



Encéphalites infectieuses en France

JP Stahl
Infectiologie CHU Grenoble

Contexte

- Infections grave du SNC
 - Encéphale +/- méninges +/- moelle
 - Atteinte directe par agent infectieux ou non
 - Origine étiologique souvent indéterminée → pas de traitement spécifique, pas de pronostic, pas de prévention
- Séquelles à court et long terme très peu étudiées sauf pour herpès simplex
- En France, PMSI 2000-2002
 - incidence annuelle en métropole hors VIH 1.9 cas/100 000 habitants
 - étiologie infectieuse indéterminée dans 80% des cas
 - causes les plus fréquemment identifiées : HSV et VZV
 - limites liées à l'outil PMSI et à la complexité de l'entité encéphalite

Matériel et méthode

- Etude multicentrique prospective des cas incidents d'encéphalite infectieuse aiguë en France métropolitaine en 2007
- Définition de cas :
 - Patient âgé de 28 jours ou plus, hospitalisé en métropole France en 2007
 - Durée d'hospitalisation ≥ 5 jours pour les patients survivants
 - Au moins une anomalie du LCR (≥ 4 GB/ml ou $\geq 0,4$ g/l protéines)
 - Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - Troubles prolongés de la conscience ou convulsions ou DTS ou signes neurologiques focalisés

- Critères d'exclusion :
 - VIH +,
 - Meningite sans encéphalite
 - Abscès cérébral, maladies à prions
 - Pathologies non infectieuses du SNC
 - Hospitalisation <5j et survie
- Recueil de données :
 - Données démographiques
 - Données cliniques à l'admission, après 4 et 7 jours d'hospitalisation et à la sortie
 - Résultats des examens complémentaires
- CNIL, CPP, Min recherche (biothèque)

Matériel et méthode (2)

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

- Collection biologique :
 - Prélèvements supplémentaires de LCR, sérums précoces et tardifs, sang total, urines, écouvillons pharyngés
 - Selon possibilités physiologiques
 - Centralisation dans une biothèque
 - Selon réglementation en vigueur sur les biothèques

| Stage | Virus | Bacteria |
|------------------------------|--|--|
| Niveau1 | <ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2, • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Niveau 2 | <ul style="list-style-type: none"> •Enterovirus •CMV •EBV •adenovirus •HHV6 •TBE | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i> |
| Niveau 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus | <ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i> |
| En cas d'exposition à risque | <ul style="list-style-type: none"> Nipah Rage | |

Matériel et méthode (3)

- Classement des cas selon résultats de l'exploration et données cliniques
 - Cas certain : identification d'un agent infectieux dans le LCR par diagnostic direct
 - Cas probable :
 - identification d'un agent infectieux par diagnostic direct dans un échantillon différent autre que LCR;
 - Ou séroconversion
 - Ou titre IgM élevé dans le LCR
 - Cas possible : titre IgM élevé dans le sérum
 - Cas clinique : symptômes et signes biologiques très évocateurs d'une infection donnée, associés à des caractéristiques épidémiologiques habituellement rencontrées chez les patients atteints par ces infections, et à un résultat négatif à un test de faible sensibilité (ex. culture du LCR pour la recherche de *Listeria*)

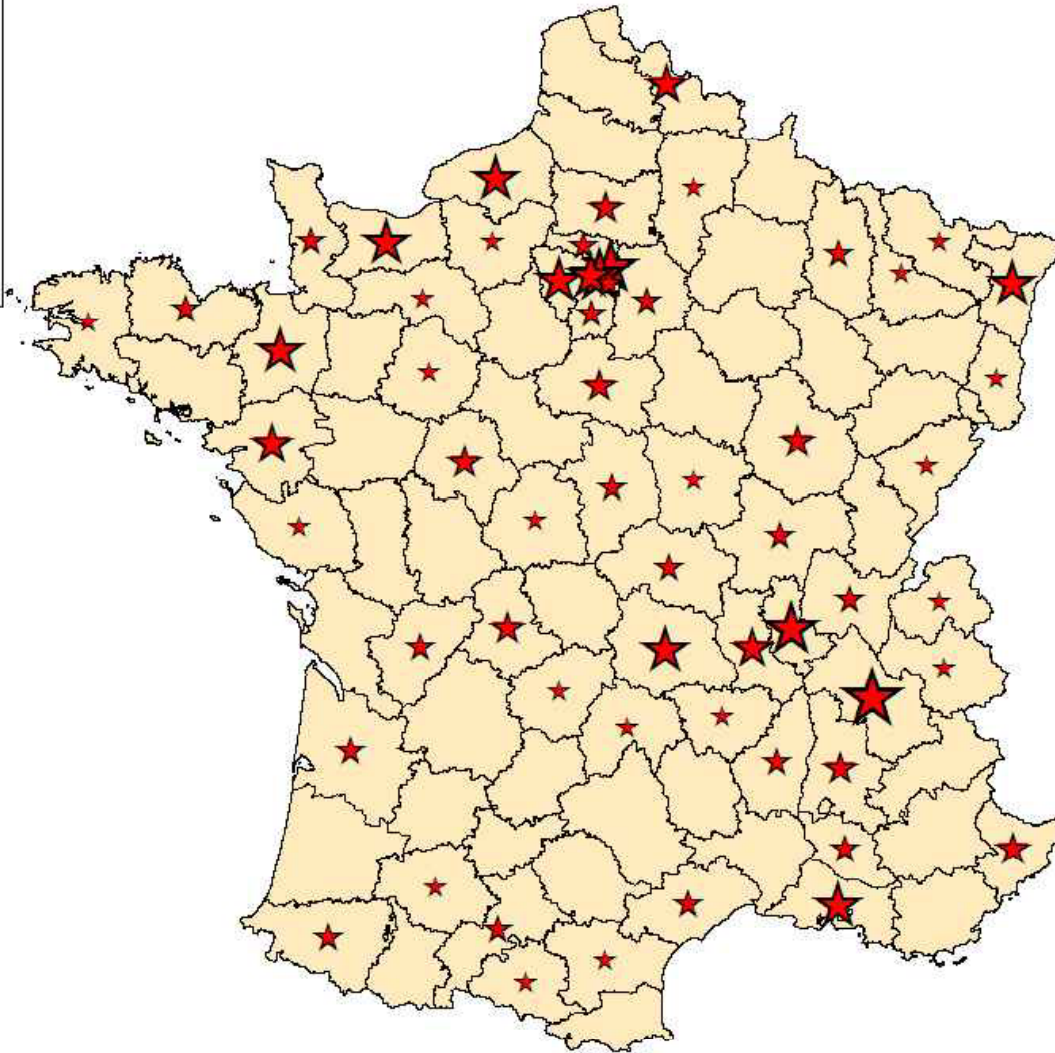
Résultats

Inclusions

- 295 cas inclus par 106 services hospitaliers dans 44 départements
 - 17 exclus en raison d'un diagnostic définitif non infectieux
 - 10 exclus en raison d'un diagnostic définitif non infectieux
 - 15 retraits de consentement donné en urgence ou par la famille après guérison (9 avait un diagnostic étiologique établi)
- 253 patients inclus pour l'analyse des données

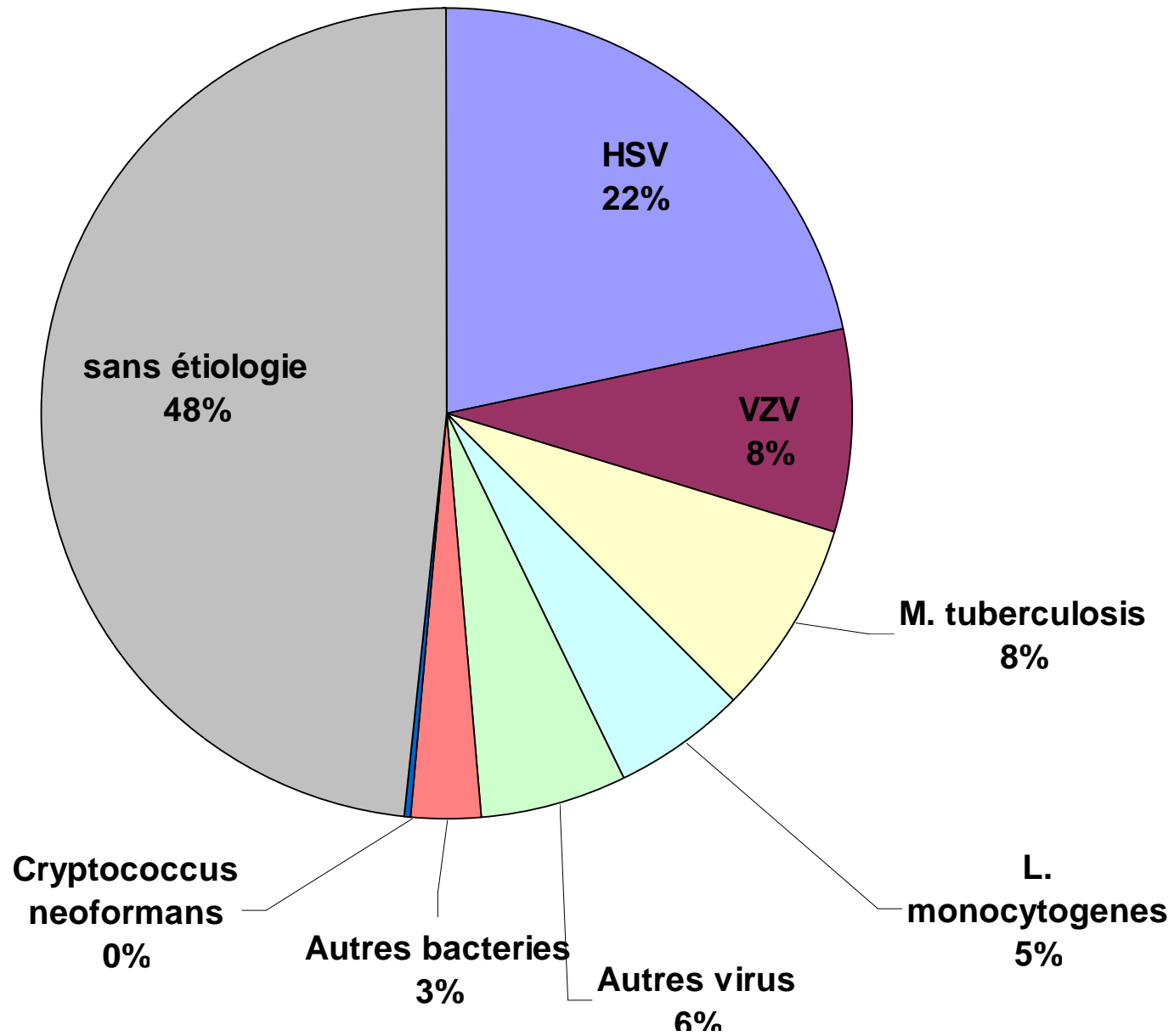
Caractéristiques démographiques

- 61% étaient des hommes (sex ratio H/F =1,6)
- Age médian 55 ans [1 mois – 89 ans]
26 patients (10%) étaient des enfants
- 13 (5%) résidaient hors de France



Exploration étiologique

- Diagnostic étiologique pour 131 patients (52%)
 - Virus : n-90
 - Bactéries : n-40
 - Champignons : n=1
- Aucune co-infection mise en évidence
- Résultat sérologique positif jugé non spécifique ou non significatif pour 19 patients, considérés comme « sans étiologie »



| Diagnostic | Nb de cas (%) | Nb cas confirmés | Nb Cases probables | Nb cas possibles |
|--------------------------------|---------------|------------------|--------------------|------------------|
| HSV | 55 (42) | 55 | 0 | 0 |
| VZV | 20 (15.2) | 16 | 0 | 4 |
| <i>M. tuberculosis</i> | 20 (15.2) | 13 | 3 | 4 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 13 (10) | 11 | 1 | 1 |
| Cytomegalovirus | 3 (2.3) | 2 | 0 | 1 |
| Epstein Barr virus | 3 (2.3) | 1 | 2 | 0 |
| Tick-borne encephalitis | 3 (2.3) | 0 | 1 | 2 |
| Enterovirus | 2 (1.5) | 0 | 2 | 0 |
| Toscana virus | 2 (1.5) | 1 | 1 | 0 |
| Lyme disease | 2 (1.5) | 1 | 1 | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2 (1.5) | 0 | 2 | 0 |
| <i>Rickettsia conorii</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Francisella tularensis</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| Influenza A | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| West Nile virus | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1 (0.8) | 1 | 0 | 0 |

Caractéristiques cliniques

- 77 patients (30%) avaient au moins une comorbidité
 - 14 (6%) cancer
 - 15 (6%) insuffisance cardiaque congestive
 - 12 (5%) corticostéroïdes
- Durée médiane d'hospitalisation 21 jours [2- 284]
- 118 (47%) patients réanimés
 - 73 (29%) ventilation mécanique
 - 27 (11%) coma

- Signes cliniques
 - Altération conscience ou des fonction cognitives pour 243 patients (96%)
 - Signes neurologiques focaux pour 113 patients (45%)
 - Convulsions chez 74 (29%)
- Sortie d'hospitalisation (n= 223 survivants)
 - 137 (61%) à domicile
 - 63 (28%) en établissement de convalescence
 - 8 (3.5%) en long séjour
 - 9 (4%) transférés vers leur pays de résidence
 - 6 (3%) vers domicile d'un parent ou maison de retraite
- Examen à la sortie
 - 140 (62%) signes neurologiques
 - 22 (10%) signes "psychiatriques"

Facteurs de risques de décès, analyse multivariée, cas d'encéphalites, France 2007 (n=248)

| Variable | % chez survivants | % chez décédés | OR [IC 95] | p |
|--|-------------------|----------------|----------------------|-------------------|
| Cancer | 4% | 23% | 19.8 [3.3 – 119.1] | 0.001 |
| Traitement immunosuppresseurs | 2% | 8% | 21 [1.3 – 339.0] | 0.03 |
| % temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique | - | - | 114.8 [8.0 – 1647.6] | <10 ⁻³ |
| Coma 5 jours après admission | 3% | 38% | 12.5 [2.8 – 55.3] | 0.001 |
| Sepsis 5 jours après admission | 0.5% | 15% | 111.5 [5.1 – 1245.4] | 0.002 |
| Étiologie de l'encéphalite | | | | |
| • HSV | 23% | 12% | REF | REF |
| • VZV | 6% | 12% | 15.8 [1.7 – 149.3] | 0.02 |
| • <i>M. tuberculosis</i> | 6% | 23% | 12.9 [1.7 – 99.8] | 0.02 |
| • <i>L. monocytogenes</i> | 3% | 23% | 18.6 [1.9 – 182.0] | 0.01 |
| • autres agents infectieux identifiés | 9% | 8% | 2.5 [0.22 – 29.0] | 0.45 |
| • pas d'étiologie | 51% | 23% | 0.26 [0.0 – 2.5] | 0.24 |

Facteurs de risques de décès

- Variables indépendamment associées au décès :
 - Témoins de gravités cliniques
 - % de temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique
 - coma 5 jours après admission
 - sepsis 5 jours après admission
 - Comorbidités
 - Cancer
 - Traitement par des immunosuppresseurs
 - Age
 - Encéphalites due à certains agents infectieux
 - VZV
 - *M. tuberculosis*
 - *L. monocytogenes*
- Test d'adéquation des données : $p=0.9$

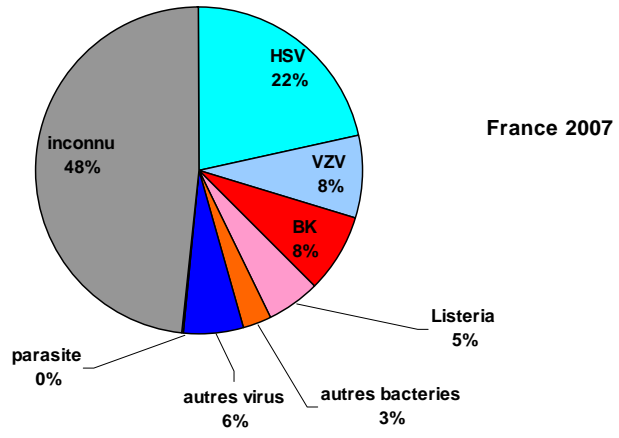
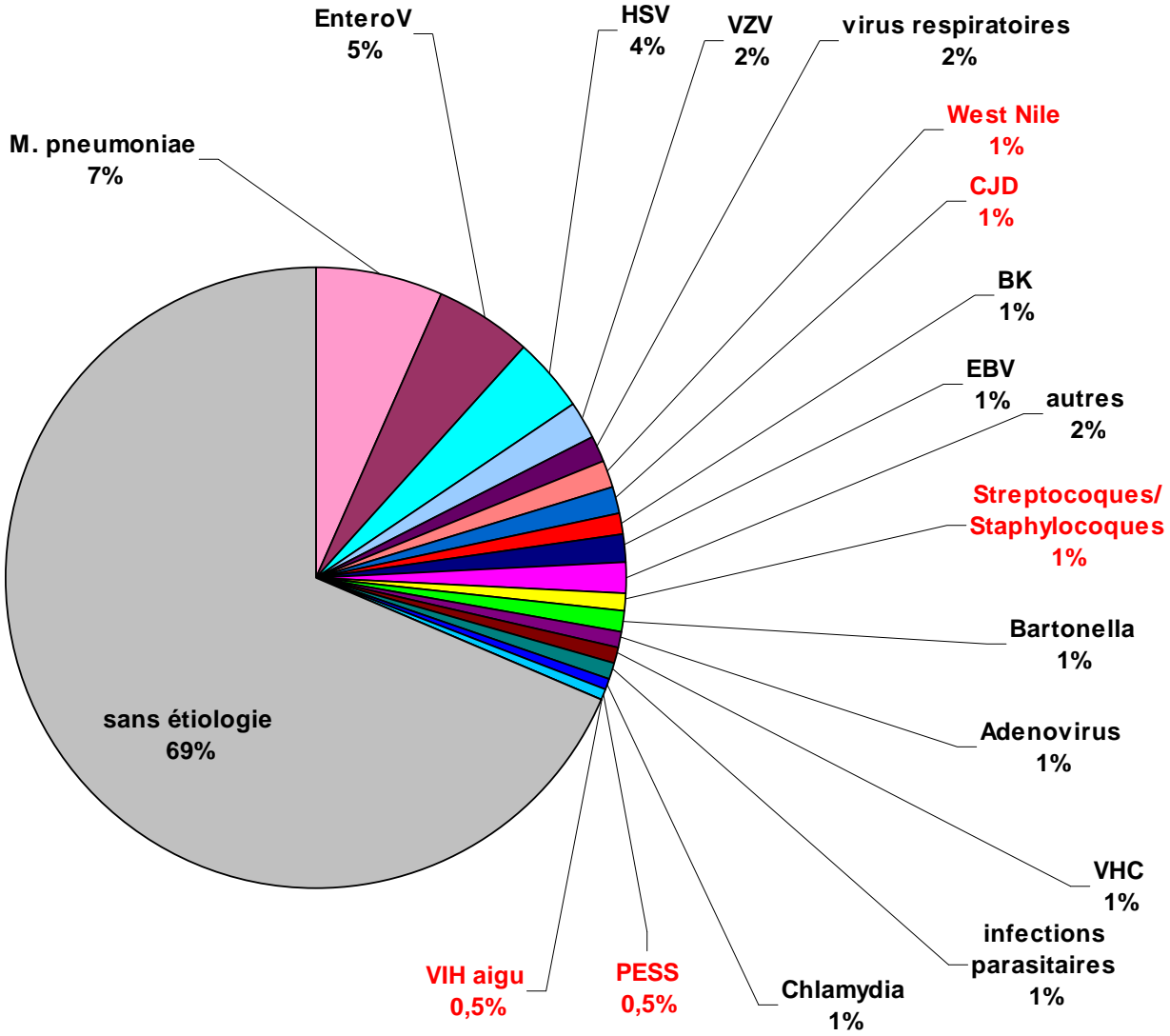
Comparaison aux autres études

- Glaser CA, CID 2003 : étude prospective en Californie 98-00, plateau technique spécifique
- Glaser CA, CID 2006 : les mêmes + les années suivantes (2001-05)
- Granerod J, Crowcroft N. et Health Protection Agency, ICAAC 2009 : étude prospective, UK, 24 CH en Angleterre et Pays de Galles, 2007-2008.

Limites de la comparaison

- Définitions de cas
 - France 07 : Fièvre **et** 1 anomalie du LCR **et** tr conscience prolongés ou déficit central ou crises convulsives ou DTS, **et** 5 jours d'hospitalisation **et** VIH-
 - Glaser 98-2005 : fièvre facultative, anomalie IRM ou EEG, hospitalisations courtes incluses, immunocompétents seulement
 - Granerod 2007/8 : étude très très proche mais pas limitée aux origines infectieuses !
- Comparabilité des populations
- Comparabilité des systèmes hospitaliers
- Faible nombre de cas pédiatriques inclus en France

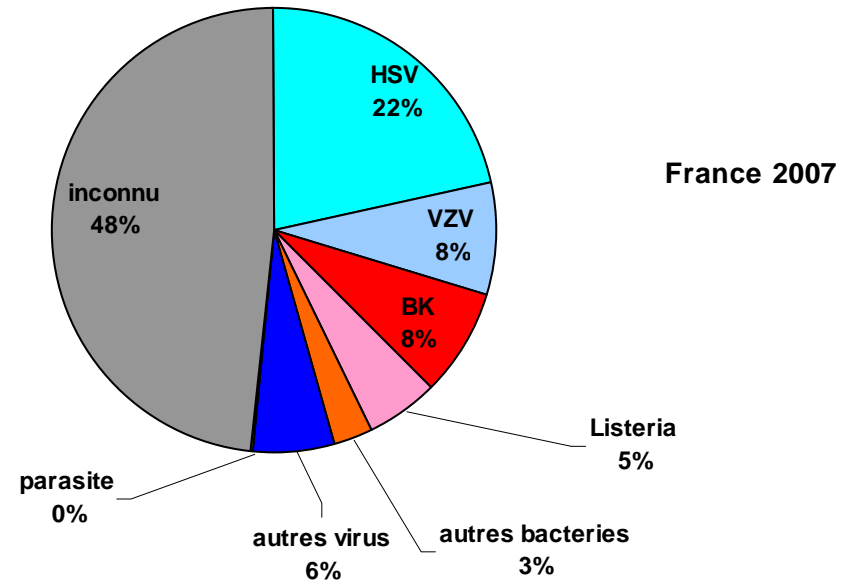
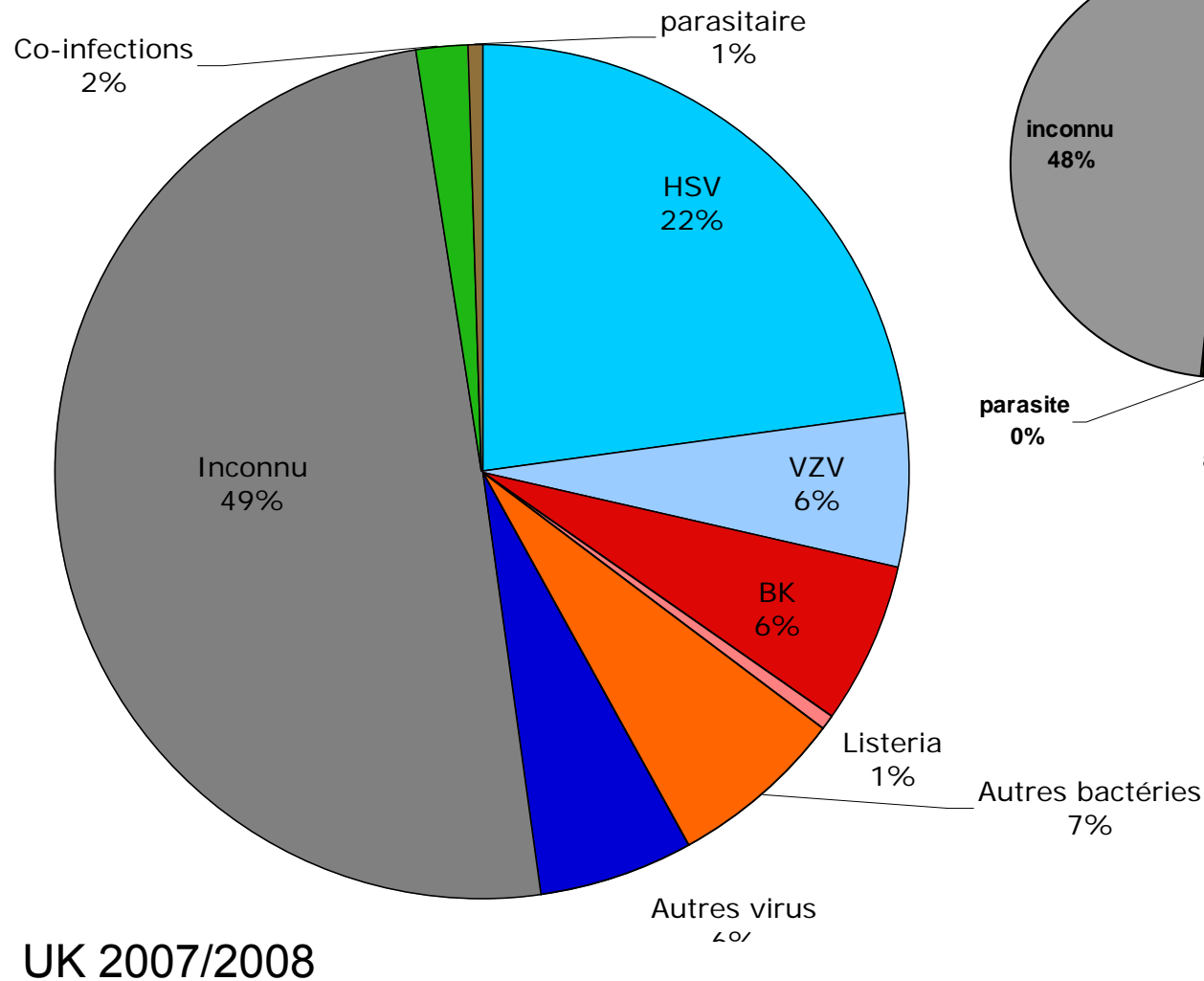
Californie 98-05 (Glaser, CID 2006)



Californie 98-05 (*Glaser, CID 2006*)

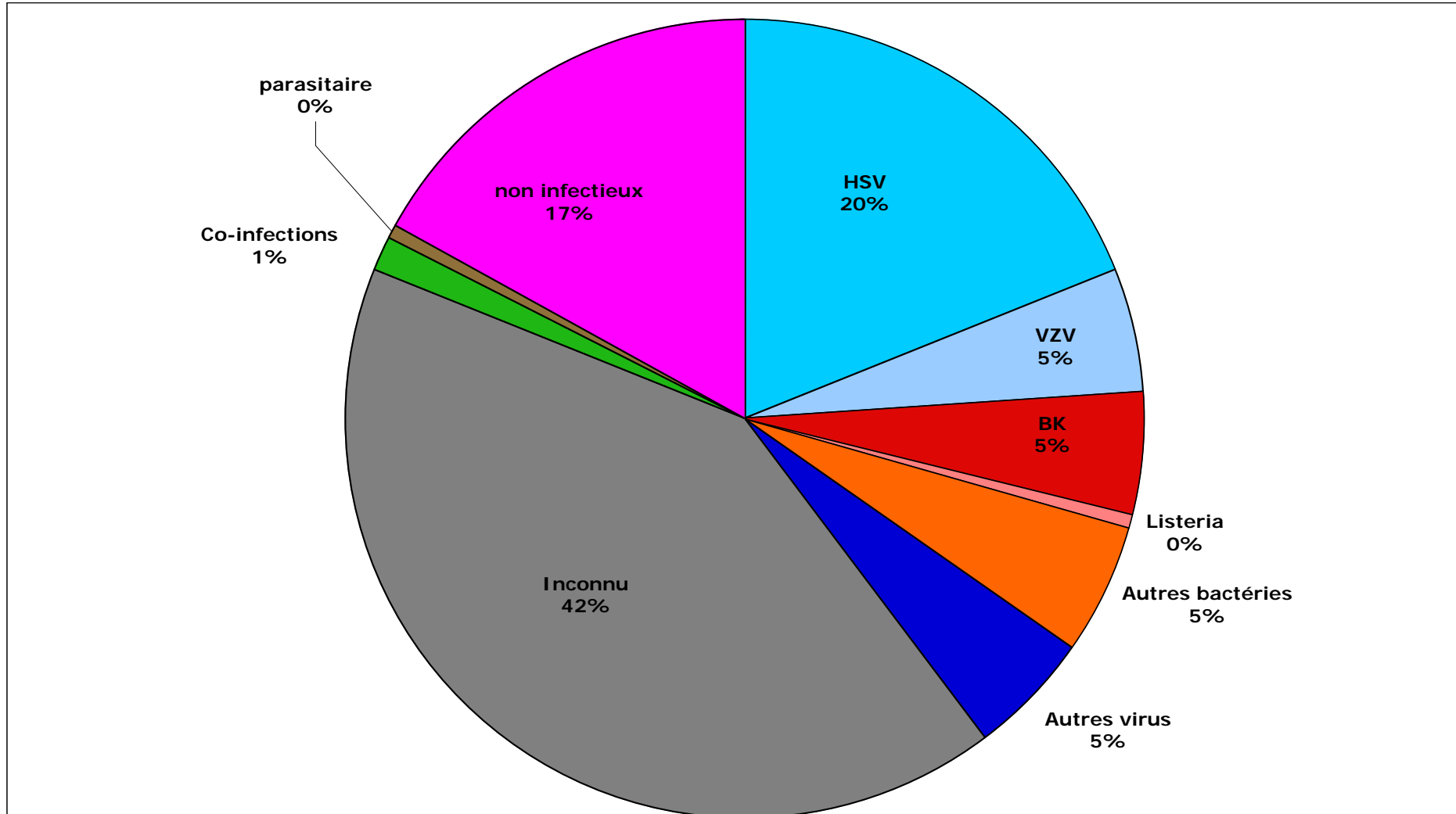
- Proportion plus importante de *Listeria* en France /Californie malgré une incidence globale comparable
- Proportion moins importante des Enterovirus et *Mycoplasma*
- « Some patients were found to have infectious meningitis rather than encephalitis »
- Mise en évidence en Californie d'infections non retenues dans notre étude : CJD, PESS, Staph, Strepto, VIH

UK 2007/2008 : étiologies infectieuses



UK 2007/2008

Toutes étiologies

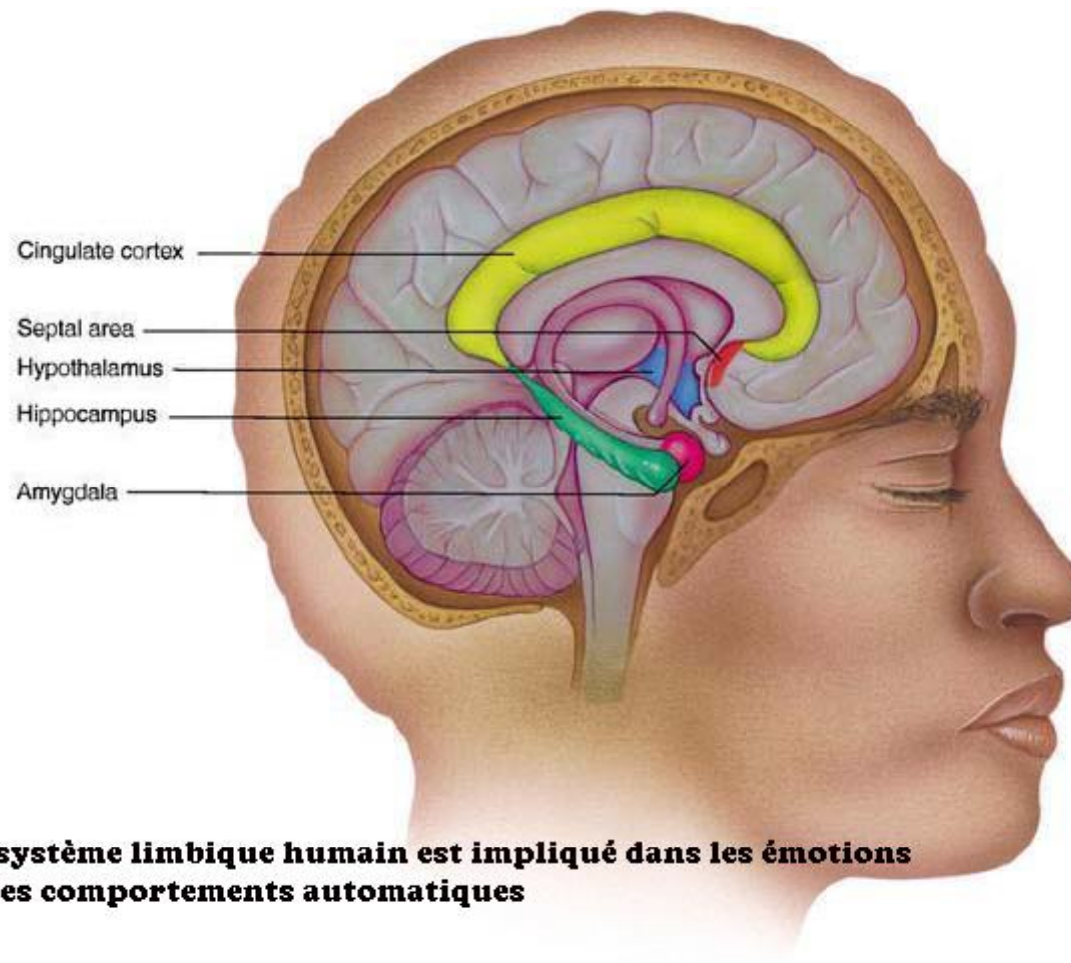


Encéphalites avec anticorps
anti récepteurs NMDA.
Med. Mal. Infect. 2010 40: 1-5

T. De Broucker

Contexte

- Au départ: encéphalites paranéoplasiques (Tératomes de l'ovaire)
- Actuellement: encéphalites auto-immunes
- Encéphalites limbiques



Atteinte limbique: clinique

- Troubles mnésiques
- Troubles comportementaux et émotionnels (agressivité, peur, apathie, anxiété, etc..)
- Troubles végétatifs (Thermorégulation, ventilation, hyperhidrose, TA)
- Troubles du sommeil
- Crises épileptiques et **mouvements anormaux**

Physiopathologie

- Anticorps dirigés contre le segment extracellulaire de la sous-unité RN1 du récepteur N Méthyl D Aspartate du glutamate.
- Récepteur fondamental dans le processus mnésique, très concentré dans les zones très denses en réseaux neuronaux
- La cible de ces AC est membranaire, avec réversibilité en cas d'éradication

Epidémiologie

- Etude anglaise HPA 2009

25% des encéphalites non infectieuses
(48% des encéphalites) étaient anti
NMDA et anti VGKC positives

- California encephalitis project

20 cas avec mouvements anormaux, 10
avaient des anti NMDA

Diagnostic

- Prédominance féminine
- Age médian 23 ans (5 – 76)
- LCT anormal dans 95% des cas
- IRM avec anomalies dans 50% des cas (séquences Flair et T2: hypersignaux)
- Titration des anticorps dans le sérum et le LCR

Traitement

- Non codifié
- Ablation de la tumeur sécrétante si elle existe
- Corticoïdes
- IG polyvalentes
- Echanges plasmatiques
- Rituximab, cyclophosphamide, azathioprine



Devenir à moyen terme des patients atteints d'encéphalite infectieuses



JP Stahl, A Mailles, P Costanzo,
L Almoyna-Martinez, T DeBroucker

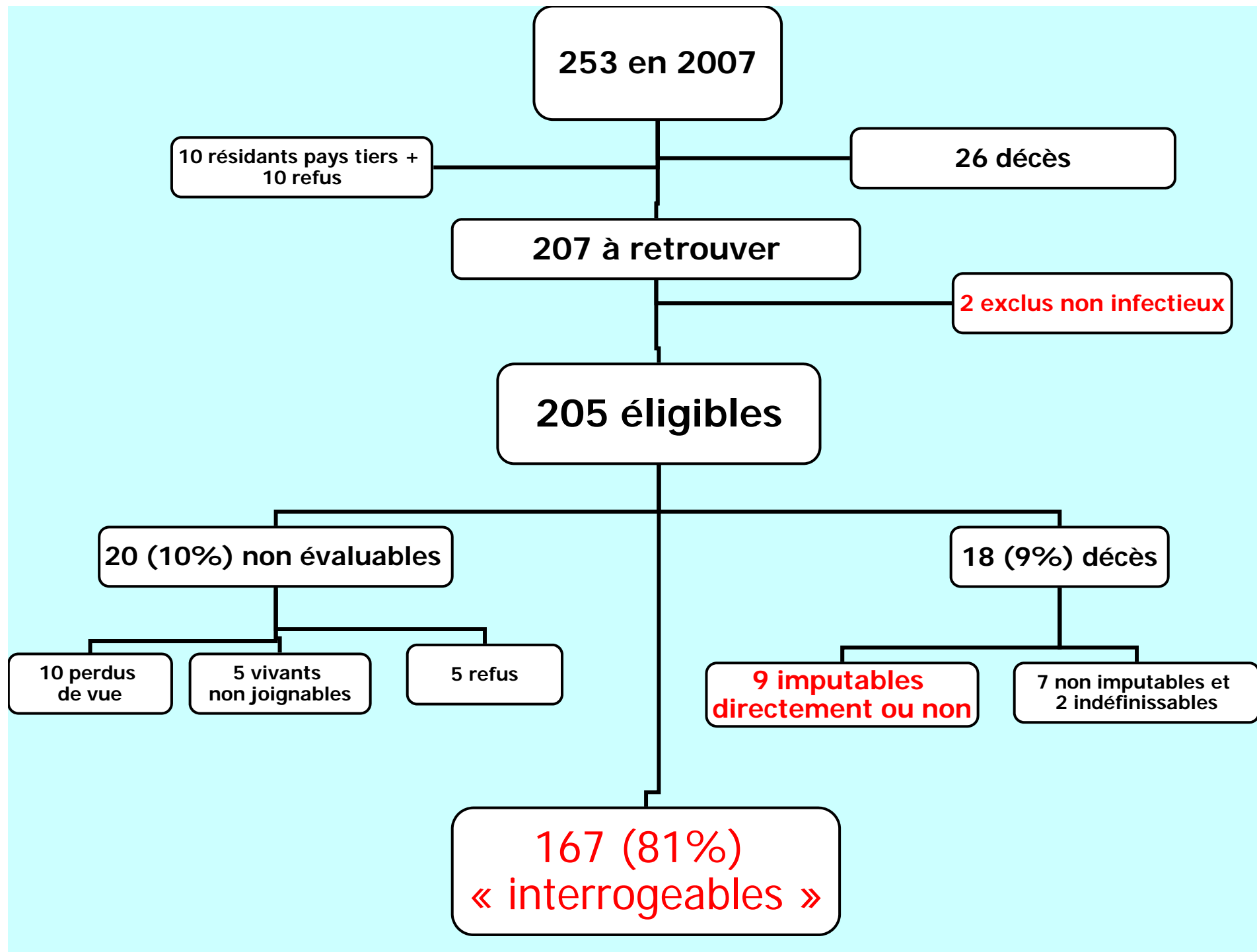
Contexte

- Etude 2007 : 253 inclus
 - 26 décès
 - 20 refus cohorte + transfert autre pays
 - 207 éligibles
- Objectif : évaluation des séquelles et des évènements de vie 3 ans après la sortie

Matériel et méthode

- Interview téléphonique : patient + famille + médecin traitant
- Questionnaire standardisé
 - symptômes, traitement
 - Reprise travail /scolarité
 - Reprise loisirs
- Déclin cognitif : QIDECO, FTICS (questionnaire puis score)
- Qualité de vie : Rankin, SF12
- Outcome : Glasgow Outcome scale (1 à 5)
- Traitement STATA11®
- Autorisation CNIL

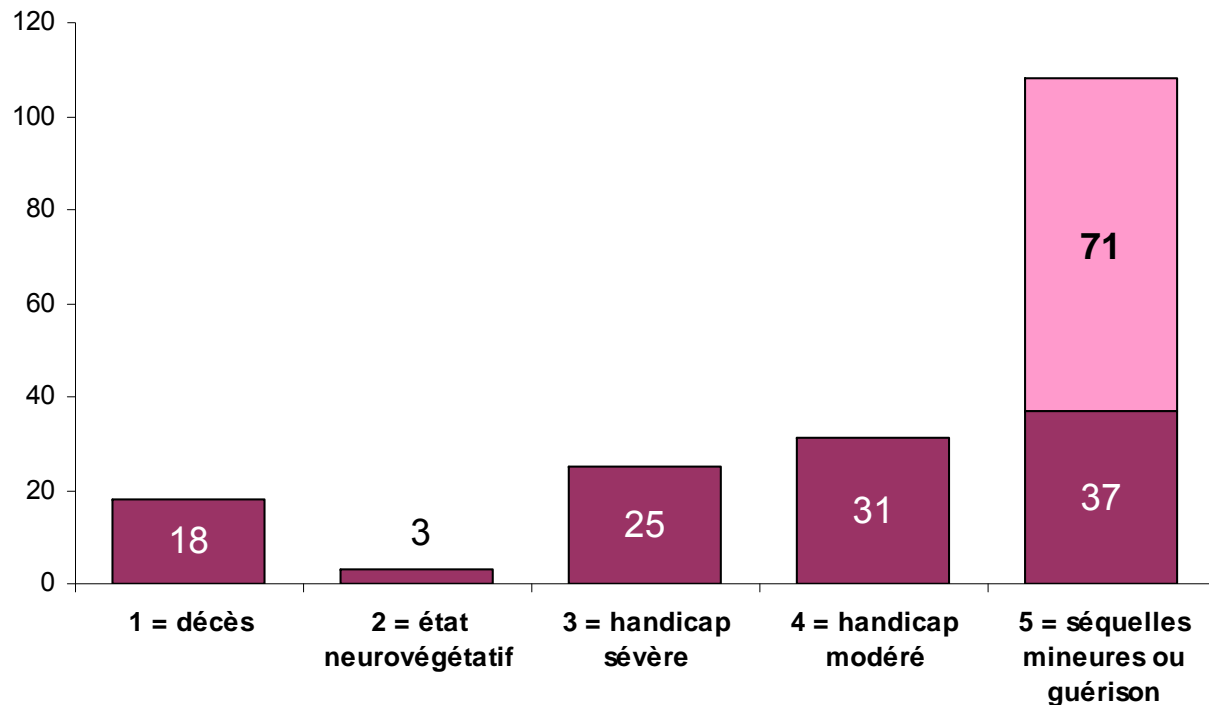
Résultats



Outcome global (GOS)

n=194 (interrogeables et décès)

- 71 guérisons (37%) --> 63 % non guéris ou décès
- 108 évolutions favorables (56%):



Patients interrogeables (n=167)

- Évalués 30 mois après la sortie (25 à 40)
- Population identique à celle de l'étude en terme de:
 - Sexe ratio H/F=1,7
 - âge médian 52 ans (1 mois à 89 ans)
 - 51 % diagnostic étiologique prouvé
- 20 (12%) invalides
- 7 divorces, 3 mariages, 4 déménagements en lien avec encéphalite, 1 EPAHD, 3 institutionnalisés.
- QIDECO aggravé pour 90% (facteur âge ++)

| Signes | Tous sauf neurovégétatifs (n=164) | HSV (n=40) |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Difficultés concentrations | 56 (34%) | 20 (50%) |
| Troubles du comportement | 34 (20.7%) | 16 (40%) |
| Troubles du langage | 23 (14%) | 9 (22.5%) |
| Troubles de la mémoire | 22 (13.4%) | 7 (17.5%) |
| Céphalées | 20 (12%) | 6 (15%) |
| Désorientation temporo-spatiale | 17 (10.4%) | 7 (17.5%) |
| Irritabilité | 10 (6%) | 5 (12.5%) |
| Parésie | 10 (6%) | 3 (7.5%) |
| Dépression | 8 (5%) | 4 (10%) |
| Désinhibition | 6 (3.6%) | 5 (12.5%) |
| Agressivité | 5 (3%) | 3 (7.5%) |
| Douleur | 5 (3%) | 2 (5%) |
| Anxiété | 4 (2.5%) | 1 (2.5%) |
| Paralysie | 4 (2.5%) | 1 (2.5%) |
| Indifférence | 2 (1.2%) | 1 (2.5%) |
| Troubles sensoriels | 1 (0.6%) | 1 (2.5%) |

Reprise des activités

- Ecoliers et étudiants (n=26)
 - 3 (12%) n'ont pas repris leur scolarité/étude :
2 faute d'envie, 1 neurovégétatif
 - 20 scolarités aménagées (et 2 refus)
- Inactifs (n=74)
 - 87% retraités, 13% sans activité professionnelle
 - 23 (31%) n'ont repris aucun des loisirs/activités antérieurs
 - 30 (41%) ont repris une partie de leurs loisirs (*3 citent le ménage !*)
 - 15 (20%) ont de nouveaux loisirs (plus calmes)

- Actifs (n=63)
 - 46 (73%) retravaillent
 - 7 dans un emploi plus facile
 - 2 ont une invalidité partielle
 - 16 emplois aménagés (mi-temps ou travail allégé)
 - 17(27%) n'ont pas repris
 - 2 retraités --> 24% (n=15) actifs ne retravaillent pas
 - 5 « reprises envisagées » dans les 1 à 6 mois
 - 11 invalides
 - 8 HSV, 1 TBE, 2 VZV, 4 inconnues

- *Mycoplasma pneumoniae* (n=2)
 - 1 neurovégétatif (1 an)
 - 1 en fauteuil (15 ans)
- HSV (n=40)
 - 18 (45%) évolution favorable (6 patients guéris)
 - Évolution significativement moins favorable que non-HSV en symptômes objectifs:
 - fréquence de symptômes résiduels,
 - reprise du travail
 - GOS
 - Évolution non différente des non-HSV en auto-évaluation (déli?):
 - SF12
 - QIDECO
 - Rankin

Décès imputables (n=9)

- 5 directement imputables et 4 indirectement
- Décédés 38 à 720 jours après sortie
- Sexe ratio H/F= 0,5
- 7 adultes de 58 à 86 ans (moyenne 75 ans)
- 2 enfants de 1 an
- 3 HSV, 1 BK, 1 grippe, 1 VZV

Discussion

- Bonne participation des patients 3 ans plus tard
- Possible biais de sélection des répondants : les plus favorables ou les plus séquellaires
- Possible sous-estimation des séquelles si les perdus de vue et refus sont liés aux séquelles
- Gravité attendue des herpes : sous estimée par les patients mais objectivée par les symptômes
- Gravité inattendue des encéphalites à Mycoplasmes
- Analyse des facteurs liés à l'outcome en cours

Conclusion

- Evolution d'une maladie infectieuse aiguë en maladie neurologique chronique
- Nécessité de suivi après l'épisode aigu : considérer les encéphalites comme tout autre cérébro-lésé.