

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

JOUAN Youenn
Né le 25 Janvier 1984 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2014

ENCEPHALITES HERPETIQUES GRAVES EN REANIMATION :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE DEVENIR A LONG TERME ET LE RECOURS A LA
CRANIECTOMIE DECOMPRESSIVE

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN
Monsieur le Professeur Patrick FRANCOIS
Monsieur le Docteur Antoine GUILLON
Madame le Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON
Monsieur le Professeur François MAILLOT

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ...	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard.....	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique..... Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre..... Médecine Générale
MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David Physiologie || Mme | BAULIEU Françoise..... | Biophysique et Médecine nucléaire |
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan.....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

« Nous qui mourrons peut-être un jour disons l'homme immortel au
foyer de l'instant »

Saint-John Perse – *Amers*

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Dominique PERROTIN. Vous me faites l'honneur de présider le jury et de juger cette thèse. Merci également pour votre soutien et votre disponibilité. Merci de m'avoir insufflé ces valeurs qui contribuent à donner au service ses lettres de noblesse : la recherche constante de l'excellence dans la qualité des soins, dispensés avec humanité et équité. J'espère un jour pouvoir faire partie intégrante de cette équipe pour qui ces valeurs sont des principes qui guident au quotidien le soin au lit du malade.

A monsieur le Docteur Antoine GUILLON, pour avoir accepté de m'encadrer pour ce travail... Mais aussi pour mon master 2... Et dans le service de réanimation... Pour les conseils personnels et professionnels innombrables et toujours pertinents. Ta façon de travailler, d'agir, de réfléchir au chevet d'un malade en réanimation aussi bien qu'au laboratoire sont pour moi des modèles auxquels j'aspire. Et bien au delà de l'aspect professionnel, ton humanité, ton humilité, ta gentillesse, ta bonne humeur, ton calme, ton intelligence sont autant de sources intarissables d'enrichissement et qui font que je suis particulièrement heureux et fier de pouvoir travailler à tes côtés. J'espère pouvoir un jour t'apporter un peu en retour.

A monsieur le professeur Pierre-François DEQUIN, pour avoir accepté de faire partie du jury et de juger ce travail. Merci pour votre soutien, votre écoute, depuis mes débuts dans le service. Vos réflexions cliniques et vos raisonnements en staff et au lit du malade nous font bénéficier de ce qu'aucun livre ni aucune revue médicale ne peut nous apporter : la transmission de l'expérience clinique du maître à l'élève.

A monsieur le professeur François MAILLOT, pour avoir accepté avec autant d'enthousiasme de faire partie du jury. Merci de m'avoir formé à la médecine interne, à l'approche globale et pragmatique du malade polypathologique ou ayant un problème diagnostique difficile. Cet enseignement est inestimable. Merci aussi pour ta compréhension, ton écoute et l'aide que tu as pu m'apporter, bien au delà de tes fonctions de chef de service, dans les moments difficiles que j'ai pu traverser. Pour cela, je te suis particulièrement reconnaissant.

A monsieur le professeur Patrick FRANCOIS, pour avoir accepté de faire partie du jury et pour la collaboration dans la réflexion sur les points centraux de ce travail.

A madame le Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON, pour avoir accepté de juger ce travail, et pour l'aide précieuse pour la méthodologie, la rédaction et les corrections pour le manuscrit. Et aussi... pour ta bonne humeur et ton dynamisme que rien ne semble pouvoir entamer!

Aux docteurs Xaviers CAZALS et Marie-Agnès LAUVIN, pour avoir si gentiment accepté de contribuer à l'élaboration de la partie radiologique de ce travail. Merci pour votre collaboration enthousiaste et absolument précieuse.

Au docteur Fabien ESPITALIER, pour son aide, sa disponibilité et son enthousiasme pour ce travail. Merci pour la SFAR, pour les idées, pour les conseils, et pour les corrections.

Aux docteurs Denis GAROT, Emmanuel MERCIER, Stephan ERHMANN, Annick LEGRAS. Travailler à vos côtés en réanimation est une chance inestimable, une source permanente et inépuisable d'apprentissage et d'enrichissement. J'espère pouvoir continuer à travailler longtemps à vos côtés.

Aux docteurs Julie MAGNANT, Nicole FERREIRA, Elisabeth DIOT, aux professeurs Sylvain MARCHAND ADAM et Patrice DIOT, pour leur compagnonnage médical lors de mes semestres en médecine interne et en pneumologie. Je bénéficie chaque jour au lit du malade de vos enseignements précieux, de l'expérience que vous m'avez transmis.

A monsieur le Docteur Thierry BOULAIN, pour m'avoir initié dans mes premières armes en réanimation, à Orléans. On n'oublie jamais le professeur qui nous a appris à lire... Merci de m'avoir transmis votre passion pour la réanimation et d'avoir ainsi contribué à confirmer mon choix vers cette spécialité.

Au Pr Yves LE TULZO et au Dr Sylvain SALOMON, pour m'avoir fait découvrir la réanimation lors de mon externat à Rennes. Tout a débuté là bas...

A toute l'équipe paramédicale de la réanimation polyvalente, notamment aux « cuculs ». Pour votre professionnalisme et votre bonne humeur. Travailler avec vous fait m'a fait comprendre la signification du travail en équipe.

A mes ex/futurs/co/chefs/internes en réa et en médecine, pour tous ces moments de camaraderie, de boulot, de détente aussi : en garde, en salle, en visite, en contre-visite, en pause, le jour, la nuit, la semaine, le week-end : Charlotte S, Julie M, Claire L, Laetitia B-C, Emmanuelle R, Aurélie J, Evan L, Grégoire M, Julien G, Juliette M, Benoit P, Benjamin C, Cécile R, Claire J, Hélène L, Caroline D.

Aux équipes paramédicales de médecine interne 1 & 2, hôpital de semaine et hôpital de jour. Malgré les charges de travail souvent lourdes, le dynamisme et l'investissement de chacun ne fléchissent jamais. Je vous admire pour cela. Merci pour tous les bons moments passés au milieu du tumulte d'une journée en médecine !... Merci aussi à tous pour votre soutien lors des moments difficiles, je ne l'oublierai pas. L'accueil chaleureux que je reçois quand je passe me fait à chaque fois chaud au cœur.

A Gwendal, mon frère. Ces dernières années ont été difficiles pour nous, beaucoup de choses ont changé, subies. Tu as fait face, avec une maturité, une intelligence et un courage qui forcent le respect du grand frère que je suis. J'espère être à la hauteur pour ce petit frère curieux, cultivé et passionné, avec lequel, plus les années passent, et plus les discussions et échanges sont riches et enrichissants, ou au contraire délicieusement superficiels et légers !!

A mon père. Attentif sans être trop protecteur, tu nous a élevé en cultivant notre curiosité, en nous apprenant l'humilité, le respect de l'autre et des différences. Ces valeurs ont façonné ma façon de penser, et largement contribué à mes grands choix dans la vie, notamment professionnels. Ma plus grande fierté sera que tu sois fier de moi. Tu seras bientôt grand-père, et je ne doute pas que tu continueras à transmettre tous ces principes qui te tiennent à cœur, que tu communiqueras ta sérénité, ta curiosité, ta culture.

A ma mère, à mon petit frère Brieg. Pas un jour, pas une nuit, sans que l'absurde cruauté de votre absence ne se fasse douloureusement sentir. Pas un jour, pas une nuit, sans que mes gestes et mes pensées ne révèlent votre présence immuable en moi. Tant que nous respirons, vous êtes. Reposez en paix.

A Charlotte. Ta présence à mes côtés depuis 10 ans est une source inépuisable de bonheur, de fraîcheur, de vie. Nos points communs ont soudé notre amour et notre complicité, nos différences continuent encore de me surprendre et de m'émerveiller. Dans les moments les plus heureux comme dans les périodes les plus difficiles, tu as toujours été présente, indispensable, vitale. Tu portes à présent notre futur enfant : nous entamons l'écriture d'un nouveau chapitre formidable de notre vie.

A Pauline & Joseph, Laura & Benco, Marie-Agnès & Edouard, Agnès & Benoît, Caroline, Margaux & Rodolphe : Les 3000 pages de la Recherche du Temps Perdu ne suffiraient pas à contenir tout ce que ces quelques années à se côtoyer on fait naître d'expériences, de réflexions et d'instant de vie uniques ; votre présence pour tous ces événements, des plus banals, aux plus intenses. L'Amitié, en somme.

A Delphine & François, Cécile & Gildas, Clothilde & Ronan : les « repas de famille du dimanche », la joie de passer du temps entre amis, parler de tout et de rien, les sourires qui ne semblent jamais s'effacer de vos visages. Merci pour tout cela.

Aux amis que le hasard de la médecine nous a fait nous rencontrer, mais dont les liens se tissent bien au delà : Marine & Bertrand, Edouard L, Pierre P, Jeanne P, Thomas L.

A Marcel Proust, pour m'avoir accompagné toutes ces années à travers la lecture de son œuvre immense. Merci d'avoir contribué à façonner une partie ma vision de la Vie, de l'Art, du Beau.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME

Encéphalites herpétiques graves en réanimation : étude rétrospective sur le devenir à long terme et le recours à la craniectomie décompressive de sauvetage

Introduction – L'encéphalite herpétique est une infection rare avec un pronostic sévère. La mortalité précoce de cette maladie est mal caractérisée. La craniectomie décompressive est parfois pratiquée comme thérapeutique de sauvetage lors d'engagements temporaux menaçant le pronostic vital. Cependant, aucune donnée scientifique ne permet de valider cette thérapeutique.

Objectif – Caractériser les patients atteints d'encéphalite herpétique sévère, ainsi que la place potentielle de la craniectomie décompressive.

Patients & Méthode – Etude rétrospective monocentrique de 2008 à 2012 concernant les patients majeurs ayant une encéphalite herpétique admis en réanimation. Les caractéristiques des patients à l'admission, leur prise en charge initiale, et leur devenir à un an ont été collectés. Le bénéfice de la craniectomie de décompression a été analysé. La prédiction du risque d'engagement temporal sur la première imagerie cérébrale a été analysée en aveugle de façon rétrospective.

Résultats – Parmi les 498 patients hospitalisés pour méningite virale, le diagnostic d'encéphalite herpétique a été retenu pour 26 patients, dont 54% ont été admis en réanimation, 39% ont nécessité le recours à la ventilation mécanique, 14% étaient décédés à un an. Trois patients ont présenté un engagement temporal traité par craniectomie de décompression. A un an, le devenir de ces patients ne semblait pas différent des autres patients alors que leurs critères de gravité étaient élevés à l'admission. Cependant, la faible incidence de cette situation ne permettait pas de réaliser de test statistique et de confirmer cette impression. L'imagerie ne permettait pas rétrospectivement de prédire le risque d'engagement temporal (sensibilité 50%, spécificité 82%, valeur prédictive positive 43% et valeur prédictive négative 86%).

Discussion – La très faible incidence de cette situation et l'absence de recommandation de pratique n'ont pour l'instant pas permis de réaliser des investigations cliniques à niveau de preuve élevé pour cette thérapeutique. Ainsi, bien que rétrospective et monocentrique, notre étude est la première à apporter des arguments supplémentaires pour discuter l'intérêt de la craniectomie dans ce contexte.

Conclusion – La craniectomie décompressive semble pouvoir être discutée comme thérapeutique de sauvetage lors d'encéphalite herpétique avec engagement temporal. Ce résultat nécessite d'être confirmé.

Mots clés – Encéphalite herpétique ; réanimation ; hypertension intra crânienne ; engagement temporal ; craniectomie décompressive ; devenir à long terme.

ABSTRACT

Severe herpetic encephalitis: monocentric retrospective study of long-term outcome and recourse of salvation decompressive craniectomy

Introduction – Herpetic encephalitis is rare but has still a poor prognosis. Mortality during acute phase is not precisely described. Decompressive craniectomy has been sometimes proposed as a salvation therapy for life threatening temporal herniations. However, there is no scientific evidence to support this strategy.

Objective – To describe severe cases of herpetic encephalitis and potential recourse of decompressive craniectomy.

Patients & Method – Monocentric retrospective study from 2008 to 2012 including adult patients with herpetic encephalitis admitted to intensive care unit (ICU). Data concerning patients' characteristics at admission, during initial management and their one-year outcome were collected. Potential benefit of decompressive craniectomy was analyzed. Risk of brain herniation was retrospectively and blindly assessed on the first brain imaging.

Results – Among the 498 patients admitted to the hospital for viral meningitis, herpetic encephalitis was confirmed for 26 patients and 54% were admitted to ICU, 39% underwent mechanical ventilation, and 14% were dead at one year. Three patients presented temporal brain herniation and eventually underwent decompressive craniectomy. At one year, outcome of these patients did not seemed to differ from other patients of the cohort, though they had higher severity score at admission. However, considering the low size of the sample, we did not perform any statistical test. First brain imaging could not predict the risk of brain herniation (sensitivity 50%, specificity 82%, positive predictive value 43%, negative predictive value 86%).

Discussion – Due to the very low incidence of this situation and the absence of any recommendation, no clinical trial have been conducted so far. Thus, this study, though it was monocentric and retrospective, is the first to add arguments to consider decompressive craniectomy in this specific situation.

Conclusion – Decompressive craniectomy should be considered, as a salvage therapy, for herpetic encephalitis with intractable temporal herniation.

Key-words: Herpetic encephalitis; Intensive care; Intracranial hypertension; temporal brain herniation; decompressive craniectomy; long term outcome.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	12
Patients et méthode	14
Lieu de l'étude.....	15
Sélection des patients.....	15
Extraction des données.....	15
Analyse radiologique	16
Devenir des patients	16
Analyses statistiques	16
Résultats.....	17
Population d'étude : caractéristiques démographiques, cliniques & biologiques	17
Evolution et devenir des patients	19
Survenue d'un engagement cérébral	19
Données d'imagerie.....	24
Discussion.....	26
Bibliographie	30
Annexes.....	32
Scores utilisés	32
<i>Sequential Organ Failure Assesement</i>	32
<i>Glasgow Coma Scale</i>	33
<i>Glasgow Outcome Scale</i>	33
Accord CNIL.....	34
Manuscrit pour soumission A « critical care ».....	35
Caractéristiques détaillées des patients.....	59

INTRODUCTION

L'encéphalite herpétique est une infection rare, dont l'incidence est évaluée à un par million et par an, et dont la mortalité est élevée. En l'absence de traitement, le taux de mortalité est de 70% (1). Cependant, ce taux de mortalité a pu être abaissé à 15-20% (2,3), principalement grâce à deux progrès majeurs : l'utilisation en routine de la recherche d'ADN viral dans le liquide cébrospinal (LCS) par Polymerase Chain Reaction (PCR), et le traitement précoce par acyclovir. L'analyse de la mortalité des encéphalites herpétiques est classiquement dichotomisée en mortalité précoce -directement imputable à l'infection- et mortalité secondaire -due aux complications. La surmortalité à distance de l'infection est assez bien décrite dans les cohortes observationnelles (2-4) mais les décès survenant en phase aiguë de l'infection sont peu analysés, notamment lors d'encéphalites herpétiques sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation. En 1988, la première série de patient avec une encéphalite infectieuse sévère a été rapportée et a mis en avant le concept associant mortalité en phase aiguë et élévation de la pression intra crânienne. L'élévation de la pression intra crânienne a ensuite été décrite dans les méningites bactériennes (5,6) et dans les méningites virales (7). L'élévation non contrôlée de la pression intra crânienne peut entraîner une baisse de réduction du débit sanguin cérébral et aboutir à la mort. Le virus Herpes simplex (Herpes simplex Virus - HSV) possède un tropisme particulier pour les régions temporales. Ainsi, une encéphalite herpétique avec un œdème croissant ou un saignement local peut conduire à un effet de masse avec engagement temporal et hypertension intra crânienne mettant rapidement en jeu le pronostic vital. Les stratégies médicales de réduction de la pression intra crânienne ont été développées grâce à l'expérience acquise lors de soins aux traumatisés crâniens (8) et ont secondairement été extrapolées aux autres causes d'hypertension intra crânienne, dont l'encéphalite herpétique. Ces stratégies médicales de réduction de l'hypertension intra crânienne sont parfois mises en échec, ce qui a conduit à proposer la craniectomie décompressive comme thérapeutique de sauvetage. La technique consiste en une ablation d'un large volet osseux (temporal ou héli-crâne) associée le plus souvent à une plastie durale. Cette stratégie agressive a été évaluée dans plusieurs pathologies d'étiologies et de physiopathologies variées. Ainsi, dans les infarctus cérébraux malins impliquant l'artère cérébrale moyenne, la craniectomie décompressive a clairement montré un bénéfice en terme de mortalité (9-13) et est désormais proposée précocement chez des patients très sélectionnés. A l'inverse, dans le traumatisme crânien s'accompagnant d'hypertension intra crânienne, la craniectomie décompressive n'a montré aucun bénéfice (14). Concernant les encéphalites herpétiques graves avec hypertension intra crânienne, il n'existe aucune recommandation, et *a fortiori* aucune preuve, pour appuyer une telle stratégie. Cependant, la réalisation de craniectomie décompressive en sauvetage a été rapportée ((15-24) - tableau 1) lors d'encéphalites herpétiques graves avec hypertension intra crânienne réfractaire

à toute autre thérapeutique et menaçant le pronostic vital. Si aucune preuve scientifique ne permet de recommander cette stratégie, une certaine logique physiopathologique peut être discutée. En effet, l'encéphalite herpétique grave avec hypertension intra crânienne par engagement temporal semble proche - sur le plan physiopathologique - de l'AVC sylvien malin où l'évolution des lésions conduit aussi à un effet de masse avec engagement temporal rapidement fatal (25). Ce rapprochement physiopathologique est en tout cas beaucoup plus pertinent qu'avec les autres pathologies où l'hypertension intra crânienne est secondaire à un œdème diffus, qu'il s'agisse du traumatisme crânien ou d'autres encéphalites infectieuses (7). Cependant la démonstration scientifique de la pertinence de cette hypothèse semble difficilement envisageable. En effet, la rareté de la situation associée aux contraintes techniques et éthiques n'ont pas permis de réaliser des investigations cliniques à niveau de preuve élevé. Nous sommes donc actuellement limités aux seules expériences rapportées au travers de rares cas cliniques. Pour autant, il semble important de considérer cette option thérapeutique de sauvetage, et d'essayer de mieux caractériser les situations cliniques durant lesquelles elle peut être discutée.

L'objectif de ce travail était de caractériser les patients atteints d'encéphalite herpétique sévère, ainsi que la place potentielle de la craniectomie décompressive

TABLEAU 1 - REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES CAS ADULTES DE CRANIECTOMIES DECOMPRESSIVES POUR DES ENCEPHALITES HERPETIQUES GRAVES. ND : non disponible

Auteurs (référence)	Age (années), sexe (masculin : M; féminin : F)	Délai (jour) admission / craniectomie	Délai (jour) début des symptômes / craniectomie	Engagement cérébral ?	Technique chirurgicale	Récupération neurologique complète : oui / non
Schwab (15)	25, M	3	>3	"Œdème avec effet de masse"	Hémicraniectomie	Oui
Taferner (16)	42, M	ND	ND	Engagement temporal	Craniectomie, plastie durale, lobectomie temporale partielle	Oui
	25, F	ND	ND		Craniectomie, plastie durale	
Yan (17)	48, F	5	13	Engagement temporal	Craniectomie, lobectomie temporale partielle	Oui
	37, M	8/9	11			
Mellado (18)	21, F	1	9	Engagement temporal	Hémicraniectomie, plastie durale	Non : syndrome frontal, aphasie, épilepsie
Midi (19)	37, M	ND	ND	ND	Lobectomie temporale antérieure	Oui
Di Rienzo (20)	60, M	7	7	Engagement temporal et sous falcoriel	Craniectomie, plastie durale	Oui
Adamo (21)	NA	<2	ND	Engagement temporal	Craniectomie, lobectomie temporale antérieure, plastie durale	Oui
	NA	<2	ND			Oui
González-Rabelino (22)	16, F	12	12	Engagement temporal	Hémicraniectomie	Oui
Maraite (23°)	66, F	3	6	Engagement temporal	Hémicraniectomie, plastie durale	Non : troubles mnésiques
Pili-Floury (24)	38, F	3	13	Engagement temporal	Hémicraniectomie, plastie durale	Oui

PATIENTS ET METHODE

Cette étude rétrospective a été approuvée par le Comité National d'Informatique & Libertés (numéro d'autorisation du CHU de Tours : 2014_002). Selon les articles L.1121-1 et R1121-2 du Code de Santé Publique, les patients inclus dans cette étude avaient été informés par un document écrit de l'utilisation anonyme de leurs données personnelles à des fins de recherche. Ils avaient aussi été informés de leur autorisation de refus ainsi que de la possibilité d'accès à ces données.

LIEU DE L'ETUDE

L'étude a été menée de façon rétrospective dans le centre hospitalier universitaire de Tours, sur la période de 2008 à 2012. Environ 90000 admissions par an ont été enregistrées par le service d'accueil et d'urgence sur cette période, pour une capacité d'hébergement d'approximativement 2000 lits d'hospitalisation complète. L'analyse rétrospective a été faite par interrogation de la base de donnée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI). En France, chaque séjour hospitalier est en effet enregistré dans cette base de donnée, et chaque patient à un numéro d'attribution unique et anonyme permettant ainsi de reconstituer le parcours de soin hospitalier. La base de donnée du PMSI devient ainsi un outil épidémiologique très utile et puissant (26–28).

SELECTION DES PATIENTS

Nous avons ainsi identifié les séjours hospitaliers du CHRU de Tours entre 2008 et 2012 associés aux encéphalites herpétiques en utilisant les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) suivants : *méningite virale*, *encéphalite virale*, *encéphalite herpétique*. Les patients de moins de 18 ans n'ont pas été inclus dans cette étude. Nous avons ensuite restreint l'analyse aux patients admis en réanimation et/ou unité de surveillance continue.

EXTRACTION DES DONNEES.

Pour chaque admission nous avons extrait les données suivantes : motif d'admission en réanimation, positivité de la PCR HSV dans le LCS, caractéristiques démographiques des patients, score de gravité à 24h d'admission (mesuré par le *Sequential Organ Failure Assessment* -SOFA- total, voir en annexe pour le calcul), évolution lors du séjour en réanimation (recours à la ventilation artificielle, aux amines vasopressives, à l'épuration extra rénale), score de Glasgow (*Glasgow Coma Scale* – GCS, voir annexe pour le calcul) le plus bas au cours des 24 premières heures après l'admission. Pour la première imagerie cérébrale faite pour chaque patient, nous avons rapporté la technique utilisée (Imagerie par Résonance Magnétique -IRM- ou

tomodensitométrie -TDM-), le délai entre le début des symptômes et la réalisation de cette première imagerie.

La survenue d'une hypertension intra crânienne a été évaluée sur l'examen des dossiers médicaux, et l'engagement temporal après relecture de toutes les imageries des patients. L'utilisation de toutes les thérapeutiques anti-hypertensives a été relevée. Pour chaque cas, il a également été recherché si la craniectomie décompressive a été envisagée et réalisée ou non.

ANALYSE RADIOLOGIQUE

L'analyse radiologique a été effectuée rétrospectivement en aveugle par deux neuroradiologues. L'importance des lésions sur la première imagerie a été évaluée et quantifiée par volumétrie grâce au logiciel iPlan® Net v.3.5.0 (Brainlab, Allemagne). Lorsqu'une TDM puis une IRM avaient été réalisées à moins de 12h d'intervalle pour un même patient, la volumétrie des lésions a été comparée pour chaque technique. Enfin, la possibilité de prédiction du risque d'engagement temporal par la première imagerie cérébrale a été étudiée : les neuroradiologues devaient définir s'il existait un risque d'engagement temporal au vu de la première imagerie réalisée (réponse par « oui » ou « non »). La sensibilité et la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative de la capacité du neuroradiologue à prédire la survenue d'un engagement ont ensuite été déterminées après analyse des imageries suivantes et du devenir de chaque patient.

DEVENIR DES PATIENTS

Le devenir à long terme des patients a été évalué avec le Glasgow Outcome Scale (GOS) à un an après la sortie de l'hospitalisation pour l'épisode d'encéphalite herpétique. Le Glasgow Outcome Scale cote de façon simple le niveau de séquelle des patients (de 1 désignant la mort, à 5 survivant sans séquelle - voir en annexe pour les détails). Pour les patients non suivis par la suite au CHU de Tours, l'évaluation du GOS a été réalisée après interview téléphonique des médecins traitants des patients concernés.

ANALYSES STATISTIQUES

Les données numériques sont données en médianes et interquartiles.

Le groupe de patients ayant bénéficiés d'une craniectomie décompressive a été comparés aux autres patients avec encéphalite herpétique sévère. Compte tenu du faible effectif final, nous avons décidé de ne pas réaliser d'analyse statistique pour la comparaison des groupes. Nous avons en revanche tenu à un maximum d'exhaustivité et de lisibilité dans le recueil et la présentation des données de chaque patient pour permettre une lecture et une analyse complète par le lecteur.

Les relations entre variables ont été caractérisées par le test de corrélation de Spearman.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec GraphPad Prism® v.6. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

POPULATION D'ETUDE : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES & BIOLOGIQUES

Entre 2008 et 2012, 549 séjours hospitaliers répondants au codes CIM-10 « méningite virale » ou « encéphalite virale » ont été identifiés, représentant 498 patients. Parmi eux, 26 avaient une encéphalite herpétique, et 14 ont été admis en réanimation (figure 1). L'âge médian était de 53 [32 ; 66] ans. Tous les patients ont été admis en réanimation pour altération de la vigilance et/ou symptômes évocateurs de méningo-encéphalite. Aucun patient ne présentait de signe de choc septique à l'admission. Le GCS médian le plus bas au cours des 24 premières heures était 9 [7; 13]. Dix patients ont eu recours à la ventilation mécanique invasive pour une défaillance neurologique : coma (n=6) ou état de mal convulsivant (n=4). Si l'on considère l'ensemble des patients hospitalisés au CHU pour encéphalite herpétique sur la période, le taux de recours à la ventilation mécanique était donc de 38,5%. L'analyse du LCS retrouvait un taux de leucocytes médian de 82,5 [21,8; 380,0] par mm^3 , et une protéinorachie de 0,9 [0,6; 1,0] g/L. De façon intéressante, trois des 14 patients avaient un taux de leucocytes dans le LCS inférieur à $10/\text{mm}^3$. Par définition, toutes les PCR étaient positives à HSV dont 13 à HSV-1 et une à HSV-2. Le délai de mise en route de l'acyclovir par rapport au début des symptômes était de 4 [1; 8] jours. Neuf patients sur les dix ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique ont été sédatisés. La durée médiane de ventilation était de 13 [6; 19] jours et la durée de sédation était de 4 [1; 8] jours. Le SOFA médian à 24 heures d'hospitalisation en réanimation était à 4 [1; 5]. Six patients ont été traités par noradrénaline sur une durée de 8 [6; 10] jours pour un objectif de pression artérielle moyenne > 90 mmHg ou, de pression de perfusion cérébrale > 60 mmHg. L'ensemble des caractéristiques détaillées pour chaque patient est présenté dans l'annexe.

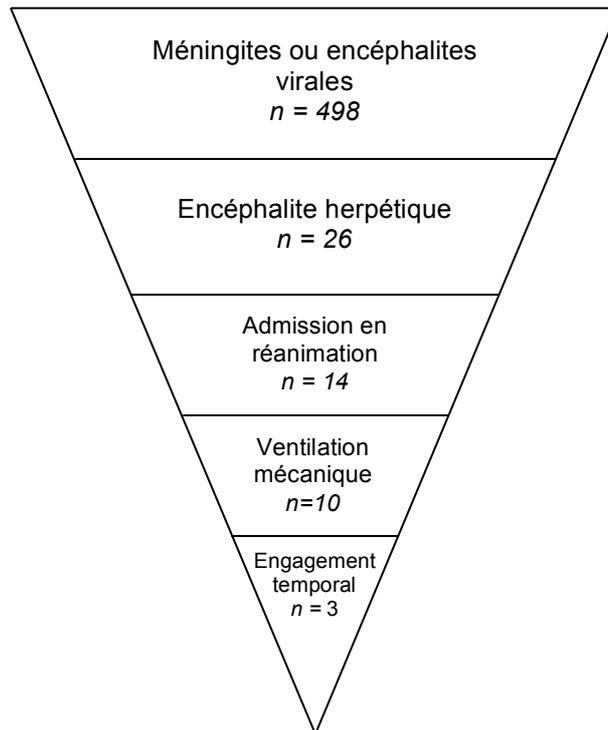


FIGURE 1 - DIAGRAMME REPRESENTANT LE PROCESSUS D'INCLUSION RETRO-SPECTIF DEPUIS LES ENCEPHALITES ET MENINGITES VIRALES JUSQU'AUX ENCEPHALITES HERPETIQUES SEVERES ADMISES EN REANIMATION. L'interrogation de la base de donnée PMSI a permis d'identifier les patients correspondants, sur la période 2008-2012, en utilisant les codes CIM-10 « méningite virale », « encéphalite virale », « encéphalite herpétique ». L'analyse a ensuite été restreinte aux patients ayant été admis en réanimation et/ou unité de surveillance continue.

EVOLUTION ET DEVENIR DES PATIENTS

Parmi les 14 patients de la cohorte, 2 sont décédés durant leur hospitalisation en réanimation. Aucun autre décès n'était comptabilisé au terme de l'année complète de suivi pour l'ensemble de la cohorte. La mortalité spécifique à un an (GOS 1) était donc de 14,3%. Pour les survivants, les GOS à un an de suivi étaient répartis comme suit : 0% avec un GOS à 2, 21.4% avec un GOS à 3, 21.4% avec un GOS à 4 et 42.9% avec un GOS à 5.

SURVENUE D'UN ENGAGEMENT CEREBRAL

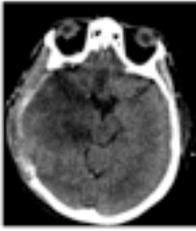
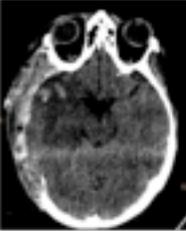
Parmi les patients hospitalisés en réanimation, la survenue d'une hypertension intra crânienne a été suspectée cliniquement sur une aggravation de l'état neurologique associée à des signes évocateurs (mydriase unilatérale) chez trois patients de la cohorte, et l'imagerie de contrôle a confirmé la présence d'un engagement temporal pour ces trois patients. Les 11 autres patients de la cohorte n'ont pas présenté de signe d'HTIC ni de signe d'engagement sur les imageries successives. Les caractéristiques principales des patients sont présentées sur le tableau 2, selon la survenue ou non d'un engagement temporal.

TABLEAU 2 – COMPARAISON DES PATIENTS ATTEINTS D'ENCEPHALITE HERPETIQUE, SELON LA PRESENCE OU NON D'UN ENGAGEMENT CEREBRAL DURANT L'HOSPITALISATION EN REANIMATION. GCS: Glasgow Coma Scale ; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

	Patients sans engagement temporal	Patients avec engagement temporal
Nombre de patients	11	3
Age (années)	48 [28 ; 71]	58 [31; 59]
Sexe (masculin, %)	55	33
Délai entre le début des symptômes et la 1ère imagerie (jours)	5 [3 ; 6]	5 [3 ; 7]
Délai entre le début des symptômes et l'initiation du traitement (jours)	6 [4 ; 8]	5 [4 ; 7]
SOFA à 24h d'admission	2 [1 ; 4]	6 [4 ; 7]
GCS le plus bas dans les 24h de l'admission	10 [8 ; 14]	7 [6 ; 7]
Patients avec crises convulsives (%)	27.3	33.3
Recours à la ventilation mécanique invasive (%)	64	100
Recours à la craniectomie décompressive (n=)	0	3

Concernant les caractéristiques à l'admission, aucune donnée clinique ou biologique de routine ne semblait pouvoir différencier les patients. En revanche, sur le score de gravité SOFA à 24h de l'admission en réanimation, les 3 patients ayant présenté un engagement temporel étaient parmi les plus graves de la cohorte. La présence d'une hypertension intra crânienne chez ses 3 patients a conduit à la mise en route d'une thérapeutique antihypertensive multimodale durant une période de 2h à 24h. Pour le patient ayant eu 24h de traitement médical, la pression intra crânienne avait été monitorée sur cette période. Dans les trois cas, les traitements ont finalement échoué, avec une HTIC réfractaire, ayant conduit à une décision de craniectomie décompressive en urgence. L'ensemble des données de ces 3 patients est présenté tableau 3. Aucune complication en rapport avec la craniectomie n'a été notée. La comparaison avec les autres patients de la cohorte en terme de durée de ventilation mécanique et de durée de séjour en réanimation est représentée figure 2A et 2B. La comparaison du devenir de ses patients à un an par rapport au reste de la cohorte ne montre pas de différence évidente (figure 2C). De façon plus précise, parmi les 3 patients ayant subi un craniectomie de sauvetage : un patient est décédé durant l'hospitalisation en réanimation, un présentait des séquelles à type de syndrome frontal et le troisième n'avait aucune séquelle sur le bilan neuropsychologique à un an. A noter qu'il n'a été noté aucune complication post opératoire immédiate de la craniectomie.

TABLEAU 3 - CARACTERISTIQUES, PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION DES TROIS PATIENTS AYANT SUBI UNE CRANIECTOMIE DECOMPRESSIVE. Les dates sont données en jours après le début des symptômes.

	Patient A	Patient B	Patient C	
Age, sexe	56, femme	31, femme	58, homme	
Symtômes initiaux	syndrome pseudo-grippal, confusion, fièvre	Céphalées, fièvre	Céphalées, fièvre, hémiparésie gauche	
Première imagerie cérébrale	hypodensités temporales, insulaires et fronto temporales droites	Hypodensités temporales bilatérales	Hypodensités frontales et temporales bilatérales; Effet de masse modéré	
Délai d'apparition de l'hypertension intra crânienne	Jour 4	Jour 11	Jour 5	
Monitoring de la pression intra crânienne	Non	Oui	Non	
Date de la craniectomie décompressive	Jour 6	Jour 12	Jour 5	
Devenir à un an	GOS 1	GOS 5	GOS 3 (syndrome frontal)	
TDM	Pré opératoire			
	Post opératoire			
	A un an	Non applicable (décès)		

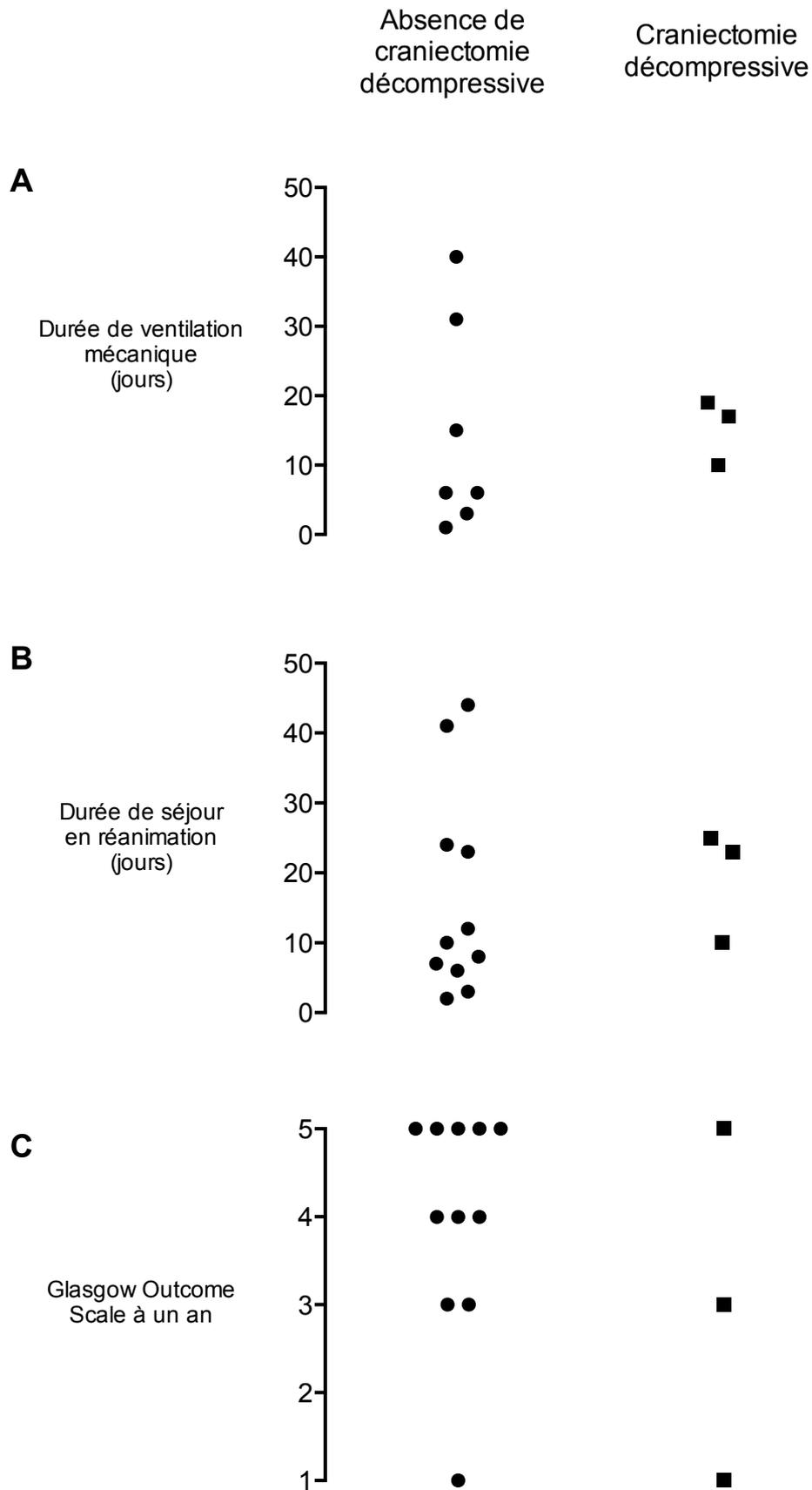


FIGURE 2 - EVOLUTION ET DEVENIR DES PATIENTS SELON LE STATUT CRANIECTOMISE OU NON. (A) durée de ventilation mécanique (en jours) ; (B) Durée de séjour en réanimation (jours) ; (C) Glasgow Outcome Scale (GOS) à un an.

DONNEES D'IMAGERIE

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale, dans un délai de 5 [3; 6] jours après le début des symptômes. Des anomalies ont été notées chez 12 des 14 patients, et concernaient les régions temporales, frontales ou insulaires. Douze patients ont bénéficié d'une TDM en première intention, deux d'une IRM. Cinq patients ayant bénéficié d'une TDM initialement ont ensuite eu une IRM dans les 12 heures suivantes : ces examens ont donc été considérés comme appariés. Les volumétries des lésions mesurées pour chaque examen sont représentées en fonction de la technique utilisée (TDM ou IRM) sur la figure 3A, et les volumétries mesurées pour les paires d'examens sont représentées figure 3B. Du fait des délais très variables de réalisation de la première imagerie et de la progression rapide des lésions d'encéphalite en l'absence de traitement, nous avons représenté la volumétrie des lésions en fonction du délai de réalisation de la TDM (figures 3C). Il existait une corrélation positive entre le volume de la lésion et le délai de réalisation de l'imagerie ($r=0,8339$; $p=0,004$), modélisée par l'équation suivante $y = 8,3x - 14,7$.

Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'importance des lésions mesurées sur la première imagerie et le devenir à un an (figure 3D). Les premières données de l'imagerie cérébrale permettaient d'estimer le risque d'engagement temporel par les neuroradiologues avec les performances suivantes : spécificité 82%, sensibilité 50%, valeur prédictive positive 43% et valeur prédictive négative 86%.

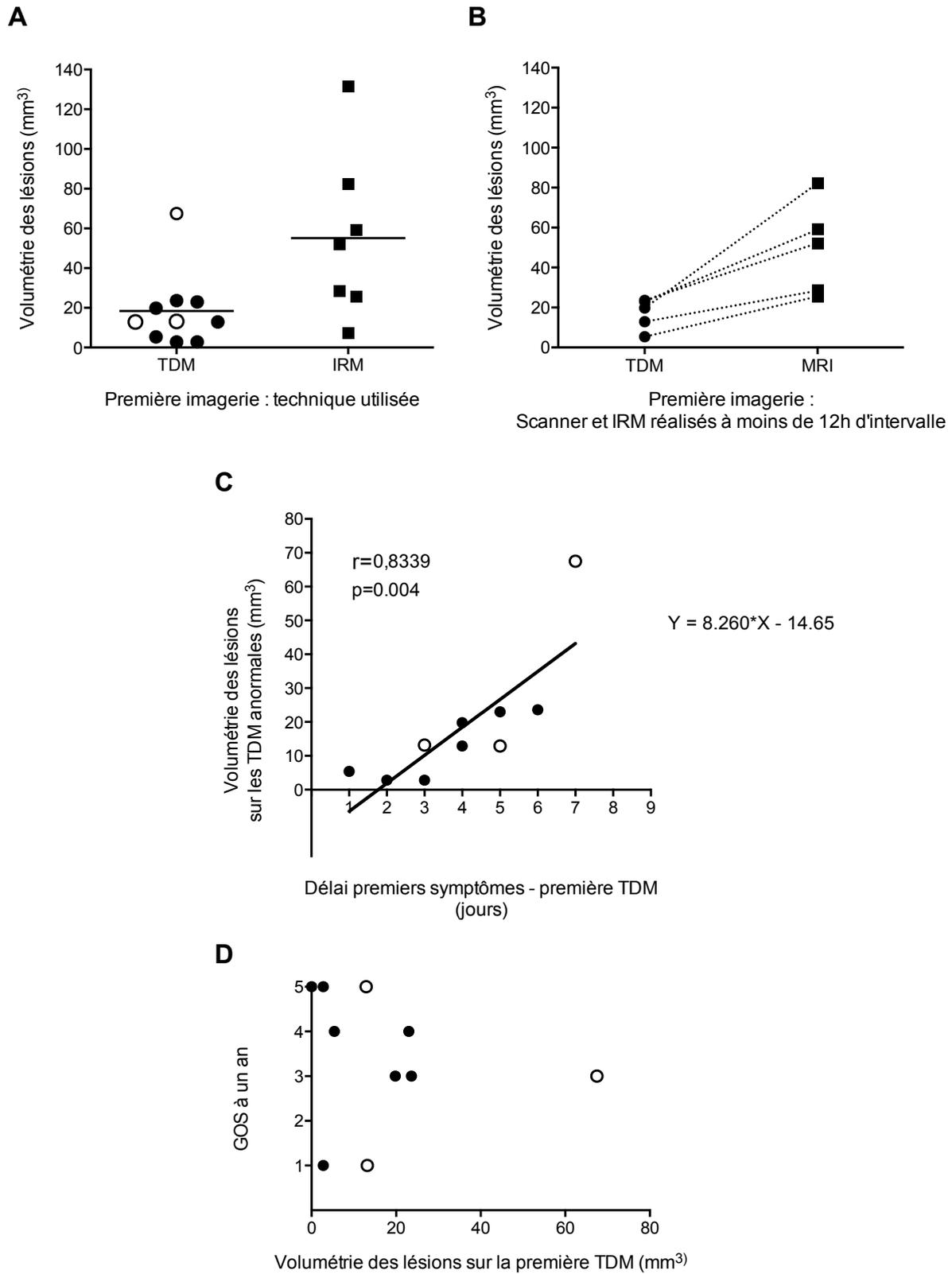


FIGURE 3 - DONNEES D'IMAGERIE. Analyse des lésions cérébrales sur la première imagerie réalisée, selon la technique employée (tomodensitométrie -TDM- ou imagerie par résonance magnétique -IRM-), pour l'ensemble de la cohorte (**A**), et pour les procédures réalisées à moins de 12h d'intervalle chez un même patient (**B**). Les imageries ont été considérées comme paires si elles avaient été réalisées à moins de 12h d'intervalle chez un même patient. (**C**) : volumétrie des lésions (en mm³) mesurées sur la TDM, en fonction du délai entre le début des symptômes et la réalisation de la procédure (en jours). (**D**) : Glasgow Outcome Scale à un an en fonction de la volumétrie des lésions (en mm³) mesurées en sur la TDM. Les patients ayant présenté un engagement temporel au cours de l'hospitalisation sont représentés par des cercles évidés.

DISCUSSION

Sur les quatre ans de notre période d'étude, l'incidence des encéphalites herpétiques était faible, mais leur sévérité élevée puisque près de 40% des patients ont eu recours à la ventilation mécanique invasive, et, concernant les patients admis en réanimation, 14% étaient décédés à un an et moins de la moitié des survivants avaient une récupération neurologique complète. D'autre part, notre étude est la première à étudier de façon systématique l'intérêt de la craniectomie décompressive dans ce contexte d'encéphalites herpétiques graves.

Le recours à la craniectomie décompressive est exceptionnel dans la prise en charge des encéphalites herpétiques graves, et il n'existe aucune preuve pour étayer cette stratégie invasive. Ainsi, l'analyse exhaustive de la littérature (tableau 1) ne retrouve pas d'étude avec des niveaux de preuve élevés mais seulement la publication de quelques cas cliniques. Lorsque l'on s'intéresse au devenir de ces patients rapportés dans ces cas cliniques, le taux de succès de la craniectomie de décompression est étonnamment élevé : 10 patients sur 13 cas publiés ont une récupération neurologique complète. Il existe manifestement un biais de non publication majeur dans la mesure où aucun cas clinique d'échec de craniectomie décompressive n'est publié. Il est donc difficile de juger de la pertinence de cette thérapeutique au travers de ces seules publications.

Dans notre étude, l'ensemble des patients atteints d'encéphalite herpétique sévère ont été analysés. Parmi eux, les patients pour lesquels il a finalement été décidé de recourir à la craniectomie décompressive étaient effectivement les plus graves. La décision de réaliser la craniectomie a bien été prise dans un contexte de « sauvetage » lorsque le pronostic vital était engagé à court terme du fait de l'engagement temporel. Cependant, et de façon intéressante, le devenir de ses patients ne semblait pas différent du reste de la cohorte (figure 3C). En particulier, pour le cas B, le contrôle de la pression intra crânienne par la craniectomie décompressive semblait avoir permis une régression complète des symptômes et une récupération sans aucune séquelle neurologique ou neuropsychologique à un an. De plus, nous n'avons pas observé de patient présentant une hypertension intra crânienne secondaire à l'encéphalite herpétique et réversible par un traitement médical seulement. D'autre part, le devenir des patients hospitalisés en réanimation pour encéphalite herpétique dans cette étude semblait superposable aux cohortes décrites à ce jour mêlant malades de réanimation ou non (2,3), attestant d'un niveau de soin global adapté aux recommandations. Par ailleurs, il est important de noter qu'il n'est survenu aucune complication du geste chirurgical, que ce soit en post opératoire immédiat, ou durant les soins post-opératoires en réanimation. Au final, comme les cas cliniques publiés à ce jour, notre étude appuie également la stratégie de recours potentiel

à la craniectomie décompressive dans les encéphalites herpétiques présentant un engagement temporal résistant au traitement médical conventionnel. Au regard de nos résultats associés à ceux publiés sous forme de cas clinique (tableau 1), il semble en effet se dégager une physiopathologie stéréotypée de l'hypertension intra crânienne dans l'encéphalite herpétique grave : les lésions temporales de l'HSV peuvent se compliquer d'un engagement temporal créant une hypertension intracrânienne menaçant le pronostic vital par le risque de compression sur le tronc cérébral. Cette physiopathologie semble assez proche de celle de l'infarctus sylvien malin où l'hypertension intra crânienne résulte aussi d'un engagement temporal entraînant la mort dans 90% des cas en l'absence de craniectomie décompressive, selon les mêmes mécanismes (sur le plan anatomique). Compte tenu du bénéfice de la craniectomie décompressive dans les infarctus sylviens malins, c'est sur ce rationnel qu'il semble également pertinent de considérer la craniectomie décompressive dans l'encéphalite herpétique avec engagement temporal et hypertension intracrânienne réfractaire.

Cependant, il nous semble important de souligner que dans l'infarctus sylvien malin, la craniectomie décompressive est proposée chez des patients hautement sélectionnés sur la base de critères cliniques et de volumétrie des lésions. Il est évident que ces paramètres ne peuvent - et ne doivent pas- être extrapolés à l'encéphalite herpétique. En effet, contrairement aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques où le début des symptômes est brutal et cliniquement évident, les signes initiaux d'une encéphalite herpétique sont souvent frustes et non spécifiques, conduisant à un délai important dans le recours aux soins. Ainsi, dans notre série, le délai médian entre la survenue du début des signes et la 1^{ère} imagerie est de 5 jours, contre 10h dans les accidents vasculaires cérébraux (29). De même, il existe une variabilité importante dans le délai de consultation (minimale de 1 jour, maximale de 9 jours dans notre série), alors que nous avons mis en évidence une corrélation positive entre la mesure de la volumétrie des lésions et le délai 1^{ers} symptômes / imagerie (figure 3C). Ceci explique qu'aucune corrélation entre la volumétrie des lésions initiales et le devenir à long terme ou survenue d'un engagement cérébral ne peut être mise en évidence (figure 3C et 3D). De la même façon, la capacité du neuroradiologue à diagnostiquer la possibilité d'un engagement temporal sur l'analyse de la première imagerie est faible (sensibilité de 50%). L'imagerie ne peut donc aider le clinicien à anticiper de façon certaine la survenue d'une hypertension intra crânienne en rapport avec un engagement temporal, et donc encore moins, anticiper une discussion d'éventuelle craniectomie décompressive.

Si l'imagerie ne peut prédire de façon fiable le risque d'engagement, la détection précoce de la survenue d'une élévation de la pression intra crânienne peut, en revanche, possiblement y contribuer, soulevant la question de la pertinence du monitoring de la pression intra crânienne

dans les encéphalites herpétiques les plus graves. Ce monitoring n'est actuellement pas une mesure de routine dans les encéphalites infectieuses sévères. Des études observationnelles rapportent cependant que la surveillance de ce paramètre pourrait être pertinente (30,31), mais il n'existe aucune étude randomisée interventionnelle évaluant une stratégie basée sur le monitoring de la pression intra crânienne. Nous pouvons seulement mentionner qu'une telle stratégie a été évaluée dans la prise en charge du traumatisé crânien, mais n'a montré aucun bénéfice par rapport à une stratégie classique basée sur l'examen clinique et l'imagerie (32). Cependant, comme mentionné plus haut, les différences physiopathologiques majeures concernant l'origine de l'hypertension intracrânienne entre ces deux situations pathologiques ne permettent pas d'extrapoler ces résultats aux encéphalites herpétiques avec engagement temporal. Au final, il ressort que la prise en charge des encéphalites herpétiques les plus sévères est rendue complexe notamment par l'absence de paramètres cliniques ou radiologiques permettant d'aider le clinicien à détecter précocement les patients à risque d'engagement temporal et c'est donc dans ce contexte que le monitoring de la pression intra crânienne pourrait être un outil pertinent. En effet, dans notre série, si nous avons systématiquement mesuré en continu la pression intra crânienne chez les patients avec un score de Glasgow <8 dans les 24 premières heures, nous aurions mis en place une sonde de mesure de pression intra crânienne chez 6 patients de la cohorte, et assurément détecté les trois hypertensions intracrâniennes en rapport avec les engagements temporaux. La pertinence de cette technique pourrait même être plus élevée si elle permet de guider la stratégie thérapeutique. Ainsi, pour le cas B ayant bénéficié de ce monitoring (tableau 3), la craniectomie décompressive a été décidée après l'échec des thérapeutiques classiques anti hypertensives.

Notre étude possède des limites évidentes. La principale étant le caractère rétrospectif, et *a fortiori*, l'absence de randomisation. En effet, comme toute mesure thérapeutique, la craniectomie décompressive, dans ce contexte, devrait être évaluée au cours d'un essai prospectif randomisé. Cependant, compte tenu de l'extrême rareté de cette situation, des difficultés techniques, logistiques et éthiques évidentes qui surviendraient, une telle étude semble impossible actuellement. De plus, les études prospectives observationnelles ou cas/contrôles semblent également difficilement réalisables compte tenu de la très faible incidence des engagements cérébraux dans l'encéphalite herpétique. Ainsi, une méthodologie rétrospective semble la seule appropriée. Notre étude apporte donc, et malgré ses limites, le niveau de preuve le plus élevé actuellement, en comparaison avec les seuls cas cliniques publiés. Notre intention initiale était de réaliser une étude rétrospective multicentrique, et nous avons élaboré notre algorithme de sélection des patients basé sur l'utilisation du PMSI dans ce but. Cependant, les stratégies et les habitudes de prise en charge des encéphalites herpétiques graves différaient largement selon les centres contactés, en particulier sur la décision de réaliser -ou

même d'envisager- des craniectomies décompressives. De ce fait, un biais majeur de type « effet centre » sur le recours à la craniectomie décompressive et la prise en charge péri opératoire serait apparu, et aurait rendu toute extrapolation impossible. De plus, le choix de la période d'étude ne pouvait pas être plus étendu. En effet, en 2007, une étude regroupant les trois essais randomisés contrôlés concernant la craniectomie décompressive dans l'infarctus sylvien malin (11) a définitivement établi la preuve de son bénéfice en terme de survie dans cette pathologie, apportant un regard nouveau sur cette procédure chirurgicale. Afin d'éviter tout risque de biais, et bien que les situations pathologiques soient différentes, nous avons donc préféré débiter l'analyse rétrospective à partir de 2008 : à cette date, les équipes médico-chirurgicales concernées avaient acquis et standardisé la prise en charge d'une craniectomie décompressive.

En conclusion, cette étude est la première à s'intéresser spécifiquement aux encéphalites herpétiques sévères nécessitant des soins de réanimation, et à souligner la gravité de cette pathologie. Bien que les limites de notre étude doivent être gardées en mémoire, nos résultats apportent un nouvel éclairage sur la stratégie de traitement de l'hypertension intra crânienne dans ce contexte. La craniectomie décompressive semble pouvoir être discutée comme thérapeutique de sauvetage lors d'encéphalite herpétique avec engagement temporal. Ce résultat nécessite d'être confirmé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med.* 1977 Aug 11;297(6):289-94.
2. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007 Oct 1;45(7):875-80.
3. 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.* 2002;35(3):254-60.
4. Mailles A, Stahl J. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 15;49(12):1838-47.
5. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004 Oct 28;351(18):1849-59.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993 Jan 7;328(1):21-8.
7. Kumar G, Kalita J, Misra UK. Raised intracranial pressure in acute viral encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jun;111(5):399-406.
8. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med.* 2012 Aug 23;367(8):746-52.
9. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke J Cereb Circ.* 2007 Sep;38(9):2506-17.
10. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke J Cereb Circ.* 2007 Sep;38(9):2518-25.
11. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):215-22.
12. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):326-33.
13. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1091-100.
14. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al. Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1493-502.
15. Schwab S, Jünger E, Spranger M, Dörfler A, Albert F, Steiner HH, et al. Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology.* 1997 Feb;48(2):412-7.
16. Taferner E, Pfausler B, Kofler A, Spiss H, Engelhardt K, Kampfl A, et al. Craniectomy in severe, life-threatening encephalitis: a report on outcome and long-term prognosis of four cases. *Intensive Care Med.* 2001 Aug;27(8):1426-8.
17. Yan H-J. Herpes simplex encephalitis: the role of surgical decompression. *Surg Neurol.* 2002 Jan;57(1):20-4.
18. Mellado P, Castillo L, Andresen M, Campos M, Pérez C, Baudrand R. [Decompressive craniectomy in a patient with herpetic encephalitis associated to refractory intracranial hypertension]. *Rev Médica Chile.* 2003

Dec;131(12):1434-8.

19. Midi I, Tuncer N, Midi A, Mollahasanoglu A, Konya D, Sav A. Effects of decompressive surgery on prognosis and cognitive deficits in herpes simplex encephalitis. *Behav Neurol*. 2007;18(4):245-9.
20. Di Rienzo A, Iacoangeli M, Rychlicki F, Veccia S, Scerrati M. Decompressive craniectomy for medically refractory intracranial hypertension due to meningoencephalitis: report of three patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Oct;150(10):1057-1065; discussion 1065.
21. Adamo MA, Deshaies EM. Emergency decompressive craniectomy for fulminating infectious encephalitis. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):174-6.
22. González Rabelino GA, Fons C, Rey A, Roussos I, Campistol J. Craniectomy in herpetic encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2008 Sep;39(3):201-3.
23. Maraitte N, Mataigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ. Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Société Sci Médicales Grand-duché Luxemb*. 2010;(2):279-82.
24. Pili-Floury S, Valentin L, Blasco G, Godard J, Samain E. [Late refractory intracranial hypertension treated by decompressive craniectomy in severe herpetic encephalitis]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2009 Aug;28(7-8):709-10.
25. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996 Apr;53(4):309-15.
26. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. 2012 Sep;82(1):40-8.
27. Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daurès JP. Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital. *J Hosp Infect*. 2008 Feb;68(2):130-6.
28. Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2013 Mar;102(3):e120-125.
29. Campbell JTP, Bray BD, Hoffman AM, Kavanagh SJ, Rudd AG, Tyrrell PJ, et al. The Effect of Out of Hours Presentation with Acute Stroke on Processes of Care and Outcomes: Analysis of Data from the Stroke Improvement National Audit Programme (SINAP). *PLoS ONE*. 2014 Feb 12;9(2):e87946.
30. Barnett GH, Ropper AH, Romeo J. Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. *J Neurosurg*. 1988 Apr;68(4):585-8.
31. Edberg M, Furebring M, Sjölin J, Enblad P. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Jul;55(6):732-9.
32. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2471-81.

ANNEXES

SCORES UTILISES

SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSEMENT

Référence : Vincent JL et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec VM	≤ 100 avec VM
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 - 32 μmol/L	33 - 101 μmol/L	102 - 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	PAM < 70 mmHg	Dobutamine ≤ 5 μg/kg/min §	Noradrénaline ≤ 0,1μg/kg/min	Noradrénaline> 0,1μg/kg/min
SYST. NERVEUX CENTRAL GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 - 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total =					

VM : ventilation mécanique ; PAM : pression artérielle moyenne ;

GLASGOW COMA SCALE

Référence : Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.

Réponse oculaire

- 1 - Nulle
- 2 - A la douleur
- 3 - A la demande
- 4 - Spontanément

Réponse verbale

- 1 - Nulle
- 2 - Incompréhensible
- 3 - Inappropriée
- 4 - Confuse
- 5 - Normale

Réponse motrice

- 1 - Nulle
- 2 - Extension stéréotypée
- 3 - Flexion stéréotypée
- 4 - Evitement à la stimulation douloureuse
- 5 - Orientée, localisant la stimulation douloureuse
- 6 - Aux ordres

GLASGOW OUTCOME SCALE

Référence : Jennett B, Bond M. Lancet 1975 Mar 1;1(7905):480-4

- 1 **Mort.**
- 2 **Etat végétatif persistant** : absence d'activité corticale
- 3 **Handicap sévère.** Patient conscient mais dépendant (atteinte neuropsychologique ou motrice ou les deux)
- 4 **Handicap modéré.** Patient dépendant autonome dans la vie quotidienne (dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles intellectuels ou de mémoire, troubles de la personnalité)
- 5 **Bonne récupération.** Activités normales (déficits neurologiques ou psychologiques mineurs)

De : **TRIPAULT ERIC** <E.TRIPAULT@chu-tours.fr>

Date : 23 janvier 2014 14:07

Objet : RE: recherche

À : Youenn Jouan <youenn.jouan@gmail.com>

Bonjour,

J'ai enregistré votre recherche dans le "fichier des fichiers" du C.H.R.U. sous le n° 2014_002.

Vous êtes en règles vis-à-vis de la CNIL.

Cordialement

Eric TRIPAULT

Pôle Finances, Facturation Système d'information

Hôpitaux de Tours

Tél : 02 47 47 84 46

Fax : 02 47 47 87 71

Email : e.tripault@chu-tours.fr



Correspondant Informatique et Libertés : cil@chu-tours.fr

Ce travail a été également rédigé et formaté pour une soumission à la revue Critical Care, selon les recommandations aux auteurs de la revue. Le manuscrit présenté ci-dessous ne constitue pas la version définitive, mais il s'agissait de la dernière version à la date d'impression du présent document. Par ailleurs, l'*authorship* définitif n'était pas encore établi.

Severe herpetic encephalitis: retrospective study of long-term outcome and recourse of salvation decompressive craniectomy

Youenn Jouan^{1,*}

Email : youenn.jouan@gmail.com

Leslie Grammatico-Guillon^{2,3}

Email : leslie.guillon@univ-tours.fr

Fabien Espitalier^{4,3}

Email : fabien.espitalier@univ-tours.fr

Xavier Cazals^{5,3}

Email : cazalsxavier@hotmail.com

Patrick François^{6,3}

Email : patrick.francois@univ-tours.fr

Réanimateur 1 ¹

Email :

Réanimateur 2 ¹

Email :

Antoine Guillon^{1,3}

Email : antoine.guillon@univ-tours.fr

¹ Service de Réanimation Polyvalente, CHRU Tours, 2 boulevard tonnellé, 37000 Tours, France

² Service d'information médicale, d'épidémiologie et d'économie de la santé, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

³ Faculté de médecine, Université François Rabelais 10, boulevard Tonnellé, 37032 Tours cedex, France

⁴ Département d'Anesthésie & Réanimation, Hôpital Trousseau, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

⁵ Service de Neuroradiologie, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2 boulevard tonnellé, 37000 Tours, France

⁶ Service de Neurochirurgie, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

* Corresponding author

Abstract

Introduction – Herpetic encephalitis is rare but has still a poor prognosis. Mortality during acute phase is not precisely described. Decompressive craniectomy has been sometimes proposed as a salvation therapy for life threatening temporal herniations. However, there is no scientific evidence to support this strategy.

Objective – To describe severe cases of herpetic encephalitis and potential recourse of decompressive craniectomy.

Patients & Method – Monocentric retrospective study from 2008 to 2012 including adult patients with herpetic encephalitis admitted to intensive care unit (ICU). Data concerning patients' characteristics at admission, during initial management and their one-year outcome were collected. Potential benefit of decompressive craniectomy was analyzed. Risk of brain herniation was retrospectively and blindly assessed on the first brain imaging.

Results – Among the 498 patients admitted to the hospital for viral meningitis, herpetic encephalitis was confirmed for 26 patients and 54% were admitted to ICU, 39% underwent mechanical ventilation, and 14% were dead at one year. Three patients presented temporal brain herniation and eventually underwent decompressive craniectomy. At one year, outcome of these patients did not seem to differ from other patients of the cohort, though they had higher severity score at admission. However, considering the low size of the sample, we did not perform any statistical test. First brain imaging could not predict the risk of brain herniation (sensitivity 50%, specificity 82%, positive predictive value 43%, negative predictive value 86%).

Discussion – Due to the very low incidence of this situation and the absence of any recommendation, no clinical trial have been conducted so far. Thus, this study, though it was monocentric and retrospective, is the first to add arguments to consider decompressive craniectomy in this specific situation.

Conclusion – Decompressive craniectomy should be considered, as a salvage therapy, for herpetic encephalitis with intractable temporal herniation.

Key words: Herpes simplex encephalitis; decompressive craniectomy; intra cranial hypertension; brain herniation; long-term outcome

Introduction

Herpes Simplex Encephalitis (HSE) occurs approximately 1 per million individuals per year. The prognosis without treatment is extremely poor, with a mortality rate of about 70% (1). Improvement in diagnosis techniques (use of Polymerase Chain Reaction –PCR–) and the use of acyclovir led to a 15-20% decrease in mortality rate (2,3). Deaths are usually split between deaths directly related to Herpes Simplex Virus (HSV) and secondary deaths due to complications (2,3). These delayed HSE related deaths are well described, but deaths occurring during acute phase are poorly analyzed, as the studies published so far do not focus on the most severe cases, i.e. those admitted in intensive care unit (ICU). During acute phase of severe cases of encephalitis, historical series of Barnett *et al.* (4) introduced the concept that elevated intracranial pressure (ICP) could be associated with a poor outcome in acute phase of encephalitis. Elevated ICP is a well-known complication of acute bacterial meningitis (5,6) and is also observed in virus meningitis (7). Uncontrolled and increased ICP may cause a reduced cerebral blood flow and lead to fatal brain herniation. Medical therapeutic strategies should be considered for the management of patients with elevated ICP due to HSE, and are well established due to experience from patients with traumatic brain injury (8). However, ICP-targeted medical strategies are sometimes inefficient and decompressive hemicraniectomy has been proposed as an ultimate salvage therapy. Hemicraniectomy consists in a temporary removal of a large part of the skull. In various other acute medical conditions where life threatening elevated ICP occurs, decompressive craniectomy has been evaluated. Indeed, in malignant infarction of the mid cerebral artery (MCA), early decompressive hemicraniectomy dramatically reduces mortality. In highly selected patients, it is currently early proposed in the course of malignant MCA infarction (9–13). In contrast, decompressive hemicraniectomy in elevated ICP after diffuse brain traumatic brain injury is not recommended (14). Concerning severe HSE with elevated ICP, there is no recommendation and no evidence supporting this strategy, but some authors reported the use of decompressive hemicraniectomy as a lifesaving procedure for intractable elevated ICP in patients with already treated HSE (15–24). HSV has a particular tropism for temporal regions, and when increasing edema or local bleeding occurs, it can lead to a rapid life-threatening herniation, by compressing the brain stem. On

this pathophysiological point of view, HSE with brain swelling seems closer from malignant infarction of the mid cerebral artery (MCA) which also leads to a space occupying lesion with rapidly lethal brain swelling (25), than to other diffuse brain lesions (traumatic brain injury or other encephalitis). However, providing evidence to support this strategy seems unfeasible, regarding rarity of this clinical situation and potential ethical difficulties. Nevertheless, care-providers should be aware of this possible lifesaving procedure and the circumstances where it should be discussed.

This academic hospital-based study reported patient long-term neurological outcomes of severe HSE during a four-year period

Patients and Methods

We retrospectively analyzed long-term neurological outcome of patients with severe HSE on a four-year period, and reported the situations where decompressive hemicraniectomy was decided.

This retrospective investigation was approved by the CNIL (Data Protection Supervisory Authority). According to the articles L.1121-1 and R1121-2 of French Code of Public Health, patients included in this study were informed through a written document of the treatment of personal health data for research purpose. They were also informed on their right to object, and get access to the data.

Study sites. We performed a retrospective screening, from 2008 to 2012, in a tertiary university hospital (2000 beds and approximately 90,000 admissions per year in emergency department), using the French national hospital discharge database “PMSI” (*Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information*). *PMSI* database allows using a perennial database with medico-administrative data. These data are collected for each stay, regardless of the hospital sector of hospitalization. Data are anonymized and linked, merging stays to patients, giving the follow-up of consecutive patient’s hospital stays. *PMSI* is becoming a useful and powerful epidemiologic tool (26–28).

Patient selection. We identified hospital stays related to HSE, from 2008 to 2012, using the specific diagnosis codes of the International Classification of Disease, tenth revision (ICD-10), for *viral meningitis*, *viral encephalitis* and *herpetic encephalitis*. Patients under 18 were not included.

Data retrieval. Medical files of the patients were analyzed for: ICU admission motif, CSF findings including PCR for HSV, involvement during ICU stay, occurrence of coma (defined by Glasgow Coma Scale < 8) requiring mechanical ventilation. The technic used for brain imaging (Computed Tomography -CT- or Magnetic Resonance Imaging -MRI-) and the delay from symptoms onset to brain imaging were reported. Occurrence of elevated ICP was evaluated on examination of medical records and occurrence of brain herniation on analysis of all brain imaging. We reported the therapeutic strategies used for the management of patients with brain herniation: medical therapy (heavy sedation with barbituric, use of osmotherapy) and if salvage decompressive hemicraniectomy was discussed and/or performed.

Image analysis. Retrospectively, two neuroradiologists blinded from patients' identity and outcome re analyzed brain images. Lesions volumetry were measured using iPlan® Net v.3.5.0 (Brainlab, Germany). When both CT and MRI were performed simultaneously for the same patient (within 12h), lesion volumetry were compared for each technic. Finally, neuroradiologists were independently asked to determine if there was a significant risk of brain herniation according to the first brain imaging obtained for each patient (answer by "yes" or "no"). Sensibilities, specificity, positive and negative predictive values of the first brain imaging to predict the risk of brain herniation were then calculated.

Patient outcome. Long-term neurological outcome was assessed by Glasgow Outcome Scale (GOS) one year after hospital discharge. For patients whom post discharge follow-up was done out of the hospital, GOS was assessed by interviewing their general practitioner.

Statistical analysis. Numerical results are given in median and interquartiles. According to the small sample size, we preferred to avoid statistical test for group comparisons and provided all individual data for the readers. Correlations between variables were tested by the Spearman's correlation test. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism® v.6.0. p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Study population. From 2008 to 2012, 549 hospital stays had the criterion *Viral Meningitis* or *Viral Encephalitis* according to ICD-10 codes, which represented 498 patients. Among them, 26 had HSE, and 14 were hospitalized in ICU (Figure 1). All patients were admitted in ICU for altered mental status and/or meningitis symptoms, and the lowest GSC during the first 48h after admission was 9 [7; 13]. No patient had sign of shock at admission. Ten patients became comatose either progressively (n=6) or after seizure (n=4), and were intubated. Thus, during this four-year period, considering the whole population admitted for HSE, 38.5% of the patients required mechanical ventilation for coma. CSF analysis revealed a leukocyte count of 82.5 [21.8; 380.0] per mm³, and a protein level of 0.9 [0.6; 1.0] g/L. Interestingly, three of the fourteen patients had less than 10 leucocytes / mm³ on CSF count. All PCR performed on CSF were positive for HSV, with 13 for HSV-1, and one for HSV-2. Delay from symptom onset to treatment was 6 [4; 7] days. The duration for mechanical ventilation was 13 [6; 19] days. Sedatives were used for a median of 4 [1; 8] days. SOFA at 24h after admission was 4 [1; 5]. Six patients required use of vasopressors for maintaining mean arterial pressure sufficiently high (>90 mmHg) or to maintain cerebral perfusion pressure > 60 mmHg, during 8 [6; 10] days.

Patient outcome. Among the 14 patients hospitalized in ICU for HSE, two patients died during their ICU stay and no further death was noted after one-year follow-up. Thus, the one-year specific mortality (GOS 1) was 14.3%. The remaining GOS scores at 1 year were distributed as follow: 0% GOS 2, 21% GOS 3, 21% GOS 4 and 43% GOS 5. Detailed characteristics of the 14 patients hospitalized in ICU are available in Online Supplement Table 1.

Comparison of patients with or without brain herniation. Among the patients hospitalized in ICU for HSE, elevated ICP was suspected after neurological deterioration in three patients, and brain temporal herniation was diagnosed on CT scanning. The 11 other patients did not have clinical or radiological evidence of brain herniation or increased ICP. The main characteristics of the patients are presented in Table 1 according to presence or not of brain herniation. Although statistical analysis seemed not appropriate to the sample size, severity score (SOFA score) at 24h after admission were higher in

patients with brain herniation. Management of the patients with brain herniation was complicated by refractory intracranial hypertension. Optimal medical therapy to decrease intra cranial pressure was added during 2 to 24 hours but failed, and all patients eventually underwent decompressive hemicraniectomy as a salvage therapy. Detailed characteristic and management of the patients with decompressive hemicraniectomy is presented in figure 2. No direct complication of decompressive hemicraniectomy was noted. Outcome comparison of patient with and without decompressive hemicraniectomy regarding mechanical ventilation duration, ICU length of stay and GOS at one year, and is presented in figure 3. No difference was observed in one-year outcome between the two groups (figure 3C). More precisely, among the patients with salvage decompressive hemicraniectomy, one patient died in ICU, one had cognitive impairment with frontal syndrome, and one had normal cognitive function at one year.

Brain imagery. All patients underwent brain imaging with a median delay of 5 [3; 6] days after symptoms onset. Twelve of the 14 first brain imaging revealed lesions located in temporal, frontal, or insular regions. Two were normal (performed 5 and 9 days after symptoms onset). Twelve patients had CT first, and two MRI first. Five patients had CT first and then MRI within 12h, and thus procedures were considered as paired for these patients. Lesion volumetry for each patient, according to the technic used are show on figure 4A and for paired procedures on figure 4B. Considering the inter patients variation in delay for performing the first imaging and the rapid progression of HSV lesions without treatment, we represented brain volumetry according to the delay for CT realization (figure 4C). There was a positive correlation between lesion volumetry on abnormal CT scanning and the delay from symptoms onset to first imaging ($r=0,8339$; $p=0,004$), represented by the following equation : $y=8,3x-14,7$.

No correlation was found between GOS at one year and lesion volumetry on first CT scanning (figure 4D). Capacity of neuroradiologists to predict brain herniation on the first brain imaging had the following performances: a sensibility of 50 %, a specificity of 82%, a positive predictive value of 43% and a negative predictive value of 86 %.

Discussion

During the four-year period of this study, incidence of HSE was low among viral meningitis and encephalitis, but with a high severity, as 40% required mechanical ventilation for coma, and among those admitted to ICU, 14% died and less than half of the survivors had complete neurologic recovery. Our study also reported recourse of decompressive hemicraniectomy for life-threatening HSE and one-year outcome for those patients, in comparison with the other patients of the cohort.

The use of the decompressive hemicraniectomy remains exceptional in the HSE management, and there is no current evidence supporting this strategy. Analysis of the literature published so far reveals only case reports (15-24, Online Table 2). Moreover, the global success rate of reported cases is surprisingly high: Ten on thirteen adults cases published have a complete neurologic recovery. It represents an obvious non-publication bias: no case report of severe HSE with brain herniation treated medically has been published, neither failure of decompressive hemicraniectomy. In our study, all patients admitted for severe HSE were analyzed during the predefined period. Among them, those who eventually underwent decompressive hemicraniectomy, were the most severe patients at 24 hours after admission in ICU. This *a posteriori* validates that decompressive hemicraniectomy was actually proposed as a salvation therapy in life-threatening situations. However, long term outcome of patients who underwent decompressive craniectomy were not obviously different from other patients, although their vital prognosis were initially engaged due to brain herniation. Interestingly, one young patient had spectacular reversible symptoms after the control of ICP by decompressive craniectomy with unexpected outcome: absence of any neurological long term complication. Importantly, one should also note that we did not report any post-surgery complication, neither during the intensive care nursing. Finally, like the case reports published, our series also supports the concept that, in brain engaging HSE not responding to medical therapy, salvation decompressive hemicraniectomy should be discussed. Thus, some stereotypical pathophysiological pattern seems to bring out from our results and the case reports reported, to explain elevated intra cranial pressure in severe HSE: temporal lesions of HSE may lead to temporal herniation, generating high intra cranial pressure, and death can rapidly occur with brain stem compression. On this pathophysiological and anatomical point of view,

elevated ICP in severe HSE with brain herniation is relatively close from intracranial hypertension in malignant MCA infarction. Considering the benefit of decompressive hemicraniectomy (9–13) in malignant MCA infarction, all these points make the rationale for considering decompressive craniectomy in severe HSE with intractable elevated ICP due to temporal brain herniation.

However, in malignant MCA infarction, decompressive hemicraniectomy is proposed before occurrence of brain herniation in highly selected patients based on clinical evaluation and assessment of volume of ischemic on brain imaging. These conditions cannot be extrapolated to HSE. Indeed, clinical symptoms of HSE are often unspecific and lead to delay the use of healthcare. In our study, median delay from symptoms onset to first brain imaging was 5 days, while it was 10 hours for acute stroke patients (29). Thus, patients with HSE underwent their first brain imaging in various delay after first symptoms, and we showed that lesion volumetry was positively correlated with the symptom-to-imagery time (figure 4C). Consequently, no correlation between lesion volumetry and GOS at one year or with the occurrence of brain herniation could be observed (Figure 4C and 4D). As a result, capacity of neuroradiologists to predict a potential future brain herniation on the first brain imaging is weak (sensitivity of 50 %). At the end, the first brain imaging cannot help the clinician to predict occurrence of elevated ICP related to brain herniation, and *a fortiori*, cannot help to anticipate the potential recourse to decompressive craniectomy.

As brain imaging failed in brain herniation prediction, the interest of ICP monitoring in severe HSE arises, as potential a tool for detection of temporal brain herniation through reporting of elevating ICP. Intracranial pressure is not routinely managed in infectious encephalitis. However, observational studies support the concept that ICP monitoring may be considered as a relevant parameter in encephalitis management (30,31), but randomized comparative studies of various treatment regimens are lacking. Furthermore, ICP monitoring guided strategy was not superior to a strategy based on imaging and clinical examination in traumatic brain injury (32). These results could probably not be transposed to severe HSE regarding the difference of these diseases mechanisms and pathophysiologies. Finally, our study showed that relevant clinical or radiological parameters that could predict occurrence of brain herniation are missing in severe HSE. Therefore, ICP measurement

might be of interest for this purpose: if we had systematically monitored ICP for HSE patients with GCS < 8, we would have inserted 6 ICP probes and would have undoubtedly detected among them the three patients with elevated ICP due to brain herniation. The ICP monitoring strategy is even more useful here because it could lead to a therapeutic decision, as for case B: decompressive craniectomy was decided after medical treatment failure was diagnosed with ICP monitoring.

Our study has some obvious limitations. The main limitation is the lack of randomization. As a therapeutic procedure, emergency decompressive hemicraniectomy should be evaluated in a randomized controlled trial. However, due to its extreme rarity and the technical, logistical and ethical problems that would rise, such a clinical trial seems presently not realistic. Moreover, even a simple prospective observational or control matched study seems impossible considering the extremely weak incidence of brain herniation in HSE. Thus, a retrospective study seemed more appropriate, on condition that great attention is paid to avoid non-publication bias compared to the case-reports and small series published so far. Our initial intention was to perform a multicenter study and we thus initially designed the algorithm with the national hospital discharge database “PMSI” for this purpose. Such algorithm could be thereafter applied easily to other center. Unfortunately, cares for HSE differed among the centers we contacted, and in particularly the decision to perform decompressive hemicraniectomy, as it relates to institutional protocols and availability of neurosurgeons. Consequently, the extreme variations regarding the recourse of salvage decompressive craniectomy and the peri-operative management would have created a major center effect bias which would have forbidden any extrapolation. Finally, we preferred to set-up a retrospective mono-center study in conditions with homogenous standard intensive care and decisions for salvage decompressive hemicraniectomy. Outcome among patients with HSE in our center was favorable in comparison with other studies (2-3) and thus highlight that cares were given according to current guidelines. Consequently, our study represents the highest level of evidence to date to discuss the relevance of decompressive hemicraniectomy as a salvage therapy for HSE with brain herniation.

In 2007, a pool analysis of three randomized controlled trials has shown the benefit of hemicraniectomy in patients with a malignant MCA infarction (11), and highlighted this surgical

procedure. To be certain that this publication could not interact with our data collection (even in a distinct situation) we preferred to initiate the study in 2008, one year after this publication. At that time, decompressive hemicraniectomy was performed routinely in a standardized way in our hospital.

In conclusion, although limitations should be kept in mind, this study is, to our knowledge, the first focus on HSE admitted to ICU considering the decompressive hemicraniectomy as a therapeutic option. We highlighted that HSE is still a severe acute condition, as 38,5% of the patients with HSE admitted to hospital underwent mechanical ventilation for coma and more than a third of the patients admitted to ICU for HSE have a one year GOS < 3. Concerning the recourse of salvation decompressive hemicraniectomy, this study adds evidences to the field: it seems that in severe HSE with intractable ICP due to temporal herniation, decompressive hemicraniectomy should be discussed. Moreover, ICP monitoring for the most severe patients (GCS < 8) is probably relevant for management. However, decompressive hemicraniectomy should not be considered by other means than as an emergency life-saving procedure in highly specialized centers trained for decompressive hemicraniectomy procedures and nursing.

Key messages

Herpes simplex encephalitis has still a high level of morbidity and mortality. Acute phase of the infection can be complicated by elevated intracranial pressure which principal mechanism is temporal brain herniation. If medical therapy fails to rapidly control it, decompressive craniectomy should be discussed in highly specialized centers.

List of abbreviations used

CSF: cerebrospinal fluid
CT: computed tomography
decompressive hemicraniectomy: decompressive craniectomy
GCS : glasgow coma scale
GOS: glasgow outcome scale
HSE: Herpes simplex Encephalitis
HSV : Herpes simplex virus
ICD: internal classification of diseases
ICP: intracranial pressure
ICU: intensive care unit
MCA : mid cerebral artery
MRI: magnetic resonance imaging
PCR: polymerase chain reaction
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
SOFA : sequential organ failure assesement

Competing interests

Financial competing interests: none

Non-financial competing interests: none

Authors' contributions

References

1. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med*. 1977 Aug 11;297(6):289–94.
2. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):875–80.
3. 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. *Clinical infectious diseases*. 2002;35(3):254–60.
4. Barnett GH, Ropper AH, Romeo J. Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. *J Neurosurg*. 1988 Apr;68(4):585–8.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993 Jan 7;328(1):21–8.
6. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849–59.
7. Kumar G, Kalita J, Misra UK. Raised intracranial pressure in acute viral encephalitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009 Jun;111(5):399–406.
8. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367(8):746–52.
9. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2506–17.
10. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2518–25.
11. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007 Mar;6(3):215–22.
12. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):326–33.

13. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1091–100.
14. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D’Urso P, et al. Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(16):1493–502.
15. Schwab S, Jünger E, Spranger M, Dörfler A, Albert F, Steiner HH, et al. Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):412–7.
16. Yan H-J. Herpes simplex encephalitis: the role of surgical decompression. *Surg Neurol*. 2002 Jan;57(1):20–4.
17. Mellado P, Castillo L, Andresen M, Campos M, Pérez C, Baudrand R. [Decompressive craniectomy in a patient with herpetic encephalitis associated to refractory intracranial hypertension]. *Rev Med Chil*. 2003 Dec;131(12):1434–8.
18. Midi I, Tuncer N, Midi A, Mollahasanoglu A, Konya D, Sav A. Effects of decompressive surgery on prognosis and cognitive deficits in herpes simplex encephalitis. *Behav Neurol*. 2007;18(4):245–9.
19. Di Rienzo A, Iacoangeli M, Rychlicki F, Veccia S, Scerrati M. Decompressive craniectomy for medically refractory intracranial hypertension due to meningoencephalitis: report of three patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Oct;150(10):1057–1065; discussion 1065.
20. González Rabelino GA, Fons C, Rey A, Roussos I, Campistol J. Craniectomy in herpetic encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2008 Sep;39(3):201–3.
21. Taferner E, Pfausler B, Kofler A, Spiss H, Engelhardt K, Kampfl A, et al. Craniectomy in severe, life-threatening encephalitis: a report on outcome and long-term prognosis of four cases. *Intensive Care Medicine*. 2001 Aug;27(8):1426–8.
22. Maraite N, Maigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ. Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2010;(2):279–82.
23. Pili-Floury S, Valentin L, Blasco G, Godard J, Samain E. [Late refractory intracranial hypertension treated by decompressive craniectomy in severe herpetic encephalitis]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Aug;28(7-8):709–10.
24. Adamo MA, Deshaies EM. Emergency decompressive craniectomy for fulminating infectious encephalitis. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):174–6.
25. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996 Apr;53(4):309–15.
26. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. 2012 Sep;82(1):40–8.

27. Defez C, Fabbro-Peray P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daurès JP. Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital. *J Hosp Infect.* 2008 Feb;68(2):130–6.
28. Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. *Acta Paediatr.* 2013 Mar;102(3):e120–125.
29. Campbell JTP, Bray BD, Hoffman AM, Kavanagh SJ, Rudd AG, Tyrrell PJ, et al. The Effect of Out of Hours Presentation with Acute Stroke on Processes of Care and Outcomes: Analysis of Data from the Stroke Improvement National Audit Programme (SINAP). *PLoS ONE.* 2014 Feb 12;9(2):e87946.
30. Barnett GH, Ropper AH, Romeo J. Intracranial pressure and outcome in adult encephalitis. *J Neurosurg.* 1988 Apr;68(4):585–8.
31. Edberg M, Furebring M, Sjölin J, Enblad P. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Jul;55(6):732–9.
32. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2471–81.

Illustrations and figures

Figure 1. Diagram showing retrospective screening process from viral encephalitis to severe HSE with brain herniation. A retrospective screening of the medical database “PMSI” was done in order to identify hospital stays related to HSE, from 2008 to 2012, using the International Classification of Diseases (ICD-10) specific diagnosis codes for *viral meningitis*, *viral encephalitis* and *herpetic encephalitis*. We therefore analyzed hospital stays with ICU admission.

Figure 2. Characteristics and management of the 3 patients who underwent decompressive craniectomy. CT: computed tomography. Dates are given in days after onset of symptoms.

Figure 3. Comparison of outcomes according to status craniectomized (decompressive hemicraniectomy) or not (no decompressive hemicraniectomy) for: (A) Duration of mechanical ventilation (days) ; (B) Length of stay in ICU (days) and (C) Glasgow Outcome Scale (GOS) at one year.

Figure 4 - First brain imaging after admission. Analyze of brain lesion volumetry on first brain imaging, regarding the imaging technic employed (CT scanning or MRI), for the entire cohort (A), and for paired procedures (B). Imaging procedures were considered as paired when performed within 12h for the same patient. (C): lesion volumetry (mm^3) measured on CT, as a function of the delay between the beginning of the symptoms and the procedure (in days). (D): Glasgow Outcome Scale (GOS) at one year as a function of lesion volumetry (mm^3) measured on CT. Patients with brain herniation treated by decompressive craniectomy are represented with unfilled dots

Tables

Table 1 – Comparisons of patients hospitalized in ICU for HSE with and without brain herniation. GCS: Glasgow Coma Scale ; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment ; GOS: Glasgow Outcome Scale

	Patients without brain herniation	Patients with brain herniation
Number of patients	11	3
Age (year)	48 [31;70]	58 [45;69]
Sex (male, %)	55	33
Delay from symptoms onset to first brain imaging (days)	5 [3;6]	5 [4;6]
Delay from symptoms onset to treatment start (days)	6 [4;7]	5 [5;6]
SOFA at 24h after admission	2 [1;4]	6 [5;7]
Lowest GCS during the first 48h after admission	10 [9;14]	7 [7;7]
Patients with seizure (%)	27.3	33.3
Mechanical ventilation (%)	64	100
Decompressive craniectomy(n=)	0	3

Additional files

Additional file 1

File format: Excel® sheet (additional_file_1_detailed_characteristics.xlsx)

Title: Detailed characteristics of the patients admitted to ICU for HSE during the study period

Additional file 2

File format: Excel® sheet (additional_file2_Literature_review.xlsx)

Title: Literature review for adult case reports of decompressive hemicraniectomy in severe Herpes simplex encephalitis

Figure 1

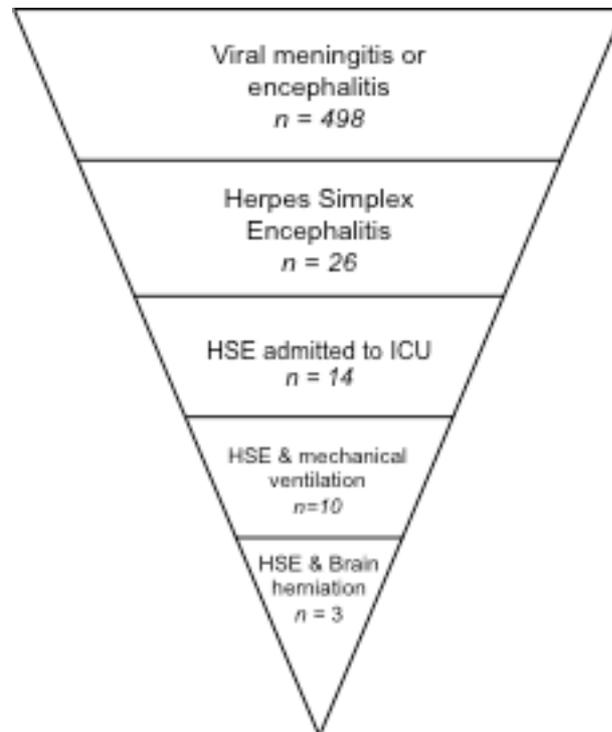


Figure 2

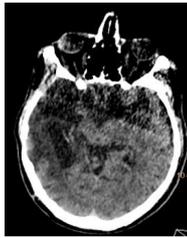
	Patient A	Patient B	Patient C	
Age, gender	56, female	31, female	58, male	
Initial symptoms	influenza-like syndrome , disorientation and agitation, fever	Headache, fever	Headache, left hemiparesis, fever	
Initial radiologic findings	hypodensities of right temporal lobe, right insulae, right frontotemporal region, and frontal lobe	bilateral temporal hypodensities	bilateral temporal and frontal hypodensities with moderate mass effect	
Date of occurrence of cranial hypertension	Day 4	Day 11	Day 5	
Intracranial pressure monitoring	No	Yes	No	
Date of decompressive craniectomy	Day 6	Day 12	Day 5	
One year outcome	GOS 1	GOS 5	GOS 3 (frontal syndrome)	
CT Scan	Pre surgery			
	Post surgery			
	One year	Non available (death)		

Figure 3

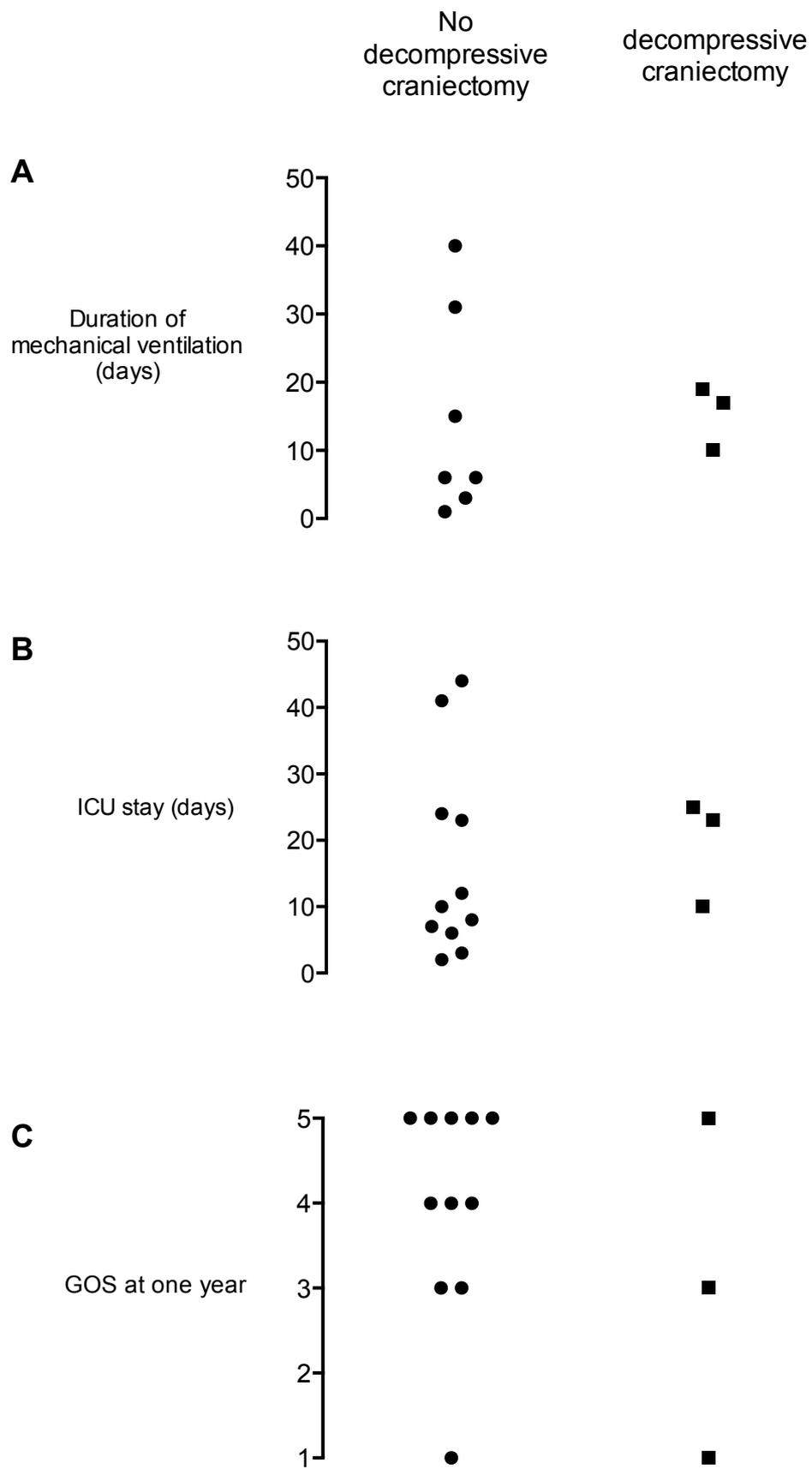
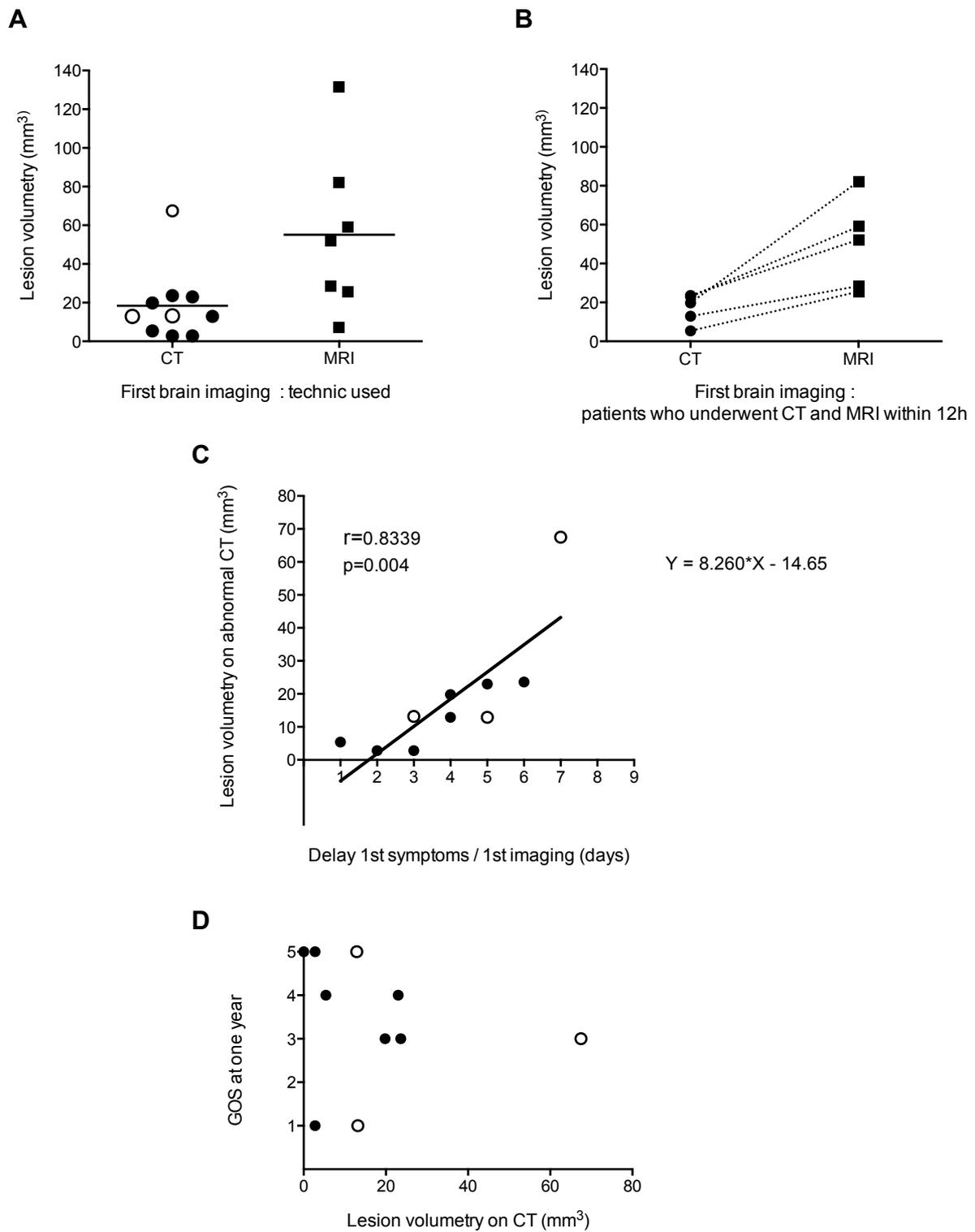


Figure 4



CARACTERISTIQUES DETAILLEES DES PATIENTS

Patient	Age	gender	BMI (kg/m ²)	Chronic medical condition	ICU admission motif	Vital parameters at admission			Biology at admission		Lumbar punction findings			Time from symptoms onset to first imaging	Lesion on first brain imaging (volumetry, mm)		
						GCS	Temperature (°C)	Blood Pressure (mmHg)	WBC (G/L)	CRP (mg/L)	Leucocytes (/mm ³)	Lymphocyte (%)	Protein level (g/L)		CT	MRI	
No brain herniation, No decompressive craniectomy	1	22	F	46kg	None	Seizure + coma	14	38,6	145/80	10,3	21,2	100	90	1,24	5		7.1
	2	77	F		atrial fibrillation, chronic congestive heart failure	Seizure + coma	5	38	111/70	13,8	NA	3	x	0,57	2	2.8	
	3	82	F	26	Hypertension	coma	14	39	147/115	6,2	177	15	20	0,94	9		
	4	42	M	32	None	Coma	14	38.6	178/93	10.1	3.4	96	59	2.43	4	19.8	82.2
	5	34	F	17	None	Coma	14	36.9	138/72	6.4	<1	470	90	2.59	8		131.5
	6	68	M	32	Asthma, Type II diabetes, obesity	coma	6	40	83/44	7.0	4.6	800	30	2.92	5	23,00	59,00
	7	57	F	20	Alcohol abuse	Coma	10	38.4	130/75	7.9	2.7	2300	95	0.70	1	5.4	25.6
	8	71	M	22	Rheumatoid arthritis (prednisone and methotrexate)	Seizure + Coma	8	38.8	143/88	9.9	1.3	8	x	0,51	4	12.9	28,40
	9	22	M	29	None	meningitis syndrome	15	36,9	141/81	7.7	<1	684	98	3.36	5	0,00	
	10	48	M	26	None	Delirium	15	38	168/84	14.3	23.6	110	100%	1.11	6	23.6	52,20
	11	28	M	?	None	meningitis syndrome	15	37.9	150/81	5.2	<1	69	98	0,64	3	2,80	
Temporal brain herniation & decompressive craniectomy	12	59	F	67kg	None	Coma	14	38	146/83	7.3	3.3	21	89	0,86	3	13,20	
	13	31	F	16	None	Seizure + Coma	7	36.8	122/69	10.2	NA	30	100	0,92	5	12,90	
	14	58	M	77kg	None	Coma	7	36.9	1145/80	9.6	22	24	30	4	7	67.5	

Patient	Time from symptom onset to treatment start	SAPS II	SOFA at 24h	lowest GCS	Seizure	Mechanical ventilation		Use of sedatives (days)	Fluid resuscitation during first 24h (L)	Vasopressors		Renal Replacement therapy	ICU stay (days)	mRS (0 No symptoms ; 6 Dead)	Glasgow Outcome Scale (1 death ; 5 low disability)	
						Yes/No	Duration (days)			Yes/no	Duration (days)					
No brain herniation, No decompressive craniectomy	1	4,5	25	1	9	Yes	Yes	1	1	none	No	x	no	8	0	5
	2	10	48	5	6	Yes	Yes	40	9	1	Yes	36	no	41	6	1
	3	9	65	2	9	No	Yes	31	4	4	Yes	4	Yes (27 days)	44	3	4
	4	4	78	2	13	No	Yes	6	1	0.5	No	x	No	24	2	3
	5	8	25	1	14	No	No	x	x	2	No	x	No	7	1	5
	6	6	53	6	6	No	Yes	15	4	2	Yes	7	Yes (4 days)	23	2	4
	7	1	29	4	10	No	Yes	6	0	none	No	x	No	10	2,5	4
	8	6	63	4	8	Yes	Yes	3	1	1	No	x	No	3	0	5
	9	5	13	0	15	No	No	x	x	None	No	x	No	2	0	5
	10	6	25	3	11	No	No	x	x	None	No	x	No	12	4	3
	11	3	17	0	15	No	No	x	x	None	No	x	No	6	0	5
Temporal brain herniation & decompressive craniectomy	12	4	40	4	6	No	Yes	10	10	2	Yes	10	No	10	6	1
	13	5	43	6	7	Yes	Yes	17	16	None	Yes	6	No	23	1	5
	14	7	42	7	7	No	Yes	19	6	1	Yes	9	No	25	2,5	3