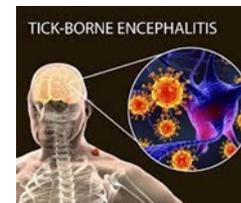


L'encéphalite à Tique en Pédiatrie

Dr. Aurélie Velay (MCU-PH)
Laboratoire de Virologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
INSERM U 1109, LabEx TRANSPLANTE



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

Intervenant : Velay Aurélie

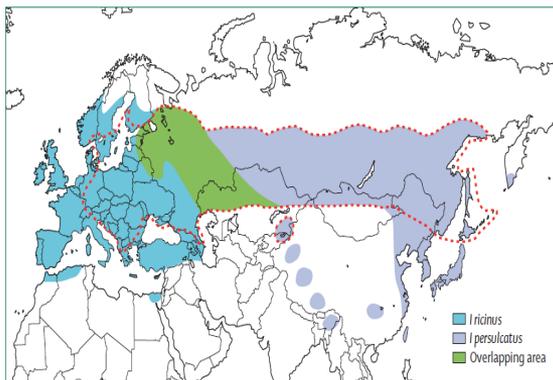
Titre : L'encéphalite à Tique en Pédiatrie

- OUI NON
- OUI NON
- OUI NON
- OUI NON

Le virus de l'encéphalite à tique

carte d'identité/classification

- **Famille** : *Flaviviridae*
- **Genre** : *Flavivirus*

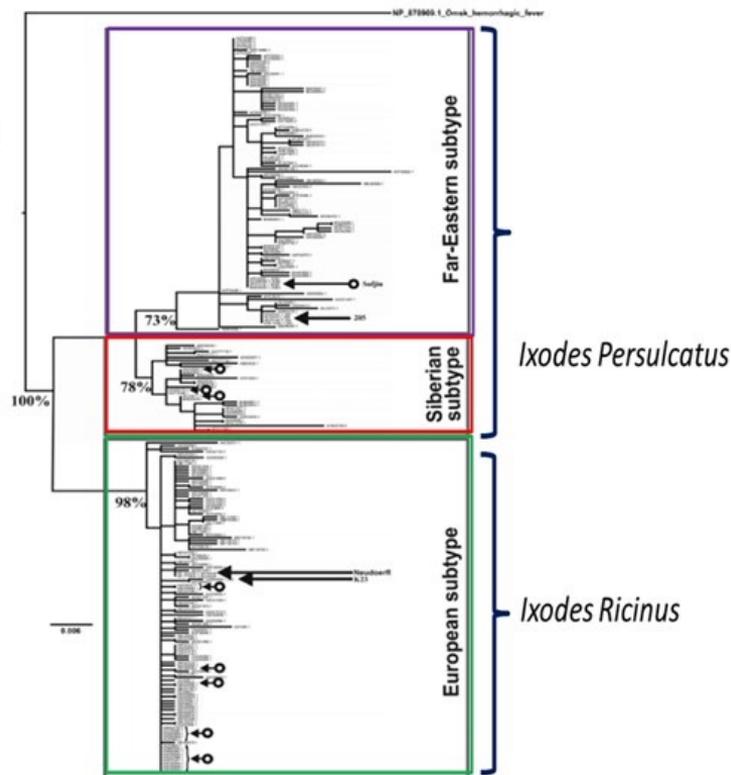


Gritsun et al., *Antivir. Res* 2003

Far Eastern subtype
(TBEV-FE)

Siberian subtype
(TBEV-Sib)

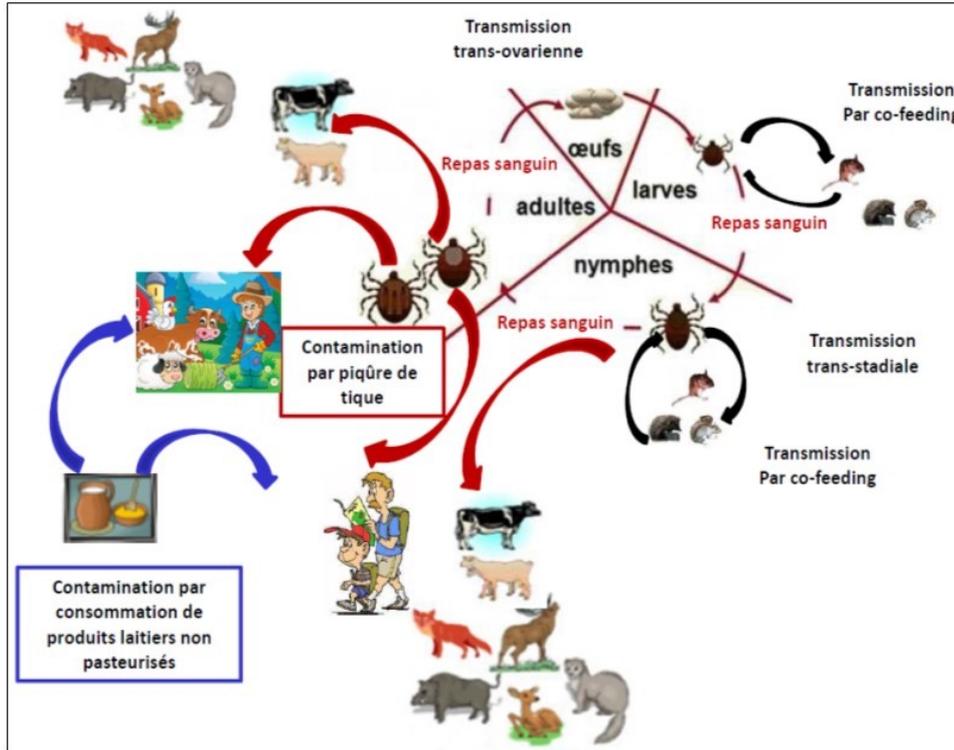
European subtype
(TBEV-Eu)



2 nouveaux sous-types ?

Baikalian [TBEV-Bkl]; Himalayan [TBEV-Him]

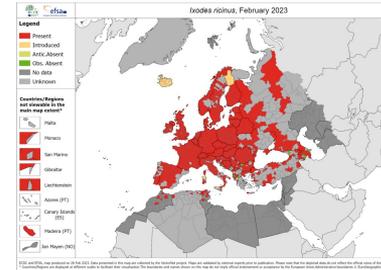
Cycle de transmission



Autres modes beaucoup plus rares :

- Exposition en laboratoire
- Voie sanguine (*Wahlberg et al., J Intern. Med. 1989*)
- Greffe (*Lipowski et al., J. Infect. Dis. 2017*)

1- Voie vectorielle



2- Voie alimentaire

Accueil - Les actualités - 2020

Foyer de cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru dans l'Ain. Point au 19 juin 2020.

Santé publique France publie un point de situation suite à la survenue de plusieurs cas d'encéphalites à tiques liés à la consommation de fromage au lait cru dans l'Ain entre avril et mai 2020.

Publié le 22 juin 2020

IMPRIMER PARTAGER

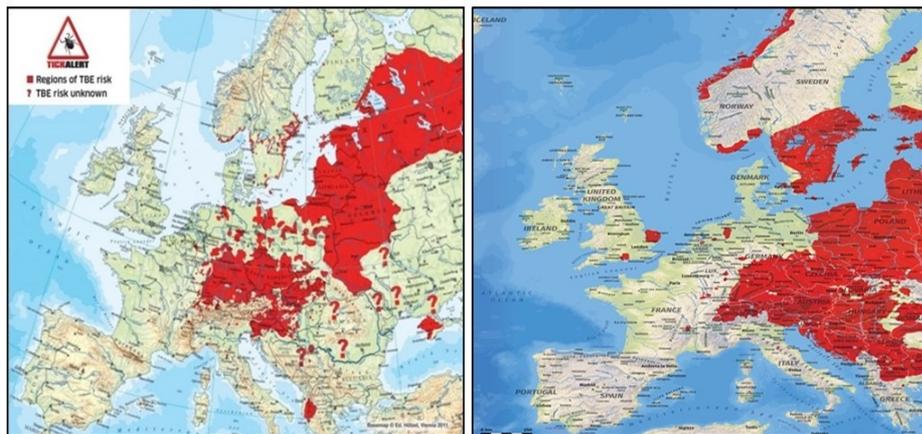
2020 : Alimentary outbreak (Ain)

Velay et al., RFL. 2019

Prévalence des infections TBEV ↔ Ecologie du vecteur

Foyers d'endémie

Europe du Nord et Europe Centrale



2011

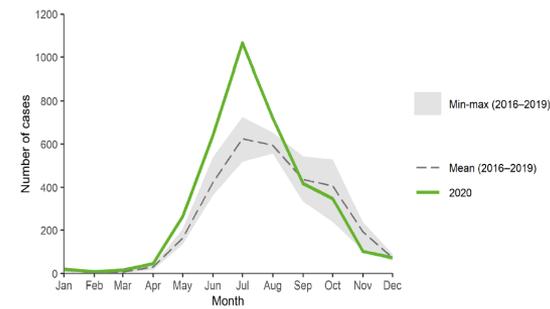
2021

Augmentation des cas de TBE ces dernières années

✓ **Extension des zones à risque** *Hira V et al., Euro Surveill. 2016, Dekker M et al., TTBD. 2018*

Du printemps à l'automne

Figure 3. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis cases by month, EU/EEA, 2020 and 2016–2019



Epidémiologie en France: les faits marquants



- **1968** : 1^{er} cas en France, Alsace
- **Jusqu'en 2016** ≈ 10 cas/ an, **Alsace +++**
Hansmann et al., Scand J Infect Dis 2006
 - **Région Alpine** (foyer secondaire depuis 2003)
 - Sud ouest : 1 cas autochtone en 2006
Herpe et al., Emerg Infect Dis 2008
- **2016** : Recrudescence des cas de TBE (**29 cas**)
Velay A, et al. Ticks Tick Borne Dis. 2018
- **2017-2018** : 1^{er} cas autochtones en région Auvergne-Rhône Alpes
Botelho-Nevers, et al. Emerg Infect Dis 2019
- **2020** : Foyer de contamination alimentaire dans l'Ain
- **Juin 2021** : Maladie à déclaration obligatoire
- **2021/2022** ...Données issues de la DO



France en 2021:
Maladie à déclaration obligatoire

Communication A. Mailles



« Infections à virus TBE en France : Bilan des deux premières années de déclaration obligatoire »



Epidémiologie en Pédiatrie



L'incidence de la TBE augmente avec l'âge



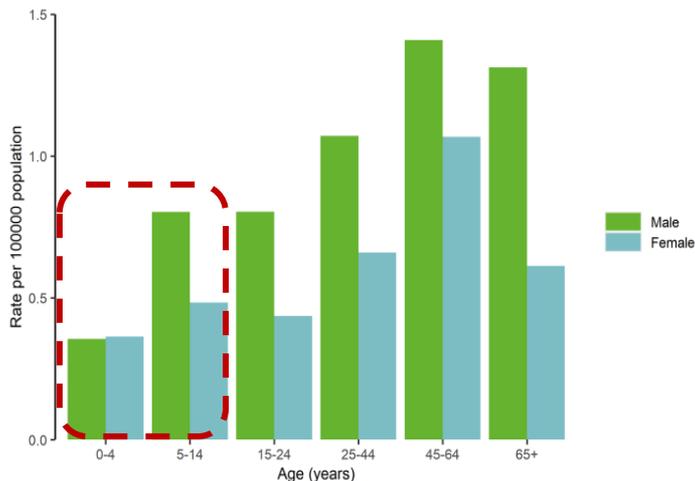
ECDC 2015 à 2020 : taux de notification les plus faibles chez les 0–4 ans (0,1 à 0,3/10⁵ pop.)

- Pays de forte ou faible endémie : **6 % à 16 %** des cas de TBE



Quid des enfants ?

Figure 4. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis rate per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2020



Pendant, ce taux d'incidence est probablement sous-estimé, quelle que soit la région considérée.



1. **Taux d'infections asymptomatiques ou pauci symptomatiques** : Fièvre = manifestation principale (âge préscolaire +++)

Meyer et al. Eur. J. Pediatr 2010; Hansson et al. Pediatr Infect Dis J. 2011, Banović et al. Pathogens 2022, Bojkiewicz et al. Vaccines 2022

2. **Difficulté ou incapacité des nourrissons et des très jeunes enfants à verbaliser leurs symptômes**



Epidémiologie en Pédiatrie



Cas pédiatriques



âge médian 9 ans

Bogdanavičienė et al. Pediatric Infect J 2022

Lithuanie : âge médian 13 ans

Enfants préscolaires << 6-15 ans

Surtout des **garçons** (2/3 des cas)



Quelques cas rapportés chez des enfants < 1 an (17 jours à 10 mois)

Circonstances de contamination



Piqûre de tique
50 à 75 % des cas

Co-infection avec B. Burgdorferi rarement rapportée



Voie alimentaire très rare ?
2 à 6,9 % des cas



Pas de
transmission
materno-foetale

Velay et al. Emerg. Infect. Dis. 2023

Distribution saisonnière
similaire aux adultes



Pazdiora et al World J Pediatr 2012:

Enfants d'âge préscolaires : Juin et Septembre

Enfants d'âge scolaire : Juillet, Août

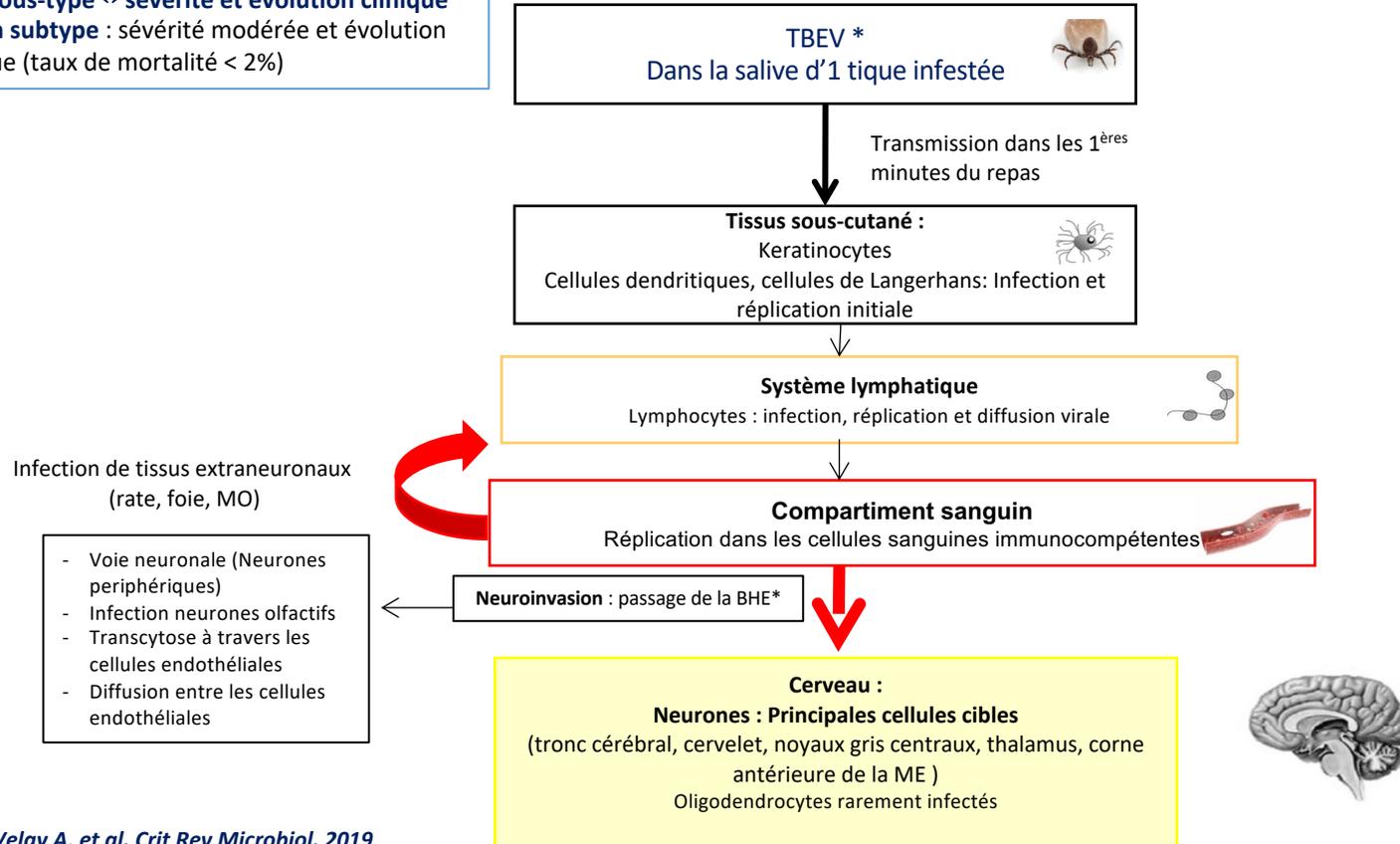


Allaitement ?

Kerlik et al. Emerg. Infect. Dis. 2022

Physiopathologie

Chaque sous-type ↔ sévérité et évolution clinique
European subtype : sévérité modérée et évolution biphasique (taux de mortalité < 2%)

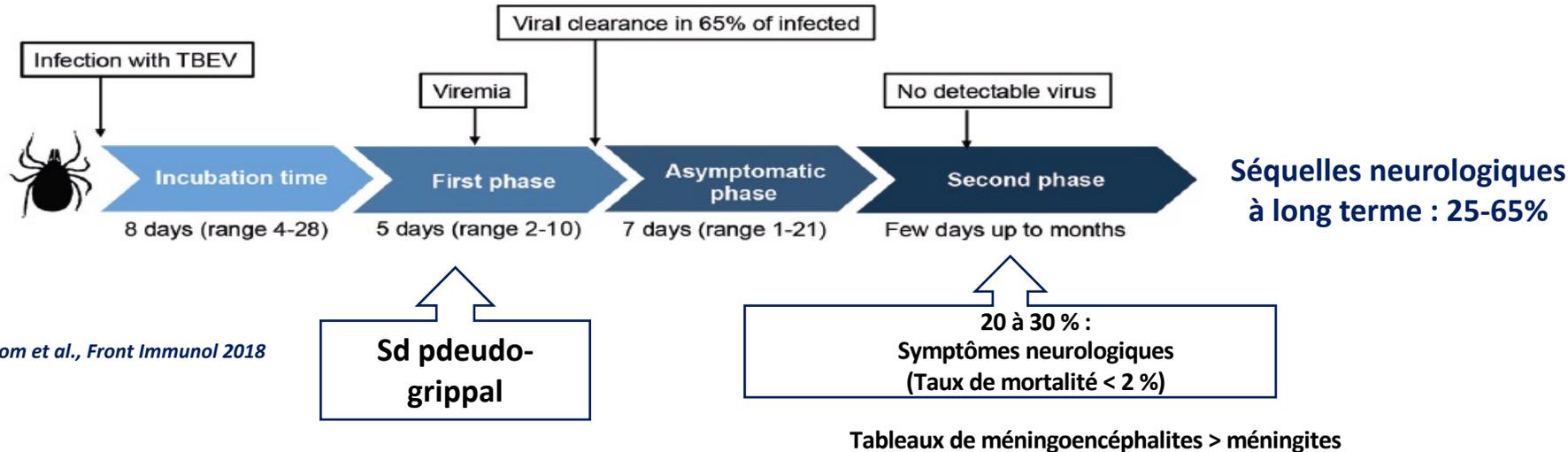


Physiopathologie de l'infection (Adultes)

Sous-type Européen

70% cas infection asymptomatique

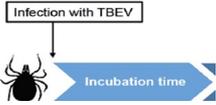
30% cas infection symptomatique



D'après Blom et al., Front Immunol 2018



Clinique en Pédiatrie



Période d'incubation : médiane de **14 jours** (1 à 62 jours),

Similaire aux adultes

Sauf Krawczuk et al. J Neurovirol 2020 (22,3 ± 12,94 jours)



Evolution biphasique : **58 à 100 % des cas**

- Mais difficile à définir chez les nouveaux nés et nourrissons
- *Similaire aux adultes ??? Très variable selon les études*



Phase initiale (sd pseudo grippal) : 1 semaine (1 à 14 jours)

Asthénie, myalgies (65 à 70 %) > arthralgies (30 % des cas)

+/- Troubles gastro-intestinaux

Krbova et al. Eur. J. Pediatr. 2015 : 170 enfants avec infection à TBEV → 10% forme abortive sans phase « neurologique »

Hansson et al. Pediatr Infect Dis J. 2011 : 30 enfants avec infection à TBEV → >70 % forme abortive sans phase « neurologique »



- *% forme abortive sans phase « neurologique » >> Adultes ???*



Clinique en Pédiatrie

Intervalle sans symptôme ≈ 1 semaine



Phase neurologique : « 5 à 30 % » des cas d'infection

- **Réapparition de fièvre**, d'asthénie et de céphalées
 - *Durée de la fièvre moins longue que chez les adultes*
- Apparition de **signes méningés** (rigidité nucale, nausées et vomissements)
- +/- **déficits neurologiques focaux**



Méningite (57,5–79 %)

- > méningoencéphalite (13–41 %)
- > méningoencephalomyélite (0–4 %)

Distribution différente par rapport aux adultes



Signes encéphaliques les + courants :

- **Tremblements** (21 à 100 %), **ataxie** (4 à 74 %), **altération de la conscience** (2 à 53 %), **atteinte des nerfs crâniens VI et VII** (4 à 34,5 %), **troubles du comportement** (4,3 à 14,9 %)...
- **Crises d'épilepsie** surtout chez les nourrissons



Clinique en Pédiatrie



Durée d'hospitalisation chez les enfants (2 à 46 jours)

- Méningite : médiane (12 à 16,8 jours) /moyenne 6,3 jours
- Méningoencéphalite : médiane (13 à 19,2 jours)/ moyenne 7,8 jours
- *Durée moins longue que chez les adultes*

Schmolck et al. J Child Neurol 2005; Fritsch et al. Acta Paediatr. 2008; Krbkova et al. Eur. J. Pediatr. 2015



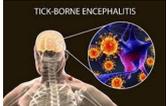
• Sévérité des tableaux cliniques qui augmente avec l'âge ?

- Tendance chez les enfants > 8 ans à faire une forme plus sévère ?
- Données contradictoires : *Fritsch et al. Acta Paediatr. 2008; Krbkova et al. Eur. J. Pediatr. 2015*



• **MAIS !!**

- Formes sévères décrites chez les enfants dont les nourrissons et les nouveaux nés
 - *Parfut et al. Infect. Dis. Now 2023*
- Enfants admis en unité de soins intensifs (USI) : jusqu'à **22 %** selon l'étude



Séquelles post-TBE en Pédiatrie

Pas de définition claire et standardisée du syndrome post-encéphalitique TBE !

Symptômes subjectifs et/ou signes neurologiques objectifs, nouvellement développés ou aggravés depuis le début de la TBE, et toujours présents à 6 mois post TBE.

Table 3
Long-term follow-up observational studies.

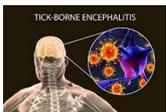
Reference	N patients	Delay between diagnosis and follow-up	Evaluation methods and tests used
[42]	TBE group (n = 19) versus Control group (n = 19)	Mean time: 3.2 y. (range: 6 m. to 11 y.)	<p>Parent interview: TBE group: persistent attention and concentration deficits (5/19) and significant psychosocial difficulties (4/19) Neuropsychologic examination:K-ABC (children 2.5–12.5 years) Verbal letter fluency, Verbal memory, Psychomotor speed, Working Memory (Children > 12.5 years) TBE group: significantly more children had a relative impairment of attention and psychomotor speed (9/19) Neurologic examination TBE group: scores were significantly lower in 4/10 systems: sensorimotor apparatus, posture, gross motor function, and quality of motility. EEGs: TBE group: significantly slower EEGs (11/19) Clinical Examination TBE group: significantly more prolonged period of convalescence ranging up to a year after diagnosis and more days of sick leave. Semi-structured interview and FIFQ TBE group: significantly more frequent difficulties (memory, perception, executive functions, and emotional difficulties) compared with the NB and control groups CCR5A32 genotyping: No differences between the three groups Detection of autoantibodies against neural proteins: None in each group RPQ:29/42: persistence of 3 or more symptoms: headache (n = 25), memory impairment (n = 21), fatigue (n = 19), irritability (n = 19), and concentration problems (n = 18). BRIEF for parents and teachers: 11/28; A T-score of ≥ 65 on one or more of the subscales, indicating clinically significant problems.No significant differences in the total score on the BRIEF parent/teacher questionnaires or on any of the subscales between children with mild or moderate-severe TBE. Problems in the areas of “ability to initiate problem solving or activity” (n = 7), “organize one’s environment and materials” (n = 5), “sustain working memory” (n = 9), and “monitor one’s own behavior” (n = 7). Cognitive ability: WISC-IV (subgroup n = 20) slightly below the standardized mean of 100 on all subscales of WISC-IV, except on the Perceptual Reasoning Index Working memory tests TBE group: prominent deficit in working memory capacity fMRI TBE group: increased task related functional MRI signal in working memory related cortical areas during a spatial working memory task performed without sedation</p>
[59]	TBE group (n = 8), versus NB group (n = 12) and Control group (n = 15)	12–18 m.	<p>Semi-structured interview and FIFQ TBE group: significantly more frequent difficulties (memory, perception, executive functions, and emotional difficulties) compared with the NB and control groups CCR5A32 genotyping: No differences between the three groups Detection of autoantibodies against neural proteins: None in each group RPQ:29/42: persistence of 3 or more symptoms: headache (n = 25), memory impairment (n = 21), fatigue (n = 19), irritability (n = 19), and concentration problems (n = 18). BRIEF for parents and teachers: 11/28; A T-score of ≥ 65 on one or more of the subscales, indicating clinically significant problems.No significant differences in the total score on the BRIEF parent/teacher questionnaires or on any of the subscales between children with mild or moderate-severe TBE. Problems in the areas of “ability to initiate problem solving or activity” (n = 7), “organize one’s environment and materials” (n = 5), “sustain working memory” (n = 9), and “monitor one’s own behavior” (n = 7). Cognitive ability: WISC-IV (subgroup n = 20) slightly below the standardized mean of 100 on all subscales of WISC-IV, except on the Perceptual Reasoning Index Working memory tests TBE group: prominent deficit in working memory capacity fMRI TBE group: increased task related functional MRI signal in working memory related cortical areas during a spatial working memory task performed without sedation</p>
[32]	55 TBE children	Mean time: 4.2 y. (range: 2 y.-7 y.)	<p>Semi-structured interview and FIFQ TBE group: significantly more frequent difficulties (memory, perception, executive functions, and emotional difficulties) compared with the NB and control groups CCR5A32 genotyping: No differences between the three groups Detection of autoantibodies against neural proteins: None in each group RPQ:29/42: persistence of 3 or more symptoms: headache (n = 25), memory impairment (n = 21), fatigue (n = 19), irritability (n = 19), and concentration problems (n = 18). BRIEF for parents and teachers: 11/28; A T-score of ≥ 65 on one or more of the subscales, indicating clinically significant problems.No significant differences in the total score on the BRIEF parent/teacher questionnaires or on any of the subscales between children with mild or moderate-severe TBE. Problems in the areas of “ability to initiate problem solving or activity” (n = 7), “organize one’s environment and materials” (n = 5), “sustain working memory” (n = 9), and “monitor one’s own behavior” (n = 7). Cognitive ability: WISC-IV (subgroup n = 20) slightly below the standardized mean of 100 on all subscales of WISC-IV, except on the Perceptual Reasoning Index Working memory tests TBE group: prominent deficit in working memory capacity fMRI TBE group: increased task related functional MRI signal in working memory related cortical areas during a spatial working memory task performed without sedation</p>
[9]	TBE group (n = 11) versus healthy control group (n = 55)	Mean time: 3.8 y. \pm 1.4 y	<p>Semi-structured interview and FIFQ TBE group: significantly more frequent difficulties (memory, perception, executive functions, and emotional difficulties) compared with the NB and control groups CCR5A32 genotyping: No differences between the three groups Detection of autoantibodies against neural proteins: None in each group RPQ:29/42: persistence of 3 or more symptoms: headache (n = 25), memory impairment (n = 21), fatigue (n = 19), irritability (n = 19), and concentration problems (n = 18). BRIEF for parents and teachers: 11/28; A T-score of ≥ 65 on one or more of the subscales, indicating clinically significant problems.No significant differences in the total score on the BRIEF parent/teacher questionnaires or on any of the subscales between children with mild or moderate-severe TBE. Problems in the areas of “ability to initiate problem solving or activity” (n = 7), “organize one’s environment and materials” (n = 5), “sustain working memory” (n = 9), and “monitor one’s own behavior” (n = 7). Cognitive ability: WISC-IV (subgroup n = 20) slightly below the standardized mean of 100 on all subscales of WISC-IV, except on the Perceptual Reasoning Index Working memory tests TBE group: prominent deficit in working memory capacity fMRI TBE group: increased task related functional MRI signal in working memory related cortical areas during a spatial working memory task performed without sedation</p>

m.: months; y.: years.
K-ABC: Kauffmann assessment battery for children; FIFQ: Five-to-Fifteen Questionnaire; RPQ: Rivermead post-concussion symptoms questionnaire; BRIEF Behavior Rating



- Cohortes pédiatriques **très rares**
- **Tests d'évaluation variables** d'une étude à l'autre

Parfut et al. Infectious Diseases Now 2023



Séquelles post-TBE en Pédiatrie



- La **sévérité du tableau** clinique ne semble **pas prédictive de la survenue de séquelles**
- A **long terme** (6 mois à 11 ans après le diagnostic), rapportés par les enfants, leurs parents et/ou leurs enseignants :

Problèmes cognitifs (25 à 66 %), **problèmes d'attention** (25 %), **maux de tête** (37,5 à 66 %), **fatigue** (37,5 à 66 %), **irritabilité** (50 à 66 %), changements de comportement (≈ 25 %), hyperactivité (25 %) et une faible endurance (12,5 %), affectant la vie quotidienne et les performances scolaires

Table 3. Prevalence for each sequela per timepoint with synonyms aggregated.

	Assessed Sequela	Prevalence Acute (<1 month)	Prevalence between 1 and 6 Months	Prevalence between 6 and 12 Months	Prevalence Chronic (>12 months)	Total per Sequela
Children	Fatigue [41–45]	88.5% (n = 345)	51.8% (n = 88)		37.9% (n = 22)	73.9% (n = 455)
	Restlessness [44]				20% (n = 11)	20% (n = 11)
	Sleep-wake inversion [41]	0.6% (n = 1)				0.6% (n = 1)
	Somnolence/Sleepiness [42,43]	7.3% (n = 41)				7.3% (n = 41)
	Total per time	34.5% (n = 387)	51.8% (n = 88)		29.2% (n = 33)	
Adults	Excessive Daytime Sleepiness [48,53]	15.3% (n = 35)			54.5% (n = 12)	18.8% (n = 47)
	Fatigue [19,46–48,50–53]	39.9% (n = 249)	26.9% (n = 231)	18.1% (n = 41)	17.5% (n = 95)	27.4% (n = 616)
	Insomnia [46]	3.3% (n = 2)				3.3% (n = 2)
	Sleep disorders/Sleep disturbance [23,47–49,51]	13.2% (n = 135)	4.0% (n = 26)	2.9% (n = 6)	10.7% (n = 59)	9.3% (n = 226)
	Total per time	21.7% (n = 421)	17.1% (n = 257)	10.8% (n = 47)	14.8% (n = 166)	

Chiffi et al. *Microorganisms* 2022

Recommandations vaccinales en pédiatrie



Recommandée en zone d'endémie, dès l'âge de 1 an

Vaccin non remboursé

Indications: Recommandée chez les voyageurs (adulte et enfant de plus d'1 an) devant séjourner en zone rurale ou boisée des régions d'endémie jusqu'à 1500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne.

Encéphalite à tiques

Trois vaccins inactivés, préparés à partir de deux souches différentes (Ticovac® adulte et Ticovac® enfant, d'une part et Encepur®, d'autre part) sont disponibles en France :

- Ticovac® enfant : chez les enfants de 1 à 15 ans révolus
- Ticovac® adulte : à partir de 16 ans
- Encepur® : à partir de 12 ans

Schéma vaccinal

- Ticovac® enfant : 3 doses à J0, entre M1 et M3 après la 1^{re} dose, puis entre M5 et M12 après la 2^e dose.
- Ticovac® adulte : 3 doses à J0, entre M1 et M3 après 1^{re} dose, puis entre M5 et M12 après 2^e dose.
- Encepur® : 3 doses à J0, entre M1 et M3, puis entre M9 et M12 après la 2^e dose.

Pour ces vaccins, le 1^{er} rappel est à administrer 3 ans après la 3^e dose.

Schéma vaccinal accéléré

Si une immunisation rapide est nécessaire, deux schémas accélérés peuvent être utilisés, selon la spécialité :

- Ticovac® enfant : 3 doses à J0, à J14, puis entre 5 à 12 mois après la 2^{ème} dose
- Ticovac® adulte : 3 doses à J0, à J14, puis entre 5 à 12 mois après la 2^{ème} dose
- Encepur® : 3 doses à J0, à J7 et à J21 (auquel cas le 1^{er} rappel doit être administré 12 à 18 mois après la primo-vaccination).

Interchangeabilité

Un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappels) commencé avec l'un des vaccins peut être poursuivi avec l'autre, sauf dans le cas du schéma accéléré.

Associations possibles

Pas de contre-indication signalée.

L'Autriche, la Suisse (sauf pour la région de Genève et du Tessin), l'Estonie, la Lettonie, la Lituanie :

- recommandations de vaccination universelle : tous les habitants permanents
- mais avec des conditions de remboursement variables (total, partiel ou de non-remboursement selon les pays).

L'Allemagne, la Tchéquie, la Slovaquie, la Suède, l'Italie et la Pologne :

- certains facteurs de risque d'exposition, comme les zones à risque (habitants et visiteurs), ou d'exposition professionnelle



A partir de 6 ans, sauf risque particulier



A partir de 3 ans, sauf risque particulier

Etude TBE-KID –ClinicalTrials.gov ID: NCT05607394

Retrospective monocentrique



Financial grant from Pfizer

Background



- ✓ Au cours de la dernière décennie, l'épidémiologie de la TBE a profondément changé
- ✓ Rapport épidémiologique annuel de l'ECDC sur le TBE (2020) : taux d'incidence \approx 0,2 et 0,5 pour 100 000 habitants chez les patients de moins de 5 et 15 ans, respectivement.
- ✓ Bien que l'infection à TBEV chez l'enfant semble conduire à une présentation clinique plus bénigne, les données sont beaucoup moins abondantes que chez l'adulte
- ✓ Cependant, plusieurs observations peuvent modérer et remettre en question à la fois le faible taux d'incidence et la présentation clinique moins sévère signalée chez les enfants.



Review «Tick-borne encephalitis in pediatrics: an often overlooked diagnosis” A. Parfut et al. Infectious Diseases Now 2023

Mieux caractériser l'infection à TBEV chez les enfants



Objectifs de l'étude

Principal



Déterminer la **prévalence de la TBE** chez les patients pédiatriques (0-15 ans) présentant des symptômes neurologiques de janvier 2020 à décembre 2022, au CHU de Strasbourg, France, et pour lesquels des échantillons de LCR sont disponibles.

Secondaires

- Analyser les **symptômes cliniques** et les résultats de l'IRM des cas confirmés.
- **Évaluer la durée des symptômes et la présence de signes résiduels** à la sortie du patient.
- **Analyser les facteurs d'exposition**
- **Analyser les données biologiques du LCR** (cytology, protéinorachie, taux d'IL-6) des cas confirmés.
- Déterminer **le titre d'anticorps neutralisants** contre le virus TBE en fonction de l'âge et de la sévérité de la présentation clinique.



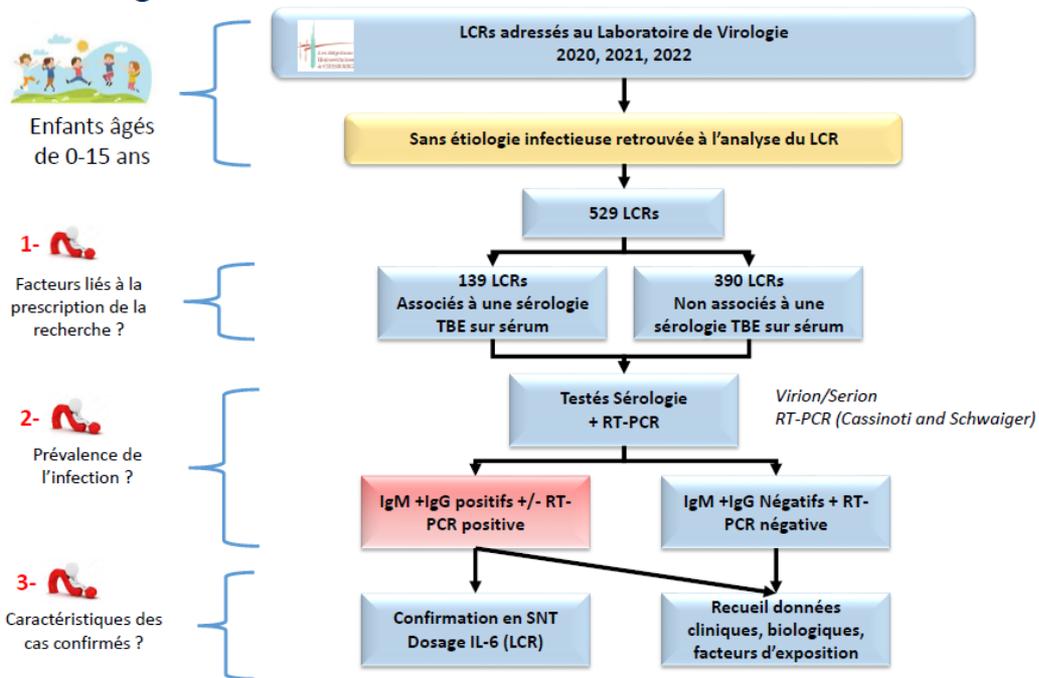


Etude TBE-KID

Caractéristiques des patients

- 515 patients : âge médian 2,6 ans (IQR : 0,3 – 7,9), sex ratio M/F : 1,2
- **0-4 ans** (n= 327; 63,5 %), **5-9 ans** (n= 95; 18,5 %), **10-15 ans** (n=93; 18 %)

Cohorte globale





Conclusion / Points clés

- Données ECDC : Taux d'incidence les plus faibles chez les enfants
- Pays de forte ou faible endémie : **6 % à 16 %** des cas de TBE



Mais incidence probablement sous évaluée ?

- Cas confirmés : âge médian 9 ans, majorité de garçons



Mais cas rapportés chez les enfants < 1 an

- **Présentation clinique moins sévère** que chez l'adulte et proportion plus élevée de forme « abortive »



Mais tableaux cliniques sévères aussi rapportés chez les enfants

- **Séquelles post-TBE à long terme possibles** chez les enfants



Mais évaluations standardisées sur des cohortes plus grandes sont nécessaires

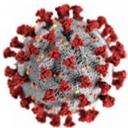
Infectious Diseases Now 53 (2023) 104645



Review
Tick-borne encephalitis in pediatrics: An often overlooked diagnosis

Assilina Parfut^a, Elodie Laugel^{a,b}, Sarah Baer^c, Gaëlle Gonzalez^d, Yves Hansmann^e, Marie-Josée Wendling^f, Samira Fafi-Kremer^{a,b}, Aurélie Velay^{a,b,g}

^a Virology Laboratory, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France
^b INSERM UMR 21103, Centre Translational, Plateforme de Médecine Translationalnelle de Strasbourg (IMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France
^c CHU de Strasbourg, Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Strasbourg, France
^d ANRS, INSIS, Ecole Nationale Supérieure d'Infectiologie, UMR INSERM 1245, Laboratoire de Santé Animale, Mieux-Adapté, France
^e CHU de Strasbourg, Service des maladies infectieuses et respiratoires, Strasbourg, France



Remerciements



Merci pour votre attention

Laboratoire de Virologie, HUS

A Parfut (interne)

Pr S Fafi-Kremer

Dr MJ Wendling

Dr E Laugel



French NRL for West Nile French NRL for AHS
Animal Health Laboratory – Virology unit Group « Zoonoses
Equines et Neuro-virologie »

Dr G Gonzalez



Service de Maladies infectieuses et tropicales

Pr Y Hansmann

Service de Pédiatrie

Dr S Baer