

“Encéphalites aiguës:
investigations étiologiques:
comment et jusqu’ou ?”

Dr . Laurent Martinez Almoyna
Service de Neurologie
Hôpital Delafontaine
Saint-Denis

Encéphalite 2007 : diagnostics étiologiques

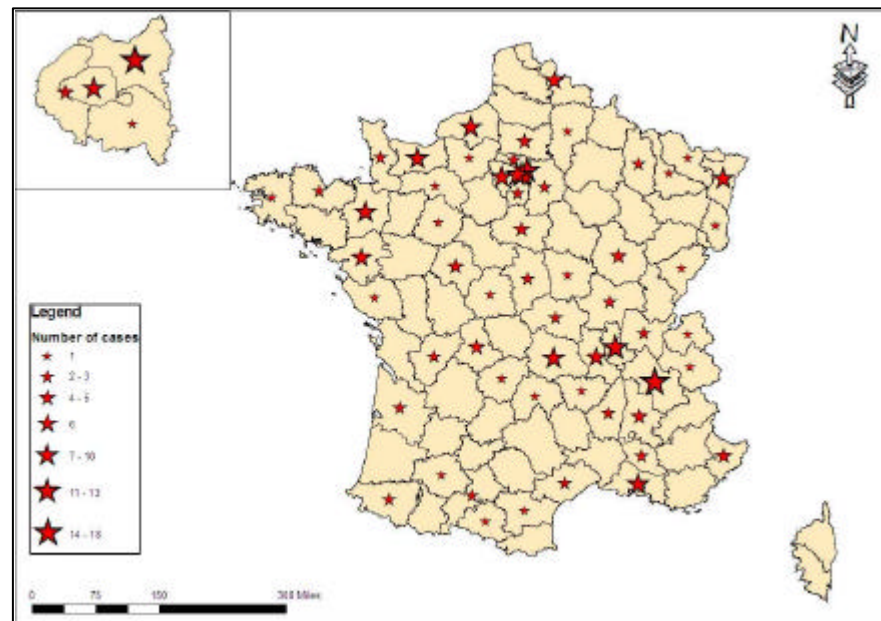
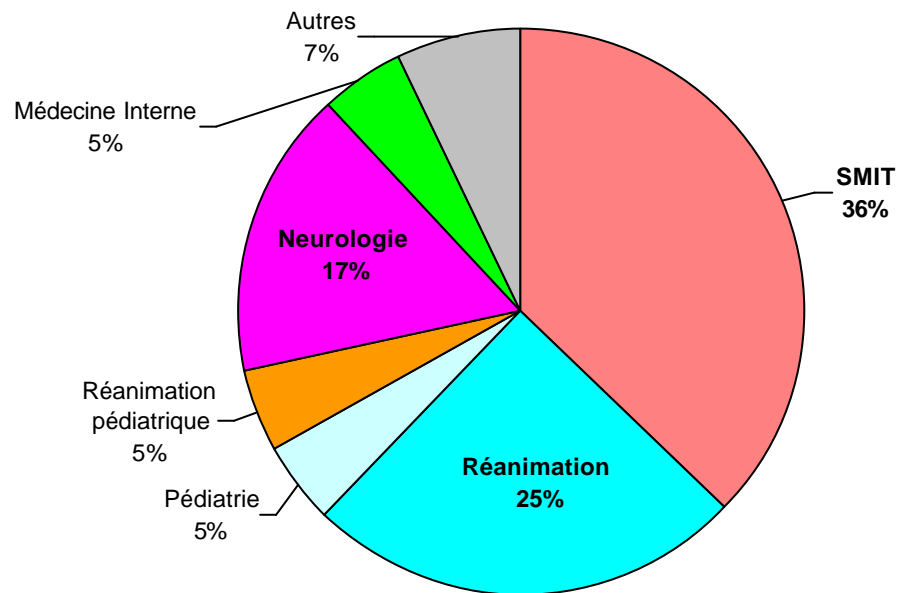
Matériel et méthode



- Etude multicentrique prospective, 130 services volontaires
- Définition de cas :
 - Patient âgé de 28 jours ou plus,
 - Hospitalisé en métropole en 2007, et
 - Fièvre = 38°C, et
 - Troubles prolongés de la conscience ou convulsions ou signes neurologiques centraux focalisés et
 - Au moins une anomalie du LCR (= 4 GB/ml ou =0,4 g/l protéines) et
 - Durée d'hospitalisation = 5 jours pour les patients survivants
- Exclusion si ...

Inclus et investigateurs

- 295 cas inclus par 106 services hospitaliers dans 44 départements



Bilan proposé

- Diagnostic étiologique
 - Exploration en 3 niveaux
 - Modification possible de la séquence en cas d'exposition à risque particulière
 - Réalisation des tests diagnostiques selon GBEA et techniques adaptées, validées

Infectiologie.com

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>)? 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Résultats étiologiques sur 295 cas

- Identification d'un agent infectieux

pour 131 patients (52%)?

- Nature de l'agent identifié
 - Viral : n= 90 (69 %) *ou 36% du total*
 - Bactérien : n= 40 (30%) *ou 15% du total*
 - fongique : n=1 (1%) *ou 0,3% du total*

Diagnostic étiologique	NB de cas (%)	Nb de cas probable	Nb de cas possible
HSV	55 (22%)	0	0
VZV	20 (15.2%)	0	4
<i>M. Tuberculosis</i>	20 (15.2%)	3	4
<i>L. Monocytogenes</i>	13 (10%)	1	1
Cytomegalovirus	3 (2.3%)	0	1
Epstein Barr virus	3 (2.3%)	2	0
Tick-borne encephalitis	3 (2.3%)	0	1
Entérovirus	2 (1.5%)	0	2
Toscana	2 (1.5%)	1	0
<i>Borrelia Burgdoferi</i>	2 (1.5%)	1	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (1.5%)	2	0
<i>Rickettsia conorii</i>	1 (0.8%)	1	0
<i>Francisella tularensis</i>	1 (0.8%)	1	0
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.8%)	1	0
Influenza A	1 (0.8%)	1	0
West Nile virus	1 (0.8%)	1	0
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (0.8%)	0	0

California Encephalitis Project

- > 6 mois
- Immunocompétent
- Troubles de la conscience > 24 heures

• Et :

- Fièvre
- Crises
- Déficit focal
- Pléiocytose
- EEG compatible

• IRM compatible

Glaser. Clinical Infectious Diseases 2003; 36: 731-42

Glaser. Clinical Infectious Diseases 2006; 43: 1565-77

California Encephalitis Project

- PCR consensus (HSV1-2, VZV, EBV, CMV, HHV6)
- PCR entérovirus
- Sérologies
 - HSV, VZV, St louis E, Rougeole, Adénovirus, Influenza, HHV6 (<3ans), entérovirus, EBV
 - Chlamydia, M. pneumonia, Bartonella H.,
- Culture virale
 - LCR (68 patients), prélèvements

Chase. Clinical Infectious Diseases 2003; 36: 731-42

Glaser. Clinical Infectious Diseases 2006; 43: 1565-77 ¹⁰

Comparaison

Agent infectieux	France 2007	Californie 98-2005
Pas d'étiologie	122 (48%)	992 (69%)
HSV	122 (48%)	58 (4%)
VZV	20 (8%)	27 (2%)
BK	20 (8%)	19 (1%)
Listeria M.	13 (5%)	0 (0%)
Entérovirus	3 (2%)	71 (5%)
EBV	3 (2%)	18 (1%)
Mycoplasme pn.	2 (0.8%)	96 %
WNV	1 (0.4%)	19 (1%)
Chlamydia sp	0 (0%)	10 (0.7%)
Bartonella	0 (0%)	14 (1%)

Comparaison

Agent infectieux	France 2007	Californie 98-2005
Pas d'étiologie	122 (48%)	992 (69%)
Mycoplasme	2 (0.8%)	96 (6%)
Entérovirus	3 (2%)	71 (5%)
HSV	122 (48%)	58 (4%)
VZV	20 (8%)	27 (2%)
BK	20 (8%)	19 (1%)
EBV	3 (2%)	18 (1%)
WNV	1 (0.4%)	19 (1%)
Bartonella	0 (0%)	14 (1%)
Chlamydia sp	0 (0%)	10 (0.7%)
Listeria M.	13 (5%)	0 (0%)

Les patients sans étiologie: A-t-on cherché ?

- Nombre d'agents recherchés (en moyenne) :
 - Patients avec diagnostic = 7
 - Patients « sans étiologie » = 16

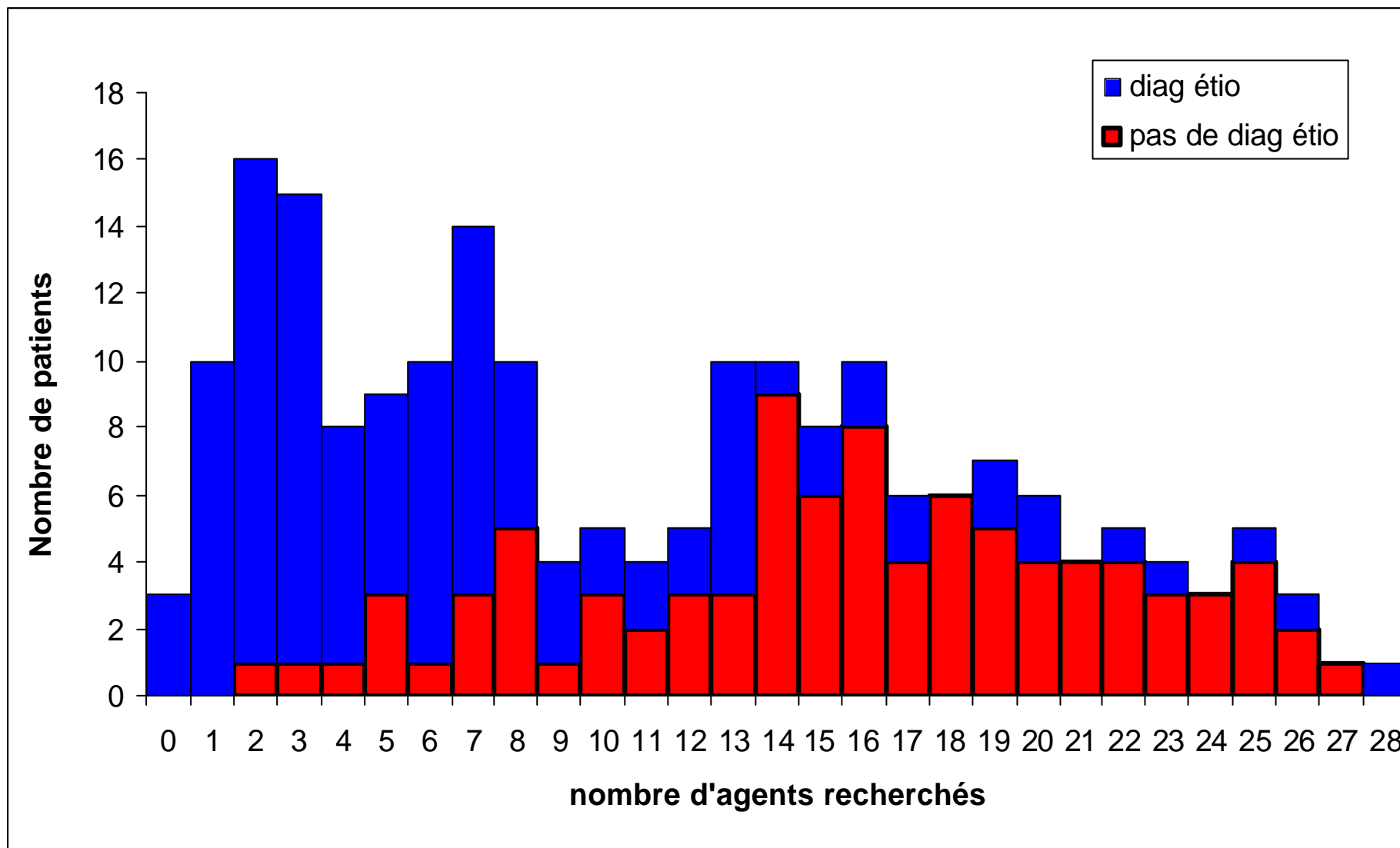
Les patients sans étiologie: A-t-on cherché ?

- Nombre d'agents recherchés (en moyenne) :
 - Patients avec diagnostic = 7
 - Patients « sans étiologie » = 16
- Mais 10 patients ont moins de 8 agents recherchés :
 - pas assez explorés ?

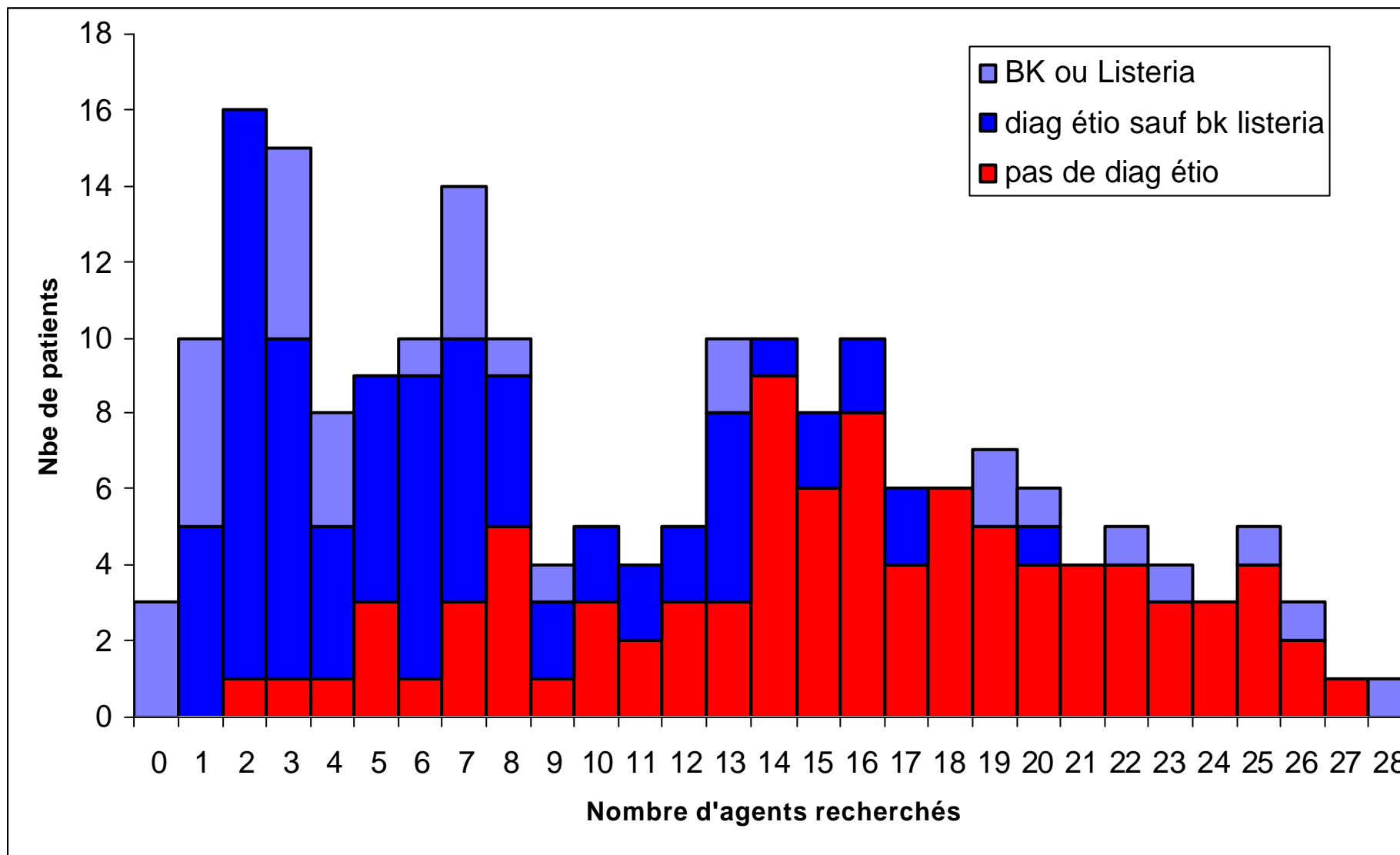
Les patients sans étiologie: A-t-on cherché ?

- Nombre d'agents recherchés (en moyenne) :
 - Patients avec diagnostic = 7
 - Patients « sans étiologie » = 16
- Mais 26 patients avec plus de 20 agents recherchés
 - Problèmes techniques ?
 - Agents inconnus ?
 - Origine non infectieuse ?

Faut-il vraiment pousser les explorations diagnostiques aussi loin que possible ?



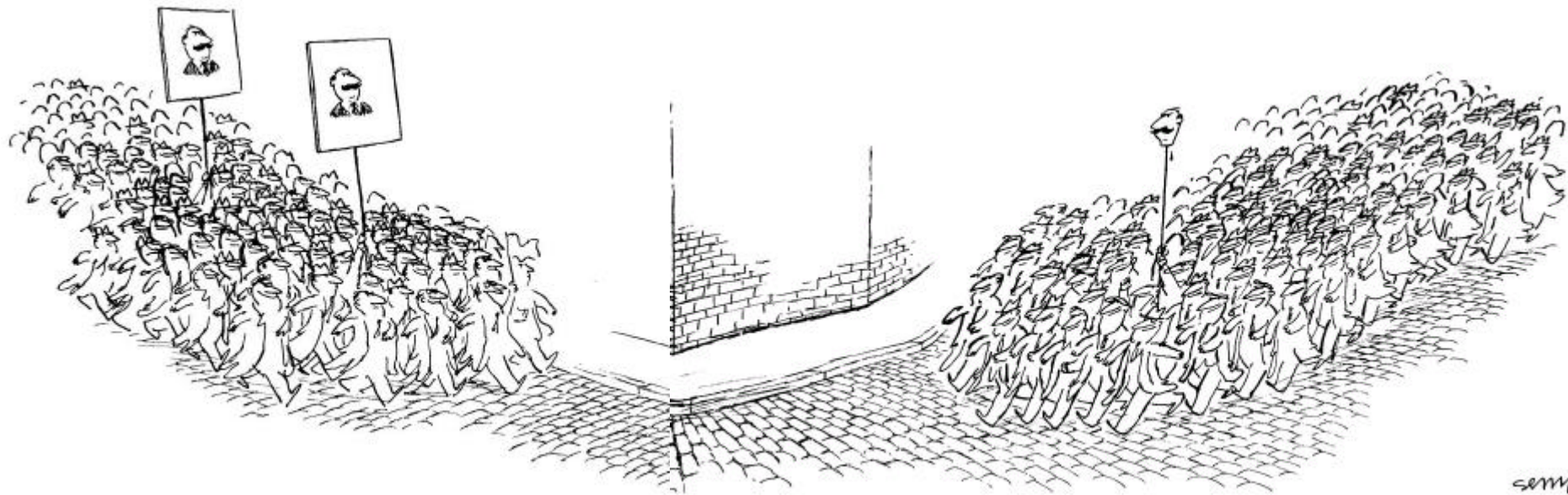
Le diagnostic peut prendre du temps



	Patients « étiquetés » N=131	Patients non« étiquetés » N=122	p
ATCD/ comorbidité	-	-	NS
Age	54 ans	46 ans	0,01
J0	-	-	NS
J4	Atteinte paires crâniennes ++ (inclus VZV, Listeria, BK)	-	0,01
Hypoglycorachie *	35%	14%	0,001
Hypochlorurorachie*			
Pleiocytose moy. % lympho Etendue	191 (78 % Ly) 0-1700	85 (75% Ly) 0-780	0,0001
Protéïnorachie Etendue	1,4 0,2 – 6,7	0,9 0,2 – 4,3	<10 ⁻⁴
Létalité	15%	5%	0,007

* Effectif faible





Cas clinique n°1

- 59 ans sans antécédents
- Céphalées + Confusion soudaine
- Bilan
 - Apyrexie
 - Méningite 86 lymphocytes, protéinorachie 1.1g/L

Parker. Lancet 2006; 367:679-88

Bilan minimal

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (exclusion)? 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Bilan optimal ?

Éléments d'orientation ?

Avis spécialisés !

- Fréquent
- Traitement
- Diagnostic rapide-facile
- Santé publique
- Epidémiologique
- Pronostique

- Rare
- Pas de traitement
- Diagnostic tardif
- Coût élevé

Selective test (specimen), result	No. of positive results/total no. of tests	Criterion or criteria for testing*
Antibody (serum)		
Adenovirus	2/140	Respiratory illness
Additional arboviruses	0/32	Travel or extensive mosquito exposure
<i>Baylisascaris procyonis</i>	2/7	Potential exposure or eosinophilia
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0/3	Cranial nerve involvement and/or tick exposure
<i>Brucella</i> species	2/15	Potential exposure to unpasteurized dairy products
<i>Coccidioides immitis</i>	0/3	Long prodrome and insidious course
Colorado tick fever	0/7	Potential tick or geographic exposure and suggestive laboratory values
<i>Ehrlichia</i> species	0/24	Potential tick or geographic exposure and suggestive laboratory values
Influenza A	0/128	Winter season onset
Influenza B	1/128	Winter season onset
Lymphocytic choriomeningitis	0/31	Potential exposure to rodents
Mumps	0/27	Cerebellar or brainstem findings and unclear vaccine history
Rabies	1/63	Potential exposure or rapid deterioration
Rocky Mountain spotted fever	0/24	Potential tick exposure and/or suggestive laboratory values
Q fever	0/13	Potential exposure and/or suggestive laboratory values
PCR (CSF and/or brain)		
Adenovirus	0/25	Two cases with positive throat swab culture
<i>Bartonella henselae</i>	0/14	Potential exposure to cats and suggestive serological findings
<i>Bartonella quintana</i>	0/14	Suggestive serological findings
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0/7	Potential exposure and suggestive serological findings
<i>Chlamydia psittaci</i>	0/7	Potential exposure and suggestive serological findings
Hepatitis C	2/5	Known hepatitis C seropositivity
Influenza	0/8	Positive results of serological tests and/or positive throat culture
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2/45	High CSF protein level or exposure to pathogen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2/33	Suggestive serological findings
Rabies	1/6	Potential exposure or rapid deterioration
Rotavirus	2/2	Young age, diarrhea, and rotavirus antigen-positive stool

Cas clinique n°2

- 16 ans, retour d'un voyage aux USA
- Céphalées + Vomissements + Diplopie
- Bilan
 - Hyperleucocytose 11300 GB et VS 31 mm
 - TDM et IRM normaux
 - Méningite 180 lymphocytes, protéinorachie 1.65 g/L
- J3 mieux
- J6 confusion agitation

Castelnovo. Rev Neurol 2002; 158: 1 77-80

Bernit. Arch Intern Med 2002;162:693-700

Bilan optimal ?

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Cas clinique n°3

- Homme de 55 ans
- Alcoolique
- Confusion fébrile aiguë
- Méningite avec
 - 79 lymphocytes
 - protéinorachie 0.7g
- EEG PLED à G

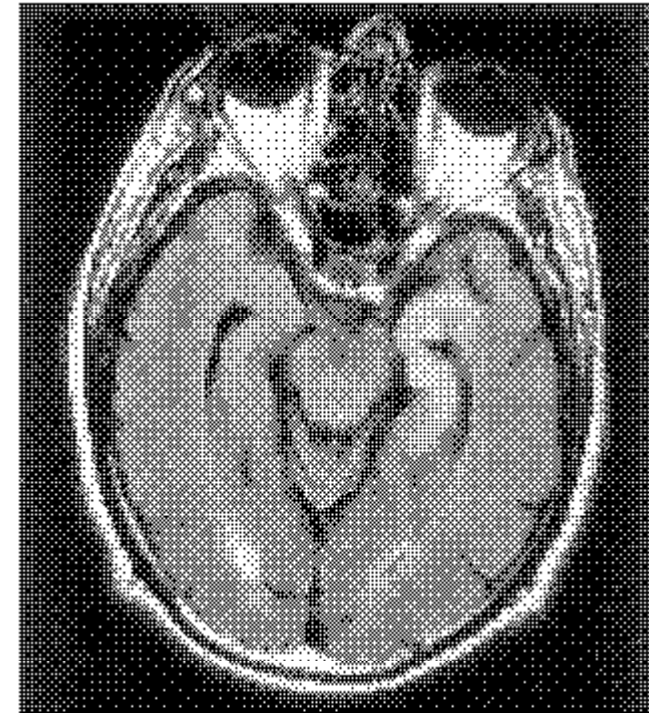


Figure 1. Fast Spin Echo fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI image of the brain, showing high-intensity signal in the left temporal lobe.

Neurosypphilis et encéphalite ?

- Heald 1996
- Angus 1998
- Bash 2001
- Szilak 2001
- Marano 2004
- Jeong 2009

Bilan optimal ?

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

Travel

Africa	Rabies virus, West Nile virus, <i>P. falciparum</i> , <i>T. brucei gambiense</i> , <i>T. brucei rhodesiense</i>
Australia	Murray Valley encephalitis virus, Japanese encephalitis virus, Hendra virus
Central America	Rabies virus, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus, Venezuelan equine encephalitis virus, St. Louis encephalitis virus, <i>B. rickettsii</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Europe	West Nile virus, tickborne encephalitis virus, <i>A. phagocytophila</i> , <i>A. burgdorferi</i>
India, Nepal	Rabies virus, Japanese encephalitis virus, <i>P. falciparum</i>
Middle East	West Nile virus, <i>P. falciparum</i>
Russia	Tickborne encephalitis virus
South America	Rabies virus, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus, Venezuelan equine encephalitis virus, St. Louis encephalitis virus, <i>B. rickettsii</i> , <i>B. bacilliformis</i> (Andes mountains), <i>P. falciparum</i> , <i>T. gondii</i>
Southeast Asia, China, Pacific Rim	Japanese encephalitis virus, tickborne encephalitis virus, Nipah virus, <i>P. falciparum</i> , <i>Gnathostoma</i> species, <i>T. gondii</i>

Bilan

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

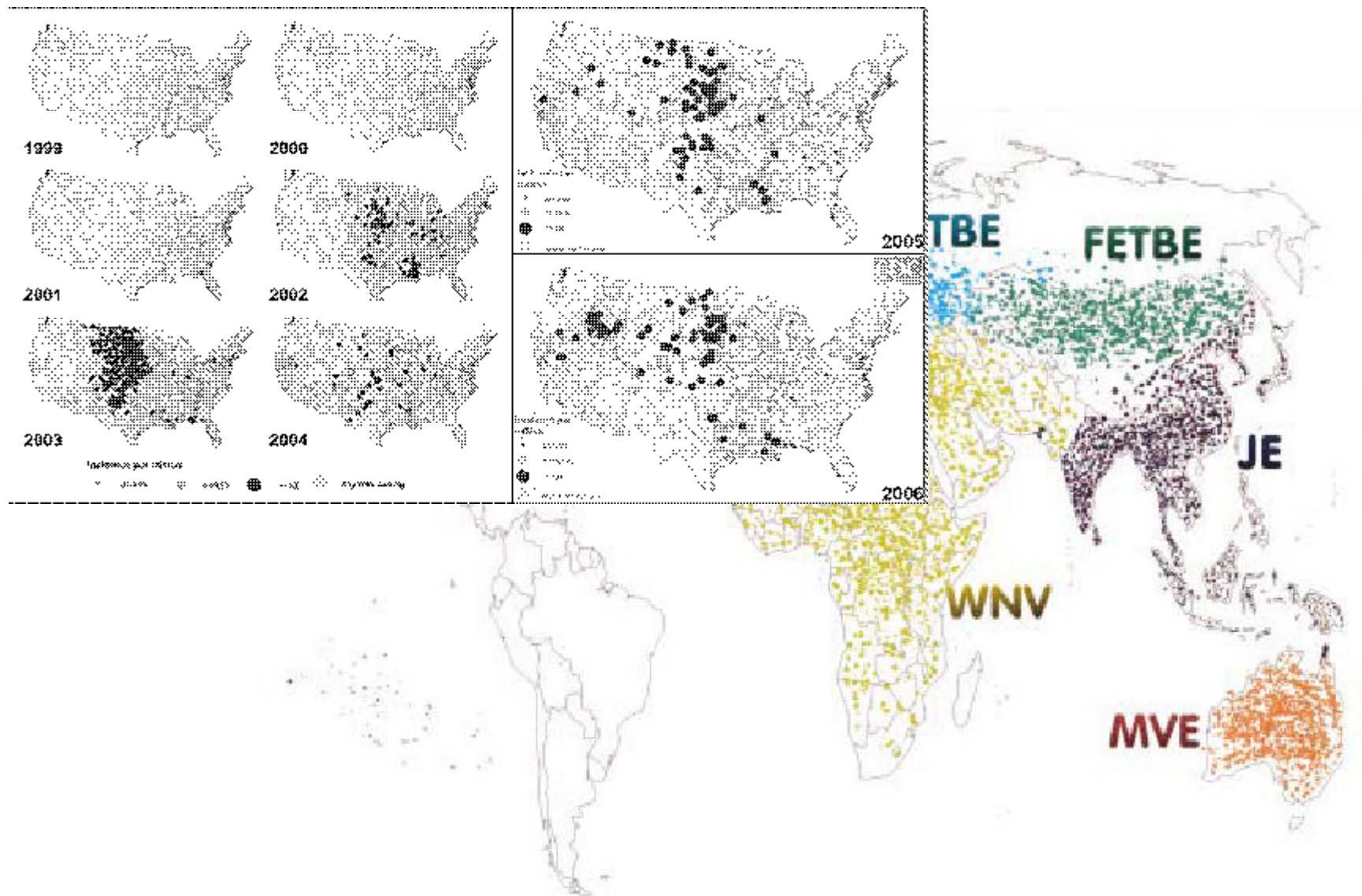
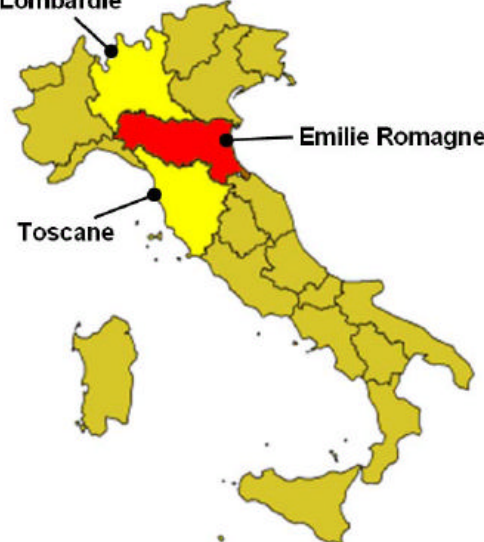


Figure 1 Map showing approximate global distribution of major neurotropic flaviviruses; JE=Japanese encephalitis; MVE=Murray valley encephalitis; WN=West Nile; WTBE=Western tick-borne encephalitis; FETBE=Far Eastern tick-borne encephalitis; LI=Louping Ill virus; SLE=St Louis encephalitis.

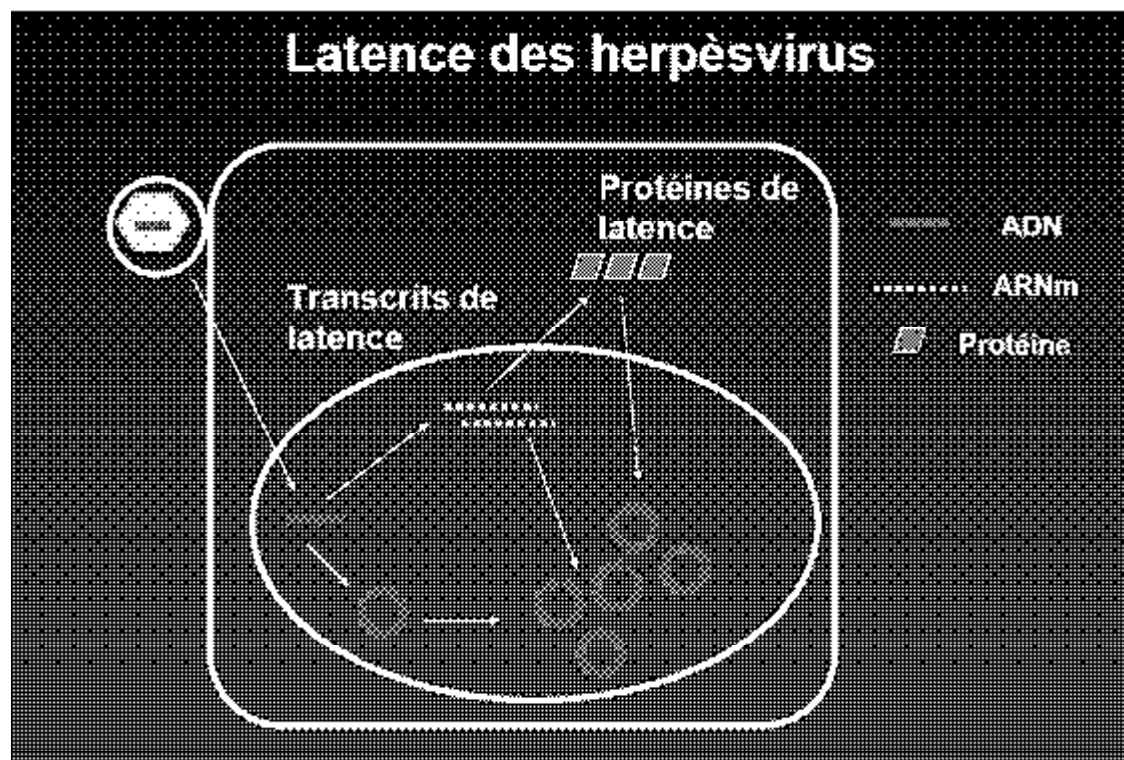
Pays	Type	Situation		Commentaire
Italie	Virus West Nile	<ul style="list-style-type: none"> • Début septembre, les autorités sanitaires ont rapporté 6 cas humains d'infection par le virus du West Nile (VWN) dans la région d'Emilia Romagne (carte 4) dont un décès chez un homme de 71 ans. • Par ailleurs, au moins 12 cas de West Nile équins ont été rapportés dans les régions d'Emilia Romagne, Lombardie et Toscane. 	<p>Carte 4. Région d'Emilia Romagne, Italie</p>  <p>The map shows the geographical context of the West Nile virus cases in Italy. The Emilia Romagna region is highlighted in red, indicating the primary area of concern. Lombardy and Tuscany are highlighted in yellow, indicating other regions where equine West Nile virus cases have been reported. The map also shows the outlines of other Italian regions and islands.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A partir de 1998, des foyers équins ont régulièrement été rapportés. Les premiers cas humains d'affection par le VWN ont été documentés en 2008. • La circulation du VWN dans les pays d'Europe Centrale et dans le Bassin Méditerranéen est un phénomène connu. En effet, depuis les années 50 des épidémies de West Nile ont été documentées dans cette région (cf. note). • En raison de la période migratoire des oiseaux, d'autres zones pourraient être touchées. La situation sera donc suivie avec attention.

Bilan

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System: Is It Just a Case of Mistaken Association?

Richard J. Whitley and Fred D. Lakenan
Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham



Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid of Patients with Encephalitis

Karen Yao, MS,^{1,2} Somayeh Honarmand, MS,³ Alex Espinosa, BS,² Nahid Akhyani, BS,¹ Carol Glaser, MD,³ and Steven Jacobson, PhD¹

Objective: Virus infections are the most common causes of encephalitis, a syndrome characterized by acute inflammation of the brain. More than 150 different viruses have been implicated in the pathogenesis of encephalitis; however, because of limitations with diagnostic testing, causative factors of more than half of the cases remain unknown.

Methods: To investigate whether human herpesvirus-6 (HHV-6) is a causative agent of encephalitis, we examined for evidence of virus infection by determining the presence of viral sequence using polymerase chain reaction and assessed HHV-6 antibody reactivity in the cerebrospinal fluid of encephalitis patients with unknown cause. In a cohort study, we compared virus-specific antibody levels in cerebrospinal fluid samples of patients with encephalitis, relapsing-remitting multiple sclerosis, and other neurological diseases.

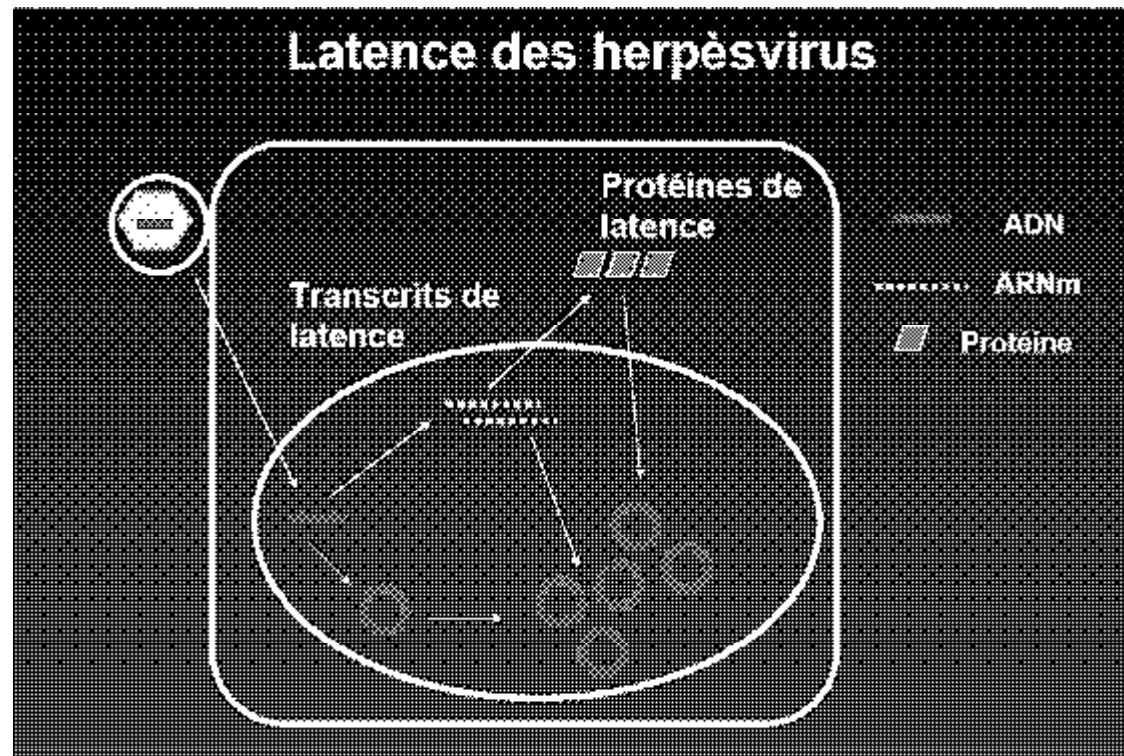
Results: Our results demonstrated increased levels of HHV-6 IgG, as well as IgM levels, in a subset of encephalitis patients compared with other neurological diseases. Moreover, cell-free viral DNA that is indicative of active infection was detected in 40% (14/35) of encephalitis patients, whereas no amplifiable viral sequence was found in either relapsing-remitting MS or other neurological diseases patients. In addition, a significant correlation between polymerase chain reaction detection and anti-HHV-6 antibody response was also demonstrated.

Interpretation: Collectively, these results suggested HHV-6 as a possible pathogen in a subset of encephalitis cases.

Ann Neurol 2009;65:257-267

Human Herpesvirus 6 DNA Levels in Cerebrospinal Fluid Due to Primary Infection Differ from Those Due to Chromosomal Viral Integration and Have Implications for Diagnosis of Encephalitis[†]

Katherine N. Ward,^{1*} Hoc Nam Leong,² Anton D. Thiruchelvan,¹
Claire E. Atkinson,² and Duncan A. Clark^{1†}



Bilan

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Autres pistes ?

- Agent infectieux inconnu
- Encéphalite post infectieuse ?
- Encéphalites auto immunes ?
 - LED, BBS, Behcet, Sjögren, ...
 - Hashimoto, Paranéoplasique, ...
- Diagnostic différentiel
 - Thrombophlébite
 - Processus expansif, ..
 - Endocardite
 - Encéphalopathie métabolique
 - Encéphalopathie toxique
 - Encéphalopathie septique

Sujet à la mode

- Série rétrospective 2004-2008 d'une Réanimation
- **31** cas de méningo-encéphalite aiguë-subaiguë
 - **9p** avec HSV
 - 5p avec causes diverses
 - 10 probable encéphalite « virale »
 - 1 cas X
 - 6 Patients avec ...

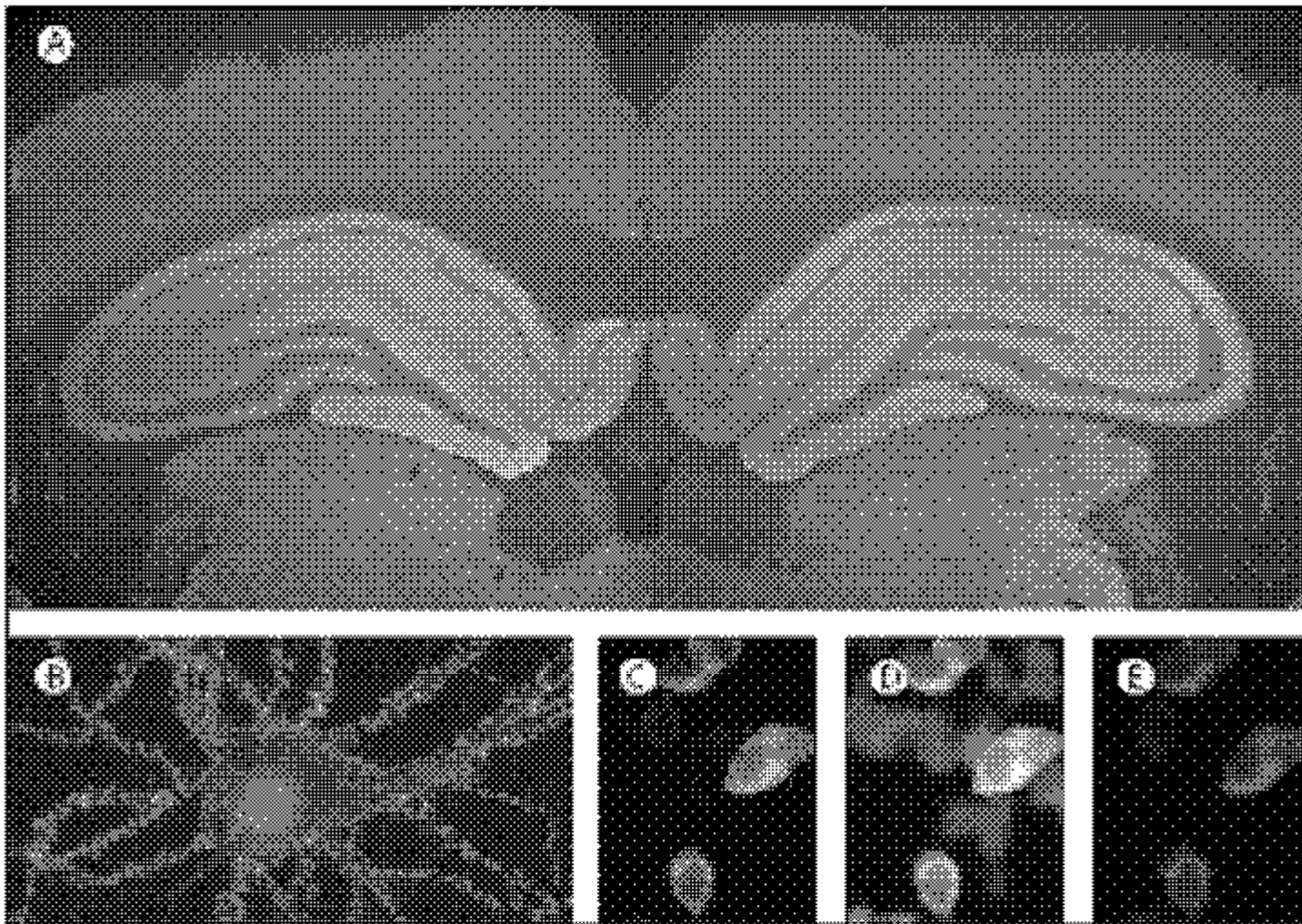


Figure 1. Immunohistochemical criteria for the presence of NR1-NR2B antibodies

Sera and CSF from all patients with anti-NMDA_A-receptor encephalitis showed identical antibody reactivity in three different assays. Coronal sections of rat brain incubated with a representative CSF (A) shows intense reactivity predominantly involving the hippocampus. Cultures of non-permeabilized live rat hippocampal neurons (B) incubated with the same CSF show extensive self-surface immunolabeling. HEK293 cells transfected with NR1 and NR2B (forming NR1-NR2B heteromers of the NMDA receptor) show intense reactivity with patients' CSF (C); this reactivity co-localizes (D) with the reactivity of a monoclonal rabbit antibody against NR1 (E). Immunofluorescence method, nuclei of cells shown with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). A, x25; B, x300 oil lens; C-E, x400.

Paraneoplastic Anti-*N*-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma

Josep Dalmau, MD, PhD,¹ Erdem Tüzün, MD,¹ Hai-yan Wu, PhD,¹ Jaime Masjuan, MD,² Jeffrey E. Rossi, BA,¹ Alfredo Voloschin, MD,³ Joachim M. Baehring, MD,⁴ Haruo Shimazaki, MD, PhD,⁵ Reiji Koide, MD,⁶ Dale King, MD,⁷ Warren Mason, MD,⁸ Lauren H. Sansing, MD,¹ Marc A. Dichter, MD, PhD,¹ Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD,¹ and David R. Lynch, MD, PhD¹

Objective: To report the autoantigens of a new category of treatment-responsive paraneoplastic encephalitis.

Methods: Analysis of clinical features, neuropathological findings, tumors, and serum/cerebrospinal fluid antibodies using rat tissue, neuronal cultures, and HEK293 cells expressing subunits of the *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR).

Results: Twelve women (14–44 years) developed prominent psychiatric symptoms, amnesia, seizures, frequent dyskinesias, autonomic dysfunction, and decreased level of consciousness often requiring ventilatory support. All had serum/cerebrospinal fluid antibodies that predominantly immunolabeled the neuropil of hippocampus/forebrain, in particular the cell surface of hippocampal neurons, and reacted with NR2B (and to a lesser extent NR2A) subunits of the NMDAR. NR2B binds glutamate and forms heteromers (NR1/NR2B or NR1/NR2A/NR2B) that are preferentially expressed in the adult hippocampus/forebrain. Expression of functional heteromers (not single subunits) was required for antibody binding. Eleven patients had teratoma of the ovary (six mature) and one a mature teratoma in the mediastinum; five of five tumors examined contained nervous tissue that strongly expressed NR2 subunits and reacted with patients' antibodies. Tumor resection and immunotherapy resulted in improvement or full recovery of eight of nine patients (paralleled by decreased antibody titers); two of three patients without tumor resection died of neurological deterioration. Autopsies showed extensive microgliosis, rare T-cell infiltrates, and neuronal degeneration predominantly involving, but not restricted to, the hippocampus.

Interpretation: Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDAR associate with a severe but treatment-responsive encephalitis. Our findings provide a diagnostic test and suggest a model of autoimmune NMDAR-related encephalitis with broad implications for other immune-mediated disorders of memory, behavior, and cognition.

Ann Neurol 2007;61:25–36

Caractéristiques de ces EL à Ac Anti-NMDA associées à un tératome ovarien

- Clinique

- Sd grippal préalable
- **Troubles psychiatriques révélateurs**
- Troubles mnésiques
- Crises
 - CPC, CG
- Dysautonomie
 - **Hyperthermie**, parois hypo
 - Hypoventilation
 - TA, Pouls, ..Transit
- **Mouvements anormaux**
 - DysK oroF, Dystonie, Mvts choreoathetiques, crises oculogyres, myoclonies, opisthotonos

- LCR

- Pléiocytose, hyperprot, BO et IndexIgG>0.7

- EEG

- Ralentissement lent ou diffus
- Activité épileptique

- IRM

- HS FLAIR corticaux
- PdC méningés

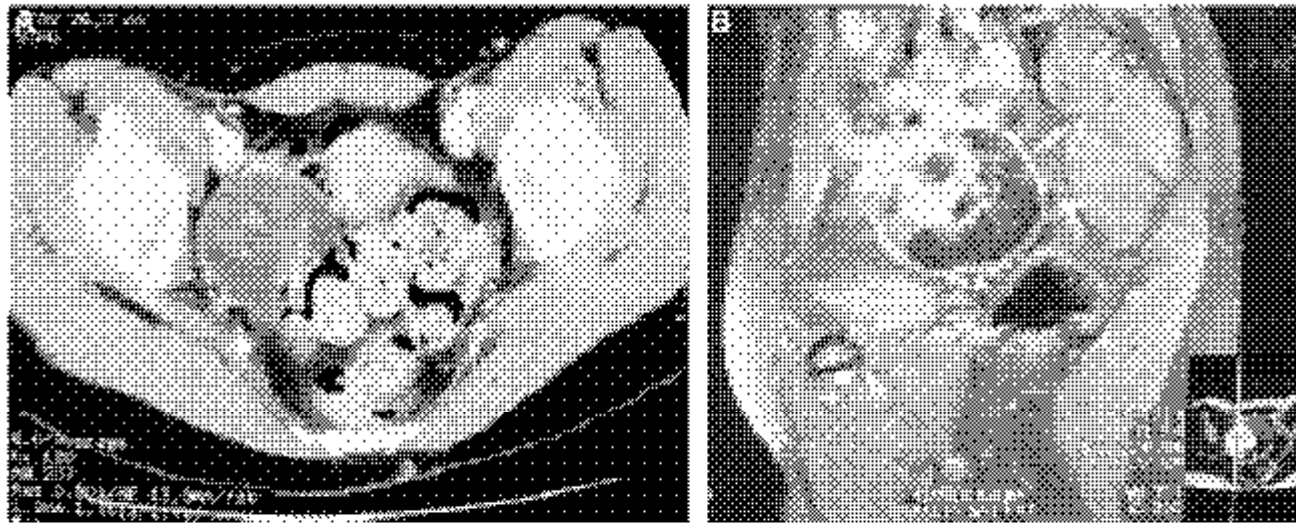


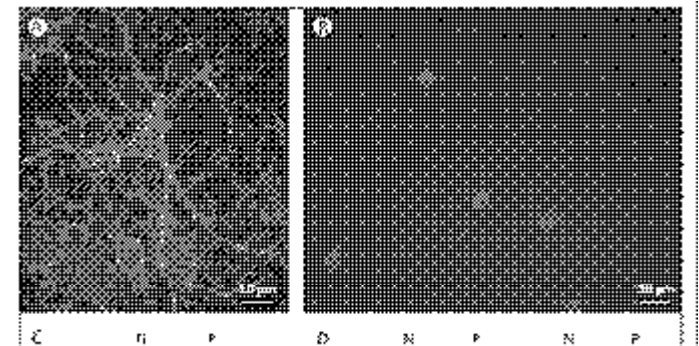
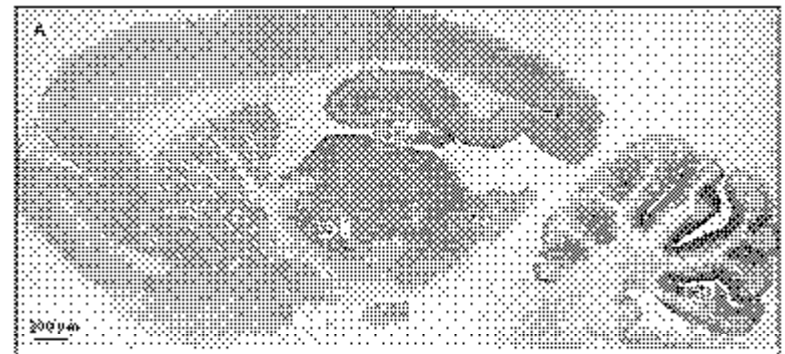
Fig. 1 - Irrégularité. Tumeur annexielle droite abdominopelvienne hétérogène, kystique, avec prises de contraste. A : Scanner X pelvien avec injection de produit de contraste, coupe horizontale. B : IRM pelvienne séquences T1 avec saturation de graisse et injection de gadolinium, coupe sagittale.

Imaging. Right heterogeneous and cystic ovarian tumor with contrast enhancement. A: CT scan of the pelvis with contrast infusion, axial view. B: T1-weighted MRI with fat saturation and gadolinium infusion, sagittal view.

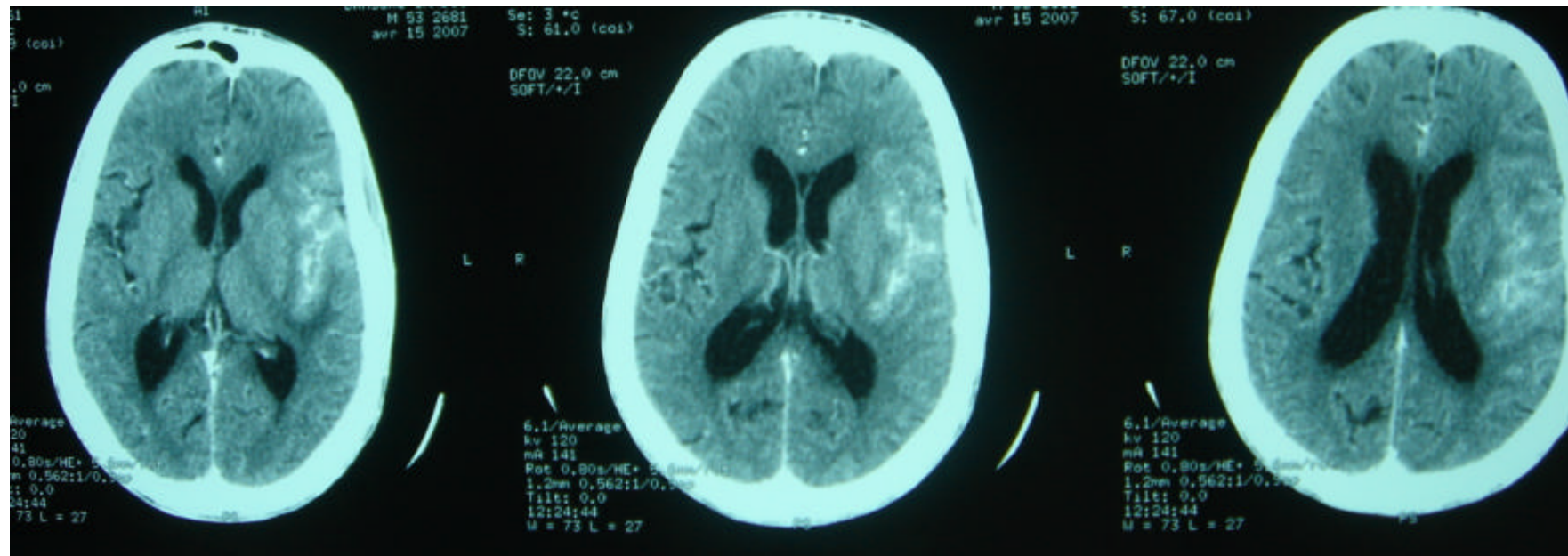
Lancaster, Lancet Neurol 2010

- 410 patients entre 2006 et 2009 adressé pour suspicion d'encéphalite paranéoplasique ou auto-immune
- 357 patients avec auto Ac identifiés
 - 11p avec anti Ma2
 - 8p avec anti Hu
 - 2p avec anti CRMP5

 - 27p avec anti VGKC
 - 275p avec anti NMDA
 - 15p avec anti AMPA
- Il reste 53p
 - 15p avec un profil évocateur



“Encéphalites aiguës: investigations étiologiques: comment et jusqu’ou ?”



Thwaites JCM 2004

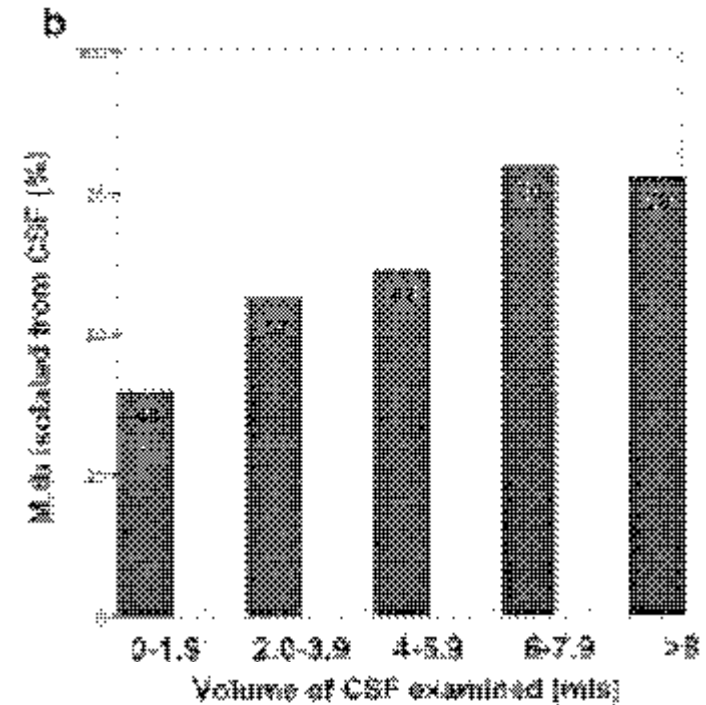
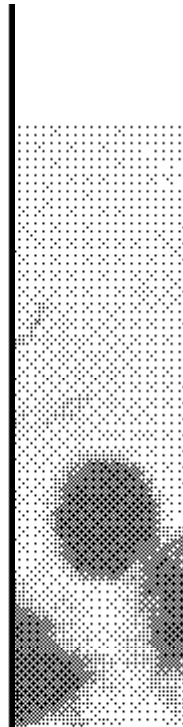
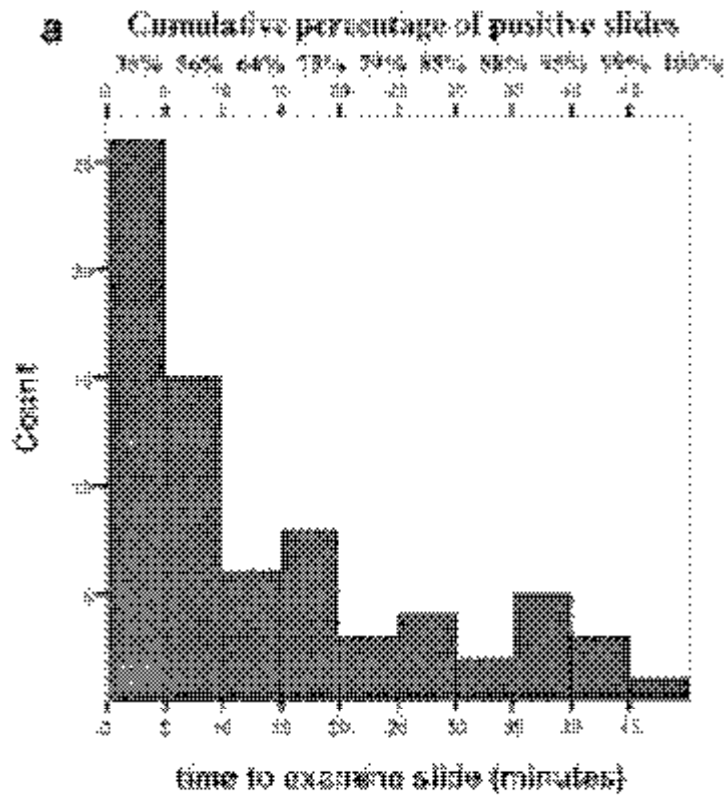
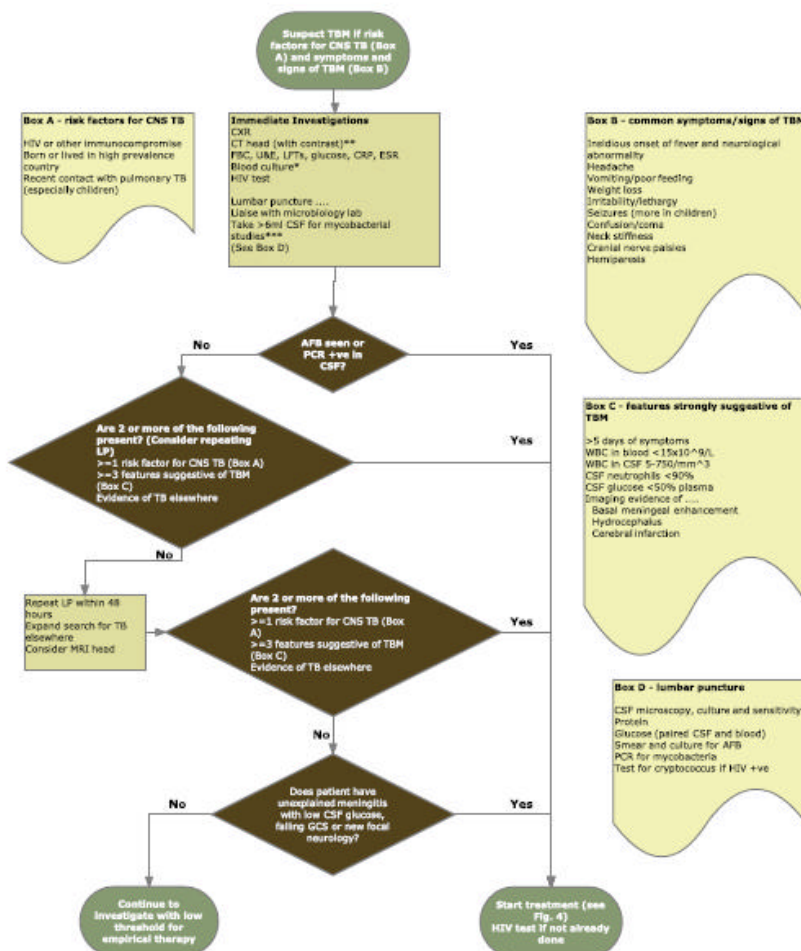


FIG. 1. (a) Time to see two AFB in the CSF of 73 positive slides before starting AFB. (b) Relationship between volume of CSF in test and percentage of specimens with *M. meningitidis* cultured from 116 HIV-negative patients with TBME.



BRITISH INFECTION SOCIETY GUIDELINES

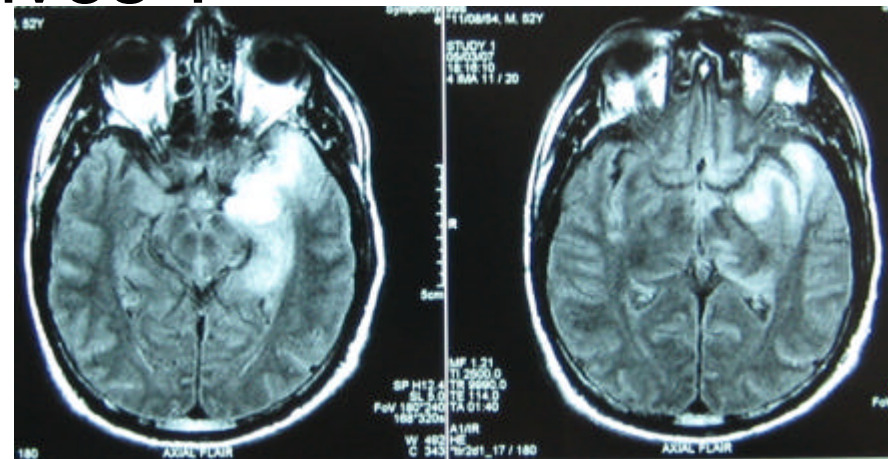
British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children



Notes

Monsieur H, 42 ans

- Depuis 2 jours:
- « Ne se comporte pas comme d'habitude »
- « Semble chercher ses mots »
- Hallucinations auditives ?
- Aux urgences
 - Désorienté
 - 40°C
- LCR: méningite



La méningoencéphalite herpétique

- Pourquoi est-on passé à coté
 - Fièvre faussement attribué à une infection urinaire (BU) ou une infection pulmonaire (Crépitant) sans argument franc
 - Pas de fièvre à l'admission. Mais avant ?
 - Plainte cognitivo-comportementale ignorée (GSC "15")
 - Troubles de la conscience faussement attribués à l'alcool-toxique-médicament
 - Investigation insuffisante après une crise fébrile sans retour à une conscience normale
 - PL non réalisée

Poissy. *Clin Microbiol Infect* 2009

TABLE 2. Univariate analysis of factors associated with late initiation of acyclovir in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis in northern France

Baseline characteristics	≤1 day (N = 116)	>1 day (N = 68)	OR (95% CI)	p
Age (years), median	57.2	60.0		0.33
Sex (female)	44.0%	45.6%	1.1 (0.6–2.0)	0.88
MacCabe score (0)	77.6%	75.0%	0.9 (0.4–1.8)	0.69
Knaus score				
A	62.0%	51.5%	1.0	
B	28.5%	26.5%	1.1 (0.6–2.3)	0.75
C + D	9.5%	22.0%	2.8 (1.2–6.7)	0.02
Chronic alcohol consumption	10.3%	22.4%	2.5 (1.1–5.7)	0.03
Absence of fever	3.8%	18.0%	5.0 (1.7–10.0)	0.003
Focal neurological deficit	28.2%	24.2%	0.8 (0.4–1.6)	0.60
Seizures	37.2%	35.8%	0.9 (0.5–1.8)	0.87
Disorientation	44.8%	41.7%	0.8 (0.5–1.7)	0.75
Hallucinations	10.6%	11.7%	1.1 (0.4–3.1)	0.80
Behavioural changes	38.9%	27.6%	0.6 (0.3–1.2)	0.17
Speech disturbances	52.8%	37.3%	0.5 (0.3–1.0)	0.07
CSF parameters				
Leukocytes/mm ³ , median	89	64		0.12
Leukocyte <10/mm ³	10.7%	22.1%	2.5 (1.0–5.0)	0.05
Lymphocyte proportion >50	80.8%	85.0%	1.4 (0.5–3.5)	0.64
Protein concentration (g/L), median	0.67	0.69		0.76
Protein level >1 g/L	25.0%	26.2%	1.1 (0.5–2.2)	0.85
Time to CT scan and/or MRI after hospital admission, median	0	1	2 (1.0–3.3)	0.001

CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Bilan idéal ?

- Diagnostic étiologique
 - Exploration en 3 niveaux
 - Modification possible de la séquence en cas d'exposition à risque particulière
 - Réalisation des tests diagnostiques selon GBEA et techniques adaptées, validées

Infectiologie.com

Stage	Virus	Bacterie
Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> • examen direct et culture LCR • hémoculture 	
	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2 • VZV • VIH (<i>exclusion</i>)? 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> • HHV6 • CMV • EBV • Adenovirus • Enterovirus • TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Nipah/Hendra • Chikungunya • Encéphalite japonaise • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Syphilis

Bibliographie conseillée

- Glaser *Clinical infectious diseases* 2003, 2006
- Tunkel (ISDA) *Clinical infectious diseases* 2008
- Tattevin *Revue de médecine interne* 2009
- Mailles *Clinical infectious diseases* 2009

- Thwaites *Journal of Infection* 2009

- Dalmau *Annals of Neurology* 2007

Remerciements

- Conflit d'intérêt : aucun signalé