité entre d'une part, la demande et d'autre part, les conclusions des recommandations identifiées et analysées et la position des organismes professionnels, la HAS émet un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes pris en charge par le système national d'Assurance maladie, de la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans les LCS de patient présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse.

Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale de diagnostic des infections à virus herpès simplex (HSV) et à virus varicelle/zona (VZV).

Comme décrit dans la feuille de route (1) de ce travail, l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la détection des génomes de HSV et VZV dans le LCS en cas de suspicion d'encéphalites en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature disponible et la position des professionnels.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, des études épidémiologiques, des supports de cours et des recommandations de bonne pratique.

1.2 Généralités

1.2.1 Les *herpesviridae* : herpès simplex de type 1 et 2 et virus varicelle/zona

Les virus herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV1 et HSV2) et le virus varicelle/zona (VZV) appartiennent à la famille des *herpesviridae* et à la sous famille *alpha*. Ces virus *in vivo* infectent les cellules épithéliales avec macroscopiquement des formations de lésions vésiculaires. Il s'agit de virus à ADN présentant une enveloppe constituée d'une bicouche lipidique. Elle constitue un élément de fragilité pour ces virus qui sont notamment sensibles aux pH extrêmes, solvants des lipides, détergents ; ils s'inactivent rapidement en milieu extérieur et dans le tube digestif. Les *herpesviridae* humains se transmettent par des contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels, à l'exception du VZV à transmission aérienne qui est à l'origine d'épidémie dans les collectivités d'enfants et nourrissons (2-4).

Les virus HSV et VZV se caractérisent par leur capacité de latence, au-delà de la primo-infection. Les sites de latence sont :

- les corps cellulaires des neurones des ganglions sensitifs pour HSV (ganglion trigéminal pour HSV1, ganglions sacrés pour HSV2) ;
- les neurones et les cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes pour VZV (2-4).

Lors de la latence, l'ADN viral n'est pas intégré au génome cellulaire mais est présent dans le noyau. L'expression du génome viral est limitée à quelques gènes de latence, les autres étant réduit au silence. L'ADN viral ne se répliquant pas, l'infection latente échappe aux antiviraux qui sont des inhibiteurs de la réplication de l'ADN viral. Ainsi, les antiviraux peuvent suspendre temporairement les réinfections endogènes, sans pouvoir éliminer le virus de la personne infectée (3).

Les expressions cliniques les plus courantes des infections aux *alphaherpesviridae* en phase active sont :

- pour HSV1, une stomatite (primo-infection), un herpès labial récidivant (réinfections), une encéphalite aiguë nécrosante (réinfections endogènes en particulier chez l'adulte d'âge mûr) ;
- pour HSV2, une primo-infection génitale, un herpès génital récidivant (réinfections) ;
- pour VZV, une primo-infection s'exprimant par une varicelle (infection généralisée), une réinfection se manifestant par un zona (infection localisée) (2-4).

Il faut noter que des infections du nourrisson par HSV et VZV sont possibles, par le biais ou non de transmission materno-fœtale et constituent des infections graves (3). Ces transmissions n'entrent pas dans le champ de cette évaluation, tel qu'il a été défini par la feuille de route (1). L'évaluation porte sur les encéphalites à HSV et VZV.

1.2.2 Les encéphalites à HSV ou à VZV

L'encéphalite est définie comme un processus inflammatoire du cerveau associé à des dysfonctions neurologiques. L'inflammation peut résulter de nombreuses causes dont notamment des troubles du système immunitaire, des cancers, et des infections virales et bactériennes (5). Les

signes cliniques ne permettent pas à eux seuls de différencier les encéphalites infectieuses des non-infectieuses ou encéphalopathies (6, 7).

L'encéphalite constitue une complication rare d'infections virales ou bactériennes. Son incidence dans la population générale en France est de 1,9 cas pour 100 000 habitants selon une étude de 2007 (8).

Une étude épidémiologique pour rechercher les principales étiologies des encéphalites infectieuses a été conduite en 2007 en France métropolitaine par Mailles *et al.*, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire (InVS). Cette étude portait sur 253 patients répartis dans 106 services médicaux hospitaliers, présentant une suspicion d'encéphalite. Pour 131 patients, où l'étiologie infectieuse de l'encéphalite a été confirmée, 42 % étaient infectés par HSV1 puis 15,2 % par VZV. D'autres agents infectieux ont été retrouvés : *Mycobacterium tuberculosis* (15,2 %), et à moins de 10 % chacun *Listeria monocytogenes*, cytomégalovirus et virus d'Epstein-Barr notamment (5).

Ainsi, selon cette étude, les virus HSV et VZV sont les premiers agents infectieux responsables des encéphalites infectieuses en France.

L'encéphalite infectieuse qui est donc de loin la plus fréquente est l'encéphalite herpétique. Elle peut survenir à tout âge, avec un pic de fréquence vers 50 ans. C'est une forme rare mais gravissime d'infection à HSV. Elle est qualifiée d'encéphalite aiguë nécrosante et hémorragique, typiquement unilatérale, à localisation temporale ou temporo-frontale. Elle débute par de la fièvre et divers signes d'atteinte cérébrale dont des céphalées, une altération du comportement, une aphasie, des crises convulsives évoluant vers des troubles de la conscience. Sans traitement d'urgence par acyclovir, l'évolution se fait vers la mort ou la survie au prix de lourdes séquelles (4, 9, 10).

Il est indiqué, dans les supports de cours, qu'en raison de la gravité de la maladie et du pouvoir lytique du virus HSV, le traitement (acyclovir) est initié immédiatement sans délai avant même le retour des examens de diagnostic sur le liquide cérébro-spinal (LCS). Le traitement est maintenu jusqu'à négativation des résultats de la PCR. Il faut noter que les auteurs de ces revues générales placent dès 2002, la « *Polymerase Chain Reaction* » (amplification génique par polymérisation en chaîne, PCR) sur le LCS comme l'examen de référence (4, 8-12).

1.3 Actes de biologie médicale utilisés dans le diagnostic des encéphalites infectieuses

Selon le demandeur, l'examen diagnostique des encéphalites actuellement utilisé est principalement la PCR sur le LCS. Cette technique n'est pas inscrite à la NABM.

A l'inverse, d'autres examens pour détecter les virus HSV1, HSV2 et VZV figurent à la NABM ; il s'agit notamment :

- des recherches d'anticorps spécifiques sur le sérum ;
- recherche directe du virus (sans précision du matériel biologique à investiguer).

Les techniques de sérologie et de recherches directes du virus dans le LCS semblent avoir été progressivement remplacées par la PCR sur le LCS. En effet, dans l'étude de Mailles *et al.*, les auteurs indiquent que la PCR était déjà la technique utilisée pour la recherche de HSV et VZV car recommandée pour le diagnostic étiologique des encéphalites présumées virales, par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF) (13). Cette technique était accessible à 106 services cliniques hospitaliers répartis dans 44 des 95 départements de France métropolitaine (5). De plus, le demandeur indique que, dans une enquête non publiée réalisée auprès de 20 hôpitaux en France en 2010 par le Centre national de référence cytomégalovirus (CNR-CMV, en charge également des virus HSV), la technique de PCR HSV sur le LCS est utilisée en routine dans ces 20 centres et représente plus de 10 000 actes au total en une année.

Il existe plusieurs trousse commerciales de PCR permettant la recherche d'un ou plusieurs agents infectieux simultanément dans le LCS. Le plus souvent, ces trousse permettent une identi-

fication simultanée de HSV1 et de HSV2, et parfois de VZV. Il faut noter que certaines trouses permettent la détection de ces trois virus et aussi celles d'autres agents pathogènes impliqués dans des infections du système nerveux central, notamment le virus ourlien ou l'entérovirus. Les fabricants contactés ayant répondu déclarent être présent dans au moins 75 hôpitaux en France¹.

1.4 Stratégie diagnostique actuelle

La recherche par PCR sur le LCS des virus HSV1 et HSV2 et VZV fait partie des recherches étiologiques de premier niveau (première ligne) à mettre en œuvre immédiatement dès que le diagnostic d'encéphalite est posé, ainsi qu'énoncé par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) en 2006 (13). La mise en place d'un traitement parentéral par acyclovir est aussi sans délai, devant un tableau d'encéphalite virale, après la ponction lombaire et avant les résultats de la PCR (12). Il faut noter que les autres techniques de recherche d'anticorps ou recherche directe de virus ne sont mentionnées dans aucun des niveaux de recherches étiologiques considérés dans les recommandations de la SPILF.

1.5 Identification dans les nomenclatures étrangères

La recherche par biologie moléculaire de HSV a été identifiée dans les nomenclatures américaine et belge ; celle de VZV, dans la nomenclature belge. Dans tous les cas, les libellés ne font ni référence à une technique en particulier de biologie moléculaire, ni à la nature du matériel biologique utilisé (Tableau 1).

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

Nomenclature	Code	Libellé
américaine (CPT 2015)	87528 87529 87530	« <i>Hsv dna dir probe, Hsv dna amp probe, Hsv dna quant</i> ». Sans précision sur la nature du matériel biologique, pas d'acte de biologie moléculaire retrouvé pour VZV.
australienne (MBS 2015)	non retrouvé	
belge (INAMI 2015)	556813 556824	Détection du virus de l'herpès simplex (HSV1 et HSV2). Dans la rubrique test de biologie moléculaire, sans précision sur la nature du matériel biologique.
belge (INAMI 2015)	556835 556846	Détection du virus de la varicelle - herpès Zoster (VZV). Dans la rubrique test de biologie moléculaire, sans précision sur la nature du matériel biologique.
québécoise (RAMQ 2015)	non retrouvé	

¹ Données commerciales confidentielles fournies par les fabricants.

2. Méthode d'évaluation

Pour ce sujet, conformément à la feuille de route (1), la procédure d'évaluation de la PCR comme technique permettant la détection du génome des virus VHS et VZV dans le LCS en cas de suspicion d'encéphalites consiste en :

- la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonne pratique identifiées par une recherche documentaire exhaustive ;
- l'identification des cohérences entre la demande et les recommandations de bonne pratique ;
- le recueil du point de vue des professionnels concernés, par l'envoi d'un questionnaire aux Conseils nationaux professionnels (CNP) : CNP de médecine d'urgence, CNP d'infectiologie, CNP de pédiatrie, CNP de neurologie et CNP de biologie médicale ; l'interrogation portant notamment sur les indications de la PCR, les conditions de réalisation, sa place dans la stratégie de diagnostic et de prise en charge des encéphalites.

2.1 Recherche documentaire et sélections documentaires

2.1.1 Stratégie de recherche bibliographique

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonne pratique ont été recherchées. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 2) :

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique

Sources interrogées	<i>Medline, Science direct</i>
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche du 01/01/2004 au 11/12/2014, veille documentaire avril 2015

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 70 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire).

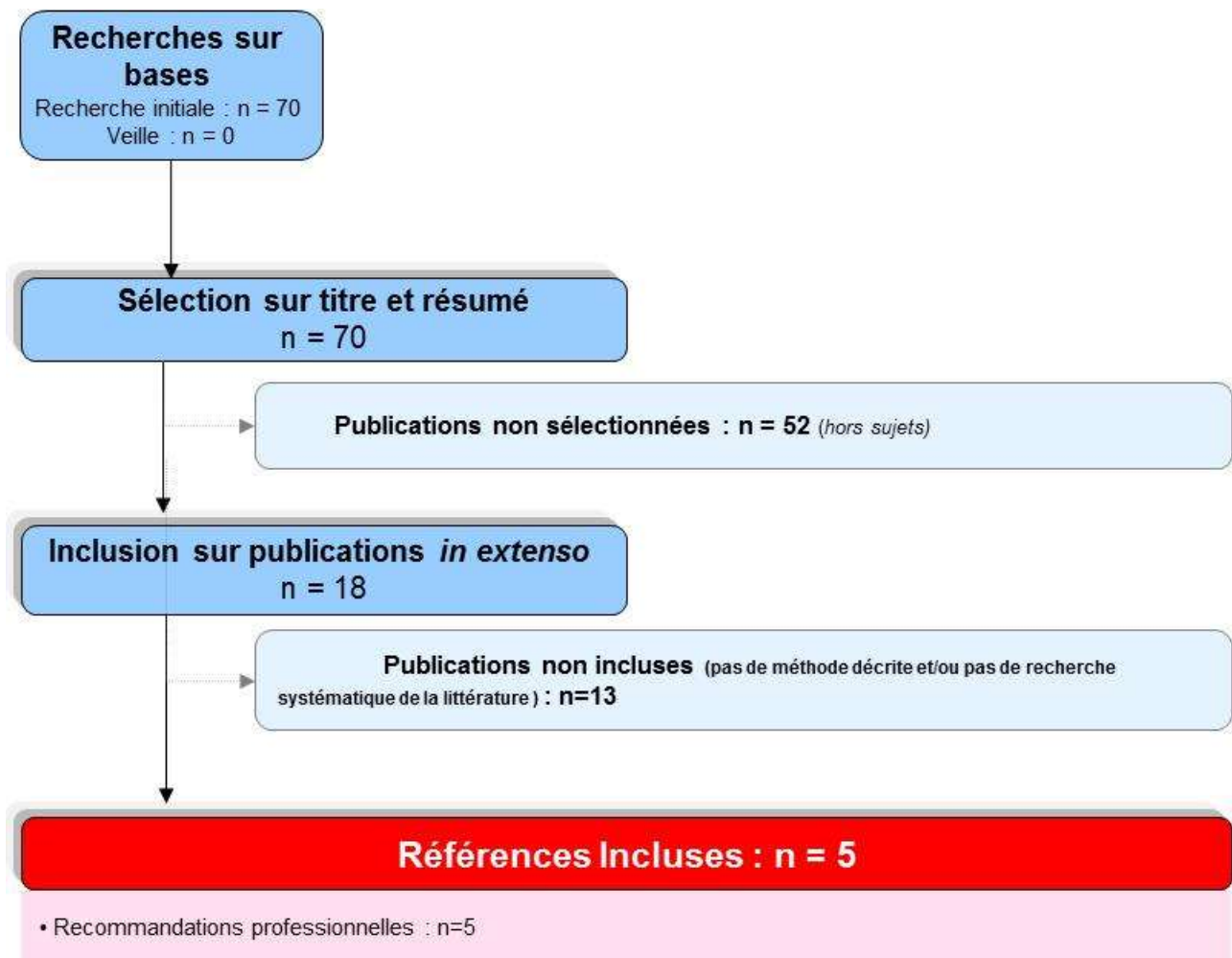
Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1.

2.1.2 Critères de sélections

Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter les recommandations sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartés 52 documents.

Sur les 18 documents restant, les recommandations ont été retenues si elles présentaient une recherche exhaustive de la littérature sur une période donnée, une analyse de la littérature et la mention du niveau de preuve sur lequel se fondent les préconisations et du niveau de gradation de ces dernières. En parallèle, les recommandations ont été exclues de l'analyse quand elles ne donnaient pas d'indications sur leur méthode d'élaboration et/ou n'avaient pas réalisé de recherche exhaustive de la littérature. Cette seconde sélection a abouti à *in fine* retenir cinq recommandations de bonne pratique.

2.1.3 Sélection bibliographique



2.2 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des cinq recommandations retenues a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés : 1) du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS² ; et 2) de la grille développée par le consortium Agree³ (« grille Agree II »).

2.3 Recueil du point de vue des professionnels

2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professionnels sollicités sont ceux impliqués dans la réalisation ou la prescription de la détection génique des virus HSV et VZV dans le LCS pour encéphalites. Leur point de vue a été recueilli via leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) des différentes spécialités médicales concernées ou à défaut, les sociétés savantes lorsque le CNP n'était pas constitué :

² <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

³ http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

- le CNP de médecine d'urgence (CFMU) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- le CNP de pédiatrie (CNPP) ;
- le CNP de neurologie - Fédération française de neurologie (CNP-FFN) ;
- la Société française de biologie clinique (SFBC).

2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁴, dans le cas présent, comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription de cet acte de biologie médicale. **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁵.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 3) ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a eu lieu le 24 février 2015. Le délai de réponse initial était fixé au 27 mars 2015, et a été prolongé jusqu'au 27 avril 2015. Les retours des parties prenantes ont eu lieu du 27 mars au 21 avril 2015. Le CNP de pédiatrie et la SFBC n'ont pas répondu à cette sollicitation malgré plusieurs relances.

Les points de vue émis par les parties prenantes sont présentés *in extenso* en Annexe 3. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.2 de ce rapport.

⁴ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences. ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

⁵ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Analyse de la littérature

Seules cinq des recommandations identifiées traitent du diagnostic des encéphalites à HSV1-2 et VZV. Les autres recommandations identifiées par la recherche systématique, n'abordant pas ce sujet ou ne renseignant pas le lecteur sur leur méthode d'élaboration, ont été exclues de l'analyse bibliographique. Il est à noter que les recommandations de la SPLIF ne présentent pas de détails sur leur méthode d'élaboration, ni de recherche de la littérature ; elles n'ont donc pas été analysées (13).

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.1), les cinq recommandations professionnelles analysées et présentées dans cet argumentaire figurent dans le Tableau 3 :

- deux émanent de « *The European Federation of Neurological Societies* » (EFNS) (14, 15) ;
- deux émanent de « *Association of British Neurologist and British Infection Association* » (BIA) (16, 17) ;
- une émane de « *Infectious Disease Society of America* » (IDSA) (18).

Toutes présentent leurs méthodes d'élaborations. Le niveau de gradation des recommandations concernant l'utilisation de la PCR est hétérogène, du niveau le plus élevé au plus bas, à l'instar du niveau de preuve des études sur lequel les auteurs fondent leurs recommandations (Tableau 3).

Ainsi, les recommandations de la Fédération européenne des sociétés de neurologies (EFNS) (14, 15) indiquent se fonder sur de la littérature de haut niveau preuve ou de niveau de preuve intermédiaire, alors que les recommandations du BIA indiquent se fonder sur de la littérature de niveau de preuve intermédiaire et sur avis d'experts (16, 17). De plus, les recommandations de l'IDSA ne sont fondées que sur avis d'experts (18).

Ces cinq recommandations présentent la recherche de HSV1-2 et VZV par PCR sur le LCS comme un examen fiable. Les formulations des recommandations sont hétérogènes ; ainsi **trois des cinq recommandations indiquent que cet examen est à réaliser dans tous les cas de suspicion d'encéphalite** (16-18) ; les deux autres ne précisent pas de manière explicite la population cible de cet examen (14, 15).

Il est à noter que l'ensemble de ces recommandations précisent que la PCR sur le LCS peut être négative pour HSV1-2 dans les premiers jours de l'infection et recommandent de réitérer l'examen dans les deux ou trois à sept jours.

Par ailleurs, certaines de ces recommandations se positionnent sur les autres examens :

- l'EFNS indique que l'estimation de la charge virale par PCR sur le LCS (résultat quantitatif) n'est pas utile en routine ;
- l'EFNS ne se prononce pas sur la réitération de la PCR sur le LCS après 14 jours de traitement par acyclovir, indiquant que cet examen à l'heure actuelle ne fait pas l'unanimité quant à son utilité ;
- le BIA indique que, dans les cas où une PCR sur LCS n'a pas pu être réalisée, une recherche d'IgG spécifiques de HSV devrait être réalisée sur le LCS et le sérum du patient ;
- l'IDSA indique que la réalisation de cultures cellulaires à partir de LCS possiblement infecté n'est pas recommandée en routine.

Enfin, aucune des recommandations analysées ne mentionne la recherche directe du virus ou les cultures cellulaires de virus. Ces examens ne semblent pas avoir de place dans le diagnostic des encéphalites.

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.

Tableau 3. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations concernant le diagnostic des encéphalites à HSV1-2 ou VZV

Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions	Gradation des conclusions	Commentaires
The European Federation of Neurological Societies - European Neurological society (EFNS-ENS), 2012 (14)	Oui Jusqu'en mai 2012	Oui (consensus des auteurs)	L'utilisation de la PCR pour le diagnostic des infections du système nerveux	HSV : 1) La PCR sur le LCS pour la recherche d'HSV1 et 2 est une technique fiable de diagnostic des encéphalites herpétiques.	A (étude prospective, d'effectif large, en aveugle)	N'aborde pas l'ordre de réalisation des PCR pour la recherche des étiologies.
				2) Il peut survenir de « faux négatif » durant les trois premiers jours de l'infection. En cas de doute du clinicien, et si la première PCR est négative dans les 72 h après le début des symptômes, il est recommandé de réaliser à nouveau une PCR sur le LCS dans les jours suivants pour obtenir un diagnostic définitif.	B (étude rétrospective, d'effectif restreint, en aveugle)	
				3) La réitération d'une PCR sur LCS après 14 jours de traitement avec acyclovir est controversée et n'est pour l'heure pas recommandée.	C (niveau de preuve nr)	
				4) L'estimation de la charge virale n'est pas utile en routine.	nr	
				VZV : La PCR sur le LCS pour la recherche de VZV est recommandée dans le diagnostic des infections virales du SNC.	C (étude rétrospective, d'effectif restreint, en aveugle)	
The European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2010 (15)	Oui Jusqu'en septembre 2009	Oui (consensus des auteurs)	Les méthodes de diagnostic et de traitement des méningo-encéphalites virales	Les auteurs recommandent la PCR (pour entre autre HSV1-2 et VZV) sur le LCS car elle constitue une aide majeure pour poser le diagnostic des méningo-encéphalites. Cependant, elle peut être négative dans les deux premiers jours de l'infection, et donc peut être réitérée dans les trois à sept jours.	A (ecr prospective)	Cite la PCR sur le LCS pour de nombreux agents infectieux dont HSV1-2 et VZV.

Organisme promoteur, année	Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Champ des recommandations	Conclusions	Gradation des conclusions	Commentaires
<i>Association of British Neurologist & British Infection Association (BIA), 2012 (17)</i>	Oui Jusqu'en 2011	Oui (révision du document en interne)	Prise en charge des suspicions d'encéphalites virales chez l'adulte	1) Tous les patients présentant une suspicion d'encéphalite devraient bénéficier d'un PCR sur LCS pour HSV1-2 et VZV.	B (études non randomisées)	Ne recommande pas la recherche d'anticorps anti-HSV1-2 et VZV dans d'autres circonstances pour établir le diagnostic.
				2) « La PCR à HSV peut être négative dans les premiers jours de la maladie, la réitération d'une PCR sur un LCS collecté trois à sept jours après sera souvent positive ».	nr	
				3) Pour les patients présentant une suspicion de méningite n'ayant pu bénéficier d'une recherche de l'agent infectieux par PCR, une recherche d'IgG spécifiques de HSV devrait être réalisée sur le LCS et le sérum.	B (avis d'experts)	
<i>Association of British Neurologist & British Infection Association (BIA), 2012 (16)</i>	Oui Jusqu'en 2011	Oui (révision du document en interne)	Prise en charge des suspicions d'encéphalites virales chez l'enfant (28 jours à 16 ans)	1) Tous les patients présentant une suspicion d'encéphalite devraient bénéficier d'un PCR sur LCS pour HSV1-2 et VZV.	B (études non randomisées)	Ne recommande pas la recherche d'anticorps anti-HSV1-2 et VZV dans d'autres circonstances pour établir le diagnostic.
				2) « La PCR à HSV peut être négative dans les premiers jours de la maladie, la réitération d'une PCR sur un LCS collecté deux à sept jours après sera souvent positive ».	nr	
				3) Pour les patients présentant une suspicion de méningite n'ayant pu bénéficier d'une recherche de l'agent infectieux par PCR, une recherche d'IgG spécifiques de HSV devrait être réalisée sur le LCS et le sérum.	B (avis d'experts)	
<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA), (18)</i>	Oui Jusqu'en 2008	Oui (révision du document en interne et externe)	Recommandation pour le diagnostic et le traitement des encéphalites	1) Les patients présentant une encéphalite devraient bénéficier d'une recherche des agents infectieux (dont HSV1-2 et VZV) sur le LCS par amplification des acides nucléiques.	A (avis d'experts)	Les auteurs indiquent que confrontés au manque d'études contrôlées randomisées, de nombreuses recommandations sont formulées sur avis.
				2) La PCR herpès simplex devrait être réalisée sur tous les LCS des patients présentant une encéphalite.	A (avis d'experts)	
				3) L'examen devrait être répété en cas de négativité dans les trois-sept jours suivants.	B (avis d'experts)	
				4) La réalisation des cultures de virus à partir de LCS sont d'un intérêt limité pour les patients et ne sont pas recommandées en routine.	nr	

nr : non renseigné ; ecr: études contrôlées randomisées

3.2 Synthèse du point de vue des parties prenantes

Comme indiqué dans la partie 2.3, les organismes professionnels consultés ayant répondu sont : le CNP de médecine d'urgence (CFMU), le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) et le CNP de neurologie - Fédération française de neurologie (CNP-FFN).

L'ensemble des réponses des parties prenantes sur les différents points abordés vont globalement dans le même sens.

Il faut noter que la FFI précise que certains des membres ayant participé à la rédaction des réponses sont les auteurs de nombreux articles sur lesquels se fondent la rédaction de cet argumentaire. Par ailleurs, les parties prenantes n'ont pas émis de commentaires (lisibilité, erreurs) sur le document de travail fourni et n'ont pas signalé de littérature omise dans l'analyse de la littérature.

Les réponses complètes des organismes professionnels consultés figurent en Annexe 3. Ce chapitre 3.2 est une synthèse de ces réponses, rédigée par la HAS.

3.2.1 L'amplification génique

► Indication

L'indication précise de la PCR HSV VZV est « la suspicion d'encéphalite infectieuse » selon deux des trois parties prenantes. Pour le CFMU, il s'agit de « la suspicion d'encéphalite aiguë ».

L'ensemble des CNP précisent que « la clinique n'est pas suffisante pour distinguer les formes infectieuses et non infectieuses » des encéphalites.

Seule la FFI se prononce et justifie explicitement la simultanéité des recherches de HSV et de VZV en raison de la prévalence des agents infectieux responsables des encéphalites. La FFI précise qu'« il n'existe pas de cas où la recherche simultanée n'est pas pertinente ».

► Place de l'examen

Deux des CNP précisent que cet examen est en première ligne avec notamment l'examen direct du LCS. Il faut noter qu'ils indiquent unanimement que cet examen est entré dans la pratique quotidienne depuis au moins 15 ans.

► Conditions de réalisation, résultat et prise en charge du patient

Toutes les parties prenantes ont indiqué que le résultat est rendu sous forme qualitative. Le délai de rendu du résultat, unanimement, doit être court. Le CFMU propose un délai de 48h, la FFN un délai de 24h. La FFI ne mentionne pas de délai et indique que « l'intérêt d'avoir le résultat est manifeste à tout moment de l'évolution [de la maladie] et il n'y a aucune limite de temps supérieure ». Les arguments énoncés par la FFI pour la rapidité de rendu du résultat est l'arrêt des traitements (antiviral et antibiotique) initiés de façon empirique (si le résultat est négatif) qui sont potentiellement responsables d'effets secondaires.

L'ensemble des CNP indiquent qu'un résultat positif pose le diagnostic d'encéphalite virale et justifie le traitement par antiviral qui a déjà été initié et impose la poursuite du traitement.

Selon la FFI, un résultat négatif écarte dans la majorité des cas le diagnostic d'une infection à HSV et à VZV et doit inciter à la recherche d'autres étiologies infectieuses ou immunitaires. Cependant, si le prélèvement du LCS a été réalisé précocement (dans les trois - quatre premiers jours de la maladie), le résultat peut être négatif ; un second examen sur un nouveau prélèvement de LCS doit être réalisé selon l'ensemble des CNP.

Il faut noter que l'intérêt du typage HSV1 et HSV2 n'est argumenté que par la FFI. Selon le CFMU et la FFN, le typage ne présente pas d'intérêt car le traitement est identique mais présente un intérêt épidémiologique. Cependant, la FFI précise qu'un résultat positif à HSV2 doit mener le

clinicien à poursuivre la recherche d'autres agents infectieux, responsables de l'encéphalite, car classiquement le HSV2 est responsable de méningite (méningite de Mollaret).

3.2.2 Les autres examens

Aucune des parties prenantes n'énonce d'indication pour la sérologie ou la culture cellulaire non orientée dans le diagnostic des encéphalites à HSV ou à VZV. La FFI précise que ce diagnostic se fait par PCR sur le LCS.

3.2.3 Conclusion

Au total, les positions des parties prenantes s'avèrent :

- être homogènes entre elles avec la littérature analysée et avec la demande ;
- être en faveur de la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans le LCS dans les suspicions d'encéphalites, avec un résultat qualitatif rendu dans un délai court permettant classiquement le maintien du traitement antiviral initié si le résultat est positif, ou la poursuite des recherches étiologiques s'il est négatif ;
- être en faveur, en cas de résultat négatif sur un prélèvement de LCS réalisé dans les premiers jours de la maladie, de la réalisation d'un second examen sur un nouveau prélèvement de LCS.

Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale de diagnostic des infections à virus herpès simplex (HSV) et à virus varicelle/zona (VZV) dans les encéphalites.

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonne pratique et la position des organismes professionnels.

La synthèse des données est la suivante :

- les recommandations de bonne pratique sélectionnées sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire ou sur avis d'experts. Elles soutiennent la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans le LCS de patients présentant une encéphalite (cf. 3.1) ;
- les points de vue des parties prenantes sont homogènes et plaident également pour la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans le LCS de patients présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse (cf. 3.2) ;
- il y a donc homogénéité entre la demande et les données recueillies au cours de ce travail.

Sur la base de ces données, la HAS conclut que la détection du génome des virus herpès simplex (1 et 2) et varicelle/zona par amplification génique dans le LCS de patients présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse est un outil diagnostique qui trouve sa place en première ligne, concomitamment avec l'examen direct du LCS. Le résultat de cet examen est qualitatif, devant être rendu dans un délai court, idéalement inférieur à 48h.

Habituellement :

- un résultat positif de cet examen se traduit par l'arrêt des recherches étiologiques et le maintien du traitement antiviral initié empiriquement ;
- un résultat négatif se traduit par une poursuite de la recherche de l'étiologie de l'encéphalite ;
- l'examen peut être répété sur un second prélèvement de LCS en cas de négativité d'un premier prélèvement de LCS obtenu à un stade précoce de la maladie.

Aucune indication en pratique quotidienne dans le champ des encéphalites pour les sérologies HSV/VZV et la culture non orientée n'a été identifiée.

La HAS émet un avis favorable à l'inscription à la NABM de la détection du génome des virus herpès simplex et varicelle/zona par amplification génique dans le LCS de patients présentant une suspicion d'encéphalite infectieuse.

Annexe 1. Recherche documentaire

Source d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- BDSP - Banque de données en santé publique
- Science Direct (Elsevier)
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
Diagnostic de l'encéphalite			
Recommandations			
Etape 1	"Central Nervous System Infections/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Central Nervous System Viral Diseases/diagnosis"[Mesh:NoExp] Or "Encephalitis/diagnosis"[Mesh] Or nervous system infection* or nervous system viral disease* Or encephalitis OR CNS infection* OR infection*of the nervous system Field: Title	01/2004-12/2014	
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		64
Diagnostic de l'encéphalite virale (VZV-Herpès) par PCR			
Méta-analyses, revues systématiques			
Etape 3	"Central Nervous System Infections/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Central Nervous System Viral Diseases/diagnosis"[Mesh:NoExp] Or "Encephalitis/diagnosis"[Mesh] Or nervous system infection* or nervous system viral disease* Or encephalitis OR CNS infection* OR infection*of the nervous system Field: Title AND "Herpesviridae"[Mesh] OR "Herpesviridae Infections"[Mesh] OR "Varicella-Zoster"[Mesh] Or herpes Or varicella-zoster Field: Title/Abstract AND "Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR Polymerase Chain Reaction OR PCR Title/Abstract	01/2004-06/2014	
ET			
Etape 4	"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" Field: Title/Abstract		6
Nombre total de références obtenues			70

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet :

- *Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.*

Les bibliographies des articles sélectionnés ont été exploitées. Une veille bibliographique a été maintenue jusqu'en avril 2015.

Les sites Internet internationaux suivants ont été explorés :

- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*
- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*
- *Agency for Healthcare Research and Quality*
- *Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse*
- *Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*
- *American College of Physicians*
- *American College of Surgeons*
- *American Medical Association*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*
- *Bibliothèque médicale Lemanissier*
- *Association of British Neurologists*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- *Cancer Care Ontario*
- *Centers for Disease Control and Prevention*
- *California Technology Assessment Forum*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé*
- *CISMeF*
- *CMAInfobase*
- *Collège des médecins du Québec*
- *Cochrane Library Database*
- *Centre for Review and Dissemination databases*
- *Department of Health (UK)*
- *ECRI Institute*
- *Encephalitis Society*
- *Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision*
- *European Federation of Neurological Societies*
- *Euroscan*
- *Fédération hospitalière de France*
- *GIN (Guidelines International Network)*
- *Haute Autorité de santé*
- *Horizon Scanning*
- *Institute for Clinical Systems Improvement*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*
- *Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *International Encephalitis Consortium*
- *Iowa Healthcare collaborative*
- *National Comprehensive Cancer Network*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
- *National Horizon Scanning Centre*
- *National Health and Medical Research Council*

- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *National Institutes of Health*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *Singapore Ministry of Health*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World Health Organization*

Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.....	9
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	10
Tableau 3. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations concernant le diagnostic des encéphalites à HSV1-2 ou VZV.....	15

Annexe 3. Réponses *in extenso* des parties prenantes

► Réponses du CFMU



EVALUATION DE LA DETECTION DU GENOME DES VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS) ET ZONA VARICELLE (VZV) DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN PAR AMPLIFICATION GENIQUE EN CAS D'ENCEPHALITE

Questionnaire adressé au Collège Français de Médecine d'Urgence (CFMU)

*Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire partie 2.1.2 et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire. Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées *in extenso* dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.*

Toutes les parties prenantes ont reçu le même questionnaire avec les questions strictement identiques.

1. L'amplification génique

Quelles sont les indications précises actuelles de la PCR pour les virus HSV et VZV sur le LCS dans la prise en charge des encéphalites selon le CFMU :

- « suspicion d'encéphalites aiguës » ou bien aux « suspicions d'encéphalites infectieuses » ou bien aux « suspicions d'encéphalites virales » ou autre ?

Suspicion d'encéphalite aiguë

- la PCR est-elle utile pour tous types de patients (nouveau-né, enfant...) en particulier dans le contexte de transmission mère/enfant.

Le CFMU n'émet pas d'opinion sur cette question et renvoie vers le CNP de pédiatrie.

La clinique ou les examens précédant la PCR peuvent-ils, à eux seuls, permettre au clinicien de différencier les encéphalites infectieuses des formes non infectieuses d'atteintes du système nerveux central (encéphalopathie, ADEM, ...) ?

Non

Selon le CFMU, dans les encéphalites ; les virus HSV1, HSV2 et VZV doivent-ils être toujours recherchés simultanément par PCR sur le LCS ? Si oui pourquoi ? Existe-t-il des cas où la recherche simultanée n'est pas pertinente ?

Le CFMU propose la recherche d'HSV1 et HSV2 dans un premier temps, puis de VZV si la recherche d'HSV est négative.

Dans les cas de « suspicion d'encéphalite herpétique ou à VZV » ou plus largement « d'encéphalite aiguë » ; un traitement par antiviral est-il toujours débuté avant les résultats de la PCR HSV VZV sur le LCS ? Existe-t-il des situations cliniques où le traitement est débuté après le résultat de la PCR ?

De telles situations, si elles existent, ne concernent pas la médecine d'urgence.

Quels autres examens de recherche d'agents infectieux (bactérie, virus ...) sont-ils menés dans les situations d'encéphalites aiguës ? Quelles sont leurs places dans l'ordre de recherche de l'étiologie de l'encéphalite par rapport à la PCR sur le LCS pour les virus HSV VZV ? En d'autres termes quelle est la place de la PCR sur le LCS pour les virus HSV VZV dans la recherche d'étiologie d'une encéphalite aiguë ?

Devant une encéphalite aiguë, les PCR des virus HSV (et éventuellement VZV) sont réalisées en priorité, avec la coloration de Gram et les cultures bactériennes. Ensuite, selon le contexte, sont réalisées la coloration à l'encre de Chine, les cultures mycobactériennes, la culture mycologique.

Sous quelle forme sont rendus les résultats (quantitatif, qualitatif) ? Existe-t-il un intérêt médical à obtenir un résultat quantitatif (nombre de copie) ? Si oui, quelles sont les conséquences d'un résultat quantitatif sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autre agents infectieux...) ?

Les résultats sont rendus sous forme qualitative. Les résultats quantitatifs n'ont pas d'intérêt en médecine d'urgence.

Selon le CFMU, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à HSV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ?

Devant un tableau d'encéphalite, une PCR positive permet de poser le diagnostic d'encéphalite virale, et justifie de poursuivre le traitement antiviral commencé de façon probabiliste.

Selon le CFMU, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à VZV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ?

Devant un tableau d'encéphalite, une PCR positive permet de poser le diagnostic d'encéphalite virale, et justifie de poursuivre le traitement antiviral commencé de façon probabiliste.

Selon le CFMU, quelles sont les conséquences d'un résultat négatif (à HSV et VZV) sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux...) ?

Cette situation ne concerne pas la médecine d'urgence. Une PCR négative chez un patient symptomatique depuis 3 jours ou moins conduit généralement à poursuivre le traitement probabiliste jusqu'au résultat de la PCR faite sur un 2^{ème} prélèvement.



En cas de résultat négatif à la PCR (HSV/VZV) sur le LCS, l'examen doit-il être réitéré ? Si oui dans quel cas ? Dans quelles conditions (type de patients, symptômes, délais de réitération du 2^{ème} prélèvement du LCS et de la 2^{ème} PCR) ? Ce 2^{ème} examen est-il réalisé même si le traitement par antiviral a déjà été initié (inhibition de la réplication) ?

Cette situation ne concerne pas la médecine d'urgence. Une PCR négative conduit généralement à poursuivre le traitement probabiliste, et à réaliser un 2^{ème} prélèvement si le premier a été fait dans les 3 premiers jours d'évolution des symptômes, jusqu'au résultat de la PCR faite sur le 2^{ème} prélèvement. Le traitement antiviral ne contre-indique pas la 2^{ème} PCR.

Selon le CFMU, existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1/ HSV2 ? Quel est cet intérêt ? Dans quels cas doit-il être réalisé ? Dans quels cas il n'est pas nécessaire ? Quelles sont les conséquences des résultats du typage sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autres agents infectieux... ?)

Le typage du HSV n'a pas d'intérêt en médecine d'urgence.

Selon le CFMU, quel est le délai optimal pour le rendu du résultat de la PCR HSV/VZV après prescription ? Y a-t-il un délai maximal au-delà duquel le résultat, quel qu'il soit, n'aura pas d'impact sur la prise en charge du patient ? Quel est le point de vue du CFMU quant à la disponibilité optimale de la technique de PCR HSV/VZV (jours ouvrables, week-end et jours fériés) ?

Le délai optimal est un rendu du résultat en quelques heures. Un résultat dans les 48 heures est un délai acceptable.

Selon le CFMU, depuis combien de temps cet examen est entré dans la pratique quotidienne ? Avez-vous connaissance de son niveau de diffusion en France ? (estimation du nombre de laboratoires le pratiquant ? nombre d'examens réalisés par an ?)

Les PCR HSV et VZV sont faites en routine, au moins dans certains centres, depuis au moins 15 ans.



2. Les autres examens

Selon le CFMU, existe-t-il une place dans le diagnostic des encéphalites à HSV/VZV pour les examens suivant :

- Sérodiagnostic : IgG ou IgM anti HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Recherche directe de HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Cultures cellulaires de virus non orientées ?

Non. Les prélèvements de LCR pour PCR devraient être envoyés à des laboratoires extérieurs si la PCR HSV/VZV n'est pas faite dans le laboratoire interne de l'établissement du SAU.

Veillez le cas échéant argumenter vos réponses de recommandations récentes répondant aux critères de sélections énoncés dans la partie 2.1.1 de l'argumentaire.

Si oui, quel est leur intérêt respectif et leur place respective, entre eux et par rapport à la PCR HSV/VZV ?

Quels sont leurs indications précises, les conditions de réalisations ?

Quelles sont les conséquences de leur résultat sur la prise en charge du patient en termes de traitement, de suivi, d'examen complémentaire... ?

Observations/Remarques :

Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la recherche d'HSV et de VZV dans les encéphalites ?

non

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

non

► Réponses de la FFI



EVALUATION DE LA DETECTION DU GENOME DES VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS)
ET ZONA VARICELLE (VZV) DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN PAR
AMPLIFICATION GENIQUE EN CAS D'ENCEPHALITE

Questionnaire adressé au Conseil National Professionnel d'Infectiologie Fédération
Française d'Infectiologie (FFI)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire partie 2.1.2 et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Toutes les parties prenantes ont reçu le même questionnaire avec les questions strictement identiques.

1. L'amplification génique

Quelles sont les indications précises actuelles de la PCR pour les virus HSV et VZV sur le LCS dans la prise en charge des encéphalites selon la FFI :

- « suspicion d'encéphalites aiguës » ou bien aux « suspicions d'encéphalites infectieuses » ou bien aux « suspicions d'encéphalites virales » ou autre?

L'analyse clinique a une faible spécificité pour le diagnostic d'une encéphalite à HSV (Whitley RJ, Soong SJ, Linneman CJr, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. JAMA.1982;247 (3):317-20.). C'est pourquoi la PCR HSV est l'examen à visée étiologique de première ligne, avec la bactériologie classique, en cas de suspicion d'encéphalite infectieuse.

- la PCR est-elle utile pour tous types de patients (nouveau-né, enfant...) en particulier dans le contexte de transmission mère/enfant.

Oui, en incluant les nouveaux-nés (DeBiasi et al.. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. J. Clin. Virol. 2005 ; 25 ; S1 :S5-S11). La PCR HSV est l'examen clé du diagnostic des infections neo-natales à HSV. Pour le diagnostic des infections de l'enfant, elle est à considérer de la même façon que chez l'adulte. En ce qui concerne les immunodéprimés, elle est même très largement supérieure à toute autre méthode, car indépendante de l'immunité.

La clinique ou les examens précédant la PCR peuvent-ils, à eux seuls, permettre au clinicien de différencier les encéphalites infectieuses des formes non infectieuses d'atteintes du système nerveux central (encéphalopathie, ADEM, ...) ?

L'imagerie permet de diagnostiquer les abcès, les accidents vasculaires et un certain nombre d'ADEM, mais les délais de réalisation de cette imagerie sont très souvent longs et incompatibles avec l'urgence diagnostique et surtout thérapeutique.

De plus une imagerie normale est possible avec HSV et VZV (T. De Broucker et al. Clin. Microbiol. Infect. 2012, et J.P. Stahl et al. Epidemiol. Infect. 2011)

Selon la FFI, dans les encéphalites ; les virus HSV1, HSV2 et VZV doivent-ils être toujours recherchés simultanément par PCR sur le LCS ? Si oui pourquoi ? Existe-t-il des cas où la recherche simultanée n'est pas pertinente ?

Oui. Dans une étude française (A. Mailles and J.P. Stahl, Clin Infect Dis, 2009), les deux premiers agents viraux responsables d'encéphalites étaient HSV et VZV. De plus, l'encéphalite à VZV n'est pas systématiquement associée à des signes cliniques faisant évoquer une infection à VZV (éruption) et peut être observée chez l'immunocompétent (T. De Brouker et al., Clin Microbiol Infect 2012).

Il n'existe pas de cas où la recherche simultanée n'est pas pertinente.

Dans les cas de « suspicion d'encéphalite herpétique ou à VZV » ou plus largement « d'encéphalite aiguë » ; un traitement par antiviral est-il toujours débuté avant les résultats de la PCR HSV VZV sur le LCS ? Existe-t-il des situations cliniques où le traitement est débuté après le résultat de la PCR ?

Le pronostic d'une encéphalite à HSV est en partie lié à la précocité de sa prise en charge thérapeutique, comme c'est largement attesté par la littérature : "ACV should be administered as early as possible, even before the laboratory confirmation of the diagnosis, as any delay might result in permanent cognitive or physical impairment"

(- Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Sheld WM Whitley RJ, Marra CM, eds. Infections of the Central Nervous System, 3rd edn. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp. 123-145;

- Whitley RJ, et al. Herpes simplex encephalitis : vidarabine therapy and diagnostic problems. New England Journal of Medicine 1981; 304: 313-318;

- Raschilas F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients : results of a multicenter study. Clinical Infectious Diseases 2002; 35: 254-280;

- Tunkel AR, et al. Infectious Diseases Society of America (2008). The management of encephalitis :clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2008 47: 303-327;

- Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses : herpes simplex and varicella-zoster. Lancet Neurology 2007; 6: 1015-1028 ;

- Poissy J, et al. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. Clinical Microbiology and Infection 2009; 15: 560-564;

- Martinez-Torres F, et al. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. BMC Neurology 2008; 8: 40)

Quels autres examens de recherche d'agents infectieux (bactérie, virus ...) sont-ils menés dans les situations d'encéphalites aiguës ? Quelles sont leurs places dans l'ordre de recherche de l'étiologie de l'encéphalite par rapport à la PCR sur le LCR pour les virus HSV VZV ? En d'autres termes quelle est la place de la PCR sur le LCR pour les virus HSV VZV dans la recherche d'étiologie d'une encéphalite aiguë ?

Les autres examens indispensables en première intention sont l'examen direct et la culture du liquide cérébro-spinal (LCS). Leur intérêt sera d'une part de réaliser le diagnostic différentiel avec une méningite/méningo-encéphalite à bactérie pyogène qui constituerait une urgence vitale dans un délai très court (par exemple à *Neisseria meningitidis* ou à *Streptococcus pneumoniae*, mais également à tout type de staphylocoque, *E. coli* ou autre bactérie).

On pourrait ensuite rechercher tout virus ou bactérie, car la majorité des agents infectieux peuvent, à des fréquences très variables, se rendre responsable d'encéphalite directement (=invasion directe de l'encéphale) ou indirectement (par un phénomène à médiation inflammatoire ou immunitaire). Cependant les données épidémiologiques disponibles dans la littérature indiquent que HSV est la cause d'encéphalite infectieuse la plus fréquente, dans toutes les régions du monde et dans l'ensemble des études et données de surveillance publiées. Quelques études spécifiquement pédiatriques ont cependant identifié VZV comme une cause de fréquence supérieure ou égale à HSV chez l'enfant.

Les données disponibles spécifiquement pour la France sont issues du PMSI (S. Bernard, *Epid and Infection* 2012) et d'une étude menée conjointement par l'InVS et la SPILF en 2007 (A. Mailles et J.P. Stahl, *Clin. Infect. Dis.* 2009). Elles indiquent que les causes infectieuses d'encéphalite sont par ordre de fréquence décroissante : HSV, VZV, *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes*. Les autres causes identifiées restent d'importance quantitative équivalente entre elles, et de fréquence relativement faible.

Au-delà des 4 agents les plus fréquents (HSV, VZV, *M. tuberculosis* et *L. monocytogenes*), la recherche de l'agent infectieux causal et le choix en termes de priorité devient alors une décision au cas par cas pour un patient donné, en fonction des informations cliniques, biologiques, d'imagerie et épidémiologiques concernant le patient, et l'ordre dans lequel rechercher les agents devient alors très variable d'un patient à l'autre.

Un travail récent international a cherché à répertorier et classer ces critères cliniques, biologiques, épidémiologiques qui seraient des indices de l'infection par un agent infectieux spécifique plutôt qu'un autre dans un contexte d'encéphalite (A. Venkatesan, *Clin. Infect. Dis.* 2012). Cependant, cette publication reste très prudente en soulignant qu'il ne s'agit que d'indices, dont la valeur prédictive peut être mise en défaut.

Parmi les critères les plus solides se trouvent les indications géographiques (voyage, zone de résidence habituelle). Les données de surveillance épidémiologiques et des études publiées dans le monde disponibles indiquent des spécificités géographiques pour les encéphalites virales d'origine vectorielles, c'est-à-dire dont le virus causal est transmis par un moustique, une tique ou un phlébotome. La distribution géographique des cas d'encéphalite est alors superposable à celle du binôme vecteur/virus. Ainsi, le virus West Nile est une cause fréquente d'encéphalite en Amérique du Nord (restant moins fréquente que HSV et VZV), l'encéphalite japonaise est une cause de fréquence comparable à celle d'HSV dans les régions d'Asie du Sud Est où les moustiques



compétents sont en grand nombre (régions avec des rizières en particulier). En France, le virus TBE transmis par les tiques est présent dans la zone frontalière de l'Allemagne et de la Suisse, et le virus Toscana le long du pourtour méditerranéen : les encéphalites liées à ces virus restent cependant rares en France (A. Mailles et J.P. Stahl, Clin. Infect. Dis. 2009, et S. Bernard, Epidemiol. Infect. 2012). Là encore, c'est au cas par cas que les recherches spécifiques de ces causes sont alors demandées.

Chez l'enfant, *Mycoplasma pneumoniae* serait une cause significative d'encéphalite, et devrait être recherchée. Cependant, la grande majorité des publications rapportent des cas dont le diagnostic d'infection à *M. pneumoniae* est indirect (mise en évidence d'anticorps sur le sérum), et la bactérie ou son génome ne sont que très rarement retrouvés dans le LCS, ce qui suggère une action indirecte de la bactérie. En outre, s'agissant d'une bactérie fréquemment responsable d'infections bénignes chez l'enfant, la mise en évidence d'anticorps n'est pas systématiquement synonyme de causalité de l'encéphalite. Ces données sont donc à prendre avec précaution, et la recherche de la bactérie par un examen direct (PCR, isolement) doit être recommandée.

Des critères liés au statut immunitaire doivent aussi être considérés : ainsi par exemple, HHV6 devrait être systématiquement recherché en cas d'antécédent de transplantation, mais ne devrait jamais être recherché chez un adulte immunocompétent.

La place de la recherche d'une infection par le VIH est particulière : l'infection par le VIH peut se manifester par une encéphalite aiguë mais cette présentation clinique est rare. En revanche, la reconnaissance de cette infection, et d'un éventuel stade avancé peut conduire à orienter les recherches étiologiques de l'encéphalite vers des agents infectieux plus spécifiques (ex. virus JC).

La recommandation la plus rationnelle en termes de recherche étiologique infectieuse serait donc de considérer de manière systématique et prioritaire : HSV, VZV, *M. tuberculosis* et *L. monocytogenes*, d'ajouter *M. pneumoniae* chez l'enfant, de vérifier l'existence ou l'absence d'une infection par le VIH, puis d'orienter les recherches en fonction de critères épidémiologiques, cliniques, biologiques, ou d'imagerie médicale.

En sus des arguments épidémiologiques, la place de la recherche d'HSV et VZV en tête de liste est également justifiée par

- 1) la gravité de ces encéphalites (nécrose pour HSV, risque d'AVC pour VZV)
- 2) la nécessité de la mise en place d'un traitement précoce,
- 3) l'existence de molécules permettant un traitement efficace,
- 4) l'anticipation du pronostic, et d'un suivi spécifique des séquelles éventuelles.

Sous quelle forme sont rendus les résultats (quantitatif, qualitatif) ? Existe-il un intérêt médical à obtenir un résultat quantitatif (nombre de copie) ? Si oui, quelles sont les conséquences d'un résultat quantitatif sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autres agents infectieux...) ?

Les résultats sont actuellement rendus, sauf exception ou travaux de recherche, sous forme qualitative. En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de conséquence pratique à la réalisation systématique d'une analyse quantitative. La posologie n'est pas modifiée, ni le suivi des patients.

Selon la FFI, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à HSV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ?

Un résultat positif de la PCR HSV affirme le diagnostic d'encéphalite à HSV. Il impose la poursuite du traitement antiviral. Une encéphalite à HSV doit être surveillée de façon attentive sur le plan neuro-psycho-social, compte tenu de la fréquence et la gravité des séquelles. Elle expose à des épisodes de récurrences (B. Sköldenberg et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. J Neurol 2006 ; 253 : 163–170) et au déclenchement d'encéphalites auto-immunes (T. Armangue et al. Ann. Neurol. 2014; A. Venkatesan, Advances in Infectious Encephalitis: Etiologies, Outcomes, and Potential Links with Anti-NMDAR Encephalitis. Curr Infect Dis Rep (2013) 15:594–599).

Selon la FFI, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à VZV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ?

Le raisonnement est identique à celui qui est tenu avec HSV : poursuite du traitement, arrêt des recherches d'autres pathogènes, importance du suivi en raison de la gravité (T. De Broucker et al. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. Clin. Microbiol. Infect. 2012; 18: 808–819).

Selon la FFI, quelles sont les conséquences d'un résultat négatif (à HSV et VZV) sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux...) ?

Un résultat négatif HSV ou VZV, si la PCR est pratiquée dans des conditions adéquates, dans l'immense majorité des cas écarte le diagnostic et doit inciter à la recherche d'autres étiologies infectieuses ou immunitaires.

En cas de résultat négatif à la PCR (HSV/VZV) sur le LCR, l'examen doit-il être réitéré ? Si oui dans quel cas ? Dans quelles conditions (type de patients, symptômes, délais de réitération du 2^{ème} prélèvement du LCR et de la 2^{ème} PCR) ? Ce 2^{ème} examen est-il réalisé même si le traitement par antiviral a déjà été initié (inhibition de la réplication) ?

En cas de résultat négatif à la PCR HSV/VZV sur un prélèvement de LCS précoce (avant J4 de la maladie), l'examen doit être réitéré dans les 2 à 3 jours (tout type de patient, symptômes persistants, examens complémentaires radiologiques et biologiques en faveur de méningo-encéphalite). Ce 2^{ème} examen peut être réalisé



même si le traitement par antiviral a été initié en raison du délai de clairance du génome viral dans le LCR.

Selon la FFI, existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1/ HSV2 ? Quel est cet intérêt ? Dans quels cas doit-il être réalisé ? Dans quels cas il n'est pas nécessaire ? Quelles sont les conséquences des résultats du typage sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autres agents infectieux... ?)

Il existe un intérêt au typage HSV. En effet, HSV-1 est responsable d'encéphalite nécrosante qui nécessite impérativement un traitement antiviral (Stahl et al., *Epidemiol Infect*, 2011), alors que HSV-2 est responsable de méningite (méningite de Mollaret) pour laquelle la mise en place d'un traitement antiviral reste discutée (E. Aurelius et al., *Clin Infect Dis*, 2012). En cas de présence d'authentiques signes d'encéphalite chez un patient et d'un résultat de typage HSV-2 positif, il est nécessaire de rechercher d'autres agents infectieux responsables de l'encéphalite.

Selon la FFI, quel est le délai optimal pour le rendu du résultat de la PCR HSV/VZV après prescription? Y a-t-il un délai maximal au-delà duquel le résultat, quel qu'il soit, n'aura pas d'impact sur la prise en charge du patient ? Quel est le point de vue de la FFI quant à la disponibilité optimale de la technique de PCR HSV/VZV (jours ouvrables, week-end et jours fériés) ?

L'intérêt de recevoir le résultat rapidement est :

1) pour le malade d'arrêter un traitement potentiellement responsable d'effets secondaires (antiviral, antibiotiques) si le résultat est négatif

2) pour la collectivité d'arrêter le plus tôt possible une antibiothérapie, si elle a été initiée empiriquement, dans le cadre du bon usage des antibiotiques

L'intérêt d'avoir le résultat est manifeste à tout moment de l'évolution et il n'y a donc aucune limite de temps supérieure : suivi et prise en charge des séquelles neuropsychologiques pour HSV, prévention de l'AVC tardif pour VZV

(- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicellazoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-645;

- Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1015-1028 ;

- Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella-zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 731-740;

- Gilden D. Varicella-zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11 (suppl 2): 89A-94A).

Dans ce contexte, la disponibilité des résultats limitée aux jours ouvrables paraît raisonnable



Selon la FFI, depuis combien de temps cet examen est entré dans la pratique quotidienne ?
Avez-vous connaissance de son niveau de diffusion en France ? (estimation du nombre de laboratoires le pratiquant ? nombre d'examens réalisés par an ?)

Cet examen est entré dans la pratique quotidienne depuis plus de 20 ans. Tous les laboratoires de Virologie en France réalisent la PCR HSV/VZV sur le LCR. En 2014, le laboratoire de Virologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière a réalisé 866 PCR HSV et 742 PCR VZV sur LCR

Mailles A, Stahl JP ; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective survey. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1838-1847.

De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP, on behalf of the Steering Committee and Investigators Group. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; 18 : 808-819.

Stahl JP, Mailles A, de Broucker T and the Steering Committee and Investigators Group. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis in France. *Epidemiol Infect* 2012 ; 140 : 372-381.

Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimaker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Rönström C, Studahl M, and the HSV-2 Menigitidis Study Group. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 1304-1313.



2. Les autres examens

Selon la FFI, existe-t-il une place dans le diagnostic des encéphalites à HSV/VZV pour les examens suivant :

- Sérodiagnostic : IgG ou IgM anti HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Recherche directe de HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Cultures cellulaires de virus non orientées ?

Veillez le cas échéant argumenter vos réponses de recommandations récentes répondant aux critères de sélections énoncés dans la partie 2.1.1 de l'argumentaire.

Si oui, quel est leur intérêt respectif et leur place respective, entre eux et par rapport à la PCR HSV/VZV ? PT

Quels sont leurs indications précises, les conditions de réalisations ?

Il existe un éventuel intérêt rétrospectif du sérodiagnostic pour faire la différence entre une primo-infection et une réactivation.

Le diagnostic des encéphalites à HSV/VZV repose sur la recherche directe de HSV1 et 2 ou VZV par PCR en temps réel sur le LCS (le plus rapidement possible, quel que soit le traitement initié)

Il n'y a pas d'indication des cultures cellulaires de virus non orientées pour le diagnostic des encéphalites à HSV/VZV.

Quelles sont les conséquences de leur résultat sur la prise en charge du patient en termes de traitement, de suivi, d'examen complémentaire... ?

Ces examens n'ont pas de conséquence sur la prise en charge du patient

Observations/Remarques :

Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la recherche d'HSV et de VZV dans les encéphalites ?

Les réponses apportées plus haut ont été formulées par un groupe composé de :

Jean Paul Stahl et Pierre Tattevin, infectiologues

Alexandra Mailles, épidémiologiste

Anne Geneviève Marcelin, David Boutolleau et Sonia Burrel, virologues

La relecture du document a été assurée par France Roblot et Christian Rabaud, infectiologues.

Nous soulignons, pour une totale transparence, que deux des auteurs de ce document de réponse (A. Mailles et JP Stahl) sont les auteurs de nombreux articles utilisés dans notre réponse et dans la notice bibliographique produite par la HAS et jointe dans la demande pour examen.

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ? Le terme « liquide céphalo-rachidien » (LCS) a été récemment officiellement remplacé par « liquide cérébro-spinal » (LCS).

► Réponses de la FFN



EVALUATION DE LA DETECTION DU GENOME DES VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS)
ET ZONA VARICELLE (VZV) DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN PAR
AMPLIFICATION GENIQUE EN CAS D'ENCEPHALITE

Questionnaire adressé au Conseil National Professionnel de Neurologie Fédération
Française de Neurologie (FFN)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire partie 2.1.2 et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire. Nous vous signalons que vos réponses seront intégrées in extenso dans la version finale du rapport de la HAS, qui sera rendu public.

Toutes les parties prenantes ont reçu le même questionnaire avec les questions strictement identiques.

1. L'amplification génique

Quelles sont les indications précises actuelles de la PCR pour les virus HSV et VZV sur le LCR dans la prise en charge des encéphalites selon la FFN :

- « suspicion d'encéphalites aiguës » ou bien aux « suspicions d'encéphalites infectieuses » ou bien aux « suspicions d'encéphalites virales » ou autre?

L'indication précise de la détection du génome des virus HSV et VZV est : « suspicion d'encéphalite infectieuse » telle que définie par la définition de cas du consortium encéphalites (1)

- la PCR est-elle utile pour tous types de patients (nouveau-né, enfant...) en particulier dans le contexte de transmission mère/enfant.

La Fédération Française de Neurologie ne se prononce pas sur ce point.

La clinique ou les examens précédant la PCR peuvent-ils, à eux seuls, permettre au clinicien de différencier les encéphalites infectieuses des formes non infectieuses d'atteintes du système nerveux central (encéphalopathie, ADEM, ...)? Seuls des examens complémentaires comme l'IRM cérébrale ou des recherches d'auto-anticorps (anti-NMDA par exemple) permettent de différencier une encéphalite inflammatoire non infectieuse d'une encéphalite infectieuse aiguë. Les délais d'obtention de ces examens sont trop longs pour surseoir à la recherche concomitante d'une cause infectieuse dont la négativité est en outre un des arguments diagnostiques. Par ailleurs la clinique est insuffisante (fièvre inconstante), et la biologie n'est pas discriminante pour les affections virales, L'EEG n'est pas assez spécifique pour trancher entre encéphalopathie diffuse et encéphalite infectieuse.

Selon la FFN, dans les encéphalites ; les virus HSV1, HSV2 et VZV doivent-ils être toujours recherchés simultanément par PCR sur le LCR ? Si oui pourquoi ? Existe-t-il des cas où la recherche simultanée n'est pas pertinente ? La recherche simultanée des génomes HSV (1et2) et VZV n'est utile qu'en cas de négativité de la PCR HSV (premier et deuxième prélèvement en cas de négativité du premier prélèvement s'il a été fait précocement). Le traitement des deux affections étant le même, la pratique d'une recherche concomitante du VZV pourrait n'être recommandée qu'en cas de négativité de la première PCR HSV, si et seulement si une deuxième PCR est envisagée, voire pratiquée sur un tube conservé –dans les conditions adéquates- du premier



prélèvement. Dans tous les cas la PCR VZV devra être obtenue, la poursuite du traitement par aciclovir dépendant de son résultat.

Dans les cas de « suspicion d'encéphalite herpétique ou à VZV » ou plus largement « d'encéphalite aiguë » ; un traitement par antiviral est-il toujours débuté avant les résultats de la PCR HSV VZV sur le LCS ? Existe-t-il des situations cliniques où le traitement est débuté après le résultat de la PCR ? Dans le cadre de l'encéphalite aiguë, la simple suspicion clinique et biologique (LCS) impose la mise en route du traitement par aciclovir en urgence. La précocité du traitement est un des deux facteurs pronostiques majeurs de l'encéphalite herpétique (2)

Quels autres examens de recherche d'agents infectieux (bactérie, virus ...) sont-ils menés dans les situations d'encéphalites aiguës ? Quelles sont leurs places dans l'ordre de recherche de l'étiologie de l'encéphalite par rapport à la PCR sur le LCS pour les virus HSV VZV ? En d'autres termes quelle est la place de la PCR sur le LCS pour les virus HSV VZV dans la recherche d'étiologie d'une encéphalite aiguë ? Les autres recherches microbiologiques sont essentiellement bactériennes : hémocultures, examen direct du LCS comprenant pyogènes, listeria, BK et cryptocoque, cultures. Les PCR des virus HSV et VZV sont prélevées concomitamment. La positivité du direct identifiant une bactérie conduit à l'annulation de la demande. Dans le cas contraire la PCR virale est pratiquée dans le même temps que les cultures bactériennes sont en attente.

Sous quelle forme sont rendus les résultats (quantitatif, qualitatif) ? Existe-t-il un intérêt médical à obtenir un résultat quantitatif (nombre de copie) ? Si oui, quelles sont les conséquences d'un résultat quantitatif sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autre agents infectieux...) ? Les résultats des PCR HSV 1et2 et VZV sont rendus sous forme qualitative. Il n'y a pas d'intérêt à l'obtention de résultats quantitatifs.

Selon la FFN, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à HSV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ? **Maintien du traitement initié pour une durée de 14 jours. Suivi prolongé post aigu pour évaluation des éventuelles séquelles neuropsychologiques et prise en charge de rééducation. Annulation des autres recherches d'agents infectieux.**

Selon la FFN, quelles sont les conséquences d'un résultat positif à VZV sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux ...) ? **Maintien du traitement par aciclovir. Eventuelle augmentation de la posologie de l'aciclovir à 15 mg/kg/8h sous surveillance rénale. Eventuelle poursuite du traitement 21 jours.**



Selon la FFN, quelles sont les conséquences d'un résultat négatif (à HSV et VZV) sur la prise en charge du patient (traitement, maintien du traitement initié, posologie, suivi, recherche d'autres agents infectieux...) ? Voir réponse à la question 3

En cas de résultat négatif à la PCR (HSV/VZV) sur le LCR, l'examen doit-il être réitéré ? Si oui dans quel cas ? Dans quelles conditions (type de patients, symptômes, délais de réitération du 2^{ème} prélèvement du LCR et de la 2^{ème} PCR) ? Ce 2eme examen est-il réalisé même si le traitement par antiviral a déjà été initié (inhibition de la réplication) ? En cas de PCR HSV initiale négative et de tableau clinique non résolutif une deuxième PCR doit être pratiquée à 48-72h (consensus). Dans tous les cas le traitement antiviral a été initié d'emblée et ce prélèvement est réalisé sous traitement.

Selon la FFN, existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1/ HSV2 ? Quel est cet intérêt ? Dans quels cas doit-il être réalisé ? Dans quels cas il n'est pas nécessaire ? Quelles sont les conséquences des résultats du typage sur la prise en charge du patient (traitement posologie, suivi particulier, recherche d'autre agents infectieux... ?) Le typage HSV1 et 2 a un intérêt épidémiologique mais ne change rien au traitement anti-infectieux

Selon la FFN, quel est le délai optimal pour le rendu du résultat de la PCR HSV/VZV après prescription? Y a-t-il un délai maximal au-delà duquel le résultat, quel qu'il soit, n'aura pas d'impact sur la prise en charge du patient ? Quel est le point de vue de la FFN quant à la disponibilité optimale de la technique de PCR HSV/VZV (jours ouvrables, week-end et jours fériés) ? Le délai optimal du rendu de la PCR HSV/VZV est inférieur à 24h. Un résultat positif permet de stopper les autres traitements mis en route de manière probabiliste et d'éviter une escalade diagnostique étiologique coûteuse.

Selon la FFN, depuis combien de temps cet examen est entré dans la pratique quotidienne ? Avez-vous connaissance de son niveau de diffusion en France ? (estimation du nombre de laboratoires le pratiquant ? nombre d'examens réalisés par an ?)

La PCR HSV est entrée dans la pratique quotidienne il y a plus de 20 ans. Les connaissances récentes sur l'épidémiologie des encéphalites, notamment sur la fréquence de l'implication du VZV justifient l'importance accordée à sa réalisation concomitante (3)(4)



2. Les autres examens

Selon la FFN, existe-t-il une place dans le diagnostic des encéphalites à HSV/VZV pour les examens suivant :

- Sérodiagnostic : IgG ou IgM anti HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Recherche directe de HSV1 et 2 ou VZV (quelle que soit la technique) ;
- Cultures cellulaires de virus non orientées ? Veuillez le cas échéant argumenter vos

réponses de recommandations récentes répondant aux critères de sélections énoncés dans la partie 2.1.1 de l'argumentaire. Les indications de sérologies VZV sont soutenues par des travaux portant sur les atteintes vasculaires dues au VZV(5). Il n'y a pas chez l'adulte présentant une encéphalite infectieuse aiguë d'indication à la pratique de sérologies HSV.

Si oui, quel est leur intérêt respectif et leur place respective, entre eux et par rapport à la PCR HSV/VZV ?

Quels sont leurs indications précises, les conditions de réalisations ?

Quelles sont les conséquences de leur résultat sur la prise en charge du patient en termes de traitement, de suivi, d'examen complémentaire... ? La suspicion de vascularite due au VZV, ou d'encéphalite subaiguë chez l'immunodéprimé notamment peut s'accompagner d'une PCR VZV négative et d'une sérologie positive dans le LCR, justifiant la possibilité de la faire pour des raisons de thérapeutique antivirale spécifique (6)

Observations/Remarques :

Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la recherche d'HSV et de VZV dans les encéphalites ? non

Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ? non

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 2013;57(8):1114-28.
2. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2002;35(3):254-60.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* déc 2010;10(12):835-44.
4. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl J-P, steering committee and investigators group. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2012;18(8):808-19.
5. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology.* 11 mars 2008;70(11):853-60.
6. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2 mars 2000;342(9):635-45.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Détection du génome des virus Herpès Simplex (VHS) et Zona Varicelle (VZV) dans le liquide céphalorachidien par amplification génique en cas d'encéphalite - Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-vhs-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cephalorachidien-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite-feuille-de-route
2. Fillet AM, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Virus varicelle zona. Chapitre 11. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions ESTEM; 2003. p. 179-93.
3. Huraux JM. Généralités sur les herpesviridae. Chapitre 9. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions ESTEM; 2003. p. 153-9.
4. Huraux JM, Rozenberg F. Herpes simplex virus. Chapitre 10. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions ESTEM; 2003. p. 161-77.
5. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. Clin Infect Dis 2009;49(12):1838-47.
6. International Encephalitis Consortium, Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement Clin Infect Dis 2013;57(8):1114-28.
7. Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(90001):10i-5.
8. Stahl JP, Mailles A, Vaillant V, Floret D. Les encéphalites infectieuses aiguës : recommandations pour un diagnostic étiologique. Réanimation 2007;16(6):485-89.
9. Virus herpes simplex (HSV)I Chapitre 9. Dans: Société française de microbiologie, ed. Révir 2007: Référentiel en virologie médicale. Paris: Vivactis plus éditions; 2007. p. 47-9.
10. Virus varicelle-zona (VZV). Chapitre 10. Dans: Société française de microbiologie, ed. Révir 2007: Référentiel en virologie médicale. Paris: Vivactis plus éditions; 2007. p. 51-2.
11. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. Herpes 2004;11 (Suppl 2):48A-56A.
12. Infections virales aiguës neuroméningées. Chapitre 46. Dans: Société française de microbiologie, ed. Révir 2007: Référentiel en virologie médicale. Paris: Vivactis plus éditions; 2007. p. 147-50.
13. Stahl JP, Bébéar C, Bolgert F, Cua E, Dabernat H, Desenclos JC, *et al.* Pour une bonne pratique de la prise en charge diagnostique des encéphalites en France [En ligne] 2006.
<http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/2006-encephalites.pdf>
14. European Federation of Neurological Societies, European Neurological Society, Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, *et al.* EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. Eur J Neurol 2012;19(10):1278-91.
15. European Federation of Neurological Societies, Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, *et al.* Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010;17(8):999-1009.
16. Association of British Neurologists, British Paediatric Allergy Immunology and Infection Group, Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, *et al.* Management of suspected viral encephalitis in children. Guidelines. J Infect 2012;64(5):449-77.
17. Association of British Neurologists, British Infection Association National, Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, *et al.* Management of suspected viral encephalitis in adults. Guidelines. J Infect 2012;64(4):347-73.
18. Infectious Diseases Society of America, Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, *et al.* The management of encephalitis: clinical practice guidelines. Clin Infect Dis 2008;47(3):303-27.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juin 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'objectif de cette évaluation est d'analyser la cohérence entre la demande, la littérature disponible et la position des professionnels.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Fédération française de neurologie, Fédération française d'infectiologie, Collège français de médecine d'urgence. Cf. Chapitre 2.3
Recherche documentaire	De janvier 2004 à décembre 2014, veille documentaire avril 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Renée CARDOSO, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juin 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route (février 2015) et avis HAS (juin 2015), disponibles sur www.has-sante.fr

~

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr