

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement
par

Juliette JOSEPH

Le 1^{er} Octobre 2021

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'IRM CÉRÉBRALE PRÉCOCE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE GRAVE

Directrice de thèse : Dr Benjamine SARTON

JURY :

**Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,
Monsieur le Professeur Stein SILVA SIFONTES,
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS,
Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL,
Monsieur le Docteur Jean-François ALBUCHER,
Madame la Docteur Benjamine SARTON,**

**Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléante**



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Francis
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Francis	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine Interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLEAU RADOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
		P.U. Médecine générale	
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
		Professeur Associé de Médecine	
		M. BOYER Pierre	
			M. STILLMUNKES André

Remerciements

Au Professeur Fourcade,

Vous m'accordez l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'accompagnement sans faille que vous nous apportez durant l'internat et pour la riche expérience que vous nous faites partager tout au long de cette formation. Soyez assuré de trouver dans ce travail le témoignage de mon estime et de mon plus profond respect.

Au Professeur Silva,

Je te remercie de m'avoir guidée dans ce projet et dans la pratique de la réanimation grâce à ton dynamisme, ton savoir encyclopédique, ton sens de la pédagogie et par-dessus tout ton humanité. Je suis fière d'être ton élève.

Au Professeur Geeraerts,

Votre professionnalisme et votre juste raisonnement resteront des exemples pour moi. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail et j'espère qu'il vous donnera satisfaction.

Au Docteur Conil,

Je vous remercie pour votre aide dans l'analyse statistique de cette thèse et le partage de vos connaissances. Votre présence aujourd'hui est un honneur pour moi.

Au Docteur Albucher,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse et d'apporter votre précieux avis d'expert, je vous en remercie.

Au Docteur Sarton,

Merci Benjamine d'avoir encadré ce travail dans la bienveillance et la bonne humeur ! Merci de t'être souvent rendue disponible ! Merci pour tes remarques, toujours pertinentes et souvent amusantes ! Ce fut un plaisir de collaborer avec toi. Sache que j'ai véritablement pris goût à ce travail de recherche et que je t'en suis reconnaissante. Espérons que nous puissions le mener à terme !

Table des matières

Abréviations	9
Introduction	10
Epidémiologie	10
Valeur pronostique de l'imagerie.....	13
Matériels et méthodes	15
Design de l'étude	15
Population	16
Recueil de données	17
Analyses statistiques	20
Résultats	21
Population	21
Caractéristiques cliniques et biologiques.....	22
Caractéristiques radiologiques	24
Facteurs pronostiques radiologiques.....	25
Discussion	28
Conclusion	32
Bibliographie	33
Serment d'Hippocrate	38
Annexes	39

Abréviations

ADC : Apparent diffusion coefficient

DWI : Diffusion-weighted magnetic IRM

EEG : Electroencéphalogramme

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

GCS : score de Glasgow¹

HSV : Herpès Simplex virus

ICU : Intensive care unit

IRM ou MRI: Imagerie par résonance magnétique

LCR ou CSF: Liquide céphalo-rachidien

MEH : méningo-encéphalite herpétique

mRS : Echelle de Rankin modifiée

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

TDM ou CT : Tomodensitométrie

SAPS II score : Simplified acute physiology score II²

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Epidémiologie

Environ 90% de la population est séropositive pour HSV1³. L'encéphalite herpétique est ubiquitaire avec une incidence estimée à 1 à 3 cas pour 250 000 habitants par an^{4,5}. Il s'agit de la première cause d'encéphalite infectieuse dans le monde⁶. (Figure 1)

C'est une infection grave qui justifie une admission en réanimation dans 40 à 70% des cas^{4,7-9} pour des troubles de la conscience, une épilepsie ou une détresse respiratoire aigüe principalement. Parmi ces patients, 70% ont besoin d'une ventilation mécanique invasive^{4,9}. Avant l'avènement du traitement par l'Aciclovir et des réactions de polymérisations en chaîne qui permettent un diagnostic précoce et sûr, la mortalité atteignait 70%¹⁰. Aujourd'hui, la MEH reste grevée d'une mortalité de 15%⁷⁻⁹.

Chez les survivants, les séquelles neurologiques sont fréquentes avec un handicap modéré à sévère dans plus de 70% des cas après une hospitalisation en réanimation⁹. Il s'agit essentiellement d'une aphasie, de troubles du comportement et de la mémoire, d'une épilepsie séquellaire mais aussi de déficit moteur dans 25% des cas¹¹.

Les âges extrêmes et l'immunodépression sont les principaux facteurs de risque identifiés d'encéphalite herpétique^{6,12}.

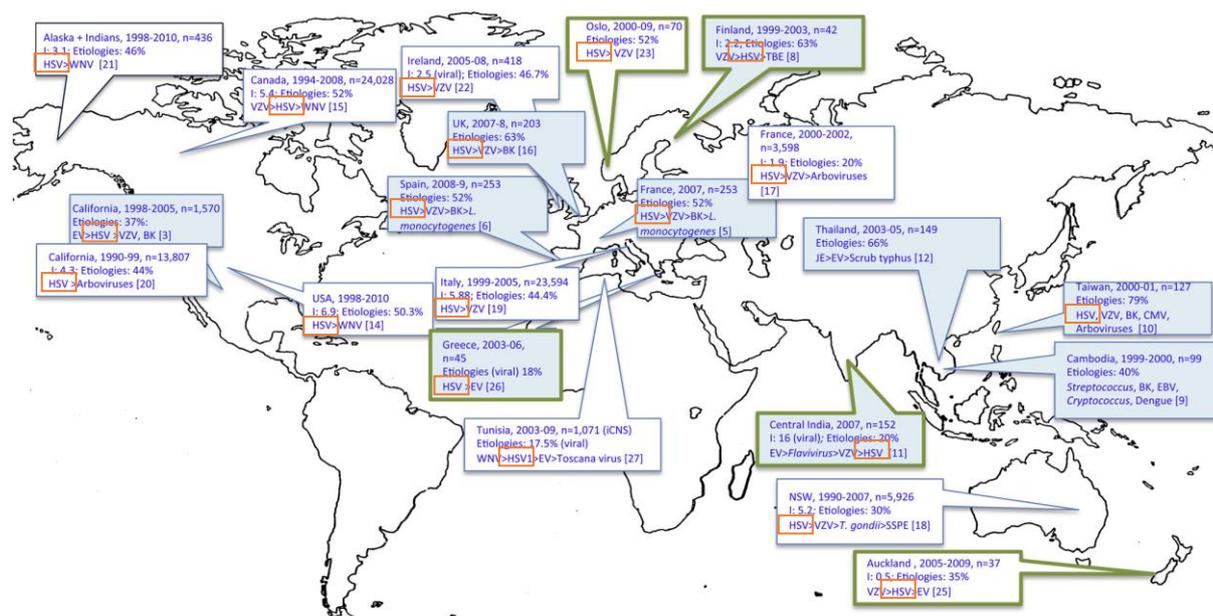


Fig 1 : Boucher and al. 2017 : Carte des études épidémiologiques sur l'étiologie des encéphalites. N : nombre inclus, I : incidence, iCNS : infection du système nerveux central, HSV : virus herpès simplex, VZV : virus varicelle-zona, WNV : West-Nile virus, EV : entérovirus, EBV : Ebstein-Barr virus, CMV : cytomégalovirus, BK : bacille de Koch ⁶

Anatomopathologie et traduction radiologique

L'hypothèse dominante est que le virus pénètre dans le système nerveux central en longeant les voies olfactives^{3,13,14}. Ceci expliquerait la topographie spécifique des lésions herpétiques à l'origine du terme, aujourd'hui désuet, d'encéphalite limbique¹⁵. Elles se situent, par ordre de fréquence, dans la partie médiane des lobes temporaux, les cortex insulaires, la partie basale des lobes frontaux et dans les gyrus cingulaires. Elles épargnent généralement les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet¹⁵⁻¹⁷. L'atteinte est bilatérale mais asymétrique dans plus de 60% des cas¹⁵.

L'atteinte cérébrale herpétique est à l'origine d'une encéphalite nécrosante. Les lésions histologiques observées correspondent essentiellement à un œdème cytotoxique évoluant vers une atrophie cérébrale. L'inflammation périvasculaire est à l'origine d'un œdème vasogénique et, en cas de rupture vasculaire nécrotique, d'hémorragies cérébrales¹⁸. Des lésions ischémiques sont possibles, alors volontiers multifocales. Elles sont liées à une vascularite, essentiellement présente dans les infections à HSV2^{18,19}.

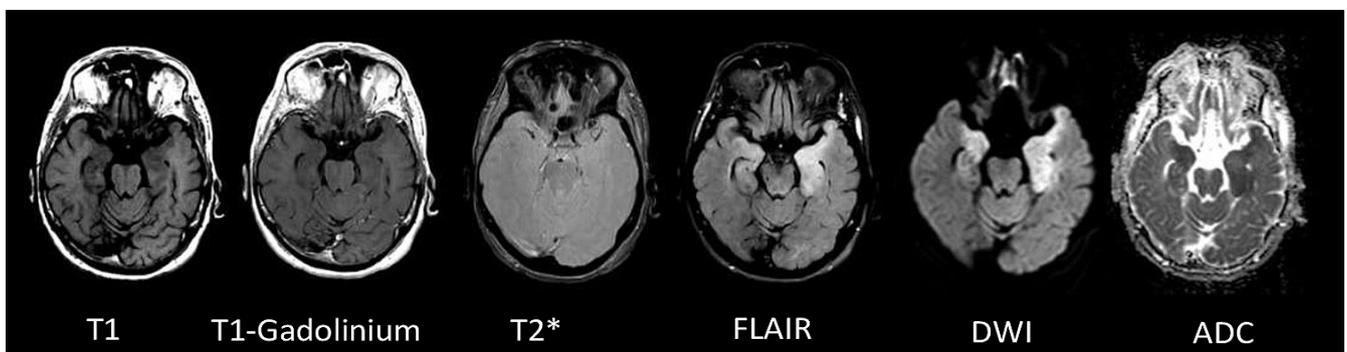


Fig 2. Lésions IRM caractéristiques d'encéphalite herpétique à différentes séquences, images extraites de la base de données de l'étude

Les recommandations nationales et internationales préconisent la réalisation d'une IRM cérébrale précoce dans les encéphalites avec des séquences T1, T1 gadolinium, T2*, Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) et de diffusion (DWI)^{20,21}.

Les lésions mises en évidence par ces différentes séquences IRM traduisent l'atteinte histologique cérébrale de l'encéphalite herpétique. Ainsi, l'œdème cérébral apparaît comme un hypersignal T2, FLAIR et en DWI du cortex et de la substance blanche en regard^{7,22}. La cartographie ADC permet de distinguer l'œdème vasogénique (ADC augmentée) de l'œdème cytotoxique (ADC restreinte)^{23,24}. Une prise de contraste en séquence T1 gadolinium est possible signant une rupture de la barrière hémato-encéphalique¹⁶. Des lésions hémorragiques corticales et sous corticales se traduisent par un hyposignal T2*^{15,18}. (Figure 2)

L'apport diagnostique de l'IRM dans ce contexte est considérable : elle présente une sensibilité de 80% et une spécificité supérieure à 95%^{16,17,25}. Elle permet de renforcer le diagnostic d'encéphalite, d'orienter l'étiologie, d'estimer l'étendue des lésions, d'identifier des complications et d'éliminer les diagnostics différentiels¹⁵. Par ailleurs, l'IRM permet un diagnostic précoce, alors même parfois que la PCR dans le LCR est négative²⁶⁻³².

Enfin, elle permet d'apprécier l'évolution temporelle des lésions. Les séquences de diffusion sont les premières à se modifier à la phase initiale alors que le FLAIR peut rester normal. Les lésions herpétiques se développent alors de façon centripète du cortex vers la substance blanche en regard^{31,32}. Après 7 à 14 jours, le signal DWI diminue mais des lésions peuvent persister dans les séquences FLAIR, T2 et T1 gadolinium^{15,26,32}.

Valeur pronostique de l'imagerie

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans la littérature sont un âge élevé, un coma à l'admission, un long délai avant l'initiation du traitement par Aciclovir^{7,8,13,33}. Dans la population de patients graves hospitalisés en réanimation, une pneumopathie d'inhalation et la nécessité d'une ventilation mécanique semblent associées à un mauvais pronostic tandis que l'admission directe en réanimation, c'est-à-dire sans séjour préalable en service de médecine, paraît associée à un meilleur devenir fonctionnel^{9,22}.

Certains éléments radiologiques à l'IRM cérébrale pouvant être associés à un pronostic défavorable ont déjà été suggérés : la présence d'une restriction de diffusion^{7,12,16}, une atteinte temporale extensive ou bilatérale, une atteinte amygdalienne ou hippocampique^{16,33,34}. Plus récemment, Jaquet and al. ont identifié, dans une population de patients de réanimation, qu'une atteinte de plus de trois lobes cérébraux était associée à un pronostic défavorable à J90⁹.

Cependant, ces études s'étant intéressées à l'apport pronostique de l'IRM cérébrale dans l'encéphalite herpétique présentent des faiblesses importantes : elles sont pour la plupart monocentriques, sur de faibles effectifs ou avec une lecture radiologique non standardisée.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'identifier dans une vaste population de patients de réanimation atteints de méningo-encéphalite herpétique, des lésions radiologiques à l'IRM cérébrale précoce associées à pronostic fonctionnel péjoratif à 90 jours, c'est-à-dire à un handicap modéré à sévère ou décès.

Nous faisons l'hypothèse qu'il existe une relation entre l'étendue des lésions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les résultats fonctionnels dans cette population ; qu'une atteinte des régions cérébrales responsables des fonctions cérébrales supérieures (thalamus, lobe frontal) est grevée d'un mauvais pronostic ; et que les différentes séquences IRM sont informatives et complémentaires.

Matériels et méthodes

Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique dans 34 services de réanimation français (groupe ENCEPHALITICA) entre 2007 et 2019.

Le screening des patients a été effectué à partir de la base de données PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de chaque établissement. Cette base de données utilise la classification internationale ICD (International Classification of Diseases). Nous avons recherché les patients associés au diagnostic « encéphalite » (ICD 9 code « 054.3 ») et présentant une PCR HSV positive dans le LCR (ICD 10 code « B00.4 »).

Le comité éthique de la société française de médecine intensive (FICS) a autorisé cette étude et l'absence de consentement individuel.

Population

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte admis en réanimation pour une durée supérieure à 24h ;
- Diagnostic d'encéphalite aiguë possible défini selon les recommandations internationales²⁰ par : « l'apparition d'un trouble de la conscience ou du comportement d'une durée supérieure ou égale à 24h associé à au moins 2 des manifestations suivantes:
 - une fièvre dans les 72h précédant ou suivant le début des symptômes;
 - une crise d'épilepsie partielle ou généralisée ;
 - l'apparition d'un déficit neurologique focal ;
 - la présence d'un LCR inflammatoire avec une leucorachie $\geq 5/\text{mm}^3$;
 - une imagerie cérébrale ou un électro-encéphalogramme en faveur d'une encéphalite. »
- une PCR HSV positive dans le liquide céphalo-rachidien durant l'hospitalisation confirmant le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique.

Les critères d'exclusion étaient :

- l'absence d'IRM cérébrale disponible ou une IRM réalisée plus de 30 jours après l'admission en réanimation ;
- la présence de lésions neurologiques préexistantes interférant avec l'analyse IRM ;
- la mauvaise qualité des images, ne permettant pas l'analyse standardisée ;
- la perte de vue des patients avant l'évaluation fonctionnelle à J90.

Recueil de données

Les dossiers médicaux informatiques étaient revus et sélectionnés par un comité d'adjudication composé de deux médecins neurologues et réanimateurs.

L'anamnèse ainsi que les données cliniques, biologiques, les résultats des électro-encéphalogrammes étaient récupérés dans les dossiers médicaux. Les dates des événements médicaux majeurs tels que la date de début des symptômes, celle d'hospitalisation, d'admission en réanimation, d'initiation du traitement par Aciclovir et de la réalisation de l'IRM cérébrale étaient notifiées.

Le statut fonctionnel avant l'admission en réanimation était évalué selon le score Knaus³⁵. L'état de vigilance à l'entrée en réanimation était coté selon le score de Glasgow¹. Un coma était défini par un score de Glasgow < 8. Les scores Simplified Acute Physiology Score II (SAPSII)² et Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)³⁶ étaient calculés dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation.

Une immunodépression était définie par une corticothérapie systémique de plus de 3 mois, un traitement immunosuppresseur, un antécédent de transplantation d'organe, un cancer solide avec chimiothérapie dans les 5 années précédentes, une hémopathie maligne ou une infection par le VIH au stade SIDA.

Lecture IRM

Les fichiers DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) des IRM cérébrales de chaque patient ont été récupérés auprès des services de radiologie de chaque centre, anonymisés et centralisés au centre d'archivage de traitement PACS (Picture Archiving and Communication Systems) du laboratoire Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC lab, URM 1214 INSERM/UPS) (JJ, BS).

Seules les IRM effectuées durant le premier mois après l'admission en réanimation pour encéphalite herpétique ont été étudiées. Quand plusieurs IRM avaient été réalisées pour un même patient, seule la première imagerie a été retenue.

Les acquisitions IRM ont été réalisées avec des IRM à 1,5 Tesla en séquences T1, T2*, FLAIR, et DWI.

Les images étaient relues en aveugle de l'histoire clinique et du pronostic par deux neuroradiologues. En cas de désaccord, il était discuté et un consensus était retenu.

L'extension des lésions cérébrales était appréciée en évaluant, pour chaque hémisphère cérébral, l'atteinte des 5 lobes corticaux (frontal, pariétal, temporal, insulaire et occipital) et du thalamus droit et gauche, de façon binaire (0 pour l'absence de lésion et 1 en cas d'hypersignal). Au total, un score individuel sur 12 était obtenu (Figure 3 et Annexe 1).

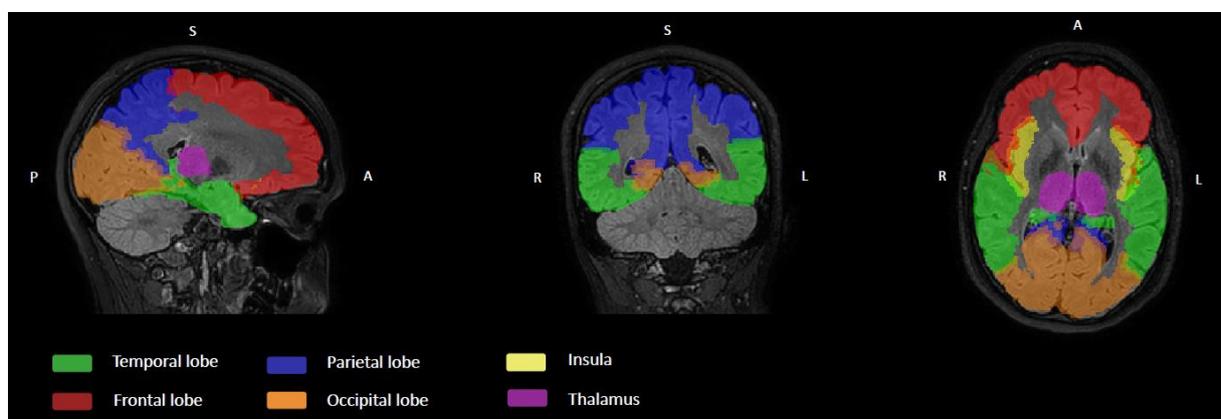


Fig 3. Atlas anatomique utilisé pour l'analyse radiologique

Evaluation du pronostic

Le pronostic était évalué à 90 jours de l'admission en réanimation en utilisant l'échelle de Rankin modifiée (mRS)^{37,38} (Annexe 2). Il s'agit d'une échelle validée pour apprécier le degré de handicap et de dépendance dans les activités de la vie quotidienne. L'évaluation résultait des informations disponibles dans le dossier médical, notamment dans les consultations de suivi, et obtenues en contactant les médecins en charge des patients à cette date.

Un score de Rankin modifié entre 0 et 2 constituait un bon pronostic, il correspond à l'absence de handicap ou à un handicap léger. Un patient qui avait pu rentrer à domicile avant J90 sans dépendance fonctionnelle était considéré comme ayant un bon pronostic. Un mauvais pronostic était retenu quand le score de Rankin modifié était compris entre 3 et 6, signant un handicap modéré à sévère ou un décès.

Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population ont été décrites par des fréquences (proportions) pour les variables catégorielles et par des médianes (interquartiles (IQR)) pour les variables quantitatives. Les données manquantes ont été remplacées par la médiane ou la valeur dominante pour les variables quantitatives et catégorielles respectivement. Les analyses univariées entre les groupes ont été effectuées par le test de Mann-Whitney pour les variables continues et par le test exact de Fisher pour les variables quantitatives. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour identifier les lésions radiologiques associées à un mauvais pronostic à J90. Les variables associées au pronostic en analyse univariée ($p < 0,1$) étaient étudiées en analyse multivariée. La colinéarité entre les variables était testée. Nous avons appliqué une méthode « backward elimination » consistant à inclure les variables choisies et à éliminer graduellement celles qui ne sont pas significatives. Une validation interne a été effectuée par un test de Hosmer-Lemeshow (X^2 goodness of fit) avec un seuil de 0,75. Enfin, afin d'identifier d'autres variables cliniquement pertinentes, nous avons utilisé un ensemble de méthodes de classification hiérarchique supervisées, incluant le CART (Classification And Regression Trees) appliqué aux variables précédemment sélectionnées pour l'analyse multivariée. L'intérêt de cette approche est de décrire la population étudiée en sous-groupes homogènes au regard de leur devenir fonctionnel à J90 et de différentes variables entrées dans le modèle. Les 3 étapes basiques du CART sont les suivantes : premièrement la population est partagée en deux sous-groupe en utilisant la variable la plus associée au critère de jugement (pronostic à J90) ; deuxièmement, cette partition en deux est répétée au sein de chacun de ces sous-groupes jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de division statistiquement significative ou que les sous-groupes deviennent trop petits ; enfin les résultats sont présentés sous formes d'arbres classificateurs binaires qui pouvaient être, lors d'une étape finale, « taillés » pour plus de clarté. Une étape de validation finale était effectuée en utilisant des échantillons indépendants (un échantillon d'apprentissage ($n=85$) et un de test ($n=58$)). Tous les tests ont été effectués de façon bilatérale. Le seuil de $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS1 software version 23.0 (IBM Corporation Chigaco, IL) et R version 3.5.2 (R Project for Statistical Computing).

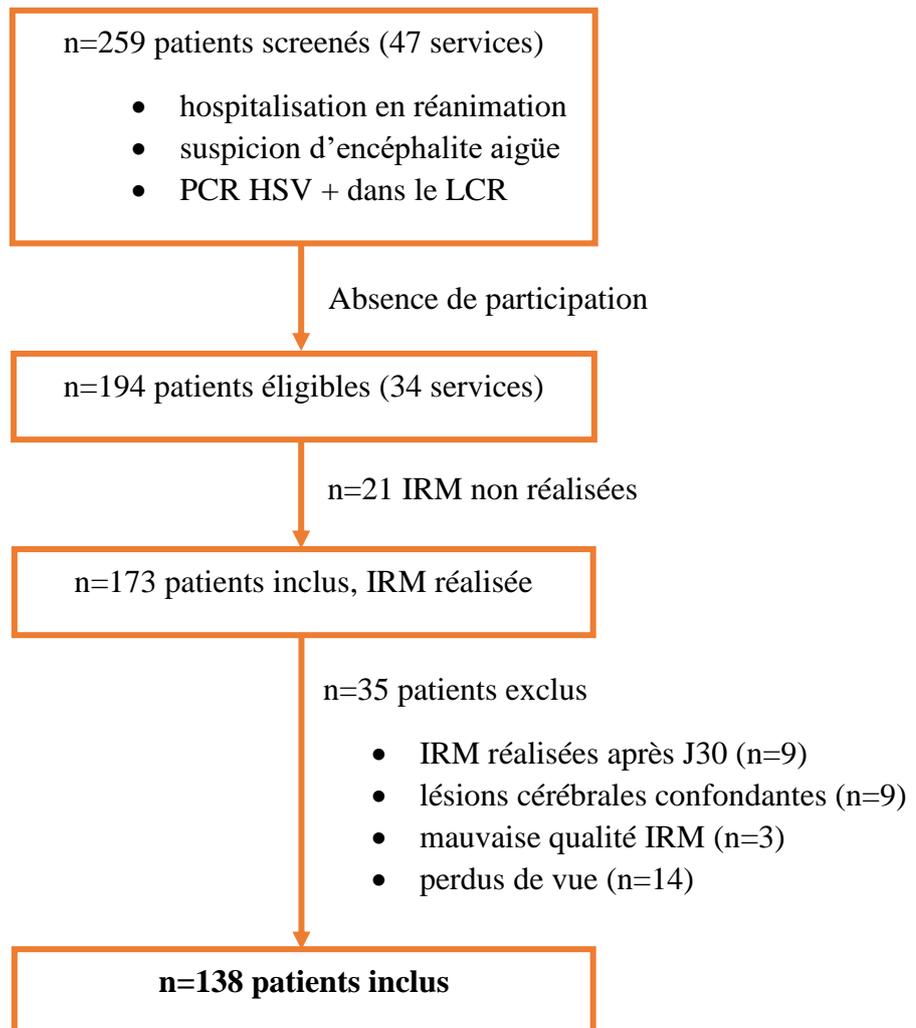
Résultats

Population

Parmi les 47 services de réanimation ayant participé à l'étude originale⁹ (259 patients), 34 ont pris part à celle-ci. Nous avons ainsi collecté les IRM de 173 patients atteints d'encéphalite herpétique grave.

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 138 patients ont été retenus pour analyse(Figure4).

Fig 4. Flow-shart



Caractéristiques cliniques et biologiques

Les patients avaient un âge médian de 62,6 (54-72) ans et étaient majoritairement des hommes (75/63). Une infection par HSV 1 était responsable de 97,5% des encéphalites (118/121). Une partie de la population avait des comorbidités majeures : une immunodépression chez 21/137 (15,2%) patients, un diabète chez 18/137 (13,1%) et un alcoolisme chez 20/137 (14,6%). L'évaluation fonctionnelle avant l'admission en réanimation était bonne dans 96,4% des cas (Knauss A ou B).

L'admission en réanimation était secondaire à un coma pour 46/131 (35,1%) des patients ou à une épilepsie pour 54 (39,1%). Pour les autres patients, il s'agissait le plus souvent d'une détresse respiratoire aiguë. La température médiane à l'admission était de 38,7°C (38,1-39,2), le score de Glasgow de 9 (6-12) et nous observions des signes neurologiques focaux chez 38 (27,5%) patients. Le délai entre l'apparition des signes neurologiques et la ponction lombaire était de 1 (0-3) jour. L'analyse du LCR montrait une leucorachie modérée (47 cellules/mm³ (13-160)) à prédominance lymphocytaire (68%) et une protéinorachie modérée (0,67g/L (0,49-0,96)).

95 patients (68,8%) présentaient un mauvais pronostic à J90 de leur prise en charge et 16 (11,6%) sont décédés.

(Table 1)

	Population totale (n=138)	mRS 0-2 (n=43)	mRS 3-6 (n=95)	Valeur p
Caractéristiques démographiques				
Age (ans)	62.6 (54 to 72)	57.6 (42 to 68)	64.6 (5.6 to 73.6)	0.005*
Sexe masculin	75 (54.3%)	27 (62.8%)	48 (50.5%)	0.200
Comorbidités				
Score de Knaus A ou B	133 (96.4%)	43 (100%)	90 (94.7%)	0.324
Diabète	18/137 (13.1%)	6/43 (14%)	12/94 (12.8%)	0.999
Alcoolisme	20/137 (14.6%)	4/43 (9.3%)	16/94 (17%)	0.302
Epilepsie	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0.999
Immunodépression	21/137 (15.3%)	4/43 (9.3%)	17/94 (18.0%)	0.223
Maladie auto-immune	5/137 (3.6%)	0 (0%)	5 (5.3%)	0.324
Corticothérapie	7/137 (5.1%)	2/43 (4.7%)	5/94 (5.3%)	0.999
Hémopathie maligne	7/137 (5.1%)	1/43 (2.3%)	6/94 (6.4%)	0.433
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	10/137 (7.3%)	3/43 (7%)	7/94 (7.4%)	0.999
Motif d'admission en réanimation				
Altération de la vigilance	63 (45.7%)	18 (41.9%)	45(47.4%)	0.070
Epilepsie	54 (39.1%)	22 (51.2%)	32 (33.7%)	
Autre	21 (15.2%)	3 (7%)	18 (18.9%)	
Caractéristiques cliniques à l'admission				
Score de Glasgow	9 (6 to 12)	10 (7 to 13)	9 (6 to 12)	0.129
GCS<8 (coma)	46/131 (35.1%)	11/41 (26.8%)	35/90 (38.9%)	0.236
SAPS II	40 (29 to 55)	32 (23 to 47)	42 (32 to 58)	0.001*
Température (°C)	38.7 (38.1 to 39.2)	38.4 (38 to 39)	38.8 (38.2 to 39.2)	0.102
Fièvre (T≥ 38.3 °C)	87/129 (67.4%)	22/39 (56.4%)	65/90 (72.2%)	0.101
Délai admission en réanimation - Aciclovir	0 [-1 - 0]	0 [-2 - 0]	0 [-1 - 0]	0.629
Hospitalisation en réanimation				
Epilepsie	97 (70.3%)	31 (71.1%)	66 (69.4%)	0.837
Etat de mal épileptique	63 (45.6%)	18 (41.8%)	45 (47.3%)	0.588
Signe neurologique focal	38 (27.5%)	5 (11.6%)	33 (34.7%)	0.006*
Pneumonie d'inhalation	46 (33.3%)	9 (20.9%)	37 (38.9%)	0.038*
Ventilation mécanique invasive	95/137 (69.3%)	22/43 (51.2%)	73/94 (77.7%)	0.002*
Provenance à l'entrée en réanimation				
Domicile	7/136 (5.1%)	3/43 (7%)	4/93 (4.3%)	0.046*
Service des urgences	70/136 (51.5%)	28/43 (65.1%)	42 /93 (45.2%)	
Service d'hospitalisation	59 (43.4%)	12/43 (27.9%)	47/93 (50.5%)	
Examen du LCR				
Génotype HSV 1	118/121 (97.5%)	35/ 36 (97.2%)	83/85 (97.6%)	0.999
Leucorachie (/mm ³)	47 (13 to 160)	74 (13 to 243)	39 (13 to 115)	0.189
Lymphorachie (%)	68 (25 to 220)	93 (39 to 224)	65 (17 to 200)	0.161
Proteinorachie (g/l)	0.67 (0.49 to 0.96)	0.68 (0.49 to 0.89)	0.66 (0.49 to 0.95)	0.816
EEG				
EEG anormal	117/122 (95.9%)	33/37 (89.2%)	84/85 (98.8%)	0.029*
Imagerie cérébrale				
TDM réalisée à l'admission en réanimation	112/136 (82.4%)	36/43 (83.72%)	76/93 (81.7%)	0.999
TDM anormale	35/111 (31.5%)	12/36 (33.3%)	23/75 (30.7%)	0.828
Délai admission hospitalière - IRM (jours)	3 [1-8]	2[1-11]	4[1.5-7.5]	0.368
Délai admission en réanimation - IRM (jours)	1[0-7]	1 [0-8]	3[0-7]	0.565
IRM anormale	137/138 (99.3%)	42/43 (97.7%)	94/94 (100%)	0.313

Table 1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

Caractéristiques radiologiques

Un scanner était réalisé lors de l'admission en réanimation chez 112/136 (82,4%) patients (information manquante pour 2 patients). Ils étaient anormaux dans 31,5% des cas versus 99,3% des IRM ($p < 0,0001$). Le délai médian entre l'admission en réanimation et la réalisation de l'IRM cérébrale était de 1 (0-7) jour (Annexe 3). Une injection de produit de contraste était réalisée pour 89,6% des patients.

Une anomalie du signal FLAIR était présente sur 135 examens parmi les 138 (97,8%). Des lésions extensives en FLAIR, c'est-à-dire atteignant plus de trois lobes cérébraux, étaient identifiées chez 53 patients (38,4%). Une atteinte bilatérale était notée chez 50 patients (36,2%). Pour 134 patients, une séquence de diffusion était réalisée. Parmi eux, 36 (26,9%) avaient une atteinte de plus de trois lobes en DWI et 36 avait aussi une atteinte bilatérale. Le nombre de lobes atteints était supérieur en FLAIR par rapport aux séquences DWI (FLAIR : 7 (5-9), DWI 5 (3-8), $p=0,02$).

Des lésions thalamiques étaient visibles sur 62 images (46,3%) en DWI. Lorsqu'une lésion thalamique était observée, une lésion parenchymateuse ipsilatérale était présente dans 98,3% des cas, des lésions parenchymateuses bilatérales dans 1,4% des cas mais il n'y avait aucun cas de lésion controlatérale isolée. Par ailleurs, 45 des 62 patients ayant une atteinte thalamique ont présenté une crise d'épilepsie ou des anomalies épileptiques à l'électroencéphalogramme (EEG).

Enfin, 21,5% des patients présentaient une prise de contraste leptoméningée.
(Annexe 4)

Facteurs pronostiques radiologiques

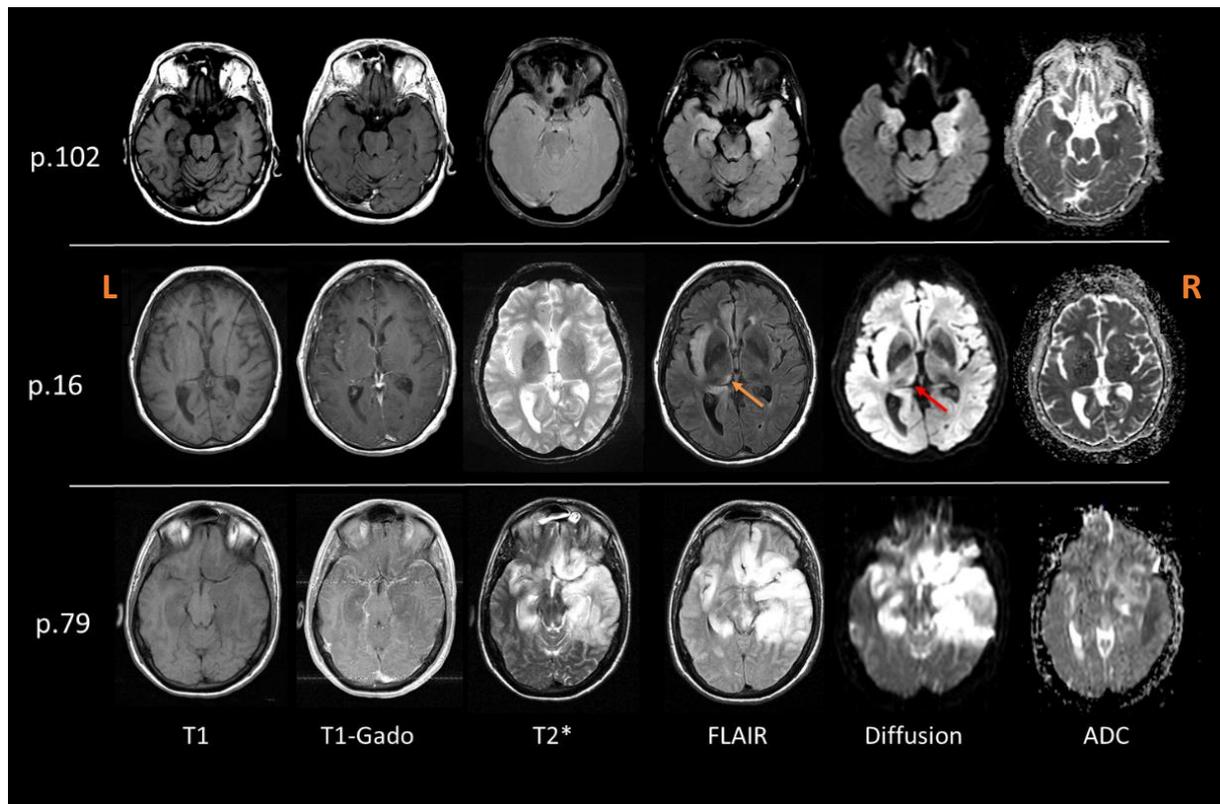


Fig 5. Cas illustratifs de pattern radiologiques associés à un mauvais pronostic: atteinte bilatérale (patient 102), atteinte thalamique gauche (patient 16), atteinte massive de plus de 3 lobes cérébraux (patient 79). Images extraites de la base de données de l'étude.

En analyse multivariée, un mauvais pronostic était statistiquement plus fréquent chez les patients ayant une atteinte extensive (>3 lobes) en FLAIR ou ayant une lésion thalamique gauche en DWI (Figure 5 et 6, Table 2, Annexe 5). La présence de lésions hémorragiques n'étaient pas corrélées aux résultats fonctionnels.

	Odds ratio	95% CI	P value
Nombre de lobes atteints > 3 (FLAIR)	25.7	1.2 to 554.4	0.0383*
Age>60	7.6	2.02 to 28.9	0.0027*
Hypersignal du Thalamus gauche (DWI)	6.9	1.1 to 43	0.0399*
SAPS II >34	3.9	1.3 to 11.8	0.0150*
Lésions bilatérales (Diffusion)	3.1	0.6 to 17.6	0.1941
Admission directe en réanimation	0.3	0.1 to 0.97	0.0458*
Lésions T2*	0.2	0.4 to 1.02	0.0523

Table 2. Analyse multivariée des facteurs associés à un mauvais pronostic (OR : odds ratio)

Par ailleurs, dans cette cohorte, les critères non radiologiques associés à un mauvais pronostic en analyse multivariée étaient un âge supérieur à 60 ans et un score SAPS II supérieur à 34 à l'admission. Une admission directe en réanimation paraissait associée à un meilleur pronostic fonctionnel (Table 2).

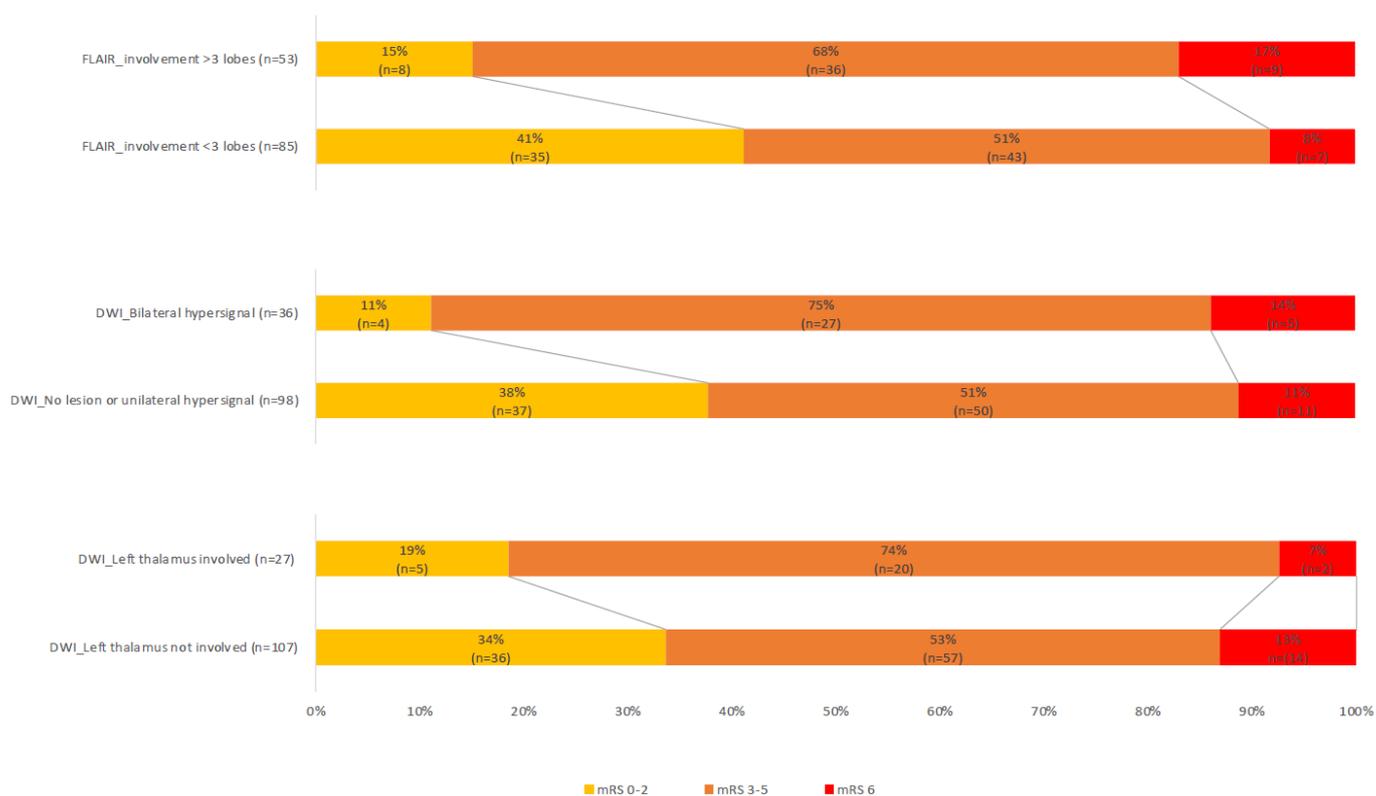


Fig 6. Distribution du score de Rankin modifié à J90 selon les résultats IRM

L'analyse par arbre classificateur permet d'identifier qu'une atteinte bilatérale en DWI est associée à un pronostic péjoratif ($p=0,029$). Par ailleurs, il confirme le lien entre atteinte thalamique gauche et mauvais pronostic, préférentiellement dans la population de patients de plus de 60 ans ($p=0,015$). (Figure 7)

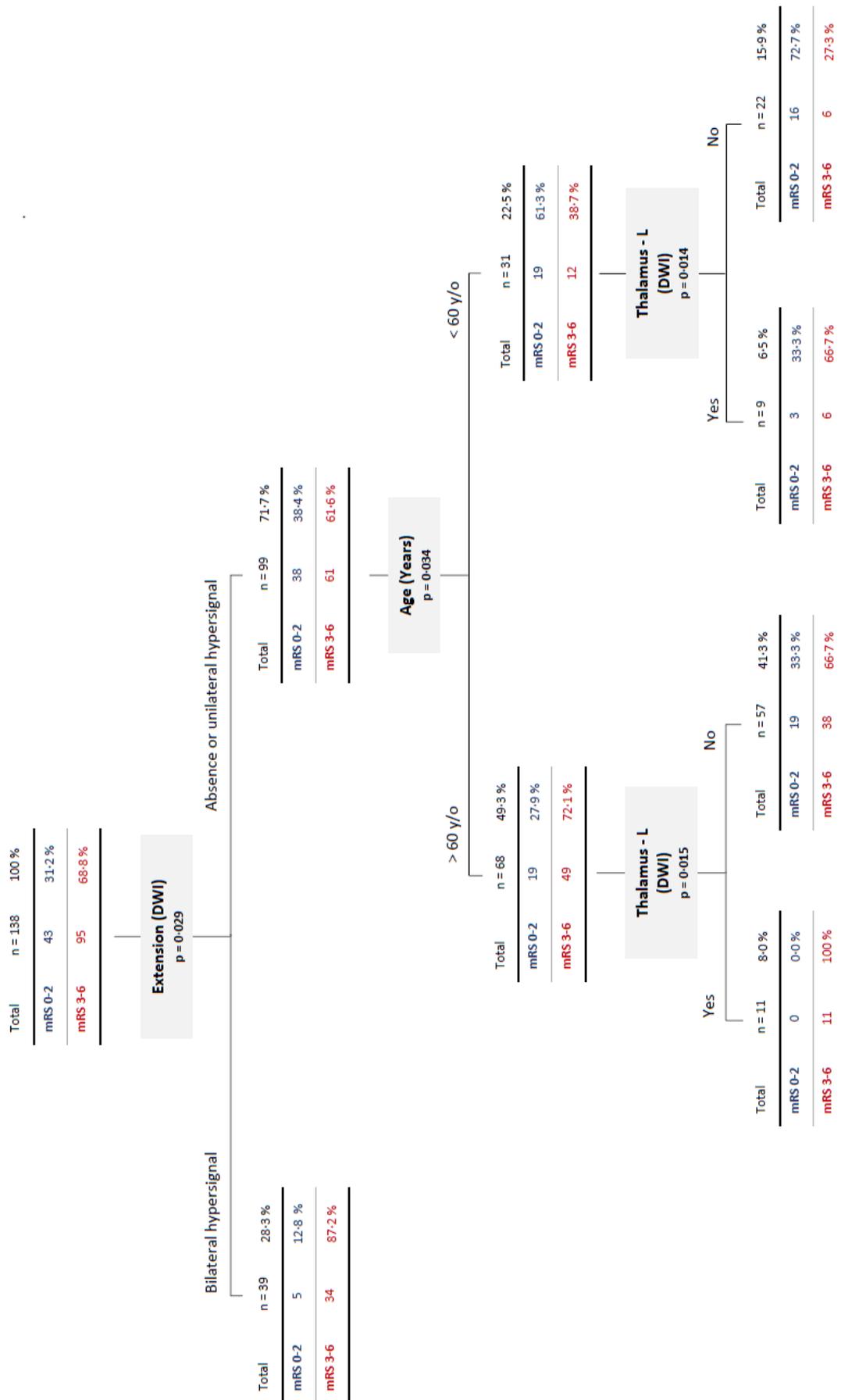


Fig 7. Arbre classificateur CART

Discussion

Cette large cohorte multicentrique présente les caractéristiques cliniques et radiologiques, à l'IRM cérébrale précoce, d'une population de 138 patients de réanimation atteints d'une méningo-encéphalite herpétique. Ces patients nécessitaient une admission en soins critiques du fait d'une défaillance neurologique sévère (45,7%) ou d'une épilepsie (39,1%). En concordance avec la littérature⁴, le taux de mortalité était plus élevé (11,6%) et le pronostic fonctionnel à 90 jours péjoratif (68,8%) par rapport à une population générale de patient atteints de MHE^{7,8,33}. Pour la première fois à notre connaissance, ce travail met en évidence une association entre certaines caractéristiques radiologiques observées dans les 30 premiers jours après l'admission en réanimation et le devenir fonctionnel des patients à 3 mois.

Ainsi, la charge lésionnelle, caractérisée ici par une atteinte de plus de 3 lobes en FLAIR ou bilatérale en diffusion était statistiquement associée à un mauvais pronostic fonctionnel. Ceci était suggéré dans des études antérieures méthodologiquement peu robustes, sur de faibles effectifs ou sans lecture neuroradiologique standardisée^{9,31,33}. La présence de lésions extensives à l'IRM est la traduction radiologique de lésions histologiques diffuses avec de l'œdème vasogénique et surtout cytotoxique évoluant vers une nécrose cellulaire et une involution cérébrale^{18,23}. Une atteinte étendue est donc grevée de mauvais résultats fonctionnels. Il est intéressant de noter l'association entre ces données physiopathologiques et un pronostic défavorable.

Dans cette cohorte, comme dans plusieurs études récentes^{7,17,32}, des hypersignaux thalamiques ont été mis en évidence chez plus de 30% des patients en FLAIR et 20% en DWI. Auparavant, les lésions thalamiques étaient rarement décrites et essentiellement dans la population pédiatrique ; elles étaient même un argument pour évoquer des diagnostics différentiels (encéphalite japonaise, virus West Nile...) ^{15,39}.

Les données de la littérature suggèrent que des hypersignaux thalamiques en FLAIR et DWI peuvent être visibles chez les patients présentant des événements épileptiques^{15,40,41}. Dans la population étudiée, une épilepsie était notée chez 97 patients (70,3%). Cette forte incidence pourrait être une hypothèse pour expliquer, en partie, les lésions thalamiques observées.

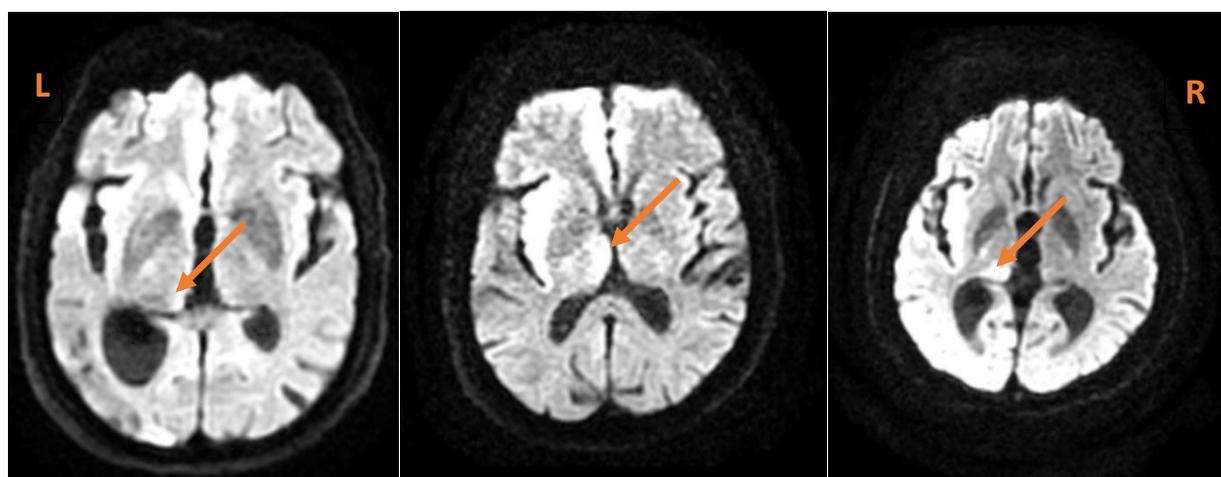


Fig 8. Illustrations de 3 patients ayant une atteinte thalamique gauche en DWI. Images extraites de la base de données de l'étude

Par ailleurs, pour la première fois à notre connaissance, nous avons pu mettre en évidence un lien statistique entre le pronostic à 90 jours et la présence de lésions thalamiques gauches, particulièrement chez les sujets de plus de 60 ans. Cette latéralisation gauche, comme facteur associé à un pronostic défavorable, est montrée par les différents modèles statistiques utilisés. Les thalamus sont une zone de relai des informations sensorielles entre les voies neuronales longues et le cortex. Il est clairement établi que les lésions thalamiques affectent le fonctionnement du cortex cérébral qui lui est relié, phénomène appelé diaschisis^{42,43}. Ainsi, les lésions vasculaires thalamiques peuvent être à l'origine d'allodynies profondes, de déficit sensitif ; de troubles moteurs variés : déficit, ataxie, mouvements anormaux et de façon plus caractéristique d'une hémiparésie. Dans cette cohorte, nous avons constaté que chaque

patient ayant une atteinte thalamique radiologique présentait une symptomatologie corticale ipsilatérale. De fait, l'atteinte thalamique gauche, en relation avec l'hémisphère majeur dans une grande majorité de cas, peut de façon plausible être à l'origine d'un handicap important. Par ailleurs, les thalamus sont primordiaux dans le langage, l'attention et l'éveil. Les accidents vasculaires cérébraux thalamiques gauches sont spécifiquement responsables d'une aphasia d'expression^{44,45}. Cette analogie semble intéressante et pourrait être étudiée dans de futurs travaux chez les patients atteints d'encéphalite herpétique.

Cette étude confirme l'importance des séquences de diffusion en IRM pour évaluer au mieux le pronostic des patients. D'une part, elles permettent d'apprécier la gravité des lésions d'encéphalites herpétiques. Dans cette cohorte, la présence de lésions bilatérales en diffusion étaient corrélées à un handicap modéré à sévère.

D'autre part, les séquences de diffusion ont une cinétique différente des séquences classiques. Elles peuvent mettre en évidence des lésions précoces d'encéphalite herpétique alors que les séquences FLAIR et les PCR virales dans le LCR sont encore négatives^{26,28,29,31}. Puis, après une dizaine de jours, la restriction de diffusion diminue quand des hypersignaux persistent en FLAIR²⁴. Certaines études ont mis en parallèle la disparition des lésions en diffusion avec le bon pronostic des patients^{23,46}. Dans cette cohorte, chez les patients ayant eu plusieurs IRM, 60% dont le pronostic était mauvais présentaient une augmentation des lésions en diffusion entre la première et la deuxième IRM tandis que chez ceux de bon pronostic, on observait une diminution des lésions dans 65% des cas. Les effectifs étaient trop faibles pour que ces résultats soient statistiquement significatifs. Cependant, il est probable que les séquences de diffusion, comme marqueur de l'activité de la maladie herpétique, aient un intérêt dans la réévaluation des patients et l'appréciation de leur pronostic. La persistance d'un hypersignal en diffusion après J10, et donc d'une inflammation prolongée, pourrait être le signe d'une mauvaise évolution de l'encéphalite. D'autres études dédiées doivent être réalisées.

Pour la première fois, cette étude permet de caractériser les lésions précoces observées à l'IRM sur une large cohorte de patients atteints d'encéphalites herpétiques graves, hospitalisés en réanimation, et de les associer au pronostic fonctionnel à 90 jours. La taille de la population présentée ainsi que l'homogénéité de la sévérité des patients sont une force. Il faut également souligner que la standardisation de l'analyse radiologique, effectuée de manière indépendante et en aveugle sur une telle population n'a, à notre connaissance, jamais été proposée. Enfin, l'utilisation de différents modèles statistiques, régression logistique et CART, corroborant les principaux résultats, est une originalité et un point fort de cette étude.

Cette étude présente également des limites, inhérentes à son caractère rétrospectif et à la durée d'inclusion.

Néanmoins, la faible incidence de la pathologie justifie une période d'inclusion étendue pour obtenir les effectifs nécessaires aux analyses proposées⁴⁷.

L'évaluation du pronostic, bien que rétrospective, a été standardisée et est couramment effectuée de cette manière dans la littérature^{4,7,8}.

Le choix méthodologique d'une évaluation du pronostic à 90 jours de l'admission peut sembler précoce pour une maladie neurologique du fait d'une progression au-delà. Cependant, un seuil de 3 mois est couramment retrouvé pour l'appréciation du pronostic dans les études sur l'encéphalite herpétique^{9,22}.

Pour finir, une autre limite de cette étude est l'apparente disparité de délai entre l'admission des patients et la réalisation des imageries. Ce choix méthodologique d'inclure des patients sur une durée de 30 jours après l'admission en réanimation se justifie par une réalité clinique, la difficulté de réaliser une IRM cérébrale précoce chez un patient de réanimation, souvent intubé et parfois instable. Il est malgré tout important de noter que le délai médian de réalisation de l'IRM cérébrale est de 1 jour et que 70% des patients ont bénéficié de cet examen dans les 10 jours suivants leur admission en réanimation. Par ailleurs, des analyses secondaires effectuées sur une fenêtre temporelle plus restreinte ne sensibilisaient pas les résultats.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons pu confirmer qu'une charge lésionnelle importante sur une IRM cérébrale précoce, à savoir une atteinte de plus de 3 lobes cérébraux en FLAIR ou des lésions bilatérales en séquence de diffusion, était associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 90 jours chez les patients atteints de méningo-encéphalite herpétique. Pour la première fois à notre connaissance, nous avons aussi mis en évidence un lien statistique entre la présence de lésions thalamiques gauches en diffusion et un handicap modéré à sévère séquellaire.

Malgré les recommandations qui préconisent une IRM cérébrale précoce dans cette maladie, ces imageries sont trop peu souvent réalisées en phase aigüe, d'autant plus chez les patients les plus graves. L'association de certaines lésions avec le pronostic fonctionnel est un argument supplémentaire pour réaliser des IRM cérébrales avec des séquences de diffusion, dès que possible après l'admission des patients atteints de méningo-encéphalites herpétiques et de façon répétée au cours du suivi.

Enfin, grâce à la réalisation d'un arbre classificateur, nous avons identifié des patients dont le pattern radio-clinique semble être associé statistiquement à un mauvais pronostic. Cela pourrait être utile au clinicien pour identifier rapidement les patients à risque, les orienter de façon adaptée et leur proposer une prise en charge individualisée.

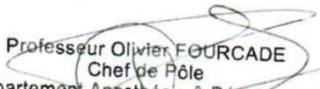
Ces données nous orientent vers de nouvelles perspectives, nous effectuons actuellement une analyse semi-quantitative des lésions œdémateuses en FLAIR et en diffusion dans les encéphalites herpétiques sur la même cohorte avec l'équipe INSERM du laboratoire ToNIC.

Finalement, seules des études prospectives permettront de valider l'utilisation de tels outils pronostiques. Notre équipe participe à l'étude EURECA, prospective, multicentrique européenne, et observationnelle sur les méningo-encéphalites aiguës en service de réanimation. Cette cohorte prospective nous permettra de valider les résultats de ce travail pilote.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

Bon pour impression
le 07/09/23
O. Fourcade


Professeur Olivier FOURCADE
Chef de Pôle
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

Bibliographie

1. Teasdale, G. & Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* **2**, 81–84 (1974).
2. Le Gall, J. R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957–2963 (1993).
3. Steiner, I. & Benninger, F. Update on herpes virus infections of the nervous system. *Curr Neurol Neurosci Rep* **13**, 414 (2013).
4. Jouan, Y. *et al.* Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Crit Care* **19**, 345 (2015).
5. Whitley, R. J. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis)* **21**, 1704–1713 (2015).
6. Boucher, A. *et al.* Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* **47**, 221–235 (2017).
7. Singh, T. D. *et al.* Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol* **263**, 277–289 (2016).
8. Raschilas, F. *et al.* Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* **35**, 254–260 (2002).
9. Jaquet, P. *et al.* Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* **45**, 1103–1111 (2019).
10. Whitley, R. J. *et al.* Adenine Arabinoside Therapy of Biopsy-Proved Herpes Simplex Encephalitis. *New England Journal of Medicine* **297**, 289–294 (1977).

11. Defres, S. *et al.* A Feasibility Study of Quantifying Longitudinal Brain Changes in Herpes Simplex Virus (HSV) Encephalitis Using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Stereology. *PLoS One* **12**, e0170215 (2017).
12. Tyler, K. L. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med* **379**, 557–566 (2018).
13. Bradshaw, M. J. & Venkatesan, A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics* **13**, 493–508 (2016).
14. Mori, I., Nishiyama, Y., Yokochi, T. & Kimura, Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol* **11**, 129–137 (2005).
15. Bertrand, A. *et al.* MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect* **47**, 195–205 (2017).
16. Venkatesan, A. & Jagdish, B. Imaging in Encephalitis. *Semin Neurol* **39**, 312–321 (2019).
17. Granerod, J. *et al.* Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement. *Clin Radiol* **71**, 1050–1058 (2016).
18. Hauer, L. *et al.* Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. *J Neuroinflammation* **16**, 19 (2019).
19. Fan, T. H. *et al.* Cerebrovascular complications and vasculopathy in patients with herpes simplex virus central nervous system infection. *J Neurol Sci* **419**, 117200 (2020).
20. Venkatesan, A. *et al.* Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* **57**, 1114–1128 (2013).
21. Stahl, J. P. *et al.* Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect* **47**, 179–194 (2017).
22. Sonnevile, R. *et al.* Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol* **22**, 6–16, e1 (2015).

23. Sener, R. N. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph* **25**, 391–397 (2001).
24. Herweh, C. *et al.* Quantitative diffusion tensor imaging in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurovirol* **13**, 426–432 (2007).
25. Marchbank, N. D., Howlett, D. C., Sallomi, D. F. & Hughes, D. V. Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections. *BMJ* **320**, 187–188 (2000).
26. Küker, W., Nägele, T., Schmidt, F., Heckl, S. & Herrlinger, U. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology* **46**, 122–125 (2004).
27. Sawlani, V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* **287**, 221–226 (2009).
28. McCabe, K., Tyler, K. & Tanabe, J. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* **61**, 1015–1016 (2003).
29. Obeid, M. *et al.* Diffusion-weighted imaging findings on MRI as the sole radiographic findings in a child with proven herpes simplex encephalitis. *Pediatr Radiol* **37**, 1159–1162 (2007).
30. Akyldz, B. N. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediatr Emerg Care* **24**, 377–379 (2008).
31. Okanishi, T. *et al.* Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. *Brain Dev* **37**, 423–431 (2015).
32. Renard, D., Nerrant, E. & Lechiche, C. DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol* **262**, 2101–2105 (2015).

33. Sili, U., Kaya, A., Mert, A., & HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol* **60**, 112–118 (2014).
34. Reed, L. J. *et al.* Correlations of Regional Cerebral Metabolism With Memory Performance and Executive Function in Patients With Herpes Encephalitis or Frontal Lobe Lesions. *Neuropsychology* **19**, 555–565 (2005).
35. Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A. & Lawrence, D. E. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* **9**, 591–597 (1981).
36. Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* **22**, 707–710 (1996).
37. Bruno, A. *et al.* Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke* **41**, 1048–1050 (2010).
38. Bruno, A. *et al.* Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke* **42**, 2276–2279 (2011).
39. Beattie, G. C. *et al.* Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* **56**, 825–832 (2013).
40. Chatzikonstantinou, A., Gass, A., Förster, A., Hennerici, M. G. & Szabo, K. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res* **97**, 45–51 (2011).
41. Huang, Y.-C. *et al.* Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Research* **86**, 72–81 (2009).
42. Carrera, E. & Tononi, G. Diaschisis: past, present, future. *Brain* **137**, 2408–2422 (2014).

43. Hwang, K., Bertolero, M. A., Liu, W. B. & D'Esposito, M. The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *J Neurosci* **37**, 5594–5607 (2017).
44. Masson, E. Syndromes thalamiques. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/53400/syndromes-thalamiques>.
45. Fritsch, M. *et al.* 'Thalamic aphasia' after stroke is associated with left anterior lesion location. *J Neurol* **267**, 106–112 (2020).
46. Duckworth, J. L., Hawley, J. S., Riedy, G. & Landau, M. E. Magnetic resonance restricted diffusion resolution correlates with clinical improvement and response to treatment in herpes simplex encephalitis. *Neurocrit Care* **3**, 251–253 (2005).
47. Meyding-Lamadé, U. *et al.* The German trial on Aciclovir and Corticosteroids in Herpes-simplex-virus-Encephalitis (GACHE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurological Research and Practice* **1**, 26 (2019).

Serment d'Hippocrate

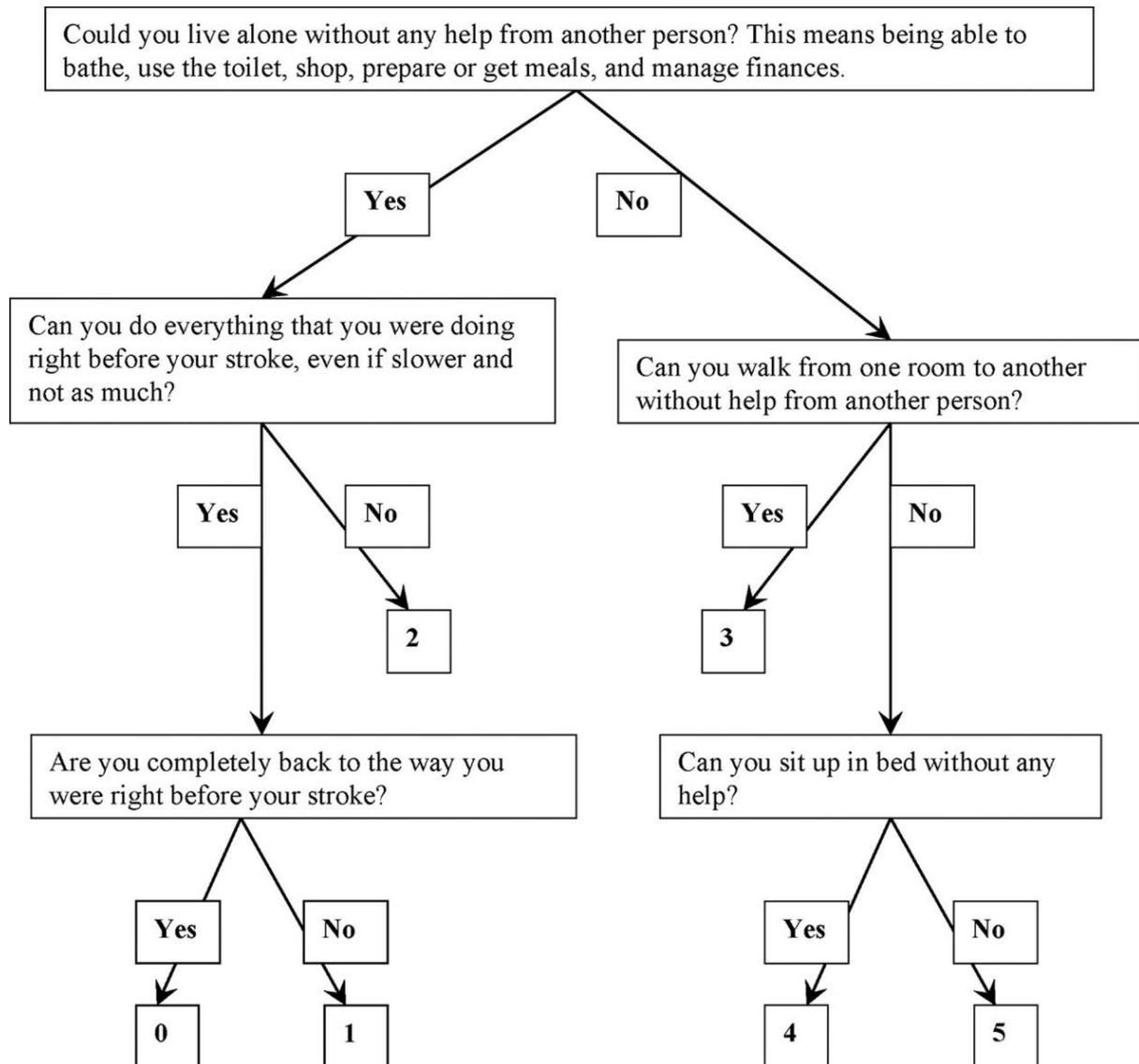
Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Annexes

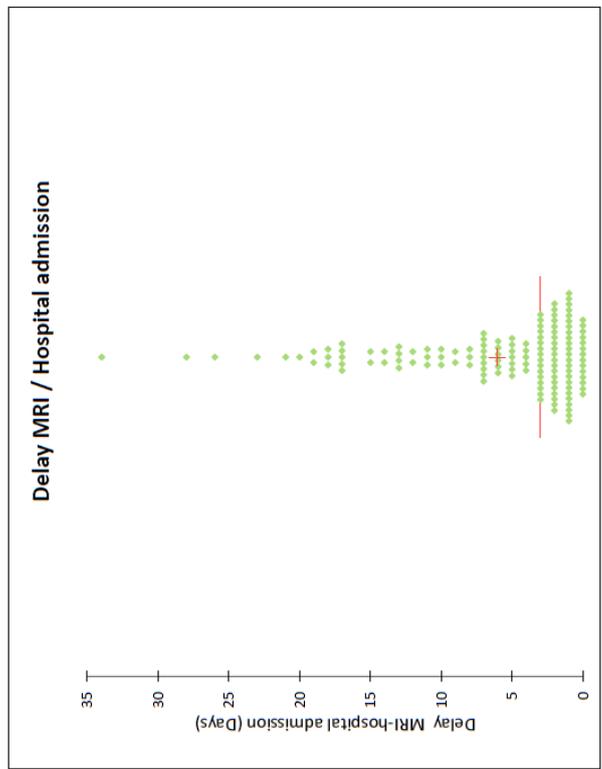
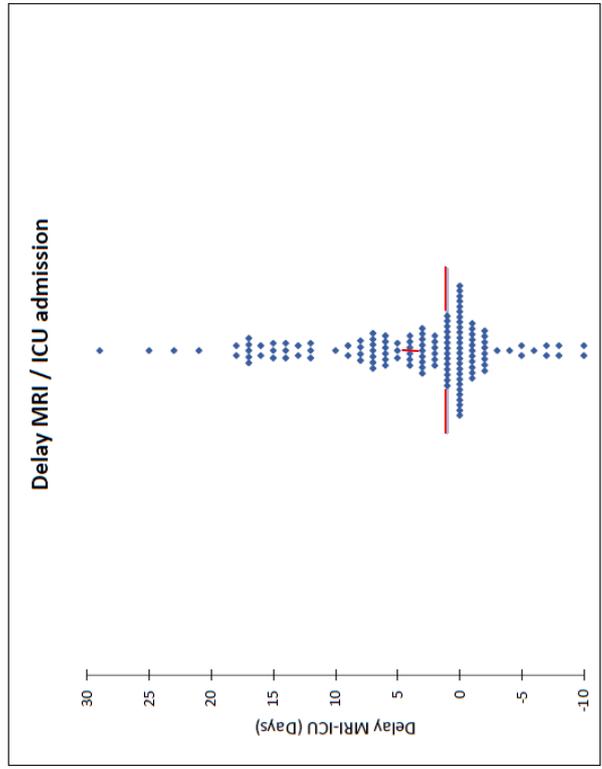
- Annexe 1 : Grille d'évaluation IRM utilisée pour l'analyse radiologique

	FLAIR		DIFFUSION	
	Droit	Gauche	Droit	Gauche
Frontal				
Temporal				
Insula				
Pariétal				
Occipital				
Thalamique				
TOTAL				

- Annexe 2 : Score de Rankin modifié³⁷



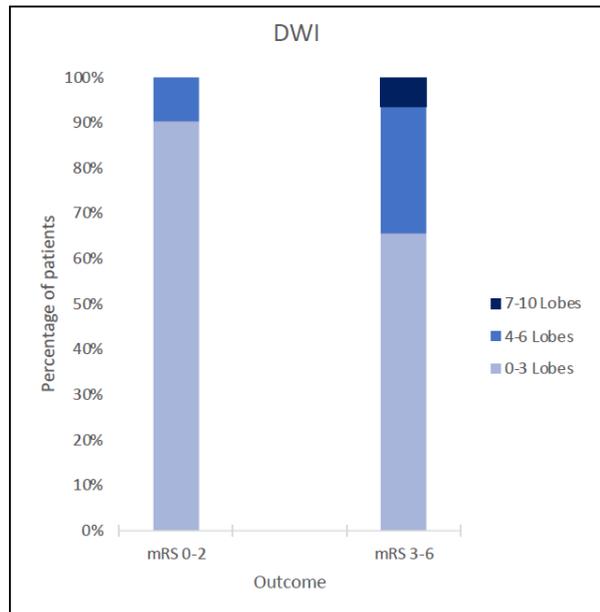
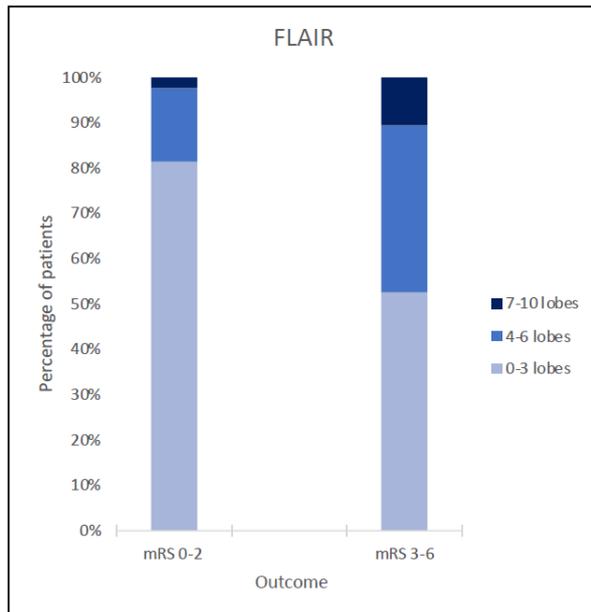
- Annexe 3 : Diagramme de dispersion du délai entre l'admission en réanimation et la réalisation de l'IRM cérébrales. Les médianes sont représentées par une barre et les valeurs moyennes par une croix.



- Annexe 4 : Caractéristiques IRM

	Population	mRS 0-2	mRS 3-6	Valeur p
T2-FLAIR				
Hypersignal (FLAIR)				
Insula droite	72 (52.2%)	19 (44.2%)	53 (55.8%)	0.269
Insula gauche	77 (55.8%)	19 (44.2%)	58 (61.1%)	0.095
Lobe temporal droit	86 (62.3%)	25 (58.1%)	61 (64.2%)	0.570
Lobe temporal gauche	81 (58.7%)	21 (48.8%)	60 (63.2%)	0.136
Lobe frontal droit	70 (50.7%)	19 (44.2%)	51 (53.7%)	0.359
Lobe frontal gauche	59 (42.8%)	11 (25.6%)	48 (50.5%)	0.008*
Thalamus droit	59 (42.8%)	18 (41.9%)	41 (43.2%)	0.999
Thalamus gauche	42 (30.4%)	10 (23.3%)	32 (33.7%)	0.237
Latéralisation (FLAIR)				
Aucune lésion	3 (2.2%)	2 (4.7%)	1 (1.1%)	0.036*
Unilatérale	85 (61.6%)	32 (74.4%)	53 (55.8%)	
-Droite	42 (30.4%)	18 (41.9%)	24 (25.3%)	
-Gauche	43 (31.2%)	14 (32.6%)	29 (30.5%)	
Bilatérale	50 (36.2%)	9 (20.9%)	41 (43.2%)	
Charge lésionnelle (FLAIR)				
Nombre de lobes atteints (0 à 10)	3 (2 to 5)	3 (2 to 3)	3 (3 to 5)	0.0004*
0 à 3 lobes	85 (61.6%)	35 (81.4%)	50 (52.6%)	0.005*
4 à 6 lobes	44 (31.9%)	7 (16.3%)	37 (38.9%)	
7 à 10 lobes	9 (6.5%)	1 (2.3%)	8 (8.4%)	
Atteinte > 3 lobes	53 (38.4%)	8 (18.6%)	45 (47.4%)	0.001*
DWI MRI				
Hypersignal (DWI)				
Insula droite	64 (47.8%)	16 (39%)	48 (51.6%)	0.194
Insula gauche	61 (45.5%)	13 (31.7%)	48 (51.6%)	0.039
Lobe temporal droit	67 (50%)	17 (41.5%)	50 (53.8%)	0.260
Lobe temporal gauche	64/134 (47.8%)	15/41 (36.6%)	49/93 (52.7%)	0.094
Lobe frontal droit	52/134 (38.8%)	12/41 (29.3%)	40/93 (43%)	0.178
Lobe frontal gauche	37/134 (27.6%)	6/41 (14.6%)	31/93 (33.3%)	0.035
Thalamus droit	40/134 (29.8%)	16/42 (38.1%)	24/93 (25.8%)	0.159
Thalamus gauche	28/134 (20.7%)	4/42 (9.5%)	24/93 (25.8%)	0.038
Latéralisation (DWI)				
Aucune lésion	16 (11.9%)	9 (22%)	7 (7.5%)	0.007*
Unilatérale	82 (61.2%)	28 (68.3%)	54 (58.1%)	
-Droite	41 (30.6%)	15 (36.6%)	26 (28%)	
-Gauche	41 (30.6%)	13 (31.7%)	28 (30.1%)	
Bilatérale	36 (26.9%)	4 (9.8%)	32 (34.4%)	
Charge lésionnelle (DWI)				
Nombre de lobes atteints (0 à 10)	3 (2 to 4)	2 (1 to 3)	3 (2 to 5)	0.0005*
0 à 3 lobes	98 (73.1%)	37 (90.2%)	61 (65.6%)	0.01*
4 à 6 lobes	30 (22.4%)	4 (9.8%)	26 (28%)	
7 à 10 lobes	6 (4.5%)	0 (0%)	6 (6.5%)	
T2*				
T2* (n=111)	24 (21.6%)	11 (31.4%)	13 (17.1%)	0.66
T1- GADOLINIUM				
Prise de contraste leptoméningée	26 (21.5%)	9 (25%)	17 (20%)	0.54

- Annexe 5 : Illustration du pronostic en fonction de la charge lésionnelle



- Annexe 6 : Article publié en juillet 2021



Original Investigation | Critical Care Medicine

Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis

Bonjamina Sarton, MD; Pierre Jaquet, MD; Djida Belkacemi, MD; Etienne de Montmolin, MD, PhD; Fabrice Bonneville, MD, PhD; Charline Sazio, MD; Aurelien Frérot, MD; Marie Conrad, MD; Delphine Daubin, MD; Russell Chabanne, MD; Laurent Argaud, MD, PhD; Frédéric Daillet, MD; Noëlle Brulé, MD; Nicolas Lerolle, MD; Quentin Maestruggi, MD; Julien Marochal, MD; Pierre Bailly, MD; Kavyan Razavi, MD; François Mataos, MD; Bertrand Guidot, MD, PhD; Albrico Levrat, MD; Vincent Sussot, MD; Alexandre Lautrette, MD, PhD; Jean-Paul Mira, MD, PhD; Ahmed El Kalioubie, MD; Alexandre Robert, MD, PhD; Alexandre Massi, MD; Jean-François Albucahar, MD; Jean Marc Olivot, MD, PhD; Jean-Marie Conil, MD, PhD; Lila Boudma, MD, PhD; Jean-François Timsit, MD, PhD; Romain Sonnevillo, MD, PhD; Stein Silva, MD, PhD; for the ENCEPHALITICA Consortium

Abstract

IMPORTANCE Current guidelines recommend brain magnetic resonance imaging (MRI) for clinical management of patients with severe herpes simplex encephalitis (HSE). However, the prognostic value of brain imaging has not been demonstrated in this setting.

OBJECTIVE To investigate the association between early brain MRI data and functional outcomes of patients with HSE at 90 days after intensive care unit (ICU) admission.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This multicenter cohort study was conducted in 34 ICUs in France from 2007 to 2019 and recruited all patients who received a clinical diagnosis of encephalitis and exhibited cerebrospinal fluid positivity for herpes simplex virus DNA in the polymerase chain reaction analysis. Data analysis was performed from January to April 2020.

EXPOSURES All patients underwent a standard brain MRI during the first 30 days after ICU admission.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES MRI acquisitions were analyzed by radiologists blinded to patients' outcomes, using a predefined score. Multivariable logistic regression and supervised hierarchical classifiers methods were used to identify factors associated with poor outcome at 90 days, defined by a score of 3 to 6 (indicating moderate-to-severe disability or death) on the Modified Rankin Scale.

RESULTS Overall, 138 patients (median [interquartile range {IQR}] age, 62.6 [54.0-72.0] years; 75 men [54.3%]) with an admission median (IQR) Glasgow Coma Scale score of 9 (6-12) were studied. The median (IQR) delay between ICU admission and MRI was 1 (1-7) days. At 90 days, 95 patients (68.8%) had a poor outcome, including 16 deaths (11.6%). The presence of fluid-attenuated inversion recovery MRI signal abnormalities in more than 3 brain lobes (odds ratio [OR], 25.71; 95% CI, 1.21-554.42), age older than 60 years (OR, 7.62; 95% CI, 2.02-28.91), and the presence of diffusion-weighted MRI signal abnormalities in the left thalamus (OR, 6.90; 95% CI, 1.12-43.00) were independently associated with poor outcome. Machine learning models identified bilateral diffusion abnormalities as an additional factor associated with poor outcome (34 of 39 patients [87.2%] with bilateral abnormalities had poor outcomes) and confirmed the functional burden of left thalamic lesions, particularly in older patients (all 11 patients aged >60 years had left thalamic lesions).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE These findings suggest that in adult patients with HSE requiring ICU admission, extensive MRI changes in the brain are independently associated with poor functional

(continued)

Key Points

Question Are early brain changes seen on magnetic resonance imaging (MRI) associated with functional outcomes among adult patients with severe herpes simplex encephalitis (HSE)?

Findings In adult patients with HSE, extensive brain changes seen on MRI during the first month after intensive care unit admission were independently associated with poor functional outcome at 90 days. Thalamic diffusion signal changes were frequently observed and were associated with poor prognosis, mainly in older patients.

Meanings These findings suggest that, among adult patients with severe HSE, early MRI data were associated with neurological outcomes, both in terms of brain lesion extension and critical focal MRI signal changes.

+ Supplemental content

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

Open Access. This is an open access article distributed under the terms of the CC-BY License.

JAMA Network Open. 2021;4(7):e2114328. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.14328

July 27, 2021 1/13

Abstract (continued)

outcome at 90 days. Thalamic diffusion signal changes were frequently observed and were associated with poor prognosis, mainly in older patients.

JAMA Network Open. 2021;4(7):e2114328. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.14328

Introduction

Herpes simplex encephalitis (HSE) is the most frequently identified cause of sporadic necrotizing encephalitis worldwide.¹⁻³ In the absence of treatment, the prognosis of HSE is extremely poor, with a mortality rate of approximately 70%.⁴ Improvement in diagnostic techniques and the advent of acyclovir treatment have decreased the mortality rate to 15%, but many patients are still left with substantial disability.⁵⁻⁸ The identification of early and reliable indicators of outcomes in patients with severe HSE might constitute a game-changing factor, leading to more personalized intervention strategies. However, data on outcomes of the most severe cases of HSE are very limited, and previous studies⁹⁻¹¹ about HSE neuroprognostication had limitations, including small samples and single-center designs.

Current guidelines¹² outline the usefulness of brain magnetic resonance imaging (MRI) in the management of patients with suspected HSE, irrespective of severity. MRI enables fast diagnosis and permits disentangling of HSE from its mimics.^{13,14} Typical radiological MRI findings in HSE are the presence of asymmetrical changes in signal intensities in the mesial temporal lobes, inferior frontal lobes, and insula.¹⁵ In addition, it has been reported that MRI allows for identification early cerebrovascular complications in severe HSE cases.¹⁶ Nevertheless, the prognostic value of MRI in this challenging clinical setting is still a moot issue. To our knowledge, only a few studies have systematically investigated neuroimaging in severe HSE. Most of them are case reports that provided contradictory results regarding the prognostic value of MRI in this setting.^{9,10} Most of the published cohort studies were small and did not find a significant association between MRI findings and clinical outcomes.⁹⁻¹¹ To our knowledge, only 1 large multicenter cohort study¹⁷ has recently suggested that brain lesion extension on initial MRI was associated with worse outcomes but, unfortunately, this information was not available for all patients and was gathered from nonstandardized radiological assessments extracted from patients' medical records and reviews. Overall, despite its potential clinical usefulness, we clearly lack data on the value of early brain MRI data for the neuroprognostication of patients with HSE.

In this large, multicenter cohort study of patients with severe HSE, we aimed to investigate the association between early MRI data and patients' functional outcomes at 90 days after intensive care unit (ICU) admission. We make the hypotheses that there is a significant association between the extension of HSE-related brain lesions and patients' functional outcome, the detection of MRI focal lesions within brain structures known to be critical for higher-order cognitive processes (eg, frontal lobes or thalamus) is associated with a poor neurological outcome, and different MRI sequences provide complementary diagnostic information.

Methods**Study Design**

This multicenter cohort study was conducted in 34 ICUs in France, as part of the ENCEPHALITICA Study,^{17,18} between 2007 and 2019. We retrospectively reviewed the electronic medical records of all patients who received a clinical diagnosis of encephalitis (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, code O54.3*) and exhibited cerebrospinal fluid (CSF) positivity for herpes simplex virus (HSV) DNA in the polymerase chain reaction analysis. All medical records were reviewed by investigators (B.S. and P.J.). Brain MRI was performed for all patients. The ethical committee of the

French Society of Intensive Care Medicine approved the study and waived the requirement for informed consent because the data were deidentified and the study posed minimal risk to participants. This study follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline.

Patients

Patients were included if they fulfilled the following criteria: ICU admission (and length of stay >24 hours) with possible acute encephalitis and a CSF polymerase chain reaction test positive for HSV DNA during hospitalization. Possible acute encephalitis was defined according to guidance provided by international guidelines¹⁹ and corresponded to an acute change in mental status or behavior lasting 24 hours or longer, with at least 2 of the following manifestations: fever within 72 hours before or after the presentation, generalized or partial seizures, new onset of focal neurological findings, lumbar puncture with CSF white blood cell (ie, leukocyte) count greater than or equal to 5 cells/ μL (to convert to cells $\times 10^9/\text{L}$, multiply by 0.001), and neuroimaging or electroencephalogram abnormalities suggestive of encephalitis. Exclusion criteria were brain MRI not performed or performed more than 30 days after ICU admission, preexisting neurological disease that could interfere with brain MRI analysis (eg, brain tumor or severe traumatic brain injury sequelae), poor-quality MRI (eg, metal and motion artifacts), and missing data on functional outcome at 90 days.

Collected Clinical and Laboratory Data

The patient's history, clinical, laboratory, and brain electrophysiologic data were gathered from medical records. Baseline health status before ICU admission was graded by the Knaus score (classes A-D, with A denoting normal health status, B denoting moderate activity limitations, C denoting several activity limitation due to chronic disease, and D denoting being bedridden).²⁰ The Simplified Acute Physiology Score II (range, 0-163, with higher scores denoting higher severity of disease and increased risk of mortality) and the Sequential Organ Failure Assessment score (range, 0-24, with higher scores denoting higher degree of organ dysfunction during patient's ICU stay) were calculated within the first 24 hours after admission.^{21,22} Mental status at ICU admission was graded using the Glasgow Coma Scale (GCS; range, 3-15), with a coma defined as a GCS score less than 8.²³ Immunodepression was defined as the long-term (>3 months) use of steroids, the use of other immunosuppressant drugs, solid-organ transplantation, solid tumors requiring chemotherapy in the last 5 years, hematological malignant entity (regardless of time since diagnosis and receiving treatment), or AIDS.

Radiological Examination

MRI acquisitions performed within the first month after ICU admission were considered for examination. MRI acquisitions were performed with 3-T or 1.5-T MRI units using T1-weighted, T2-weighted, gradient-echo T2*-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences. All Digital Imaging and Communication in Medicine images were transmitted to the workstation and picture archiving and communication systems of Toulouse Neuroimaging Center for multiplanar reconstruction postprocessing. Images were analyzed by 2 neuroradiologists (D.B. and F.B.) blinded to clinical and laboratory findings and patients' outcome. After separate evaluations, any disagreements were resolved by discussion and consensus. The evaluators independently and freely assessed the MRI acquisitions using both axial images and multiplanar reconstruction images and a predefined evaluation form. Brain lesion extension was specifically scored on FLAIR and DWI sequences by summing up the individual score for each brain hemisphere, including 5 cortical lobes (frontal, parietal, temporal, occipital, and insula) and the thalamus. A binarized score of 0 was assigned if brain parenchyma was normal, and a score of 1 was assigned if brain parenchyma depicted MRI signal abnormalities (the theoretical range of the score was 0-10) (eFigure 1 in Supplement 1). The presence of hemorrhage, detected as T2* hypointensities, and gadolinium enhancement were also assessed.

Outcomes Assessments

The functional outcome was graded at 90 days after ICU admission using the Modified Rankin Scale (mRS).^{24,25} The mRS measures the degree of disability or dependence in the daily activities of brain-injured patients on a scale of 0 to 6, with lower scores denoting fewer disabilities or less dependence. A systematic evaluation with key criteria was made (P.J. and R.S.) on the basis of available follow-up consultation records and/or information given by physicians. A poor functional outcome at 90 days was defined by a score on the mRS of 3 to 6 (indicating moderate-to-severe disability or death). A good functional outcome at 90 days was defined by a score on the mRS of 0 to 2 (indicating a slight disability or no symptoms at all). Patients who were discharged home with functional independence before day 90 were considered to have a good functional outcome.

Statistical Analysis

The patients' characteristics were described as counts and frequencies for categorical variables and median (interquartile range [IQR]) for quantitative variables. Univariable comparisons between subgroups were performed using the Mann-Whitney *U* test for continuous variables and Fisher exact test for categorical variables. Univariable and multivariable analyses were used to identify radiological factors associated with poor outcome at day 90. Variables associated with the outcome in univariable analysis ($P < .10$) were entered into the multivariable model. The collinearity between variables was tested. We applied a backward elimination method, which consists of including all the chosen variables then gradually eliminating those that were nonsignificant. We performed internal validation by using the Hosmer-Lemeshow test (χ^2 goodness of fit) with a 0.75 threshold. To extract additional clinically relevant information, we used an ensemble of supervised hierarchical classifiers methods, including Classification and Regression Trees (CART), which were applied to the variables previously selected for the multivariable analysis. The advantage of this approach is to describe the means of the distribution of the population in homogeneous groups according to 90-day survival and the clinical and radiological covariates selected from the multidimensional analysis. The CART method is based on binary recursive partitioning. The 3 basic steps of CART are as follows: first, the overall study group is split into 2 subgroups using the factor most associated with the outcome; second, this splitting into 2 is repeated within the subgroups until no further significant splits are found or the subgroups become too small; and third, the results are displayed in a binary trees structure, which, in a final step, is pruned as necessary. The final model was validated by using independent samples (80 learning samples and 58 test samples). Missing data were imputed with the median and the mode for quantitative and qualitative variables, respectively. All tests were 2-sided and were appropriately corrected for multiple comparisons; $P < .05$ was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS statistical software version 23.0 (IBM) and R statistical software version 3.5.2 (R Project for Statistical Computing). Data analysis was performed from January to April 2020.

Results

Overall, 138 patients (median [IQR] age, 62.6 [54.0-72.0] years; 75 men [54.3%]) with a median (IQR) GCS score of 9 (6-12) at admission were studied. The median (IQR) delay between ICU admission and MRI acquisition was 1 (1-7) day. Among the 47 ICUs (259 patients) participating in the original study,¹⁷ investigators from 34 ICUs (194 patients) agreed to participate in this study, and we collected Digital Imaging and Communication in Medicine Images from 174 patients with severe HSE who met the inclusion criteria (eFigure 2 in Supplement 1). After excluding patients who did not have MRI acquisitions before 30 days from ICU admission, patients who had poor-quality brain images, patients with associated neurological diseases, and patients lost to follow-up at 90 days, our final cohort consisted of 138 patients with confirmed severe HSE.

Clinical and Laboratory Characteristics

Characteristics of patients are described in Table 1 and in eTable 1 in Supplement 1. HSV type 1 was responsible for HSE in 118 of 121 cases (97.5%). Overall, 21 of 137 patients (15.3%) were immunocompromised, 18 of 137 (13.1%) had diabetes, and 20 of 137 (14.6%) had chronic alcohol abuse. Functional status before ICU admission was good (ie, Knaus class A or B) in 96.4% of cases (133 of 138 patients). The main reasons for ICU admission were coma (GCS score <8) in 46 of 131 cases (35.1%) and seizures in 54 of 138 cases (39.1%). The median (IQR) body temperature at admission was 38.7 °C (38.1-39.2 °C), the median (IQR) GCS score was 9 (6-12), and focal signs were observed in 38 of 138 cases (27.5%). The median (IQR) time between first neurological symptoms and lumbar puncture was 1 (0-3) day. CSF analysis identified moderately elevated CSF leukocyte counts (median [IQR], 47 [13-160] cells/ μ L) with predominant lymphocytes (median [IQR], 68% [25%-220%]; to convert to proportion of 0.1, multiply by 0.01) and mildly elevated protein levels (median [IQR], 0.67 [0.49-0.96] g/dL; to convert to grams per liter, multiply by 10).

Neuroimaging Findings

The median (IQR) time between the patient's ICU admission and the MRI acquisition was 1 (0-7) days (eFigure 3 in Supplement 1). The 2 neuroradiologists who performed blinded and separated MRI evaluations did not report any major disagreements. Contrast-enhanced T1-weighted images were available in 121 of 138 cases (89.6%). Abnormal FLAIR hyperintensities were seen in 135 cases (97.8%). FLAIR lesions extending into more than 3 lobes were identified in 53 patients (38.4%) (eTable 2 and eFigure 4 in Supplement 1). Bilateral damage was observed in 50 patients (36.2%), and FLAIR hyperintensities limited to only 1 hemisphere were identified in 85 patients (61.6%). Sixty-seven of 138 patients exhibited DWI hyperintensities. Extensive DWI signal abnormalities detected in more than 3 lobes were identified in 36 of 134 patients (26.9%). Thalamus abnormalities were identified in 62 of 134 patients (46.3%). Among these 62 cases of thalamic involvement, 27 were observed in the left thalamus and 38 were observed in the right thalamus. Parenchymal ipsilateral lesions were frequently associated with thalamic signal changes (ipsilateral, 61 of 62 cases [98.3%]; contralateral, 0 cases; bilateral, 2 of 134 cases [1.4%]). It should be noted that 45 of 62 patients (72.3%) with thalamus lesions had documentation of clinical seizures and/or epileptic abnormalities on electroencephalogram.

Overall, the number of brain regions with MRI signal changes (eTable 2 in Supplement 1) was significantly higher on FLAIR sequences (median [IQR], 7 [5-9] regions) than on DWI sequences (median [IQR], 5 [3-8] regions; $P = .02$, Fisher exact test). Finally, 26 of 121 patients (21.5%) exhibited some form of leptomeningeal enhancement after contrast agent administration. Additional details and illustrations of MRI findings are provided in Figure 1 and in eTable 2 in Supplement 1.

MRI Findings and Clinical Outcomes

At 90 days, 95 patients (68.8%) had a poor outcome, including 16 deaths (11.6%). In univariable analysis, the odds of an unfavorable outcome at 90 days was higher in patients with extensive brain lesions, both on FLAIR and DWI sequences (Figure 2 and eTable 2 in Supplement 1). Moreover, we conducted a multivariable logistic regression model including 138 patients with complete data for all variables (43 favorable and 95 unfavorable outcomes) and found that FLAIR sequence signal abnormalities on more than 3 brain lobes (odds ratio [OR], 25.71; 95% CI, 1.21-554.42), age older than 60 years (OR, 7.62; 95% CI, 2.02-28.91), extensive bilateral parenchymal restricted diffusion patterns (OR, 3.17; 95% CI, 0.64-17.65), and focal diffusion signal abnormalities in the left thalamus (OR, 6.90; 95% CI, 1.12-43.00) were associated with increased odds of unfavorable outcomes (Table 2). Of note, among nonradiological variables, direct ICU admission was also associated with a better prognosis. Finally, using predictive modeling machine learning methods, we confirmed previous multivariable analyses and were able to integrate relevant data in a decision tree (Figure 3). Two main results were identified by this approach: first, the detection of bilateral DWI abnormalities was associated with worse functional prognosis (34 of 39 patients [87.2%] with bilateral

Table 1. Patients' Demographic and Clinical Characteristics at ICU Admission

Characteristic	Patients, No./Total No. (%) ^a			P value
	Total population (N = 138)	mRS score		
		0-2 (n = 43)	3-6 (n = 95)	
Age, median (IQR), y	62.6 (54.0 to 72.0)	57.6 (42.0 to 68.0)	64.6 (5.6 to 73.6)	.005 ^b
Sex				
Male	75/138 (54.3)	27/43 (62.8)	48/95 (50.5)	
Female	63/138 (45.7)	16/43 (37.2)	47/95 (49.5)	.20
Coexisting conditions				
Knaus class A or B ^c	133/138 (96.4)	43/43 (100)	90/95 (94.0)	.32
Diabetes	18/137 (13.1)	6/43 (14)	12/94 (12.8)	>.99
Alcohol abuse	20/137 (14.6)	4/43 (9.3)	16/94 (17.0)	.30
Epilepsy	1/138 (0.7)	0/43	1/95 (1.1)	>.99
Immunocompromised	21/137 (15.3)	4/43 (9.3)	17/94 (18.0)	.22
Autoimmune disease	5/137 (3.6)	0/43	5/95 (5.3)	.32
Corticosteroids	7/137 (5.1)	2/43 (4.7)	5/94 (5.3)	>.99
Hematological malignant entity	7/137 (5.1)	1/43 (2.3)	6/94 (6.4)	.43
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	10/137 (7.3)	3/43 (7.0)	7/94 (7.4)	>.99
Reason for ICU admission				
Altered mental status	63/138 (45.7)	18/43 (41.9)	45/95 (47.4)	
Seizure	54/138 (39.1)	22/43 (51.2)	32/95 (33.7)	.07
Other	21/138 (15.2)	3/43 (7.0)	18/95 (18.9)	
Clinical characteristics at admission				
Glasgow Coma Scale score, median (IQR)	9 (6 to 12)	10 (7 to 13)	9 (6 to 12)	.13
Glasgow Coma Scale score <8 (coma)	46/131 (35.1)	11/41 (26.8)	35/90 (38.9)	.24
Simplified Acute Physiology Score II	40/138 (29 to 55)	32 (23 to 47)	42 (32 to 58)	.001 ^b
Temperature, median (IQR), °C	38.7 (38.1 to 39.2)	38.4 (38.0 to 39.0)	38.8 (38.2 to 39.2)	.10
Fever (temperature ≥38.3 °C)	87/129 (67.4)	22/39 (56.4)	65/90 (72.2)	.10
Delay ICU admission–initiation of acyclovir, median (IQR), d	0 (–1 to 0)	0 (–2 to 0)	0 (–1 to 0)	.63
ICU stay				
Seizures	97/138 (70.3)	31/43 (71.1)	66/95 (69.4)	.84
Status epilepticus	63/138 (45.6)	18/43 (41.8)	45/95 (47.3)	.59
Focal signs	38/138 (27.5)	5/43 (11.6)	33/95 (34.7)	.006 ^b
Aspiration pneumonia	46/138 (33.3)	9/43 (20.9)	37/95 (38.9)	.04 ^b
Invasive mechanical ventilation	95/137 (69.3)	22/43 (51.2)	73/94 (77.7)	.002 ^b
ICU admission				
Home	7/136 (5.1)	3/43 (7.0)	4/93 (4.3)	
Emergency department	70/136 (51.5)	28/43 (65.1)	42/93 (45.2)	.046 ^b
Internal medicine department	59/138 (43.4)	12/43 (27.9)	47/93 (50.5)	
Cerebrospinal fluid analysis				
Herpes simplex virus 1 genotype	118/121 (97.5)	35/36 (97.2)	83/85 (97.6)	>.99
Leukocyte count, cells/μL	47/138 (13 to 160)	74 (13 to 243)	39 (13 to 115)	.19
Lymphocyte count, %	68 (25 to 220)	93 (39 to 224)	65 (17 to 200)	.16
Protein level, g/dL	0.67 (0.49 to 0.96)	0.68 (0.49 to 0.89)	0.66 (0.49 to 0.95)	.82
Abnormal electroencephalogram findings	117/122 (95.9)	33/37 (89.2)	84/85 (98.8)	.03 ^b
Brain imaging				
CT scan performed (at ICU admission)	112/136 (82.4)	36/43 (83.7)	76/93 (81.7)	>.99
Abnormal CT scan findings	35/111 (31.5)	12/36 (33.3)	23/75 (30.7)	.89
Delay admission MRI, median (IQR), d				
Hospital	3 (1 to 8)	2 (1 to 11)	4 (1.5 to 7.5)	.37
ICU	1 (0 to 7)	1 (0 to 8)	3 (0 to 7)	.57
Abnormal MRI findings	137/138 (99.3)	42/43 (97.7)	94/94 (100)	.31

Abbreviations: CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MRI, magnetic resonance imaging; mRS, Modified Rankin Scale.
SI conversion factors: To convert leukocyte count to cells ×10⁹/L, multiply by 0.001; leukocyte count percentage to proportion of 0.1, multiply by 0.01; protein level to grams per liter, multiply by 10.

^a Not all patients had data available for every variable.

^b Indicates statistical significance at P < .05.

^c A good functional status prior admission was defined by Knaus class of A or B on a scale of A to D (A denotes normal health status, B denotes moderate activity limitations, C denotes several activity limitation due to chronic disease, and D denotes being bedridden).

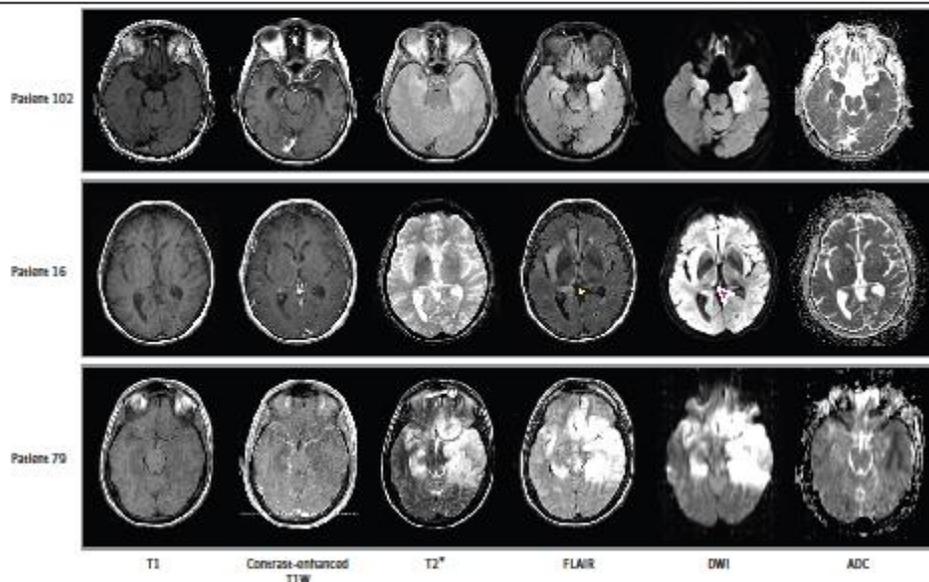
abnormalities had poor outcomes, $P = .03$, Fischer exact test); second, among patients without bilateral diffusion abnormalities (ie, absence of abnormality or unilateral hypersignal), DWI hyperintensities in the left thalamus were associated with poor outcome, particularly in older patients (11 of 11 of patients aged >60 years [100%] had left thalamus abnormalities) and those with left thalamus restricted diffusion ($P = .02$, Fisher exact test).

Discussion

In this large, multicenter cohort study of 138 critically ill adult patients with HSE, we observed a high disability burden, with 95 of 138 patients (68.8%) remaining functionally dependent at 90 days. Also, we observed a high mortality rate (11.6%), similar to those reported in previous studies of critically ill adult patients with HSE.⁸ To our knowledge, we have demonstrated for the first time in adults patients with HSE that brain MRI data collected during the first month after ICU admission provide relevant information regarding patients' functional outcomes at 90 days. In agreement with our study hypothesis, MRI data, both in terms of brain lesion extension and critical focal MRI signal abnormalities, were associated with neurological outcomes.

Histopathologically, HSV infection is a fulminant necrotizing meningoencephalitis associated with edema, necrosis, hemorrhage, and encephalomalacia. Brain MRI provides accurate in vivo assessment of these pathophysiological processes. We observed that the total amount of neuroinflammatory lesions, which were mainly identified by FLAIR acquisitions, was significantly associated with patient's functional outcome. In line with a previous report,¹⁷ a threshold of more than 3 brain lobes with lesions on FLAIR images (eFigure 4 in Supplement 1) was associated with the

Figure 1. Illustrative Cases of Patients With Herpes Simplex Encephalitis



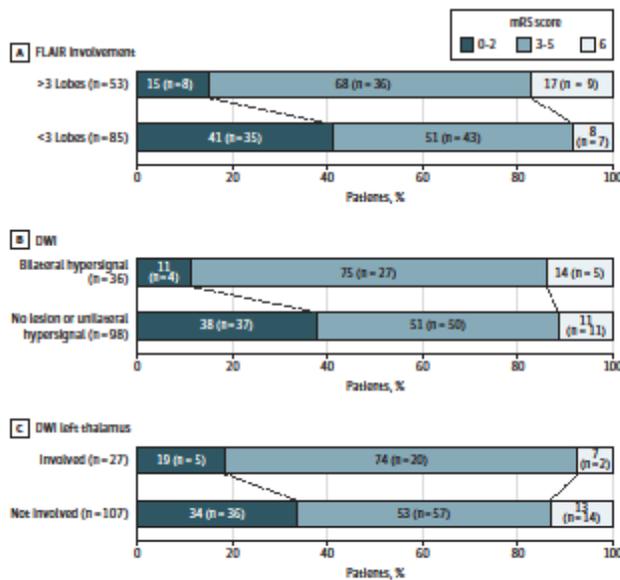
Patient 102 had bilateral but asymmetrical hyperintensities in the temporal lobes seen on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images and diffusion-weighted imaging (DWI) magnetic resonance imaging sequences. Patient 16 had right thalamic hyperintensity

on FLAIR and DWI sequences (arrowheads), ipsilateral to the insular lesion. Patient 79 had extensive brain lesions, showing bilateral temporal, frontal, and insular signal abnormalities. ADC indicates apparent diffusion coefficient; T1W, T1-weighted.

patient's disability rating at 90 days. In addition, as previously suggested by small reports on HSE,^{14,26} DWI sequences, which reflect the molecular motion of water within the tissue, were able to identify cytotoxic and vasogenic edema lesions with interesting performances for brain lesion assessment and early diagnosis. Actually, in our cohort, DWI anomalies were a turning point regarding the patient's functional outcome, because bilateral DWI parenchymal lesions were significantly associated with worse outcomes. It is worth noting that brain hemorrhage and blood-brain barrier disruption (detected by T2*-weighted and contrast-enhanced T1-weighted sequences, respectively) were not associated with functional outcomes.

Only scarce data exist on detailed anatomical MRI analysis of different brain substructures in patients with HSE.^{10,27} Typically, HSE causes selective damage mainly to the mesial temporal lobe's structures, including the hippocampus.²⁸ Interestingly, using a systematic whole-brain assessment of HSE's impact, we have observed frequent thalamic involvement in severe HSE cases. This result is in contrast with previous reports²³ suggesting that thalamic involvement is rare in patients with HSE and should make us consider alternative diagnoses in cases of encephalitis. When we specifically focused on the potential clinicopathological associations between thalamic and brain cortical

Figure 2. Distribution of Modified Rankin Scale (mRS) at Day 90 According to Magnetic Resonance Imaging Data



On the mRS, a score of 0 to 2 indicates a good outcome, a score of 3 to 5 indicates severe disabilities, and a score of 6 indicates death. DWI indicates diffusion-weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery.

Table 2. Multivariable Analysis of Factors Associated With Poor Functional Outcome^a

Factor	OR (95% CI)	P value
>3 Lobes Involved on fluid-attenuated inversion recovery sequence	25.71 (1.21-554.42)	.04 ^b
Age >60 y	7.62 (2.02-28.91)	.002 ^b
Hypersignal in left thalamus	6.90 (1.12-43.00)	.04 ^b
Simplified Acute Physiology Score >34	3.91 (1.31-11.81)	.02 ^b
Bilateral lesions on diffusion-weighted imaging sequence	3.17 (0.64-17.65)	.19
Direct emergency department admission ^c	0.30 (0.17-0.97)	.045 ^b
Abnormalities in right thalamus on T2*-weighted sequences	0.21 (0.41-1.02)	.05

Abbreviation: OR, odds ratio.

^a A logistic regression model was applied. Area under the curve was 0.87 (95% CI, 0.79-0.93). Goodness of fit (Hosmer and Lemeshow test) was 0.75. Overall, 81.4% of cases were correctly classified.

^b Indicates statistical significance at P < .05.

^c A direct admission was defined as straightforward ICU admission from the emergency department.

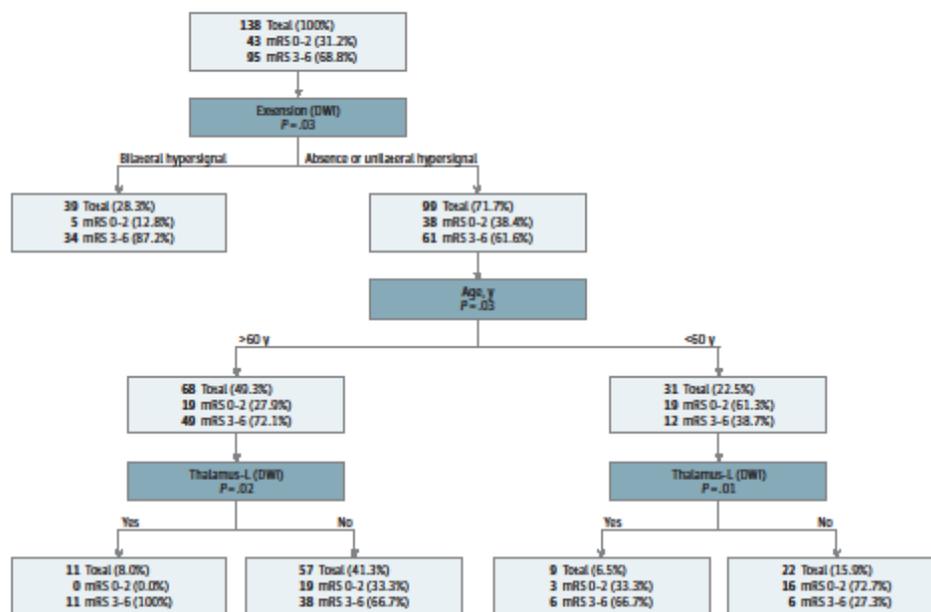
lateralized MRI abnormalities, we observed that all the lateralized thalamic involvements were associated with ipsilateral cortical hemispheric lesions. We think that this finding supports the hypothesis of a diaschisis phenomenon (ie, a lesion in 1 brain region produces functional or structural impairment in a distant but interconnected brain region). Further research based on fine-grained MRI quantitative methods should be conducted to investigate this finding. It should be noted that univariable, multivariable, and machine learning analytical methods congruently identified a significant association between left thalamic HSE-related lesions and patients' 90-day neurological outcomes. It can be hypothesized that this result might be associated with brain hemispheric dominance. However, the retrospective nature of our study did not allow us to test hemispheric dominance. Future studies should be conducted to investigate the association between lateralized thalamic lesions induced by HSE and to explore the clinical usefulness of this radiological pattern to estimate severe HSE functional outcomes.

To our knowledge, there are no solid data about HSV infection-related deep gray matter neurotropism in humans. As an alternative explanation, we suggest that thalamus signal abnormalities might reflect structural changes induced by uncontrolled epilepsy²⁹ because 72.3% of patients with thalamic lesions in our cohort had epilepsy during their ICU stay.

Strengths and Limitations

The main strengths of our study are the inclusion of a relatively large cohort, compared with previous studies, the standardized assessment of functional outcome, and a detailed blinded and independent evaluation of the radiological findings. It is worth noting that our results were consistent

Figure 3. Machine Learning Model



Supervised hierarchical classifier was based on both CHAID (χ^2 automatic interaction detection) and CART (classification and regression trees) methods. The model was built and validated using independent samples (80 samples for the learning set and 58 samples for the test set). Prediction power of the model for the overall population was 75.4%. DWI indicates diffusion-weighted imaging; mRS, Modified Rankin Scale.

across different statistical approaches (ie, logistic regression and CART). This strengthens the reliability of our findings. To our knowledge, this study is the largest detailed description of MRI findings in critically ill patients with HSE with a definite outcome.

Our results must be interpreted with caution and a number of limitations should be borne in mind. The first is related to the study's retrospective design and a lengthy study inclusion period, extended back to 2007 and prolonged over a 12-year period. Therefore, we cannot eliminate changes in neuroimaging procedures or clinical care across this period. Hence, prospective validation of these findings is certainly needed. A second limitation is that the limited sample size limits the generalizability of our finding and might be responsible for the reported modest *P* value associations and broad calculated 95% CIs for ORs. Consequently, the reported evidence requires confirmation from large-scale trials with strict recruitment criteria. A third limitation is that the patients lost to follow-up may be systematically different from the ones who remained in the study. Fourth, it can be argued that advanced MRI morphometric methods could be better suited to assess brain integrity than standard MRI in this setting. We think that our study might pave the way for future HSE studies that will specifically investigate the clinical relevance of these innovative neuroimaging techniques.

Conclusions

In this cohort study of patients with HSE, the presence of extensive MRI lesions, on both FLAIR and DWI sequences, was independently associated with poor functional outcome at 90 days. Thalamic DWI hyperintensities were frequently observed and were associated with poor prognosis, mainly in older patients. Future studies should focus on prospectively testing the prognostic value of these neuroimaging markers. The poor outcome that we report emphasizes the importance of further research to design and validate more personalized intervention strategies for these patients, which will be at least in part built upon brain MRI data.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: March 15, 2021.

Published: July 27, 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.14328

Open Access: This is an open access article distributed under the terms of the [CC-BY License](#). © 2021 Sartori B et al. JAMA Network Open.

Corresponding Author: Stain Silva, MD, PhD, Critical Care Unit, University Hospital of Purpan, Toulouse 31300, France (silva.s@chu-toulouse.fr).

Author Affiliations: Critical Care Unit, University Hospital of Purpan, Toulouse, France (Sartori, Silva); Toulouse Neuroimaging Center, Unité Mixte de Recherche 1214, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paul Sabatier, Toulouse, France (Sartori, Bonneville, Albuher, Olivot, Silva); Department of Intensive Care Medicine and Infectious Diseases, Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France (Jaquet, de Montmolin, Boudina, Timsit, Sonneville); Department of Neuroradiology, University Hospital of Purpan, Toulouse, France (Bellacemi, Bonneville); Critical Care Unit, University Hospital of Pellegrin, Bordeaux, France (Sazio); Critical Care Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France (Frérout); Critical Care Unit, Regional and University Hospital of Nancy, Nancy, France (Conrad); Critical Care Unit, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France (Daubin); Critical Care Unit, University Hospital Gabriel Montpied, Clermont Ferrand, France (Chabanne); Critical Care Unit, University Hospital Edouard Herriot, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France (Argaud); Neurological Critical Care Unit, Hospital Pierre Wertheimer, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France (Dailler); Critical Care Unit, University Hospital of Nantes, Nantes, France (Brulé); Critical Care Unit, University Hospital of Angers, Angers, France (Larolle); Critical Care Unit, University Hospital Hautepierre of Strasbourg, Strasbourg, France (Maestrugg); Critical Care Unit, University Hospital La Milettrie, Poitiers, France (Marechal); Critical Care Unit, Regional University Hospital La Cavale Blanche, Brest, France (Bailly); Critical Care Unit, University Hospital of Henri Mondor, Créteil, France (Razzazi); Critical Care Unit, Regional Hospital of Saint-Brieuc, Saint-Brieuc, France (Matoos); Critical Care Unit, University Hospital of Saint-Antoine, Paris, France (Guidet); Critical Care Unit, University Hospital of Annecy Genevois, Epagny Metz-Tessy, France (Lavratt); Critical Care Unit, Regional Hospital

of Chambéry, Chambéry, France (Susset); Critical Care Unit, University Hospital of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France (Lautrette); Critical Care Unit, University Hospital Cochin, Paris, France (Mira); Critical Care Unit, University Hospital Salengro, Lille, France (El Kalloubie); Critical Care Unit, University Hospital of Nice, Nice, France (Robert); Critical Care Unit, Regional Hospital of Pau, Pau, France (Massri); Department of Neurology, University Hospital of Purpan, Toulouse, France (Albucher, Olivot); Critical Care Unit, University Hospital of Rangueil, Toulouse, France (Conil); Laboratory for Vascular Translational Science, Sorbonne Paris Cité, Unité Mixte de Recherche 1148, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris Diderot University, Paris, France (Sonneville).

Author Contributions: Dr Silva had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Sarton, Jaquet, Sonneville, and Silva contributed equally to this study.

Concept and design: Sarton, Bonneville, Olivot, Timsit, Sonneville, Silva.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Sarton, Jaquet, Bellacami, de Montmolin, Sazio, Frérou, Conrad, Daubin, Chabanne, Argaud, Dailler, Brulé, Lerolle, Maestruggi, Marechal, Bailly, Razazi, Mateos, Guidet, Levrat, Susset, Lautrette, Mira, El Kalloubie, Robert, Massri, Albucher, Olivot, Conil, Boudma, Timsit, Sonneville, Silva.

Drafting of the manuscript: Sarton, Jaquet, Bellacami, Frérou, Daubin, Robert, Olivot, Silva.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Sarton, Bellacami, de Montmolin, Bonneville, Sazio, Conrad, Chabanne, Argaud, Dailler, Brulé, Lerolle, Maestruggi, Marechal, Bailly, Razazi, Mateos, Guidet, Levrat, Susset, Lautrette, Mira, El Kalloubie, Massri, Albucher, Olivot, Conil, Boudma, Timsit, Sonneville, Silva.

Statistical analysis: Sarton, Bellacami, Conil, Timsit, Silva.

Obtained funding: Sazio, Daubin.

Administrative, technical, or material support: Sarton, Bellacami, Bonneville, Chabanne, Maestruggi, Marechal, Razazi, Susset, Mira, Robert, Silva.

Supervision: Bellacami, de Montmolin, Bonneville, Chabanne, Guidet, Albucher, Timsit, Sonneville, Silva.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Mira reported receiving personal fees from Roche and Fresenius outside the submitted work. Dr Olivot reported receiving personal fees from Abbvie, Aptoll, Pfizer, and Medtronic outside the submitted work. Dr Timsit reported receiving grants from Pfizer and Thermofischer, and personal fees from Merck and Gilead outside the submitted work. Dr Sonneville reported receiving grants from the French Ministry of Health, European Society of Intensive Care Medicine, and French Society of Intensive Care Medicine, and personal fees from Baxter outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Group Members: ENCEPHALITICA Consortium group members are listed in Supplement 2.

REFERENCES

- Granero J, Ambrose HE, Davies NW, et al; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):835-844. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X
- Modi S, Mahajan A, Dhariya D, Varelas P, Mitsias P. Burden of herpes simplex virus encephalitis in the United States. *J Neurol*. 2017;264(6):1204-1208. doi:10.1007/s00415-017-8516-x
- Boucher A, Hammann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect*. 2017;47(3):221-235. doi:10.1016/j.medmal.2017.02.003
- 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;297(5):289-294. doi:10.1056/NEJM197708112970601
- Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3084-3089. doi:10.1128/AAC.05016-14
- Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014;60(2):112-118. doi:10.1016/j.jcv.2014.03.010
- Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skolden B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):875-880. doi:10.1086/521262
- Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Crit Care*. 2015;19:345. doi:10.1186/s13054-015-1046-y

9. Duckworth JL, Hawley JS, Riady G, Landau ME. Magnetic resonance restricted diffusion resolution correlates with clinical improvement and response to treatment in herpes simplex encephalitis. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):251-253. doi:10.1385/NCC-3.3.251
10. Kim YS, Jung KH, Lee ST, et al. Prognostic value of initial standard EEG and MRI in patients with herpes simplex encephalitis. *J Clin Neuro*. 2016;12(2):224-229. doi:10.3988/jcn.2016.12.2.224
11. Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25(5):391-397. doi:10.1016/S0895-6111(01)00005-2
12. Stahl JP, Azouvi P, Brunel F, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect*. 2017;47(3):179-194. doi:10.1016/j.medmal.2017.01.005
13. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1377-1383. doi:10.1093/cid/civ051
14. McCabe K, Tyler K, Tanabe J. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2003;61(7):1015-1016. doi:10.1212/01.WNL.0000082387.97051.F5
15. Granerod J, Davies NWS, Mukonoweshuro W, et al; UK Public Health England Antology of Encephalitis Study Group. Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement. *Clin Radiol*. 2016;71(10):1050-1058. doi:10.1016/j.crad.2016.03.015
16. Hauer L, Pijaja S, Schulte EC, Sotriha LK, Nardone R, Sellner J. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):19. doi:10.1186/s12974-019-1409-4
17. Jaquet P, de Montmolin E, Dupuis C, et al; ENCEPHALITICA Study Group. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2019;45(8):1103-1111. doi:10.1007/s00134-019-05684-0
18. de Montmolin E, Demeret S, Brulé N, et al; ENCEPHALITICA Study Group. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):491-499. doi:10.1164/ajccm.201603-0507OC
19. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-1128. doi:10.1093/cid/cit458
20. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-597. doi:10.1097/00003246-198108000-00008
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-2963. doi:10.1001/jama.1993.03510240069035
22. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
23. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0
24. Bruno A, Shah N, Lin C, et al. Improving Modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41(5):1048-1050. doi:10.1161/STROKEAHA.109.571562
25. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, et al. Simplified Modified Rankin Scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276-2279. doi:10.1161/STROKEAHA.111.613273
26. Sawlani V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):221-226. doi:10.1016/j.jns.2009.07.010
27. Renard D, Nerrant E, Lechiche C. DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol*. 2015;262(9):2101-2105. doi:10.1007/s00415-015-7818-0
28. Panisset S, Adamsbaum C, Heron B, Kalifa HAG. Imagerie des encéphalites à herpès simplex virus type 1 en pédiatrie. Published March 20, 2008. Accessed March 3, 2020. <https://www.em-consulta.com/en/article/122585>
29. Katramados AM, Burdette D, Patal SC, Schultz LR, Gaddam S, Mitsias PD. Parietal diffusion abnormalities of the thalamus in partial status epilepticus. *Epilepsia*. 2009;50(2):265-275. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01736.x

SUPPLEMENT 1

eFigure 1. Anatomical Atlas Used for Radiological Analysis

eFigure 2. Study Flowchart

eTable 1. Patient's Characteristics at ICU Admission

eFigure 3. Scattargram of Delays Between ICU Admission and MRI Acquisition
eTable 2. MRI Collected Data
eFigure 4. Lesion Load

SUPPLEMENT 2.

ENCEPHALITICA Consortium Group Members

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'IRM CÉRÉBRALE PRÉCOCE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE GRAVE

L'objectif de cette étude est d'identifier des lésions IRM précoces associées à un mauvais pronostic à 90 jours chez des patients de réanimation atteints de méningo-encéphalite herpétique (MEH).

Nous avons réalisé une étude rétrospective et multicentrique entre 2007 et 2019. Les patients inclus étaient admis en réanimation pour MEH et avaient bénéficié d'une IRM cérébrale. Chaque IRM a été relue en aveugle. Un score de Rankin modifié entre 3 et 6 à J90 correspondait à un mauvais pronostic.

138 patients ont été inclus. 68,8% avaient un mauvais pronostic et 11,6% sont décédés. Les facteurs associés à un mauvais pronostic à J90 étaient une atteinte de plus de 3 lobes en séquence FLAIR (OR=25,71 ; 95% CI 1,21-554,42), la présence d'une lésion thalamique gauche en DWI (OR=6,90 ; 95% CI 1,12-43,00), un âge supérieur à 60 ans (OR=7,62 95% CI 2,02-28,91) et atteinte bilatérale en DWI (OR=3,1 ; 95% CI 0,6-17,6).

Chez les patients de réanimation atteints d'une MEH, la réalisation d'une IRM cérébrale précoce permet d'identifier des patterns radiologiques associés à un pronostic péjoratif.

Prognostic value of early brain MRI in patients with severe herpes simplex encephalitis

This study aims to identify early MRI lesions associated with 90 days functional outcome for patients admitted in intensive care unit (ICU) with herpes simplex encephalitis (HSE).

We carried out a retrospective, multicenter study, from 2007 to 2019. Inclusion criterias were admission in ICU with HSE and a brain MRI performed. MRI were blindly read by radiologists. A modified Rankin score between 3 and 6 at 90 days corresponded to a poor outcome.

138 patients were included. 68.8% suffered from poor functional outcome and 11.6% died. Factors related to unfavorable outcome at 90 days were 3 or more lobes injuries in FLAIR (OR=25.71 ; 95%CI 1.21-554.42), left thalamic injury in DWI (OR=6.90 ; 95% CI 1.12-43.00), bilateral lesions in DWI (OR=3.1 ; 95% CI 0.6-17.6) and more than 60 years of age (OR=7.62 95% CI 2.02-28.91).

For patients admitted in ICU with severe HSE, early brain MRI allows to identify brain lesions associated with a poor functional outcome.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anesthésie-Réanimation

MOTS-CLÉS : Méningo-encéphalite, virus Herpes simplex, IRM, pronostic

UNIVERSITÉ TOULOUSE-III PAUL SABATHIER

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

DIRECTRICE DE THESE : SARTON Benjamine