



Encéphalites à TBE

Xavier Argemi

Maladies Infectieuses et Tropicales, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg

EA7290, Virulence Bactérienne Précoce, Faculté de Médecine de
Strasbourg

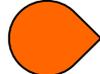


Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Argemi Xavier

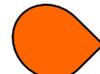
Titre : Encéphalites à TBE

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON

-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON

-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON

- Gilead**

-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

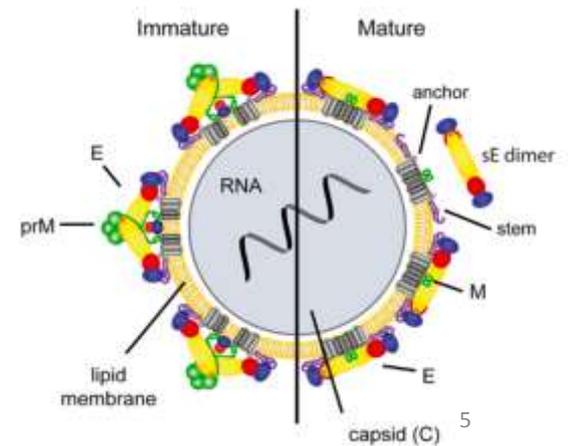
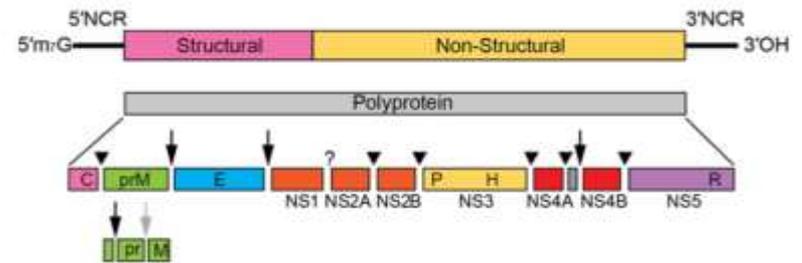
Taxonomie

TBE = *Flavivirus*

- + Order: *Bunyvirales*
- + Order: *Caudovirales*
- + Order: *Herpesvirales*
- + Order: *Ligamenvirales*
- + Order: *Mononegavirales*
- + Order: *Nidovirales*
- + Order: *Ortervirales*
- + Order: *Picornavirales*
- + Order: *Tymovirales*
- + Order: Unassigned

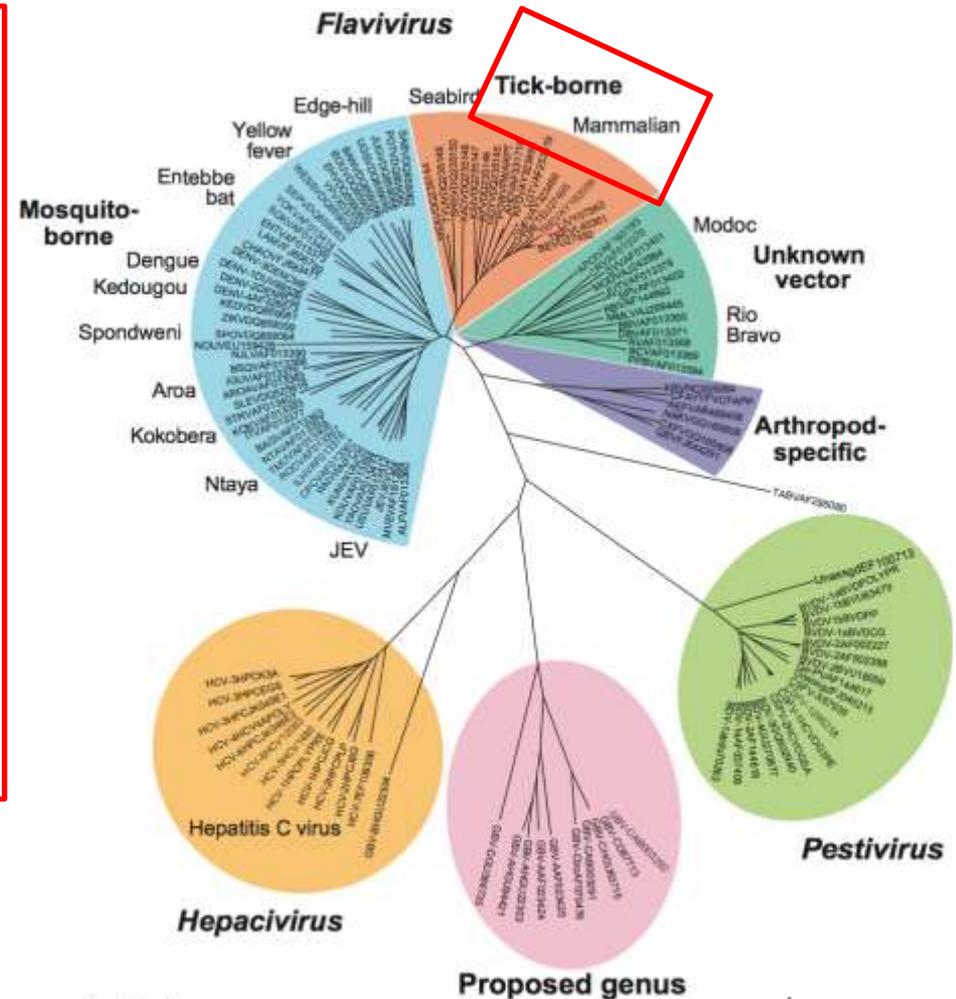
- Family: *Flaviviridae*
 - + Genus: *Flavivirus*
 - + Genus: *Hepacivirus*
 - + Genus: *Pegivirus*
 - + Genus: *Pestivirus*

53 espèces
 ARN simple brin
 1 cadre de lecture
 1 polyprotéine précurseur
 3 protéines S et 7 protéines NS



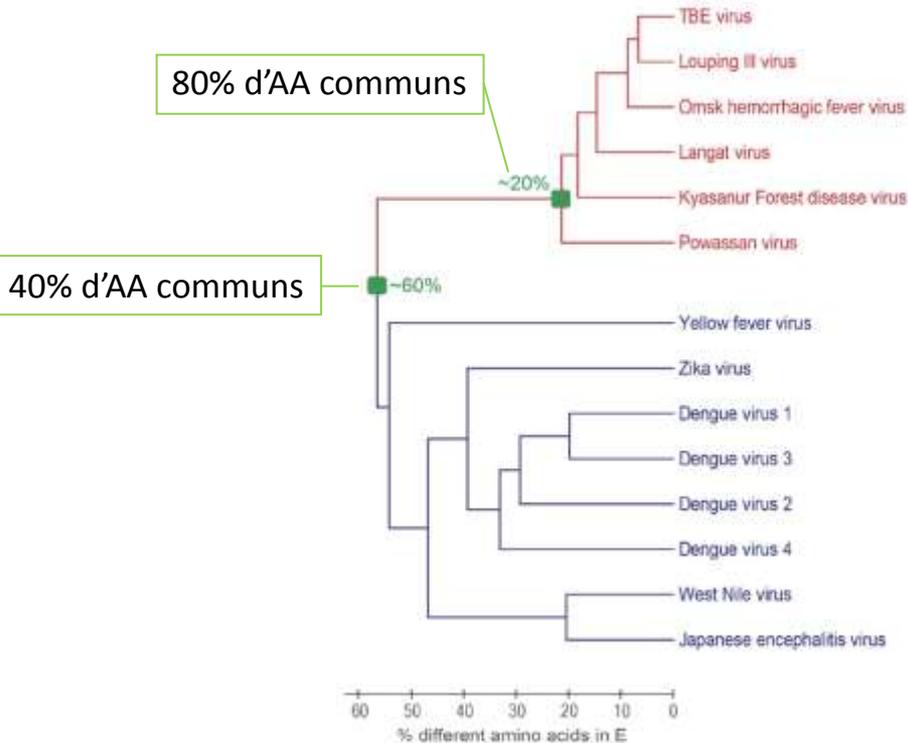
Taxonomie

- Mammalian Tick-borne flavivirus:
- TBEV: Tick-borne encephalitis virus
- POWV: Powassan/Deer tick virus
 - **SYNDROME NEUROLOGIQUE**
- OHFV: Omsk hemorrhagic fever virus
- KFDV: Kyasanur forest disease virus
 - **SYNDROME HÉMORRAGIQUE**
- PROXIMITÉ GÉNÉTIQUE-ANTIGÉNIQUE
- RÉACTIONS SÉRO CROISÉES



Réactions croisées, proximité antigénique

Dendrogramme basé sur les différences de séquence en AA de la protéine E de différents *flavivirus*



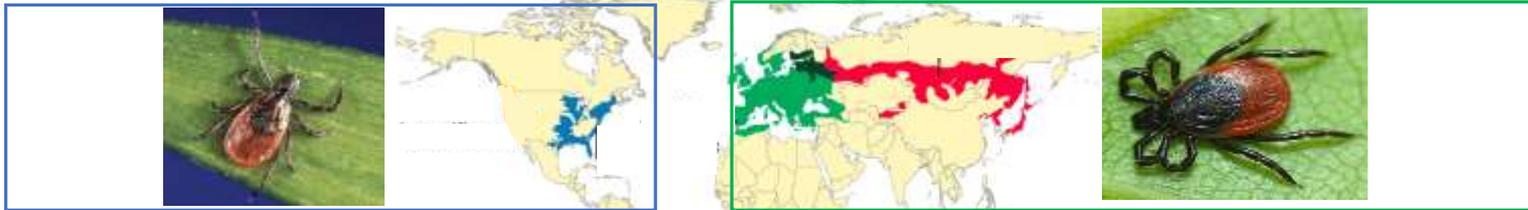
Dendrogram based on amino acid differences of the TBE virus (TBEV) serocomplex (red) and other flaviviruses (blue) (MAFFT Alignment; <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/mafft/>).
TBEV (GenBank accession no. U27495), Louping Ill virus (NC_001809), Powassan virus (L06436), Omsk hemorrhagic fever virus (NC_005062), Langat virus (AF253419), KFD virus (AY323490), YFV (AY640589), Zika virus (KJ776791), dengue virus serotype 1 (GQ398255), dengue virus serotype 2 (NC_001474), dengue virus serotype 3 (EU081190), dengue virus serotype 4 (GQ398256), WNV (DQ211652), JEV (D90194).

TBEV et POWV

I. scapularis



POWV



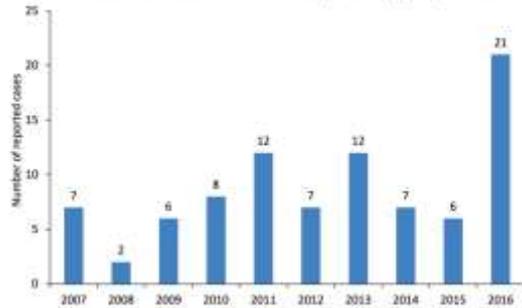
I. ricinus
I. persulcatus



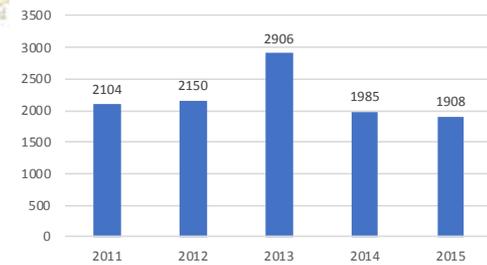
TBEV

USA (CDC)

Powassan virus neuroinvasive disease cases reported by year, 2007–2016

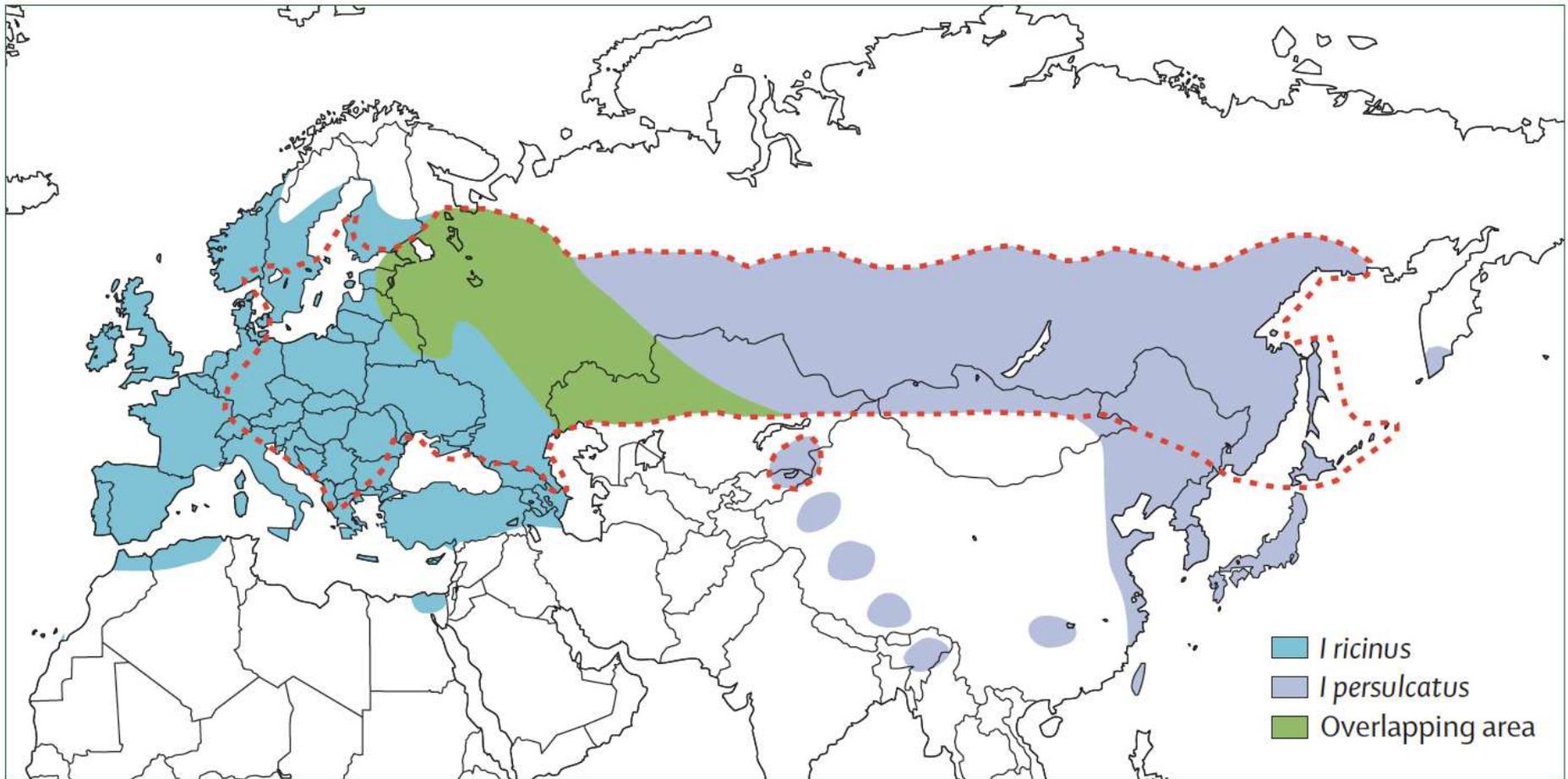


TBE cases in Europe (ECDC)



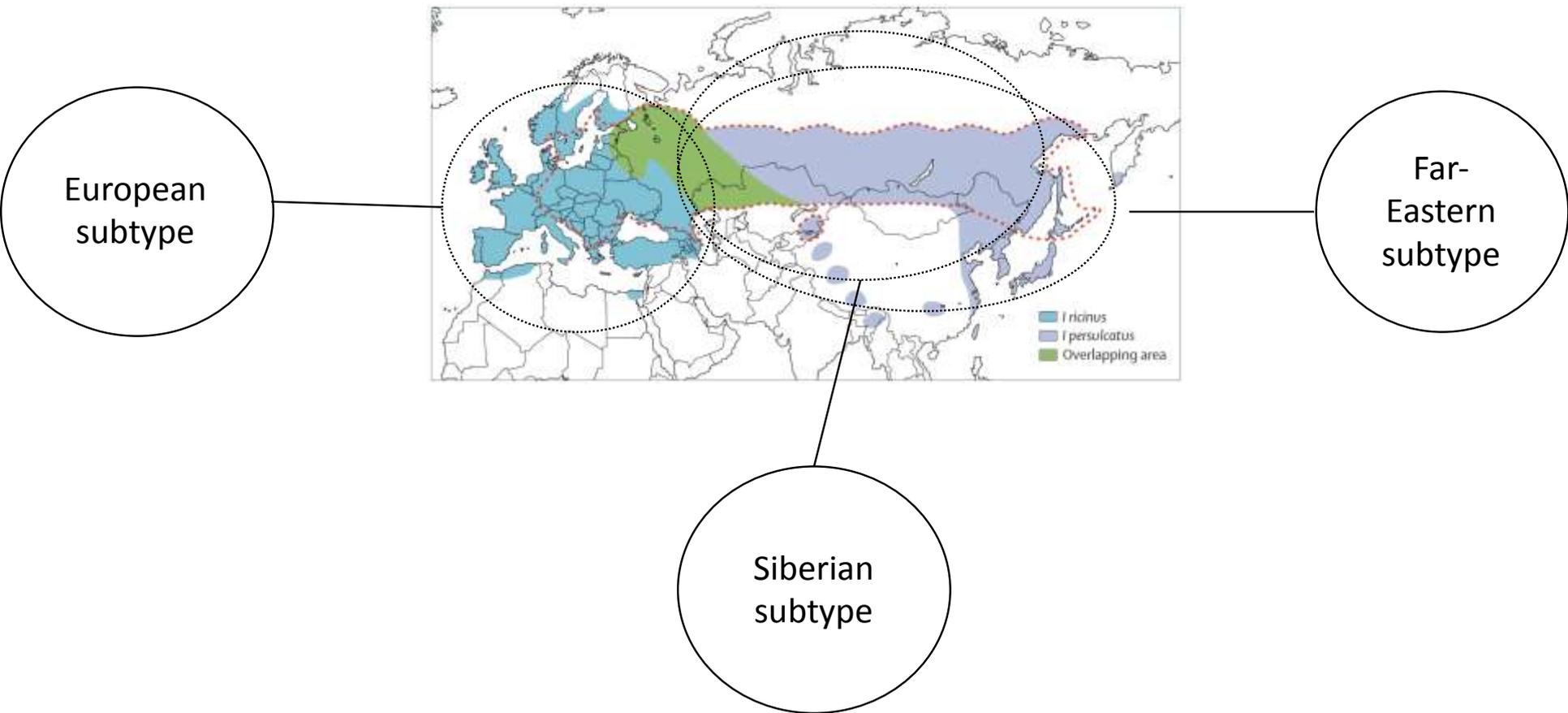
Swanson J, CMR (modified)

Vecteurs TBEV en Europe, Russie et Chine



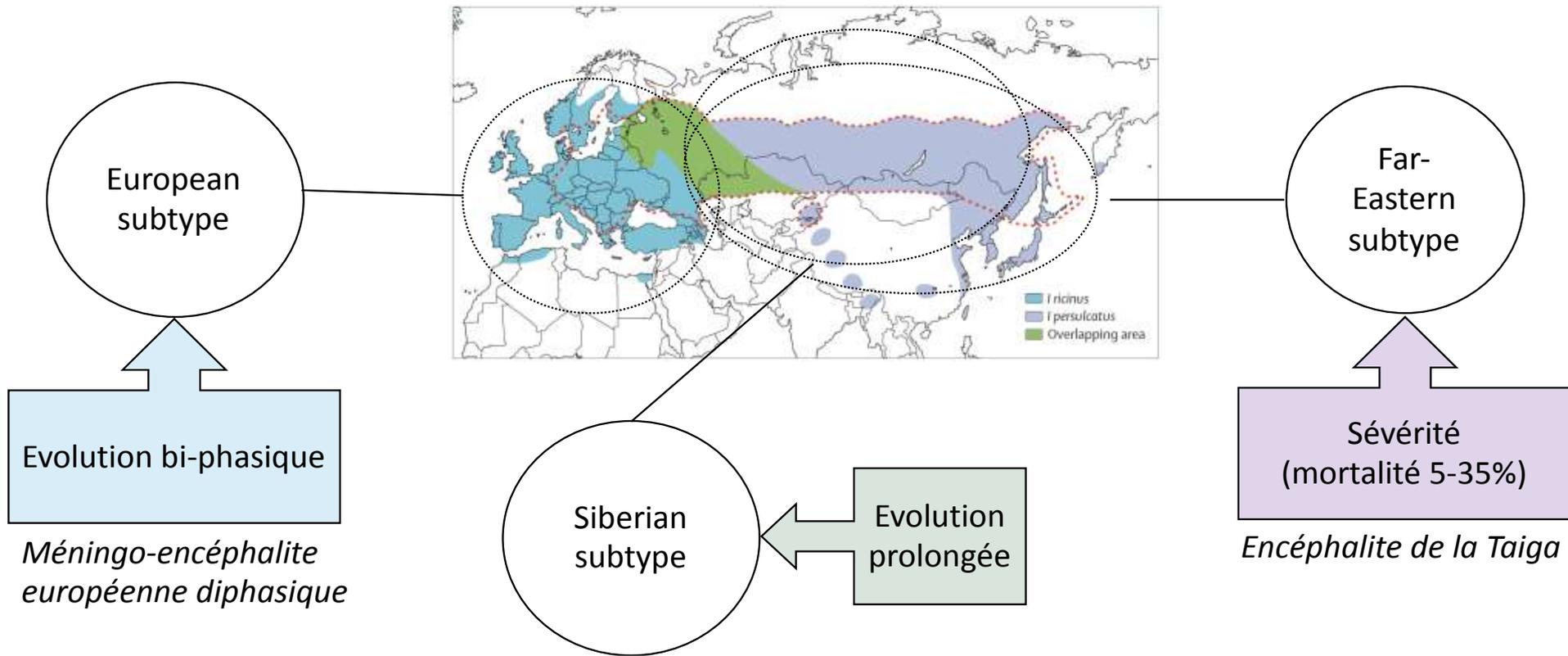
Lindquist L, Lancet

TBEV: 3 sous-types (génotypes) principaux



Lindquist L, Lancet

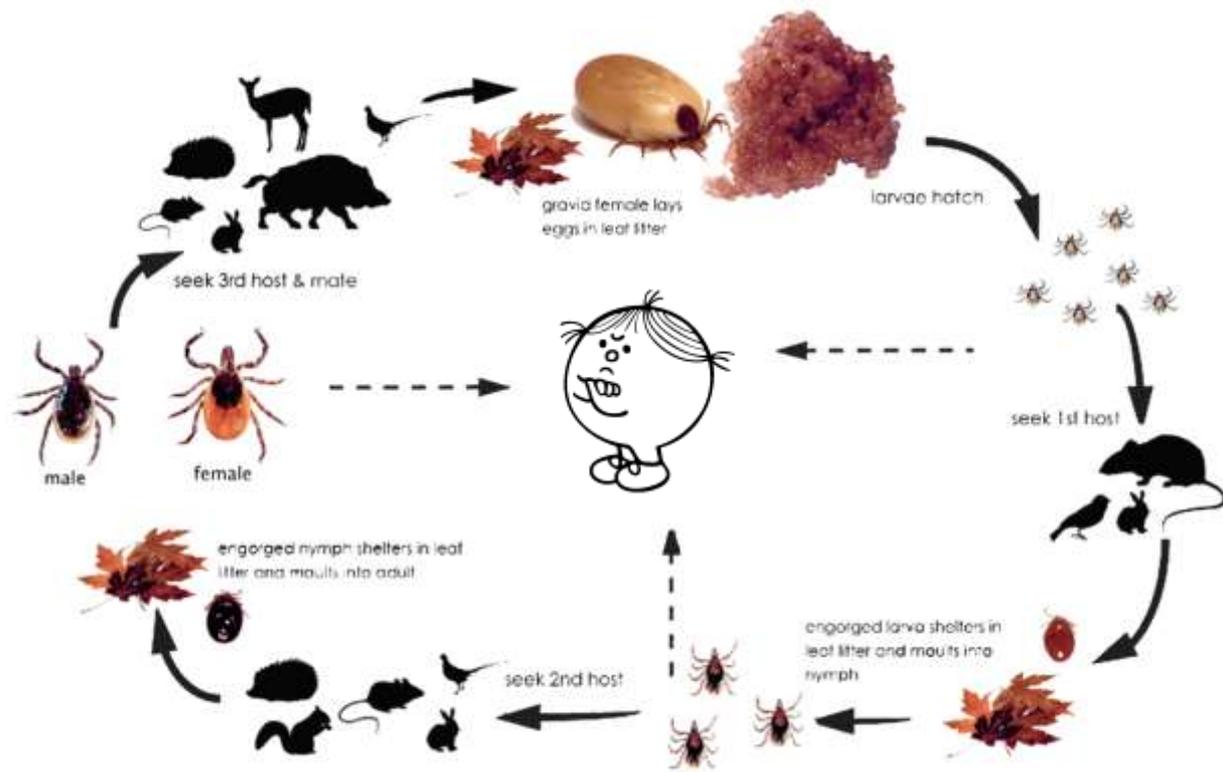
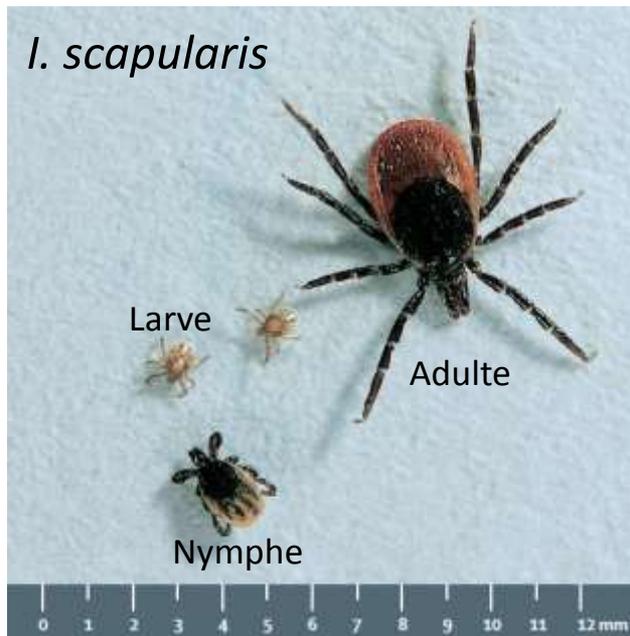
TBEV: « 3 présentations cliniques »



Lindquist L, Lancet

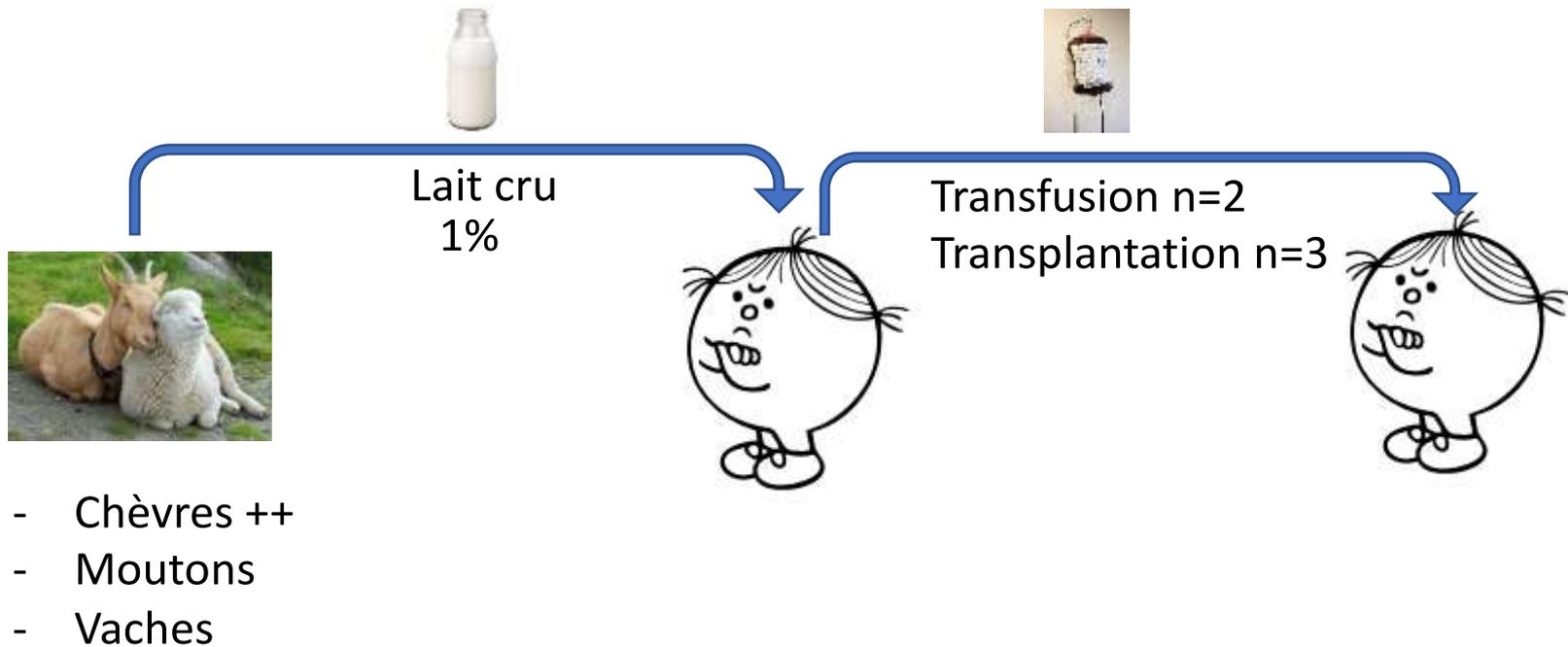
Cycle à 3 hôtes et transmission par les tiques

- Homme = hôte accidentel



Dobler B, TBE book

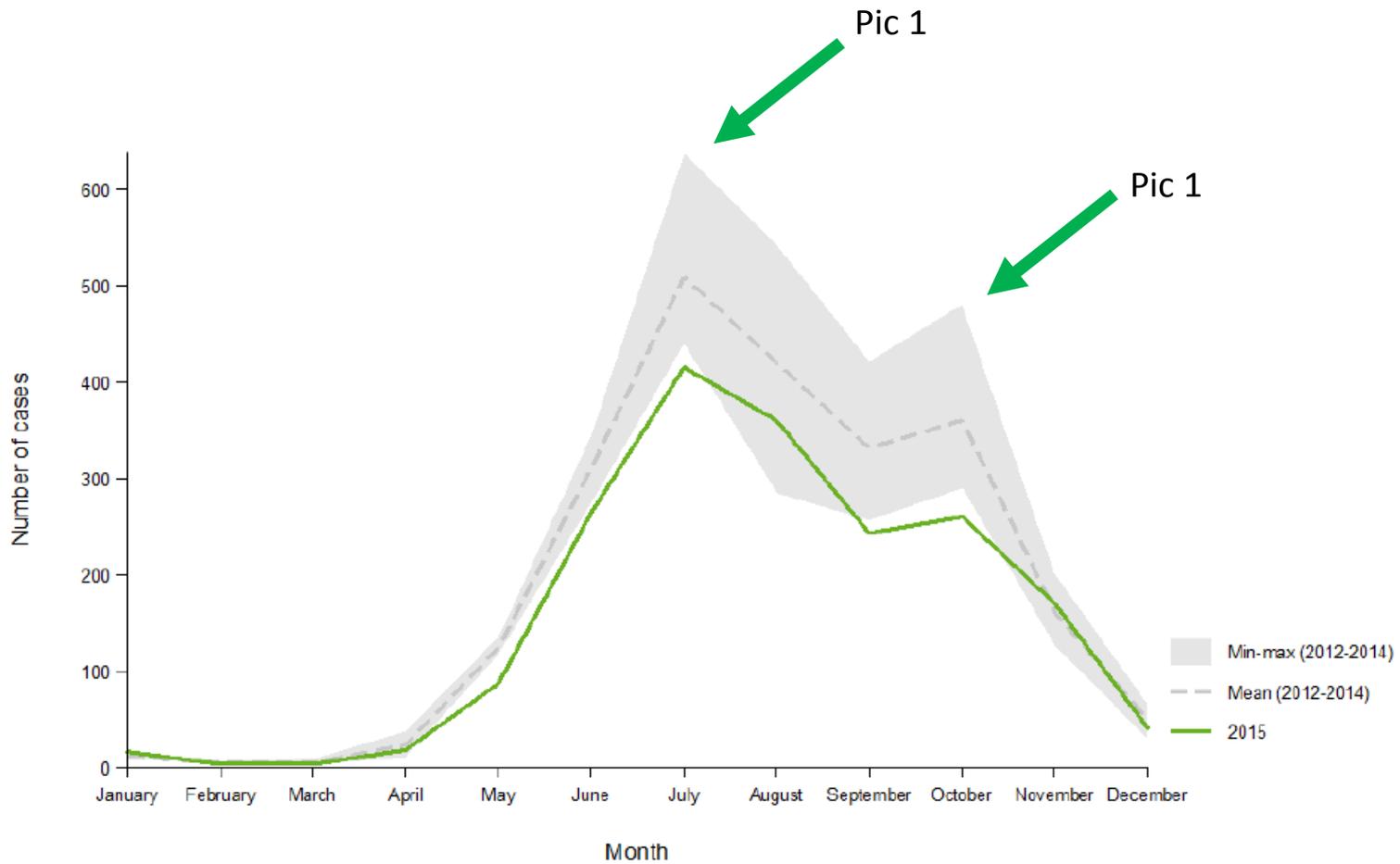
Modes de contamination marginaux



Hudospik N, EID, 2013
Cahini S, Euros, 2012

Lipowski D, JID, 2017
Whalberg P, JIM, 1989

Vecteur saisonnier



ECDC 2015

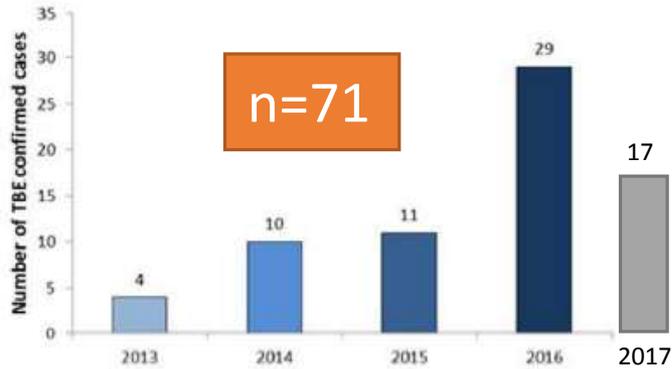
Epidémiologie Européenne

Europe 2015 (CDC)

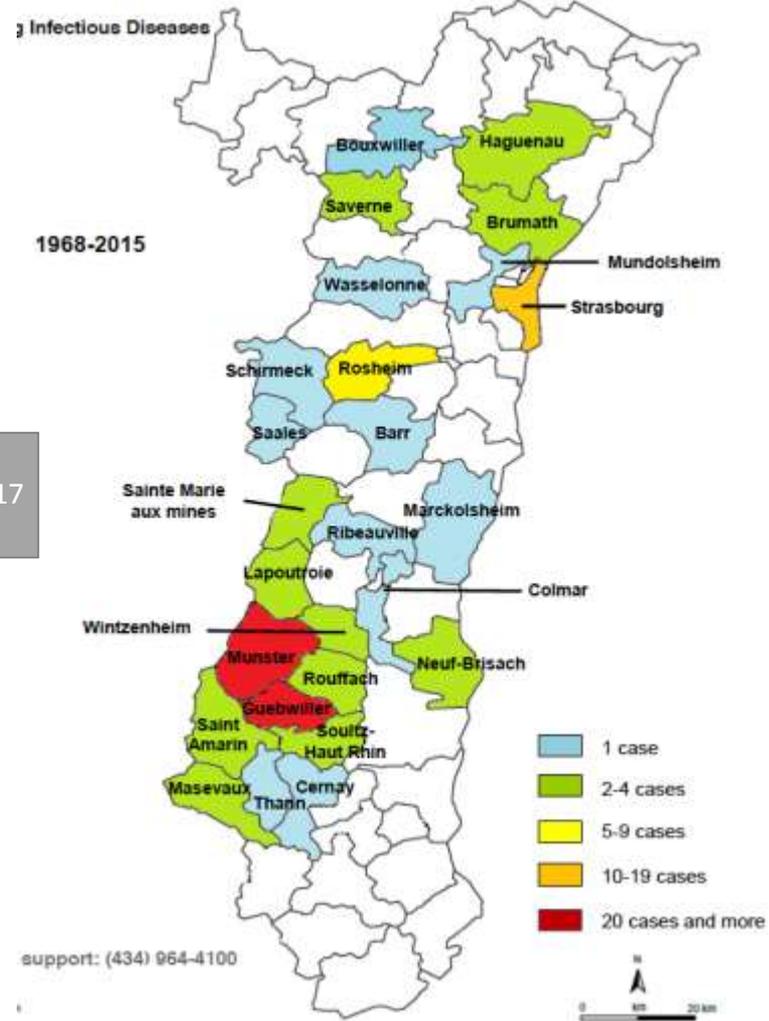
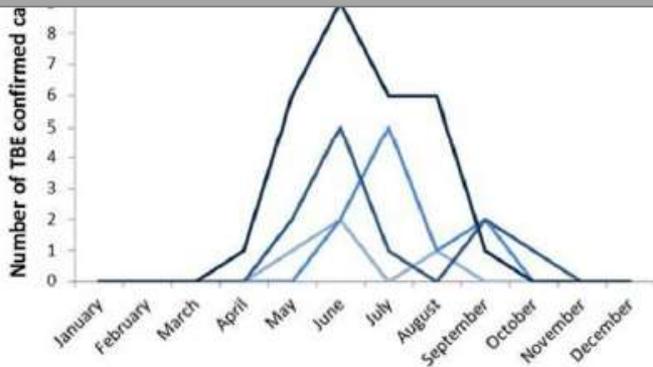


- **Notification Européenne depuis 2012**
- **10000 cas en moyenne /an**
 - 2000 Europe
 - 3000 Russie (Chine, Mongolie, Japon)
- **Europe ECDC 2015**
 - République tchèque 349
 - Lituanie 336
 - Allemagne 219
 - Suède 268
 - Lettonie 141
 - Estonie 115
 - Pologne 115
 - Autriche, Hongrie, Finlande, Slovaquie, Slovénie 11-100
 - France, Belgique, Bulgarie, Italie, Luxembourg, Norvège 1-10

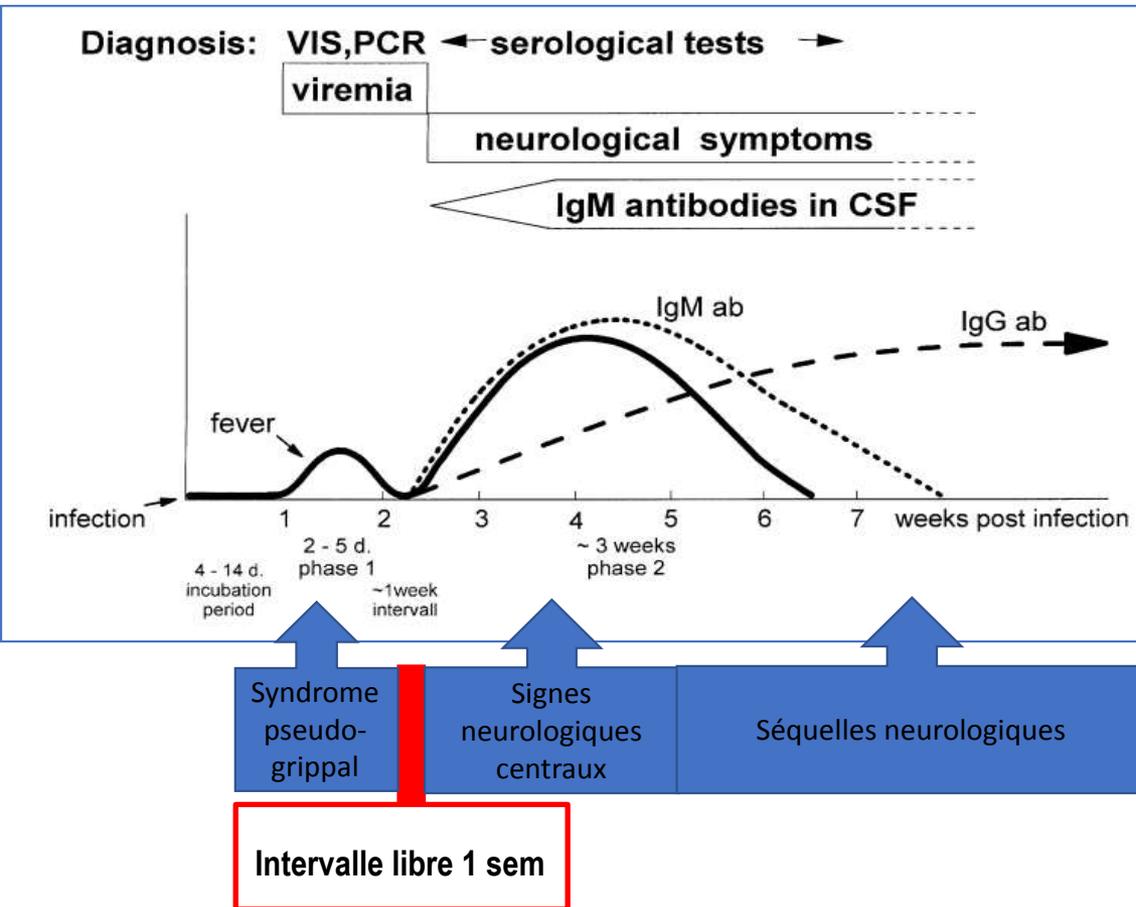
Epidémiologie alsacienne



Poster Velay et al.
Epidémiologie et prévention de l'encéphalite à tique en 2017
Neuro-02



Diagnostic - Clinique



Sous type Européen

30-70% cas phase invasive
asymptomatique

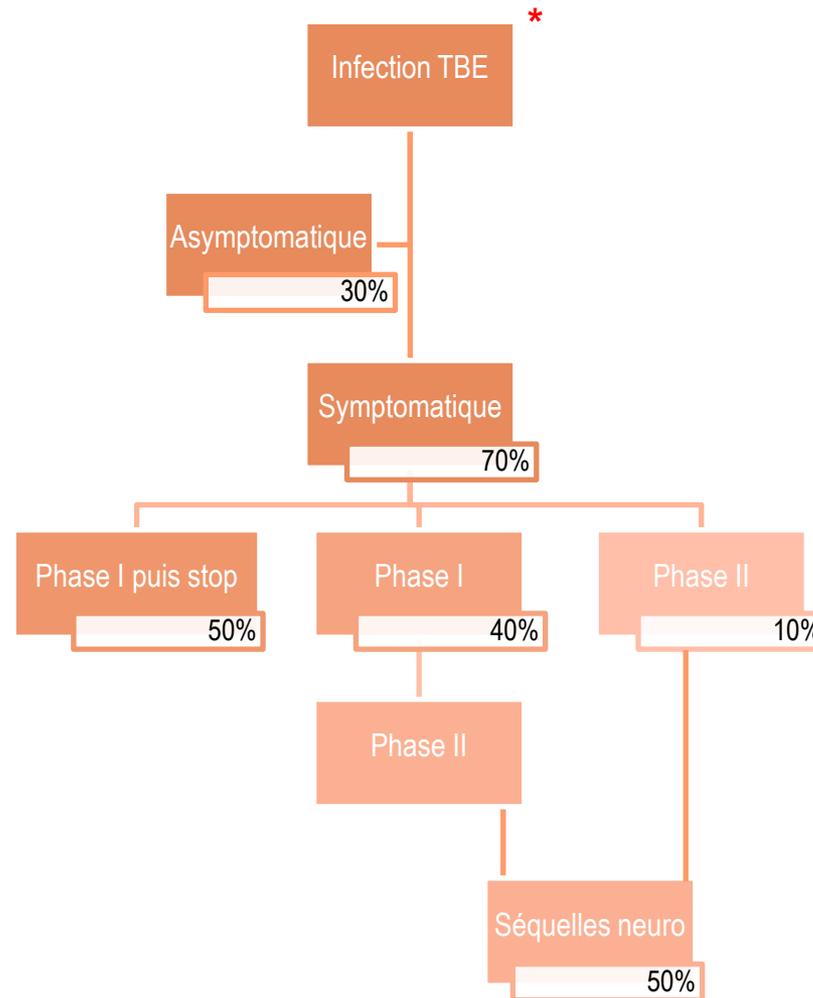
40-80% cas course bi-phasique

55-80% cas atteinte
neurologique centrale

1-2% mortalité précoce (J5-J10:
atteinte bulbaire, œdème
cérébral)

Séquelles neuro long terme: 25-
65%

Dynamique TBE



The TBE Book 2018
Velay A, TTBD, 2017
Steffen R, JTM, 2016
ISW-TBE, TTBD, 2016
Taba P, EJN, 2017
Yi X, Vaccine, 2017

Séroprévalence

Pop générale

Country	Prevalence (%)	Literature
Bornholm (Denmark)	1.4	Kristiansen ⁷¹
Estonia	0-5	Vasilenko et al. ⁷²
Aland Archipel (Finland)	5	Han et al. ⁷³
Lithuania	3	Juceviciene et al. ⁷⁴
Norway	2.4	Skapaas et al. ⁷⁵
Poland (North)	4.8-6.5	Anonymous 1983
Czech Republic	15-28	Gresikova 1988 ⁷⁶
Switzerland	0.5-5.0	Matile et al. 1979 ⁷⁷
Hunchun (China)	10.9	Satz 2006 ⁷⁸

Pop à risque

Country	Risk group	Prevalence (%)	Literature
Bornholm (Denmark)	Forest worker	16	Kristiansen ⁷¹
Germany	Forest worker	5.6-7.2	Satz ⁷⁸
Alsace (France)	Forest worker	8	Collard et al. ⁷⁹
Poland (North)	Forest worker	20-40	Satz ⁷⁸
Switzerland	Forest worker	4.7	Matile et al. ⁷⁷
Hungary	Forest worker	3.3	Molnar ⁸⁰

Atteintes neurologiques aiguës

Pays	Suède	Lituanie	Pologne	Slovénie	Allemagne *
Année	1991-1993	1998-1999	1993-2008	2000-2004	2004-2014
n=	85	133	687	448	111
Age	15-78	>16	15-82	15-89	17-75
Piqûre de tique	77%	68%	44%	72%	72%
Bi-phasique	87%	72		56%	42%
Méningite	55%	44%	41%	36%	57% (seule)
Méningoencéphalite-myélines	45%	56%	59%	64%	43%
Symptômes neurologiques	Labilité émotionnelle (28%) Ataxie (20%) Troubles de conscience (20%)	Syndrome méningé (96%) Ataxie (26%) Tremblements (22%)	Syndrome méningé (93%) Troubles cognitifs (32%) Troubles de conscience (26%)	Syndrome méningé (96%) Troubles de conscience (10%)	Troubles de la conscience (68%) Etat délirant (48%) Ataxie (30%) Epilepsie (30%)



A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016



Aurélie Velay^{a,b,*}, Morgane Solis^{a,b}, Wallys Kack-Kack^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Marianne Maquart^c, Martin Martinot^d, Olivier Augereau^c, Dominique De Briel^e, Pierre Kieffer^f, Caroline Lohmann^g, Jean Dominique Poveda^h, Emmanuelle Cart-Tanneurⁱ, Xavier Argemi^j, Isabelle Leparç-Goffart^c, Sylvie de Martino^{k,l}, Benoit Jaulhac^{k,l}, Sophie Raguét^m, Marie-Josée Wendlingⁿ, Yves Hansmann^j, Samira Fafi-Kremer^{a,b}

Alsace 2013-2016	
n=54	
Piqure de tique	59%
Ballades en forêt	56%
Conso de lait cru	1,8% (n=1)
Evolution bi-phasique	60%
Durée moyenne de la première phase	13 jours
Intervalle libre moyen	5 jours
Signes neurologiques centraux	85%

Alsace

Atteinte neuro aigue

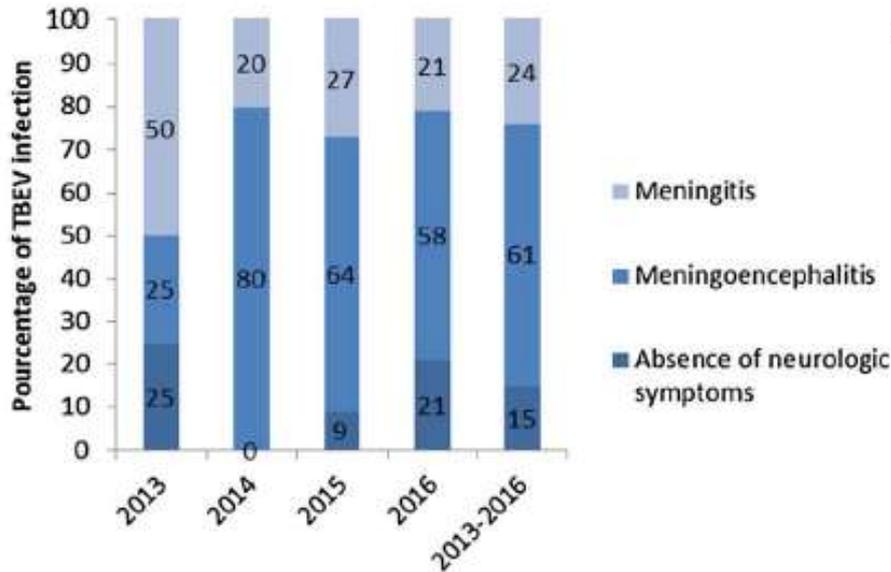


A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016

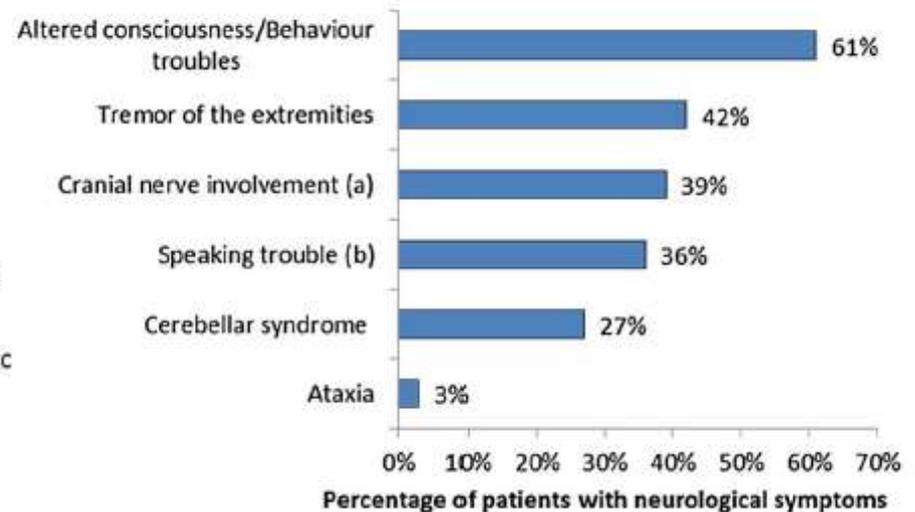


Aurélie Velay^{a,b,*}, Morgane Solis^{a,b}, Wallys Kack-Kack^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Marianne Maquart^c, Martin Martinot^d, Olivier Augereau^e, Dominique De Briel^f, Pierre Kieffer^f, Caroline Lohmann^g, Jean Dominique Poveda^h, Emmanuelle Cart-Tanneurⁱ, Xavier Argemi^j, Isabelle Leparç-Goffart^c, Sylvie de Martino^{k,l}, Benoit Jaulhac^{k,l}, Sophie Raguét^m, Marie-Josée Wendling^a, Yves Hansmannⁿ, Samira Fafi-Kremer^{a,b}

B TBEV infection outcomes



C Distribution of the neurological symptoms



Alsace

Atteinte neuro aigue

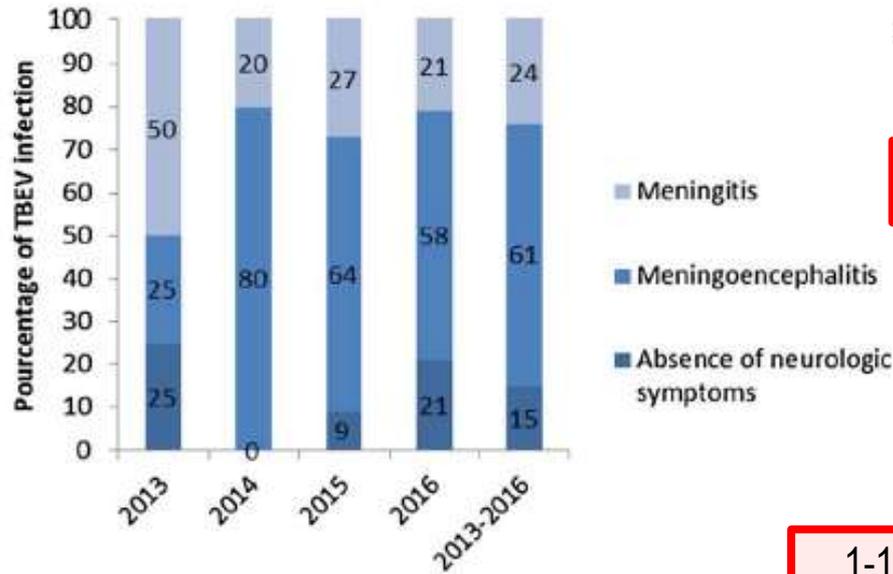


A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016

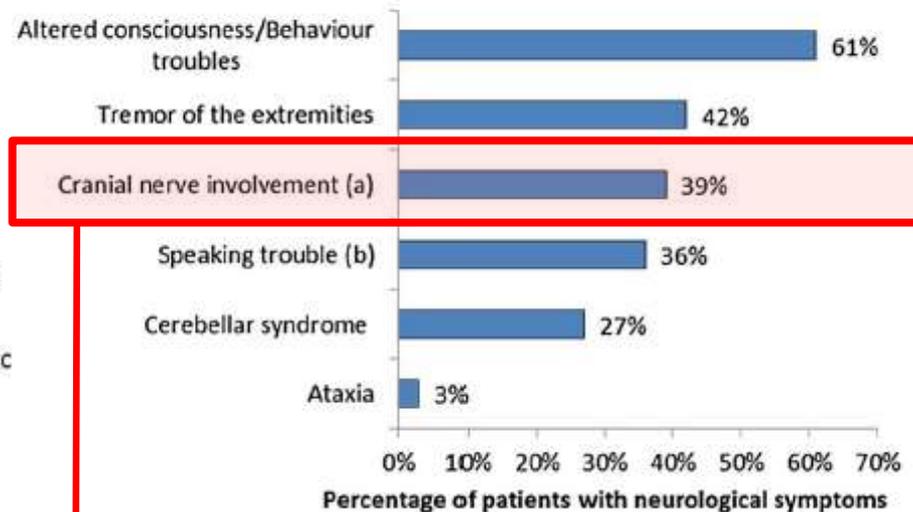


Auréli Velay^{a,b,*}, Morgane Solis^{a,b}, Wallys Kack-Kack^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Marianne Maquart^c, Martin Martinot^d, Olivier Augereau^e, Dominique De Briel^e, Pierre Kieffer^f, Caroline Lohmann^g, Jean Dominique Poveda^h, Emmanuelle Cart-Tanneurⁱ, Xavier Argemi^j, Isabelle Leparç-Goffart^c, Sylvie de Martino^{k,l}, Benoit Jaulhac^{k,l}, Sophie Raguert^m, Marie-Josée Wendling^a, Yves Hansmannⁿ, Samira Fafi-Kremer^{a,b}

B TBEV infection outcomes



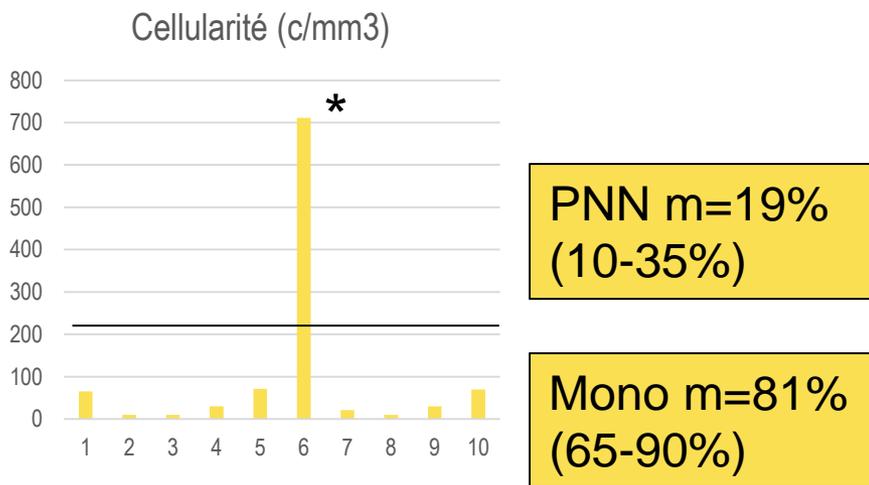
C Distribution of the neurological symptoms



1-10% dans la littérature

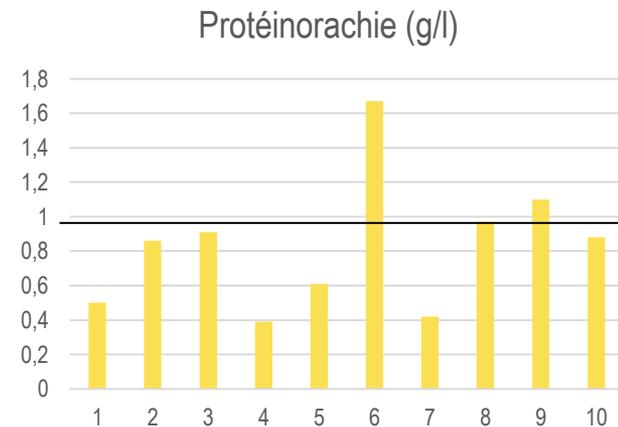
Profil LCR (atteinte neuro aigue)

Strasbourg n=10 (données personnelles)



Moyenne=100 c/m³

Moyenne=35 c/mm³ sans patient *



Moyenne=0,83 g/l

Séquelles neuro

Pays	Suède	Suède	Lettonie	Lituanie	Slovénie
Virus	European subtype	European subtype	European/Far-Eastern/Siberian	European	European
Année	1978-1987	1991-1993	1994-2005	1998-1999	1994
n=	143	85	482	133	492
Age	11-74	15-78	22-82	>16 ans	multiples
Suivi moyen	47 mois	12 mois	6,5 ans	16 mois	6 mois
Mortalité	1,4%	0%	1,3%	0,7%	0,2%
Séquelles neurologiques	36% - tremblements 13% - Céphalées 10% - Hypoacousie 7%	40% - céphalées 11% - troubles mnésiques 11% - Ataxie 7%	63% - Asthénie 61% - Céphalées 58% - Vertiges 40% - Troubles coord. 39%	46% - Céphalées 21% - Troubles mnésiques 20% - Labilité émotionnelle 19%	26% - Céphalées 22% - Asthénie 21% - Troubles concentration 15% - Tremblements 10%

Alsace Séquelles neuro

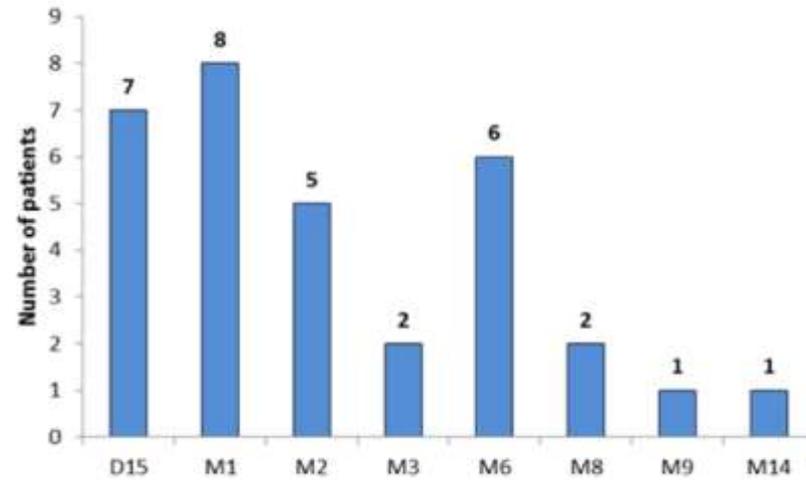


A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016



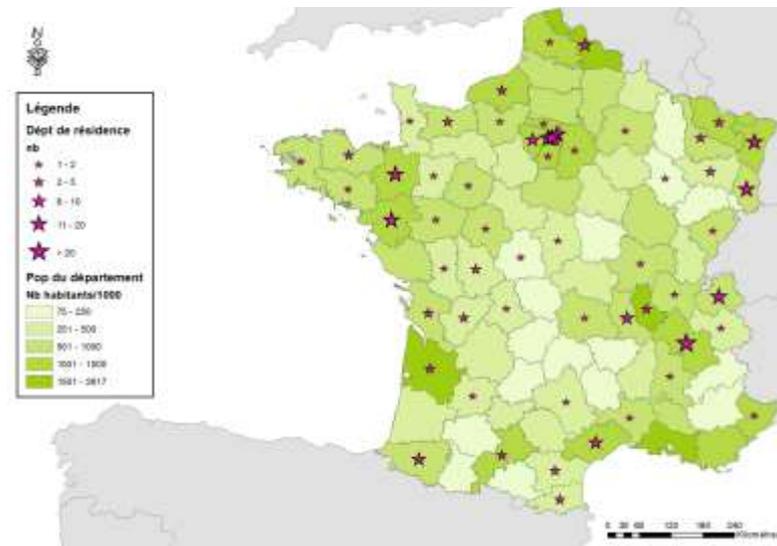
Aurélié Velay^{a,b,*}, Morgane Solis^{a,b}, Wallys Kack-Kack^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Marianne Maquart^c, Martin Martinot^d, Olivier Augereau^e, Dominique De Briel^f, Pierre Kieffer^f, Caroline Lohmann^g, Jean Dominique Poveda^h, Emmanuelle Cart-Tanneurⁱ, Xavier Argemi^j, Isabelle Leparc-Goffart^c, Sylvie de Martino^{k,l}, Benoit Jaulhac^{k,l}, Sophie Raguet^m, Marie-Josée Wendlingⁿ, Yves Hansmannⁱ, Samira Fafi-Kremer^{a,b}

Alsace 2013-2016	
n=54	
Patients suivis	27
Durée moyenne de suivi	4,3 mois
Séquelles neurologiques	9/27 (33%)
Asthénie	2/27
Troubles mnésiques/concentration	2/27
Tremblements	1/27
Atteinte paire crânienne	1/27
Hypoacousie	1/27



Suivi prospectif: cohorte ENCEIPH

Agents infectieux en cause (Nb cas, %)	2007 (N =222)	Enceif (N =291)	
Herpes Simplex virus	54 (24%)	72 (25%)	NS
Varicella Zoster virus	17 (8%)	36 (12%)	NS
Encéphalite à tique	3 (2%)	15 (5%)	0.02
Epstein Barr virus	1 (0.5%)	6 (2%)	NS
<i>Listeria monocytogenes</i>	13 (6%)	13 (4%)	NS
Influenza virus	0	10 (3%)	0.01
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19 (9%)	7 (2%)	0.002
West Nile virus	1 (0.5%)	3 (1%)	NS
Enterovirus	0	3 (1%)	NS
JC virus	0	3 (1%)	NS
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1 (0.5%)	2 (0,7%)	NS
HHV-6	0	2 (0,7%)	NS
Encéphalite japonaise	0	2 (0,7%)	NS
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (0.5%)	2 (0,7%)	NS
Rougeole	1 (0.5%)	2 (0,7%)	NS



Suivi M6 - M12 - 5 ans

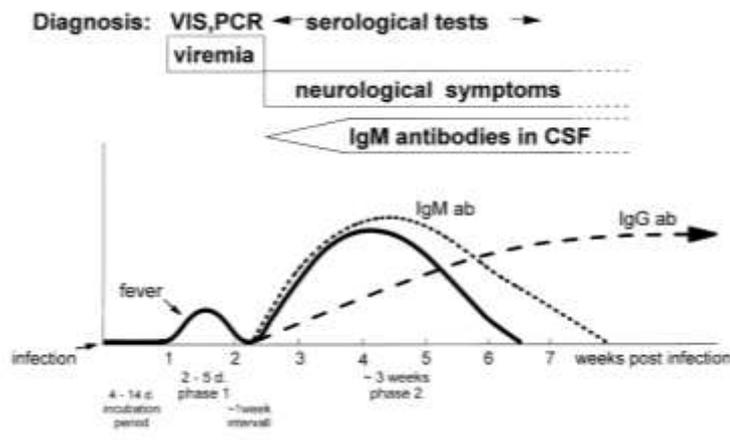
T. De Broucker, A. Mailles, P. Tattevin et J.P. Stahl, investigateurs ENCEIPH, Poster Journées Neurologie Langue Française 2018

29

Critères diagnostics

EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis

P. Taba^a, E. Schmutzhard^b, P. Forsberg^c, I. Lutsar^d, U. Ljøstad^{e,f}, Å. Mygland^{e,f}, I. Levchenko^g, F. Strle^h and I. Steinerⁱ



	Critère diag ECDC
Signes cliniques	Atteinte SNC: méningite, encéphalite, encéphalomyélite
Risque épidémiologique	OUI/non
LCR	Pléiocytose >5 c/mm ³
Sérologie positive	IgG + IgM sang IgM LCR (J10) X4 taux IgG sang
Diag direct	PCR TBE sang (LCR)

Diagnostics biologiques difficiles

ATCD d'infection TBE

IgG persistent des années
IgM persistent plus sem-10
mois

Ré-infection (nouveau
sérotypage):

- Ré-ascension des IgG-IgM
- Synthèse intrathécale IgM

ATCD de vaccination

IgG persistent des années
IgM persistent plus sem-10
mois

Echec vaccination:

- Ré-ascension des IgG-IgM
- Synthèse intrathécale IgM

Zone endémique flavivirus

Réactions croisées avec
AC autres flavivirus

- dengue +++, fièvre
jaune, West Nile
- IgG surtout

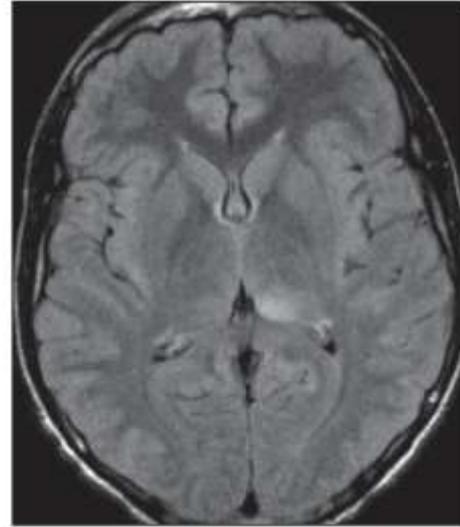
Spécificité des AC:

- Tests de neutralisation

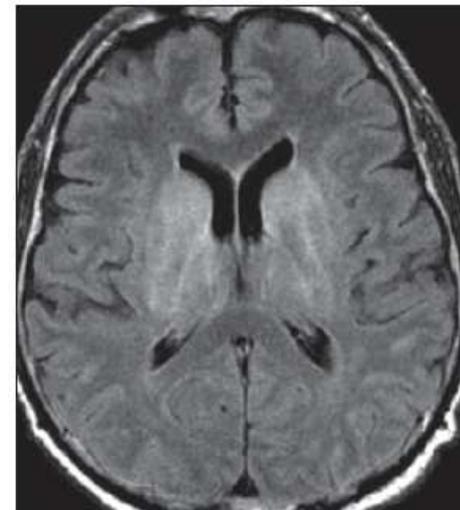
IRM cérébrale

- 20% pathologiques
- Atteintes thalamiques +++
- Capsule interne, ganglions de la base
- Atteintes myélo-radiculaires (corne antérieure)
- Multifocales ou diffuses
- Corrélation gravité cli/séquelles neuro/ anomalies IRM initiales (Thorsten L, PLoS One).

Thorsten L, PLoS ONE
Pichler A, JNS
Taba P, EJN



15 ans, infection TBE
Flair
Hyperintensité partie post thalamus (pulvinar)

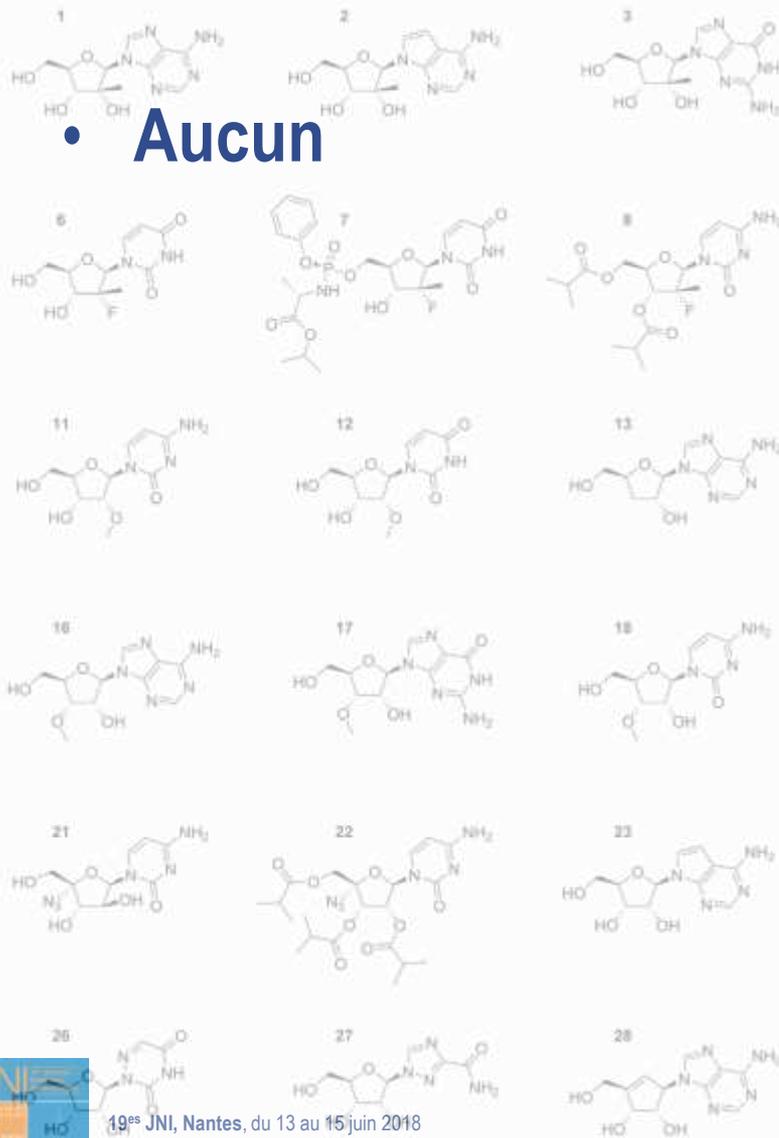


66 ans, infection TBE
Flair
Atteinte capsules int et ext
Atteinte pallidum
Atteinte noyau caudé
Atteinte partie haute thalamus

Horger M, AJR

Traitement

• **Aucun**



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Structure-activity relationships of nucleoside analogues for inhibition of tick-borne encephalitis virus



Luděk Eyer^a, Markéta Šmídková^b, Radim Nencka^b, Jiří Neča^a, Tomáš Kastl^a, Martin Palus^{a,d}, Erik De Clercq^c, Daniel Růžek^{a,d,*}

^a Department of Virology, Veterinary Research Institute, Hudcova 70, CZ-62100 Brno, Czech Republic

^b Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, The Czech Academy of Sciences, Fleming Sq. 2, CZ-16610 Prague, Czech Republic

^c Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Minderbroederstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

^d Institute of Parasitology, Biology Centre of the Czech Academy of Sciences, and Faculty of Science, University of South Bohemia, Branišovská 31, CZ-37005 České Budějovice, Czech Republic



Published in final edited form as:

Antiviral Res. 2016 June ; 130: 46–49. doi:10.1016/j.antiviral.2016.03.013.

In vitro antiviral activity of adenosine analog NITD008 against tick-borne flaviviruses

Michael K. Lo^{a,*}, Pei-Yong Shi^{b,c,*}, Yen-Liang Chen^c, Mike Flint^a, and Christina F. Spiropoulou^{b,***}

^aViral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

^bDepartment of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Pharmacology and Toxicology, Sealy Center for Structural Biology & Molecular Biophysics, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

^cNovartis Institute for Tropical Diseases, Singapore



Antiviral Research 142 (2017) 63–67

Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Antiviral activity of the adenosine analogue BCX4430 against West Nile virus and tick-borne flaviviruses



Luděk Eyer^{a,b}, Darina Zouharová^a, Jana Širmarová^a, Martina Fojtíková^a, Michal Štefánek^a, Jan Havierník^a, Radim Nencka^c, Erik de Clercq^d, Daniel Růžek^{a,b,*}

^a Department of Virology, Veterinary Research Institute, Hudcova 70, CZ-62100, Brno, Czech Republic

^b Institute of Parasitology, Biology Centre of the Czech Academy of Sciences, Branišovská 31, CZ-37005, České Budějovice, Czech Republic

^c Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences, Flemingovo nám. 2, CZ-16610, Prague 6, Czech Republic

^d Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Minderbroederstraat 10, B-3000, Leuven, Belgium

Prévention

EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis

P. Taba^a , E. Schmutzhard^b, P. Forsberg^c, I. Lutsar^d, U. Ljostad^{e,f}, Å. Mygland^{e,f}, I. Levchenko^g, F. Strle^h and I. Steiner^f

Table 1 Vaccines against tick-borne encephalitis (TBE)

Vaccine	Encepur [®] Encepur [®] Children	FSME-IMMUN [®] /TicoVac [®] FSME-IMMUN [®] Junior/ TicoVac [®] Children	TBE-Moscow	EnceVir
TBEV strain	European: K23	European: Neudörfl	Far Eastern: Sofjin	Far Eastern: 205
Antigen content	1.5 µg (adults) 0.75 µg (children)	2.4 µg (adults) 1.2 µg (children)	0.5–0.75 µg	2.0–2.5 µg
Stabilizer	Sucrose	Human albumin	Human albumin	Human albumin
Ingredients	Traces of formaldehyde, gentamicin, neomycin		Traces of formaldehyde, protamine sulfate	
Immunization schedule after the initial dose of vaccine				
Second dose	1–3 months	1–3 months	1–7 months	5–7 months
Third dose	9–12 months	5–12 months	12 months	12 months
First booster	3 years	3 years	3 years	3 years
Next boosters	5 years (3) ^a	5 years (3) ^b	3 years	3 years

TBEV, tick-borne encephalitis virus. ^a3 years for patients older than 50 years; ^b3 years for patients older than 60 years.

- Choix spécialité en France: aucune préférence
- Protection croisée: très probable pour les 3 sous-types viraux
- Evaluer l'efficacité vaccinale: taux d'AC neutralisant contre prot E???
- Efficacité proche 100% après 3^{ème} dose
- « Durée de protection » réduite (après 60 ans ++): rappels plus rapprochés

Politique vaccinale en Europe

- OMS 2011:
- Vaccination recommandée pour toutes les zones avec une incidence:
- >5/100000 h/an



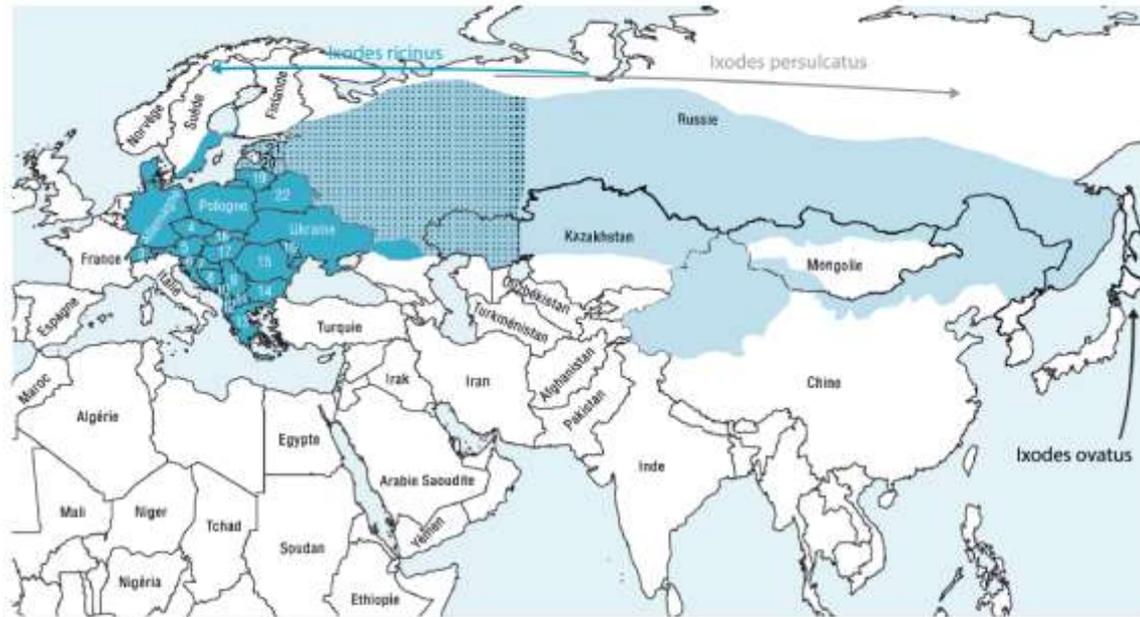
General recommendation – Recommendation for vaccination of all age groups;
Living in endemic areas – Recommended for residents in endemic areas;
Occupational recommendation – Limited recommendations for specific areas or outdoor activities, vaccination targets individuals in the most severely affected cohorts (e.g. forestry workers);
Travelers – Recommendation only for travelers to endemic areas.

En France



- Voyageurs
- Pays à risque (liste BEH)
- Zone à risque (zones rurales, séjour en extérieur)
- Période à risque mai-oct (avril-nov)
- Non remboursé par SS

Zones de circulation du virus de l'encéphalite à tiques et des tiques vectrices



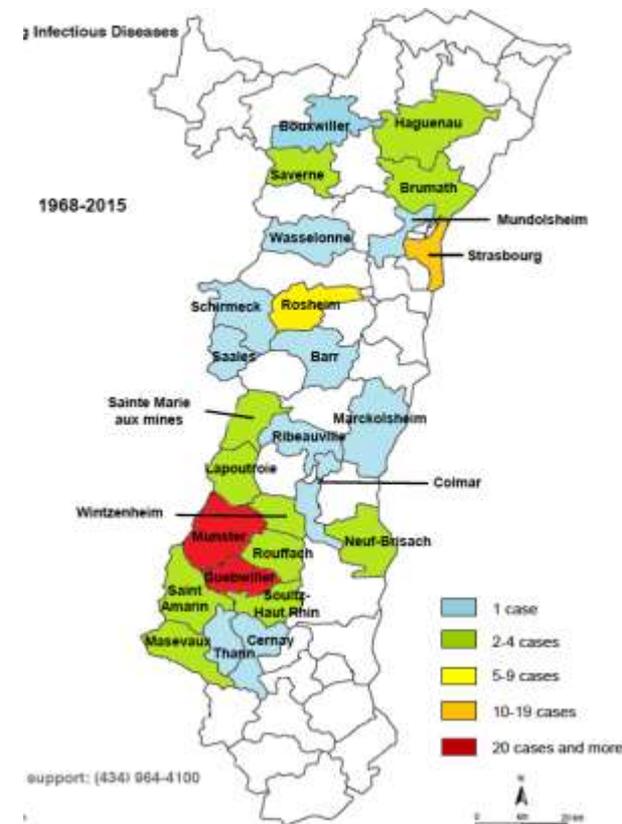
1 : Pays-Bas	4 : République tchèque	7 : Croatie	10 : Monténégro	13 : Grèce	16 : Moldavie	19 : Lituanie	21 : Estonie
2 : Belgique	5 : Autriche	8 : Bosnie	11 : Macédoine	14 : Bulgarie	17 : Hongrie	20 : Lettonie	22 : Biélorussie
3 : Suisse	6 : Slovaquie	9 : Serbie	12 : Albanie	15 : Roumanie	18 : Slovaquie		

Sous-type de virus

 Sous-type occidental  Coexistence des deux sous-types de virus  Sous-type oriental

Nouvelles recos vaccinales???

- Vaccination à toutes les personnes exposées (forestiers, chasseurs, randonneurs...) ?
- **MAIS en Alsace 2013-2016:**
 - 2/54 étaient des professionnels travaillant en forêt
 - 50% étaient régulièrement en forêt (randonneurs, chasseurs)
- Vaccination des personnes vivant en zone « hyperendémique » ?
 - Vallée de Munster
 - Région de Guebwiller
 - Rosheim



Merci pour votre attention

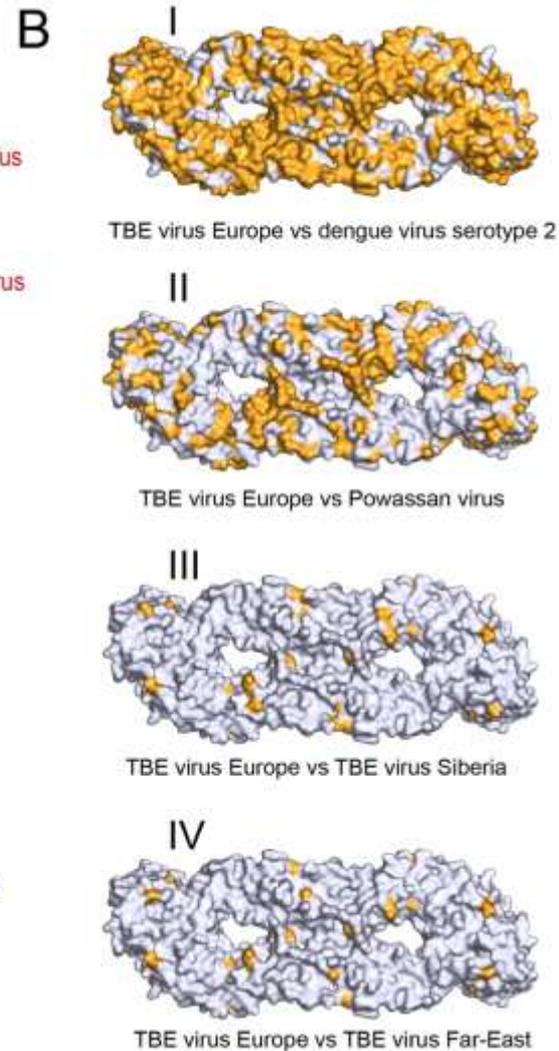
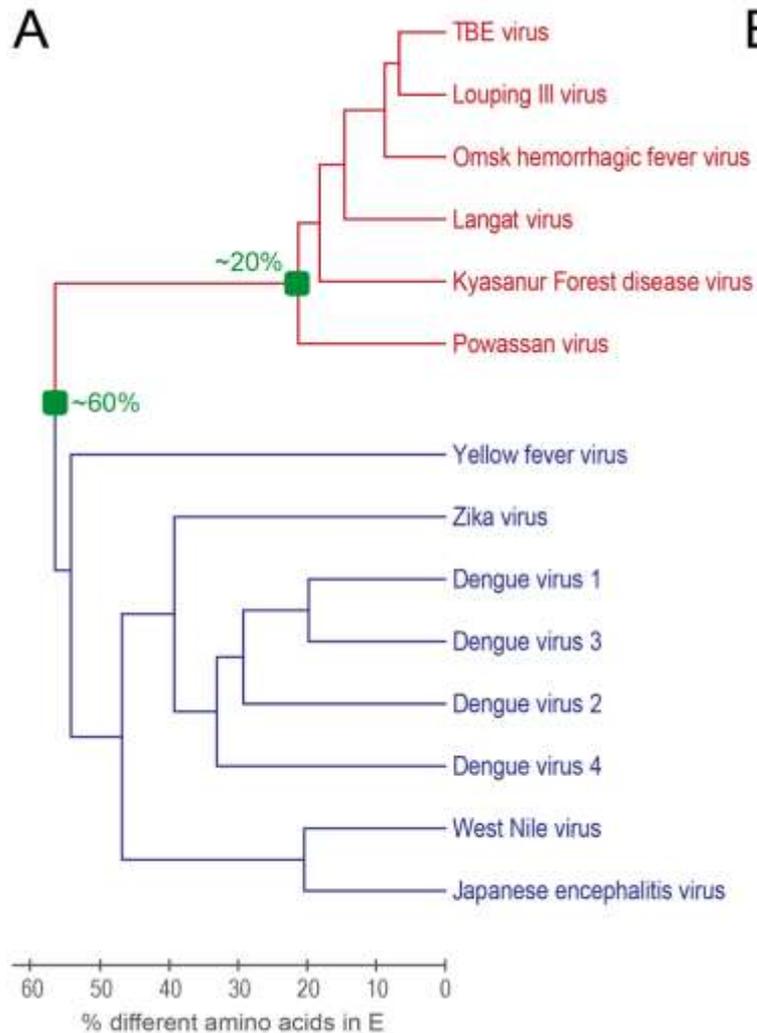
TICK-BORNE ENCEPHALITIS (TBE)

GERHARD DOBLER, WILHELM ERBER,
HEINZ-JOSEF SCHMITT



<https://id-ea.org/tbe/>

ANNEXES



Jaune: zones de divergence de la séquence en AA de la surface virale (principalement représentée par la protéine E). Les 40% d'identité de la séquence en AA de la protéine E sont plutôt à l'intérieur et les 60% de divergence à l'extérieur. Donc les réactions de séroneutral sont assez spé.

Cohorte allemande Atteinte neuro aigue

RESEARCH ARTICLE

Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study

Thorsten Lenhard^{1*}, Daniela Ott¹, Nurieth J. Jakob^{1¶}, Mirko Pham², Philipp Bäumer², Francisco Martinez-Torres^{1¶}, Uta Meyding-Lamadé³

1 Neuroinfectious Diseases Group, Department of Neurology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, **2** Department of Neuroradiology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, **3** Department of Neurology, Krankenhaus Nordwest Frankfurt, Frankfurt, Germany

[¶]a Current address: Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg, Zürich, Switzerland

[¶]b Current address: Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Germany

* thorsten.lenhard@med.uni-heidelberg.de



- Cohorte prospective
- 2004-2014
- Patients avec atteinte SNC
- Suivi 12 mois

Table 1. Baseline characteristics of the TBE cohort.

Parameters	All patients	MER	ME	Meningitis	P-value
	n = 111	n = 16 (14.4%)	n = 31 (27.9%)	n = 64 (57.7%)	
Age, median [†]	51 (17–75)	62 (50–75)	57 (17–74)	46 (17–70)	<0.001* 0.009 [#]
Female [‡]	47 (42.3%)	3 (18.8%)	9 (29.0%)	35 (54.7%)	0.01* 0.027 [#]
Biphasic course [‡]	47 (42.3%)	3 (18.8%)	14 (45.2%)	30 (46.9%)	0.049*
Tick bite ^{‡,§}	71 (72%)	7 (53%)	21 (67%)	43 (79%)	0.07*

Statistic was calculated with Mann-Whitney *U*-test[†] and with Fisher exact test[‡], respectively. P-values assigned as follows: MER* and ME[#] compared to meningitis.

[§]Information was not available in all patients.

Cohorte allemande

Atteinte neuro aigue

- Cohorte prospective
- 2004-2014
- Patients avec atteinte SNC
- Suivi 12 mois

RESEARCH ARTICLE

Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study

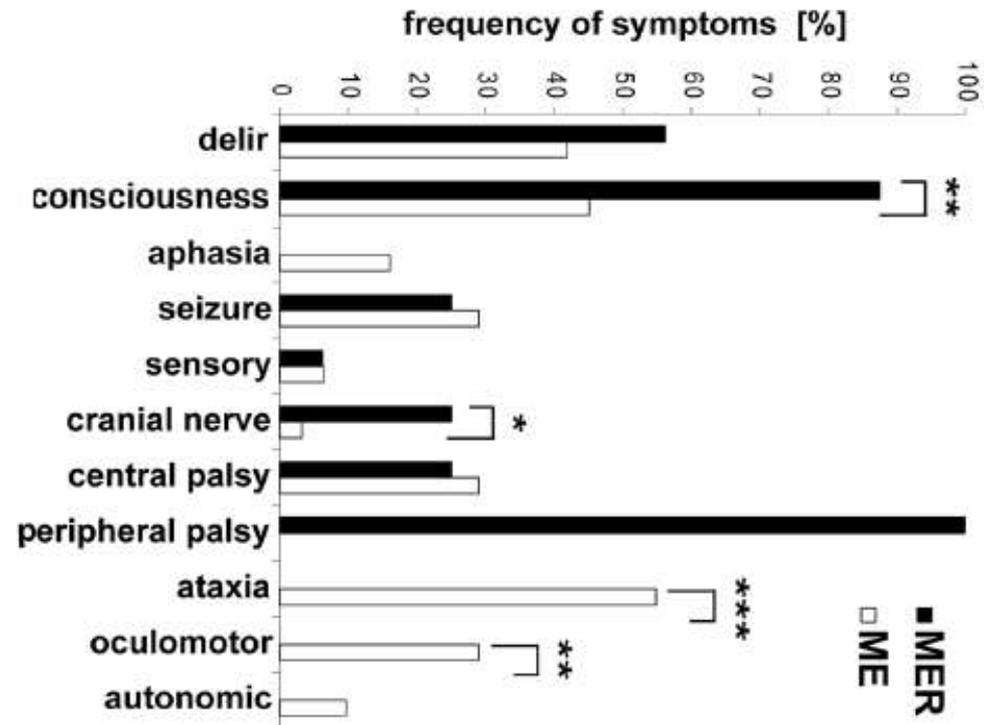
Thorsten Lenhard^{1*}, Daniela Ott¹, Nurieth J. Jakob^{1,2}, Mirko Pham², Philipp Bäumer², Francisco Martinez-Torres^{1,2}, Uta Meyding-Lamadé³

¹ Neuroinfectious Diseases Group, Department of Neurology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, ² Department of Neuroradiology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, ³ Department of Neurology, Krankenhaus Nordwest Frankfurt, Frankfurt, Germany

*a Current address: Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg, Zürich, Switzerland

*b Current address: Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Germany

* thorsten.lenhard@med.uni-heidelberg.de



Cohorte allemande Séquelles neuro

RESEARCH ARTICLE

Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study

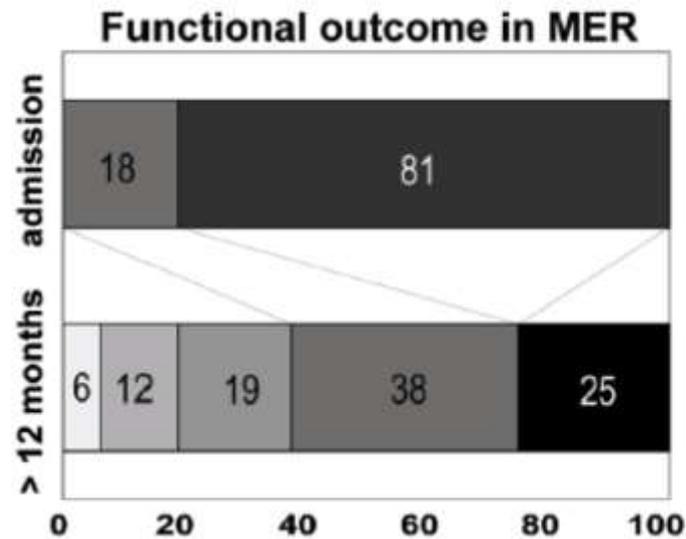
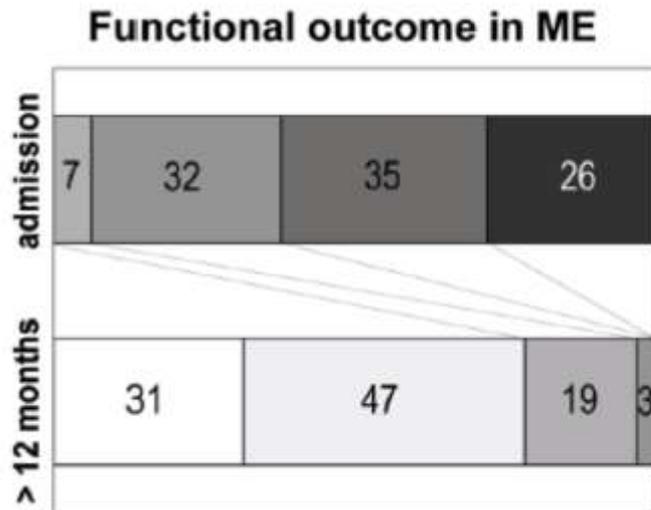
Thorsten Lenhard^{1*}, Daniela Ott¹, Nurieth J. Jakob^{1,2}, Mirko Pham², Philipp Bäumer², Francisco Martinez-Torres^{1,2}, Uta Meyding-Lamadé³

1 Neuroinfectious Diseases Group, Department of Neurology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, **2** Department of Neuroradiology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany, **3** Department of Neurology, Krankenhaus Nordwest Frankfurt, Frankfurt, Germany

^{†a} Current address: Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg, Zürich, Switzerland

^{†b} Current address: Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Germany

* thorsten.lenhard@med.uni-heidelberg.de



Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

- RANKIN 0 □ RANKIN 1 □ RANKIN 2
- RANKIN 3 ■ RANKIN 4 ■ RANKIN 5
- RANKIN 6