



Infections du système nerveux central : que garder en tête ?

Encéphalites chez l'adulte : quoi de neuf dans l'épidémiologie et le diagnostic ?



Marion Le Maréchal
Service de Maladies infectieuses
CHU Grenoble Alpes



1. Épidémiologie

Épidémiologie en France



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Changing profile of encephalitis: Results of a 4-year study in France

A. Mailles^{a,b,*}, X. Argemi^c, C. Biron^d, P. Fillatre^{b,e}, T. De Broucker^f, R. Buzelég^g,
A. Gagneux-Brunon^h, I. Gueitⁱ, C. Henry^f, S. Patrat-Delon^j, A. Makinson^k, E. Piet^l,
H. Wille^m, M.O. Vareil^m, O. Epaulard^{b,n}, M. Martinot^o, P. Tattevin^{b,j}, J.P. Stahl^{b,n},
the scientific committee¹ the investigators²,

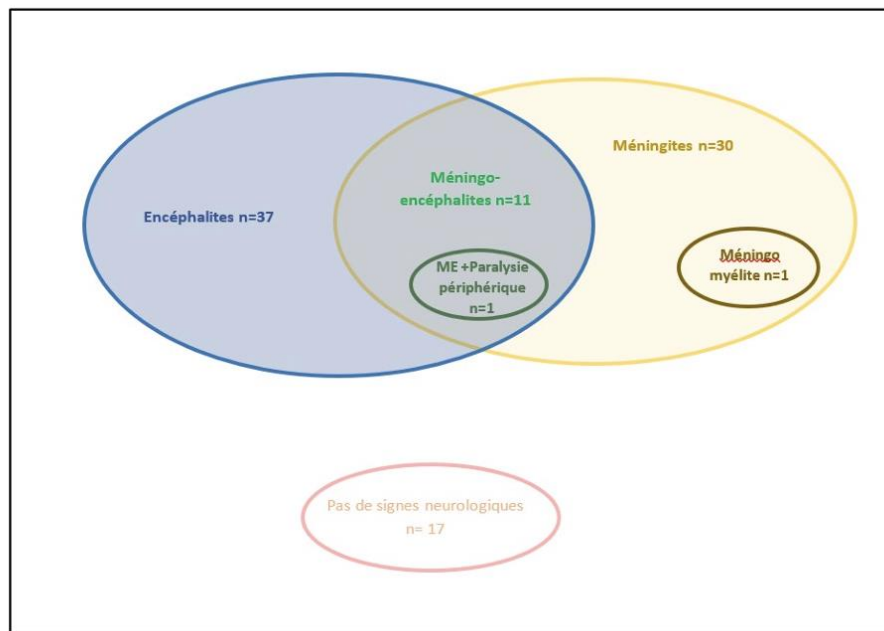


Épidémiologie en France

Cause of encephalitis	N =	% of cases identified	Total %	Confirmed	Probable	Possible
HSV	132	40,7	26,7	131	0	0
VZV	65	20,1	13,2	64	0	1
TBEV	26	8,0	5,3	12	12	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	23	7,1	4,7	21	2	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	11	3,4	2,2	8	2	1
Inconnu	170	-	34,4	-	-	-

Les encéphalites émergentes : TBE

- ❖ Tick-borne encephalitis virus
- ❖ Flavivirus
- ❖ Transmission directe par Ixodes ou ingestion de produits laitiers
- ❖ 70-98% d'asymptomatique
- ❖ Phase d'incubation 7-14j
- ❖ 2 phases d'infection chez 75% :
 - 1) Sd grippal 8 jours
 - 2) atteinte neurologique



Les encéphalites émergentes : TBE

Figure 3. Département de contamination des cas de TBE acquis en France déclarés en 2023

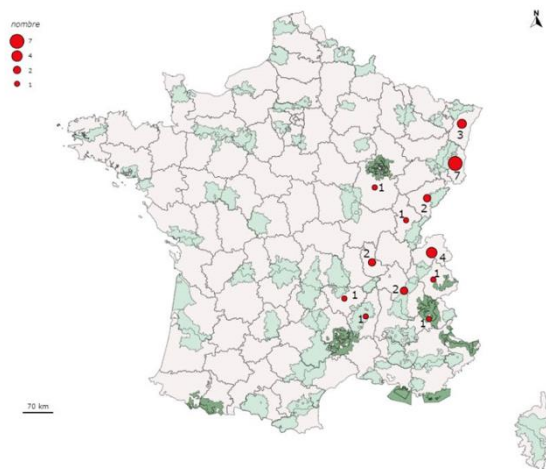


Figure 4. Distribution de 77 cas de TBE signalés en France en 2025, et rapportant un unique département d'exposition

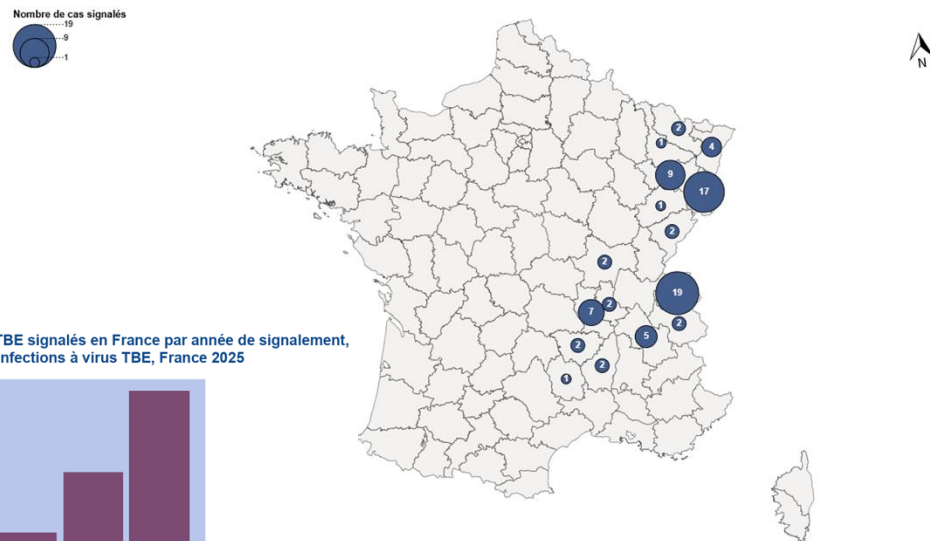
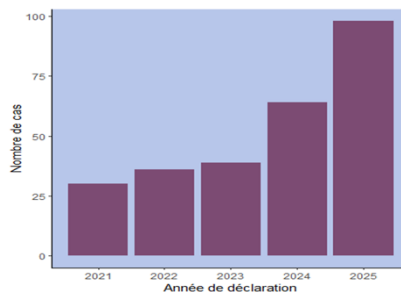


Figure 1. Nombre de cas de TBE signalés en France par année de signalement, signalement obligatoire des infections à virus TBE, France 2025



Les encéphalites émergentes : TBE

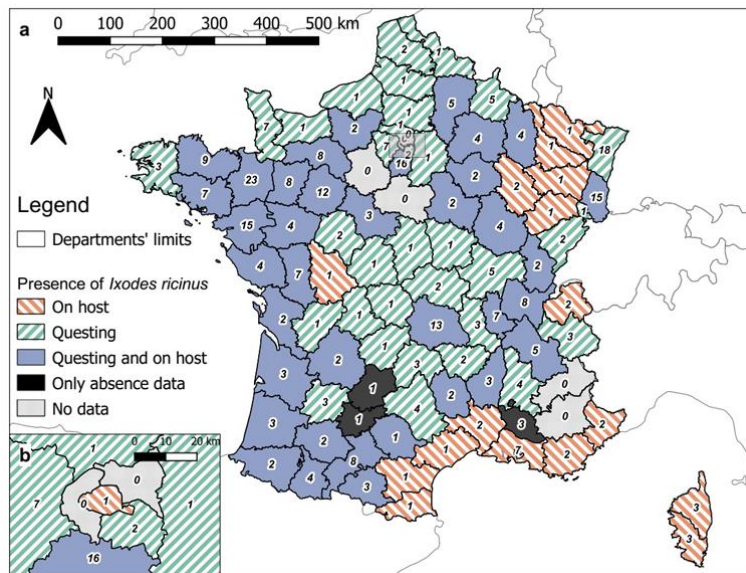
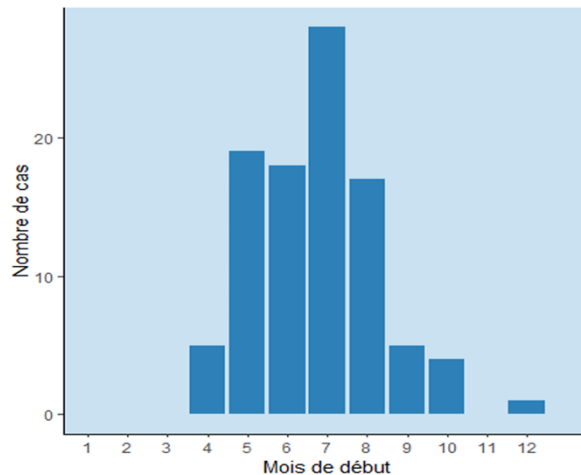


Figure 2. Mois de début des signes des cas d'infection par le virus TBE, signalement obligatoire, France 2025

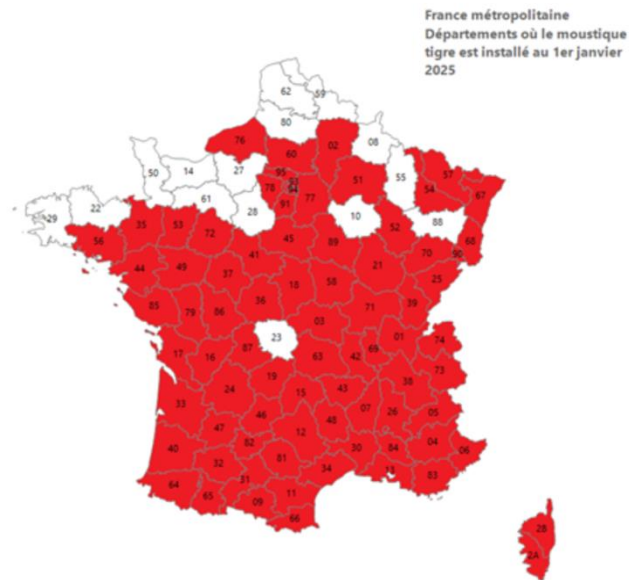


Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

❖ Chikungunya et Dengue



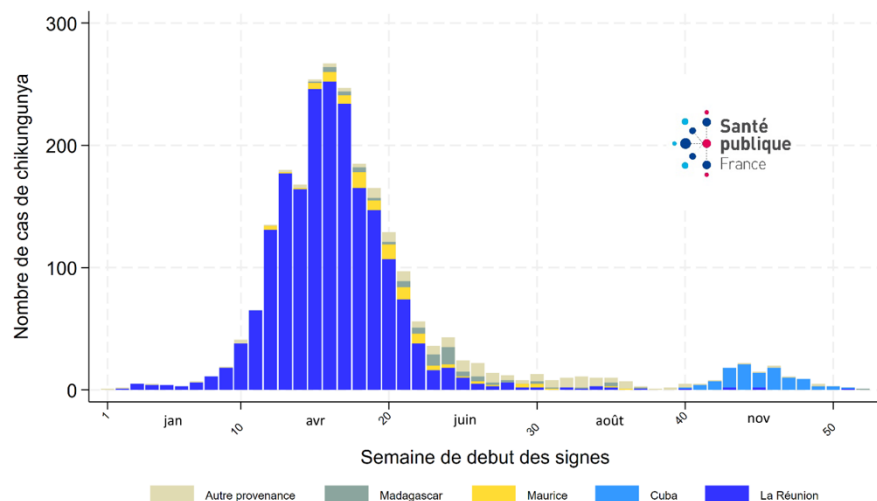
Aedes albopictus



Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

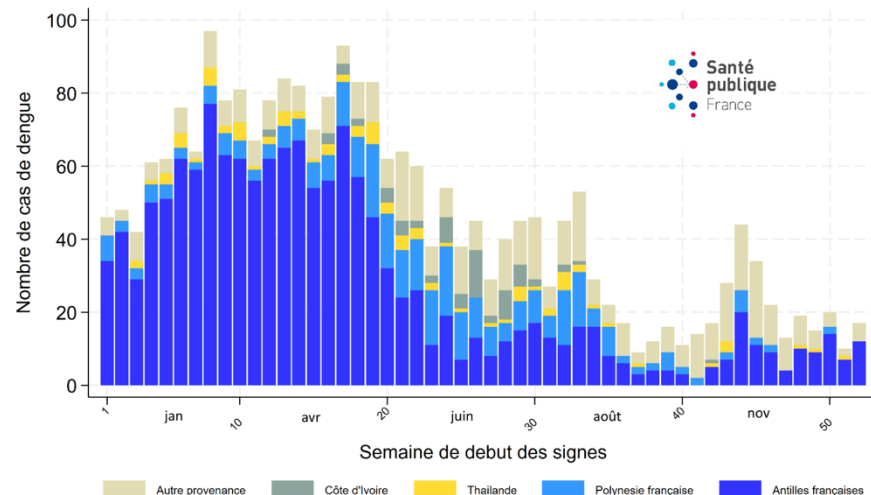
❖ Chikungunya et Dengue

Figure 2. Nombre de cas de chikungunya importés par semaine de début de signes et par zone visitée, France hexagonale, 2025



= 2 398 cas importés

Figure 3. Nombre de cas de dengue importés par semaine de début de signes et par zone visitée, France hexagonale, 2025



= 2 389 cas importés

Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

Chikungunya et Dengue

= 790 cas autochtones de Chikungunya et 19 cas de Dengue

Localisation des épisodes de transmission autochtone - 2025

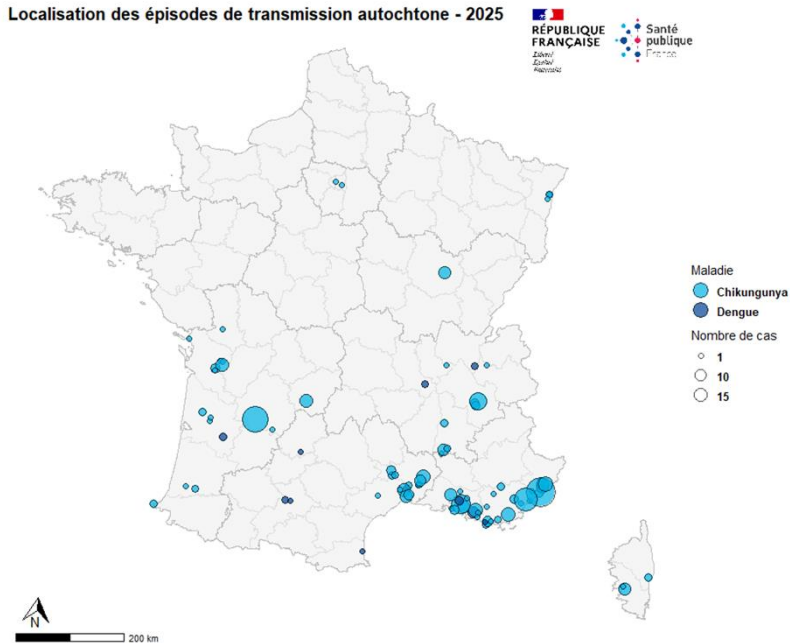
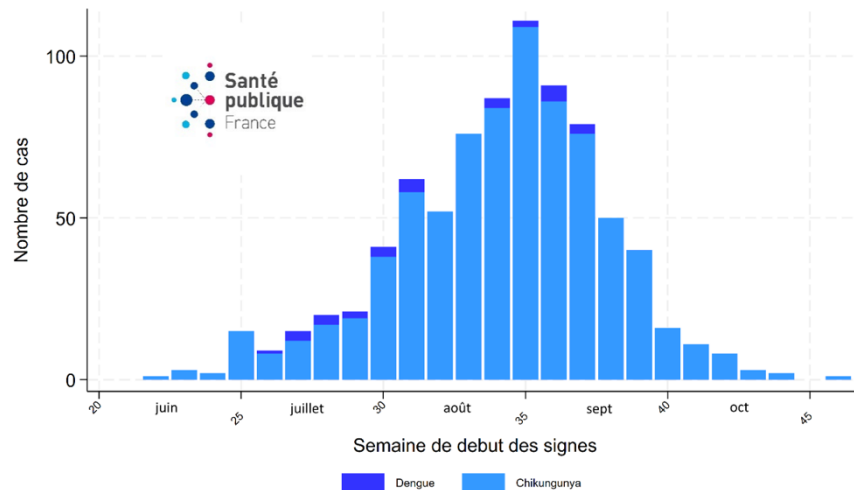


Figure 5. Courbe épidémique des cas autochtones de chikungunya et de dengue en France hexagonale par semaine de début de signes, 2025



Sur la période 2010-2024, le nombre annuel max de cas autochtones d'arbovirose était de 84, en 2024 : 83 cas de dengue et 1 cas de chikungunya

Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

Neurological involvement	Frequency (%)
CHIKV fever	
Yes	11 (3.56)
No	298 (96.66)
Total	309 (100)
Dengue fever	
Yes	5 (1.1)
No	438 (98.9)
Total	443 (100)
CHIKV=Chikungunya virus	

Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

Table 1 Summary of reported neurologic symptoms associated with Chikungunya infection and the timing of onset of symptoms relative to infection

Neurologic presentation	Onset of symptoms
Encephalopathy	Acute
Generalized encephalitis	Acute or post-infectious
Acute demyelinating encephalomyelitis	Post-infectious
Brainstem encephalitis	Post-infectious
Myelopathy and polyneuropathy	Post-infectious
Guillain-Barre syndrome	Post-infectious
Cranial neuropathy	Post-infectious
Psychiatric	Chronic

Facteurs de risque de formes neurologique de chikungunya :

- ❖ Age > 60 ans
- ❖ Nourrissons
- ❖ Formes sévères

Les encéphalites émergentes : autres arboviroses

Formes neurologiques de Dengue :

- ❖ Encéphalite
- ❖ Encéphalopathie
- ❖ PRESS
- ❖ Syndrome immuno-médié
- ❖ Neuropathie
- ❖ Myélite
- ❖ Sd de Guillain Barré

Point de vigilance : la Rage

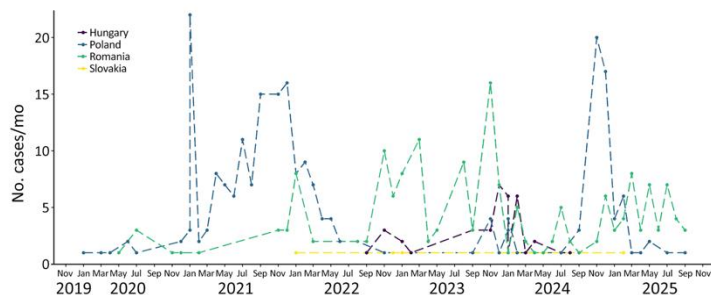


Figure 1. Distribution of detected rabies cases in wild and domestic animals from study of rabies reemergence, Central Europe, 2022–2024. The graph shows increases in rabies cases in Hungary, Poland, Romania, and Slovakia from the end of 2019 through September 2025.

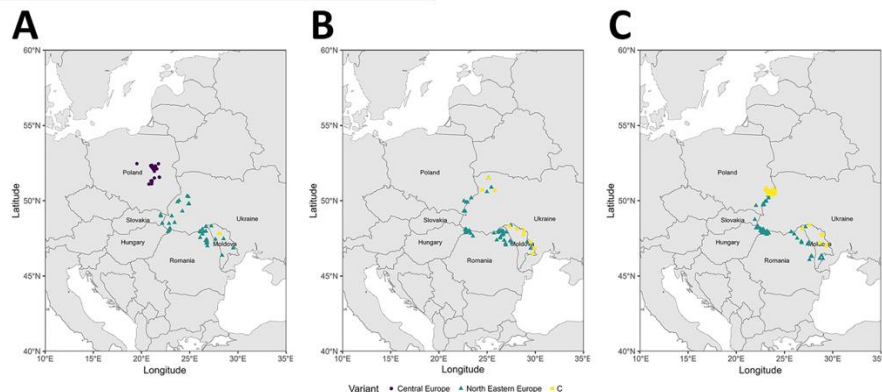


Figure 2. Spatial evolution of the different virus variants identified in a study of rabies reemergence, Central Europe, 2022–2024. A) 2022; B) 2023; C) 2024. For Ukraine and Moldova, only a few cases detected on their western borders have been sequenced; not all positive cases are noted.

2. Diagnostic

Techniques moléculaires

- ❖ Première modalité diagnostique
- ❖ Temps de rendu faible
- ❖ Existence de panel multiplex

La PCR multiplex... comment la positionner ?

Virus	Bactéries	Levure
● Cytomégalovirus (CMV) ● Entérovirus ● Virus herpès simplex 1 (HSV-1) ● Virus herpès simplex 2 (HSV-2) ● Herpèsvirus humain 6 (HHV-6) ● Paréchovirus humain ● Virus varicelle-zona (VZV)	● <i>Escherichia coli</i> K1 ● <i>Haemophilus influenzae</i> ● <i>Listeria monocytogenes</i> ● <i>Neisseria meningitidis</i> ● <i>Streptococcus agalactiae</i> ● <i>Streptococcus pneumoniae</i>	● <i>Cryptococcus neoformans</i> / <i>gattii</i>

La PCR multiplex... comment la positionner ?

Se: 89.5-93.5%

Se basses pour :

- *Listeria*
- *E. coli*
- *H. influenzae*

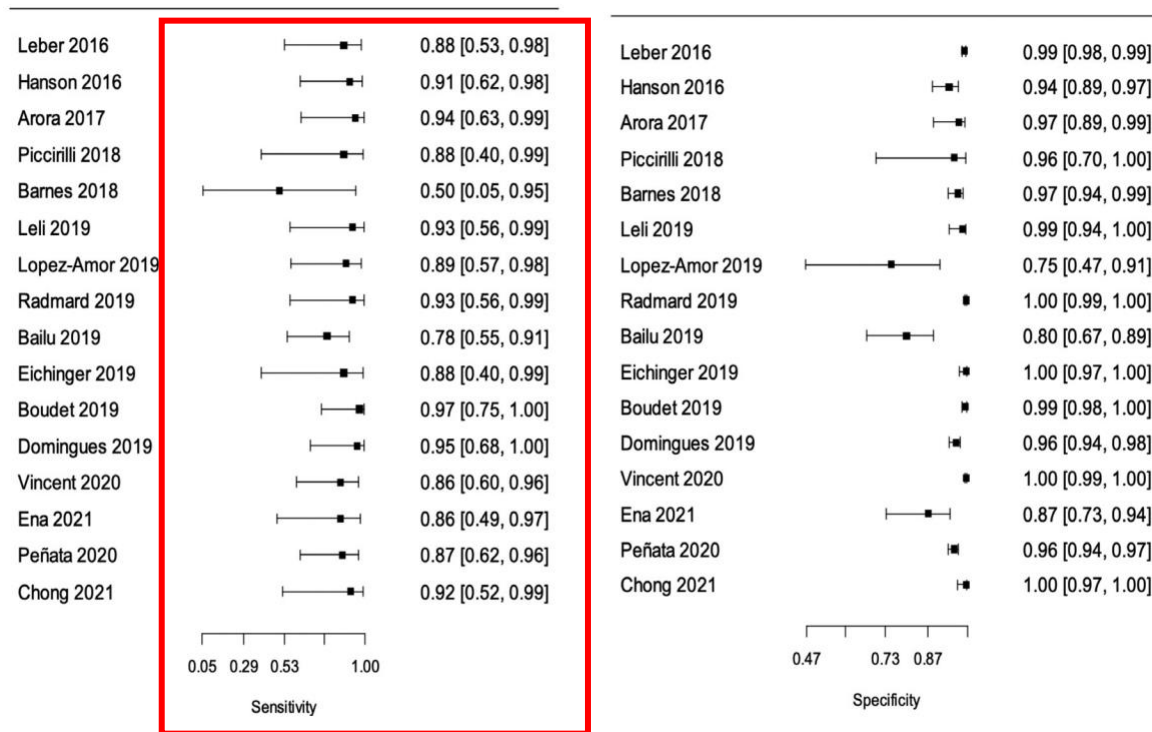


Figure 2. Forest Plot for “all bacteria” with reference test 1. Sensitivities (left) and specificities (right) of FA/ME per study for the detection of any bacteria in Cerebrospinal (CSF) fluid when the reference standard was a positive CSF or a blood culture (reference test 1).

La PCR multiplex... comment la positionner ?

	Ref. Test 1 [†]					Ref. Test 2 [‡]				
	No. Studies / No. Patients (Ref. studies)	Sensitivity (95%CI) X ² ; p value [§]	Specificity (95%CI) X ² ; p value [§]	LR+ (95%CI)	LR- (95%CI)	No. Studies /No. Patients (Ref. studies)	Sensitivity (95%CI) X ² ; p value [§]	Specificity (95%CI) X ² ; p value [§]	LR+ (95%CI)	LR- (95%CI)
All bacteria	16/6183 ^{10,17,22,24-27,29-33}	89.5 (81.1-94.4) 6.00; 0.98	97.4 (94-98.9) 251.9; <0.0001	34 (2.68-137)	0.11 (0.07-3.64)	15/5545 (10,17,29-33,18 -22,24,26,27)	93.5 (87.8-96.6) 2.17; 0.99	99.1 (97.8-99.6) 60.2; <0.0001	104 (7.60-3.98)	0.07 (0.07-3.58)
<i>S. pneumoniae</i>	16/7090 ^{10,17-22,24-26,30,34}	87.5 (77-94) 3.71; 0.999	98.5 (97-99.3) 144.7; <0.0001	58 (4.63-238)	0.13 (0.07-3.60)	10/5287 (10,17,30,32,33,34, 18,21,22,24)	93 (83.3-97.2) 2.64; 0.91	99.4 (98.2-99.8) 51.2; <0.0001	155 (11-600)	0.07 (0.07-3.58)
<i>H. influenzae</i>	10/4959 ^{10,17,18,20-22,24,25,30,32}	64.9 (39.5-84) 4.91; 0.842	99.4 (98.9-99.6) 22.4; 0.07	108 (11-601)	0.35 (0.07-3.57)	7/3176 (10,17,18,20,21,24,30)	81.1 (55.6-93.6) 4.97; 0.42	99.8 (99.5-99.9) 5.53; 0.354	405 (28-1889)	0.19 (0.07-3.56)
<i>S. agalactiae</i>	10/5266 ^{10,17,18,20,22,25-27,31,33}	71.5 (49.6-86.5) 7.67; 0.56	99.5 (98.5-99.9) 7.67; 0.56	143 (13-722)	0.29 (0.07-3.57)	5/2543 10,17,18,20,27	81.4 (52.3-94.6) 6.71; 0.15	99.4 (97.7-99.9) 23.42; <0.0001	136 (11-609)	0.19 (0.07-3.57)
<i>E. coli</i>	11/4743 ^{10,17-21,25,27,30,32,33}	70.9 (50.2-85.5) 4.93; 0.896	99.6 (99.1-99.8) 25.5; 0.0043	177 (16-909)	0.29 (0.07-3.56)	5/2570 10,18,20,30,32	76.3 (47.6-91.9) 3.56; 0.46	99.6 (98.7-99.9) 12.62; 0.01	191 (15-925)	0.24 (0.07-3.56)
<i>N. meningitidis</i>	10/3501 ^{17,18,20-22,24,25,29-31}	74.5 (52.9-88.4) 2.26; 0.986	99.1 (98.6-99.5) 20.9; 0.013	83 (7.48-400)	0.26 (0.07-3.58)	5/1950 18,21,22,30,31	84.4 (53.9-96.2) 0.84; 0.838	99.1 (98.8-99.9) 1.17; 0.759	281 (19-1265)	0.16 (0.07-3.56)
<i>L. monocytogenes</i>	7/1332 ^{18,21,24,25,29,31,32}	70.4 (40-89.5) 0.504; 0.008	98.9 (96.9-99.6) 5.62; 0.22	54 (4.99-280)	0.30 (0.07-3.60)	3/550 18,21,24)	80.4 (40.4-96.1) 0.205; 0.903	99.5 (97.8-99.9) 2.13; 0.344	161 (9.03-796)	0.20 (0.07-3.57)
Enterovirus	3/6883 ^{10,22,23}	93.8 (87-97.2) 3.67; 0.29	99.3 (98.7-99.7)	313 (22-1209)	0.06 (0.07-3.56)	3/6883 10, 22, 23	99.8 (86.1-97.4) 4.18; 0.001	99.9 (99.7-100) 3.43; 0.001	998 (58-3763)	0.04 (0.07-3.55)
HSV-1	3/6883 ^{10,22,23}	75.5 (51.2-90.1) 1.18; 0.554	99.9 (94.7-100) 2.55; 0.28	755 (58-3763)	0.25 (0.07-3.55)	3/6883 10, 22, 23	78.2 (58.1-90.3) 0.69; 0.706	99.9 (99.8-100) 1.8; 0.405	782 (58-3763)	0.22 (0.07-3.55)
HSV-2	3/6883 ^{10,22,23}	94.4 (89.9-98.2) 0.435; 0.804	99.9 (99.7-100) 1.36; 0.507	944 (58-3763)	0.06 (0.07-3.55)	3/6883 10, 22, 23	94.4 (84.2-98.2) 0.46; 0.79	99.9 (99.8-100) 1.36; 0.507	943 (58-3763)	0.06 (0.07-3.55)
VZV	4/6897 ^{10,21,23,29}	91.4 (78.9-96.9) 0.82; 0.84	99.8 (98.7-100) 23.55; <0.001	457 (32-1832)	0.09 (0.07-3.56)	4/6897 10,21,23,29	93.3 (83.6-97.4) 0.16; 0.91	99.9 (99.6-100) 6.23; 0.004	933 (58-3763)	0.07 (0.07-3.55)

Table 3: Meta-analyses of all bacteria and per bacteria and viruses, with reference test 1 and reference test 2.

CSF: Cerebro-Spinal fluid; LR+: Positive Likelihood ratio; LR-: Negative Likelihood ratio; X²: Chi-2 test.

[†] Reference Test 1: Aerobic CSF cultures/Blood culture or viral PCR.

[‡] Reference Test 2: It was applied only in case of disagreement of RT1. Final adjudication of the diagnosis through a retrospective analysis of each case by the authors based on additional molecular testing, findings, and clinical evolution, and/or the results of the cerebrospinal fluid study.

[§] Chi2-test and corresponding p-value to assess presence of statistical heterogeneity.

La PCR multiplex... comment la positionner ?

- ❖ Zone de danger = faux négatif
- ❖ L'apport intéressant = se rassurer (méningite à EV)
- ❖ Pertinence du panel (HHV6)
- ❖ Pas en 1^e ligne sauf horaire de garde ?

Les arboviroses : le délai est serré !

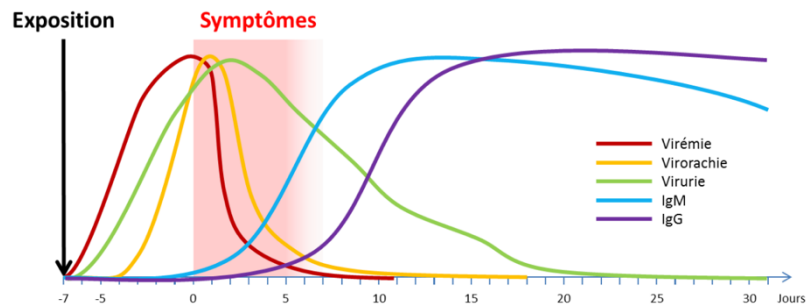
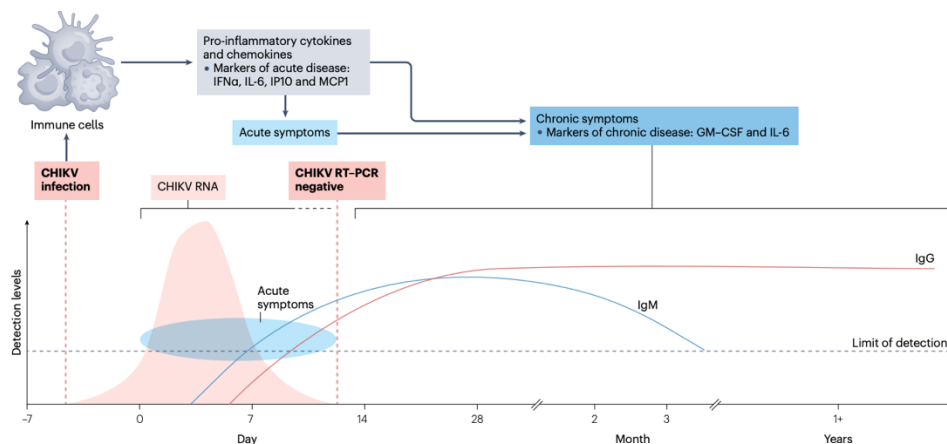


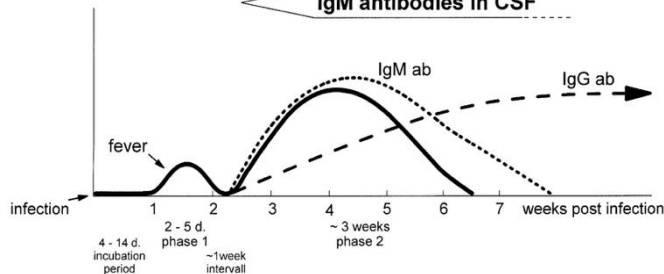
Figure 4. Présentation schématique des cinétiques de présence des ARN viraux (sang, LCS, urine) et des anticorps (IgM, IgG) après l'exposition selon Barzon et al., 2013 (27) et Lustig et al., 2018 (28)

Diagnosis: VIS, PCR ← serological tests →

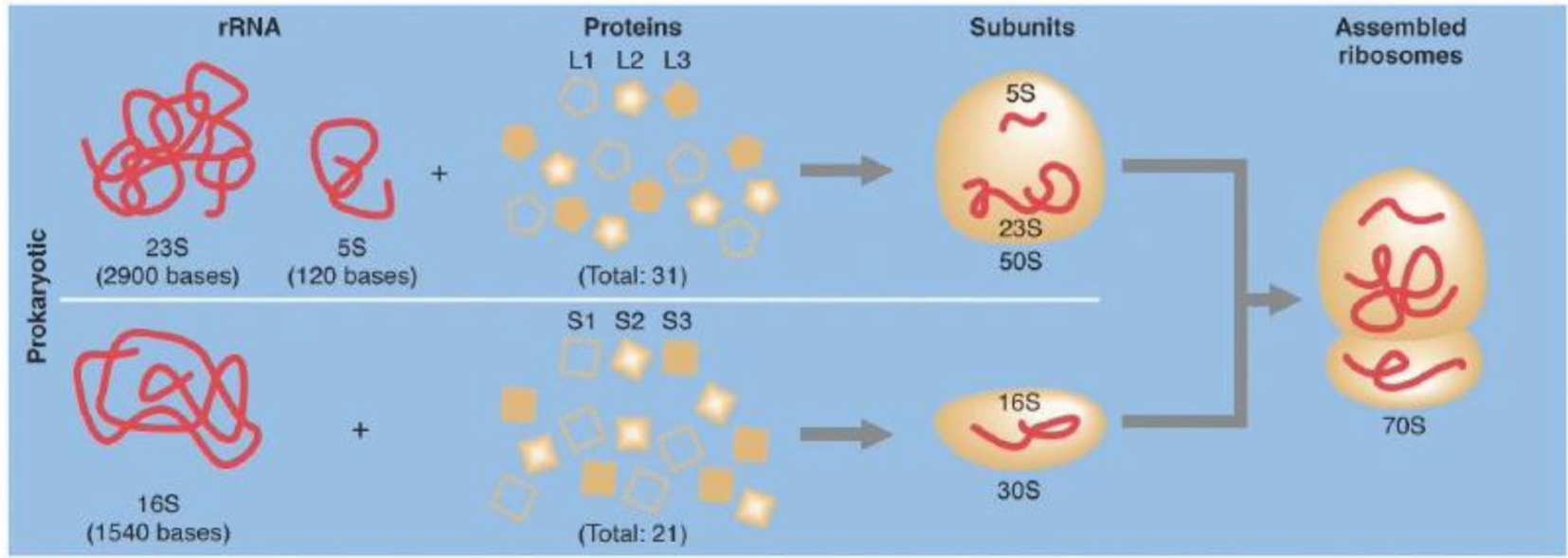
viremia

neurological symptoms

IgM antibodies in CSF



PCR ARN16s

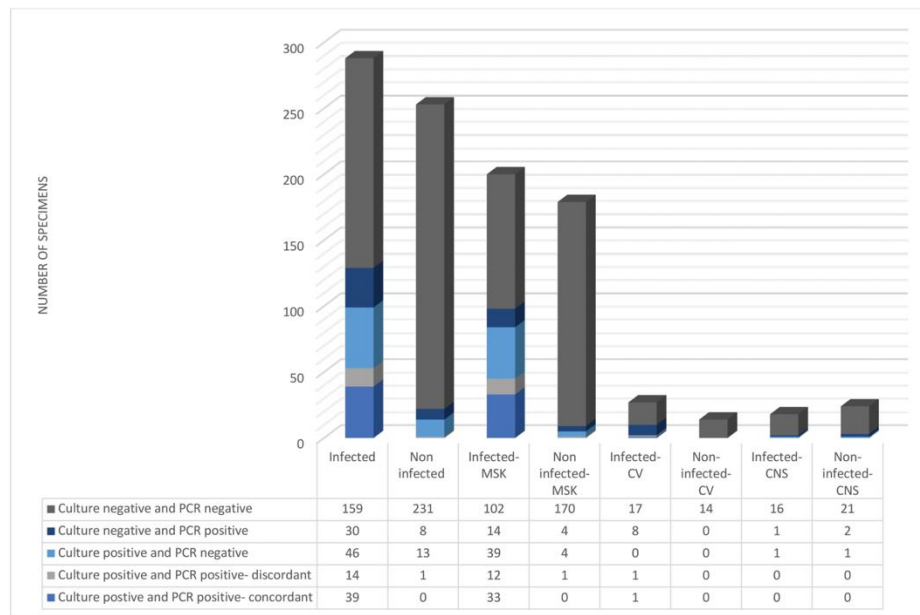


PCR ARN16s

566 échantillons

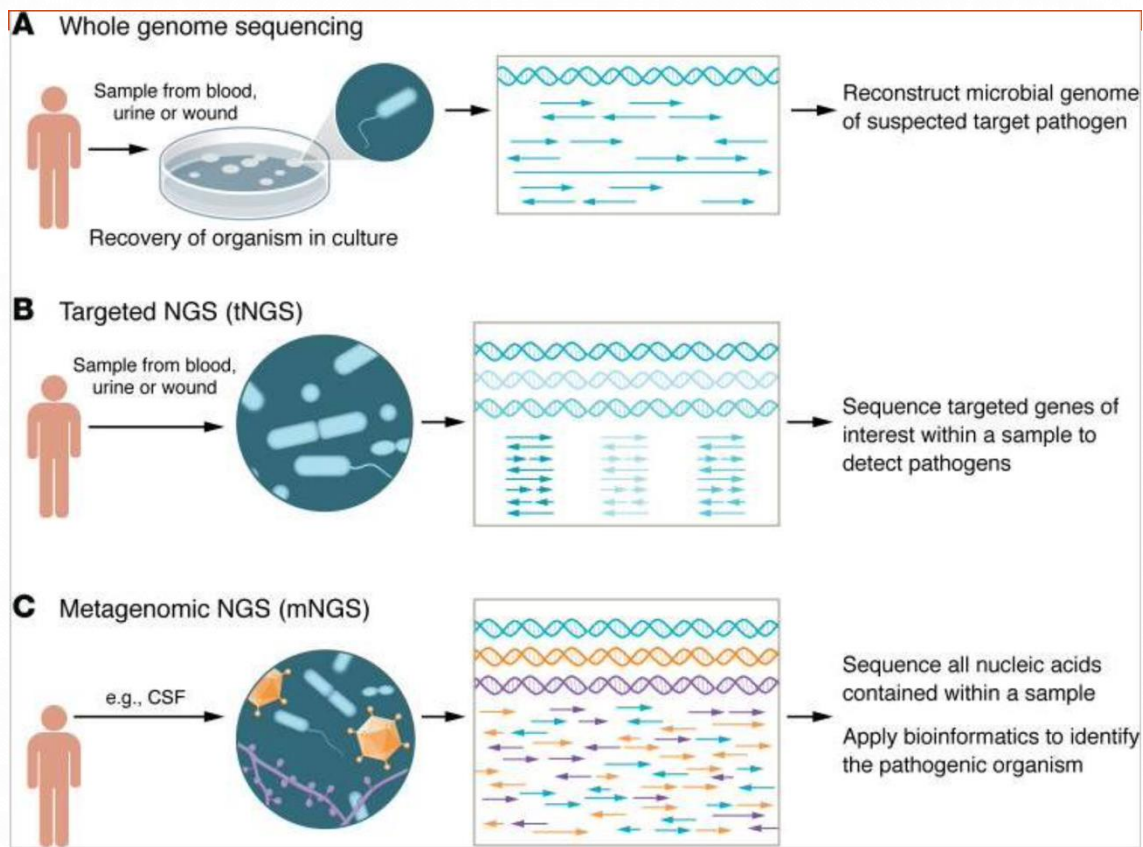
PCR16S positive/culture négative pour 17% of patients
(90% avec une infection confirmée)

- Modification de la prise en charge thérapeutique dans 5%
- Pas d'identification dans 22% (polymicrobien)



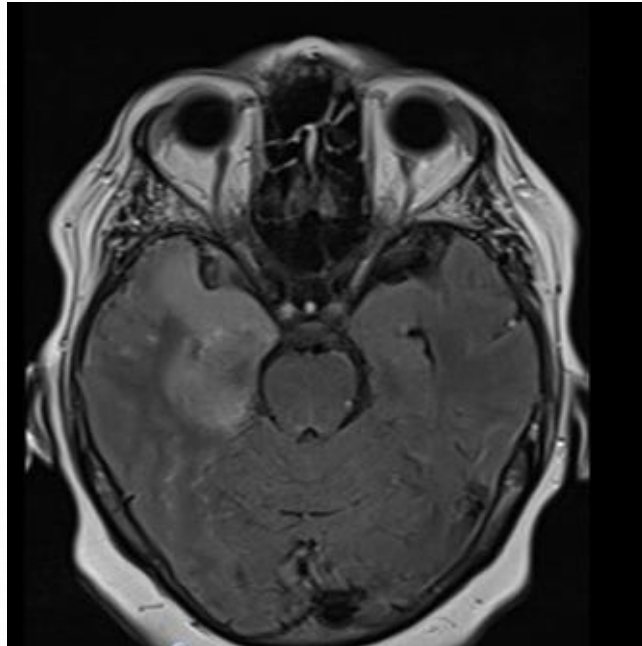
Specimens with PCR inhibitors (n=10) and specimens without bacterial cultures (n=15) are not included

Méthode de séquençage type NGS



Méthodes diagnostiques – limites

- ❖ Ne fonctionnent que si... matériel dans le LCS accessible en PL



Les encéphalites, que retenir

- ❖ Toujours, toujours, toujours penser à, rechercher et traiter HSV-1
- ❖ Garder TBEv en tête : à rechercher en 1^e ligne dans certaines régions ?
- ❖ La PCR multiplex n'est ni magique, ni automatique
- ❖ Ce n'est pas parce que ce n'est pas dans le LCS que ce n'est/n'était pas dans le cerveau

