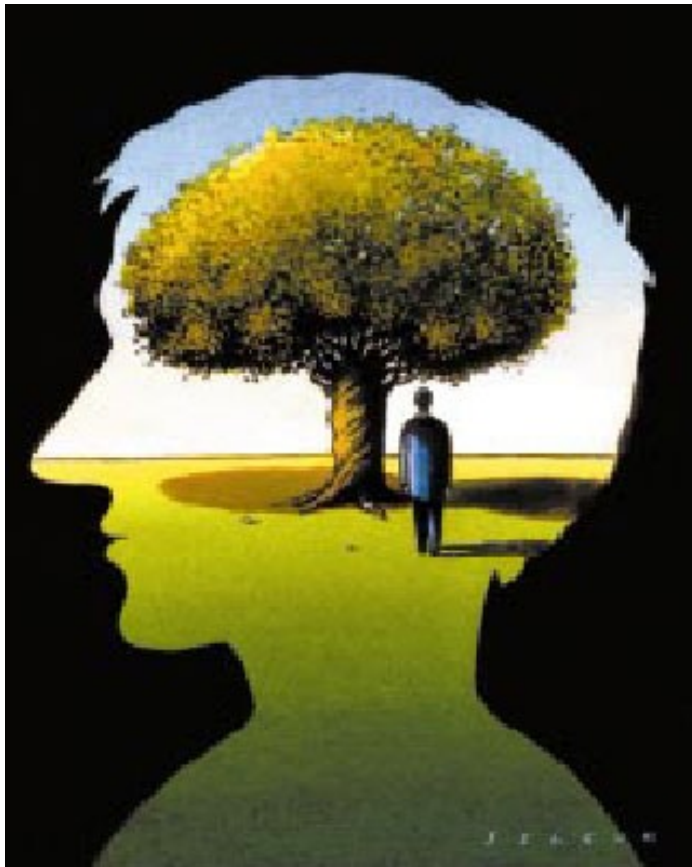
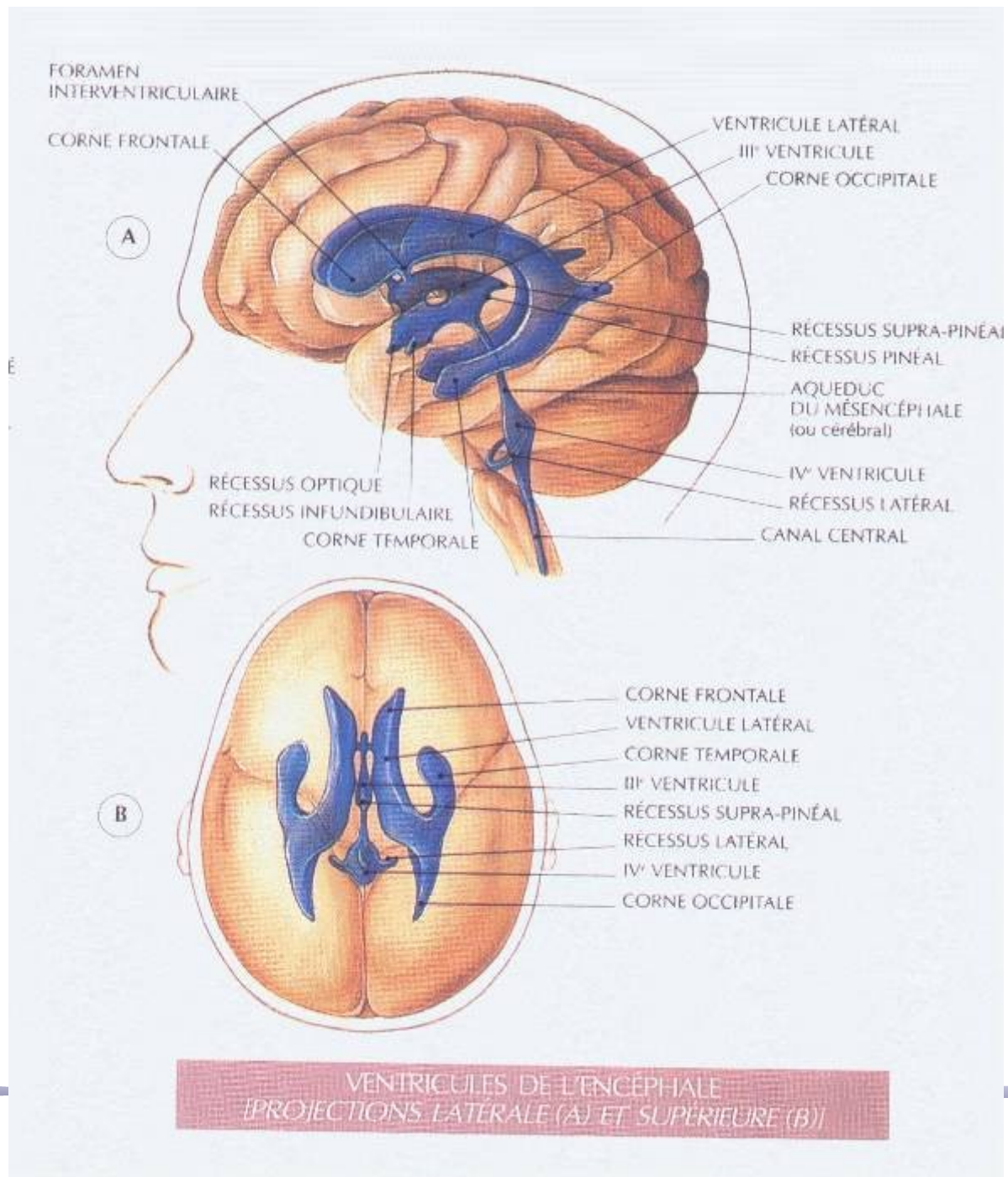


Les encéphalites infectieuses.




- J.P. Stahl
- Infectiologie, CHU et UJF Grenoble
- Aidé par certaines diapositives de A. Mailles (IVS) et B. Hoen (CHU Besançon)




Un peu de physiopathologie (mais pas trop) et proposition de classification

☛ Aiguë sporadique:


- Cerveau uniquement: HSV
 - Infection diffuse: adeno, EBV, oreillons, HHV-6
 - Zoonose: rage, chorioméningite lymphocytaire, virus herpes B du singe
- 

Classification (2)

- Aiguë para infectieuse ou post vaccinale
 - rougeole, varicelle, rubéole
 - Après vaccin
- 


Classification (3)

• Aiguë épidémique

- Transmission inter-humaine: grippe, enterovirus
 - Transmission insecte-humains: TBE, encéphalite japonaise, West Nile, etc...
 - Transmission animal-homme: Nipah virus
- 

Classification (4)

• Subaiguë ou chronique

- épidémique: VIH
 - Chez l'immunodéprimé: CMV, VZV, EBV, HHV-6, rougeole, JC etc...
 - Chez l'immunocompétent: rubéole, VZV, rougeole
- 

Epidémiologie des encéphalites infectieuses

données disponibles et zones d'ombre

Sources de données disponibles

USA :

- 1 « étude fleuve », NHDS, DO (Ca), 1 étude par PCR
- publications non comparables

Royaume Uni : HES

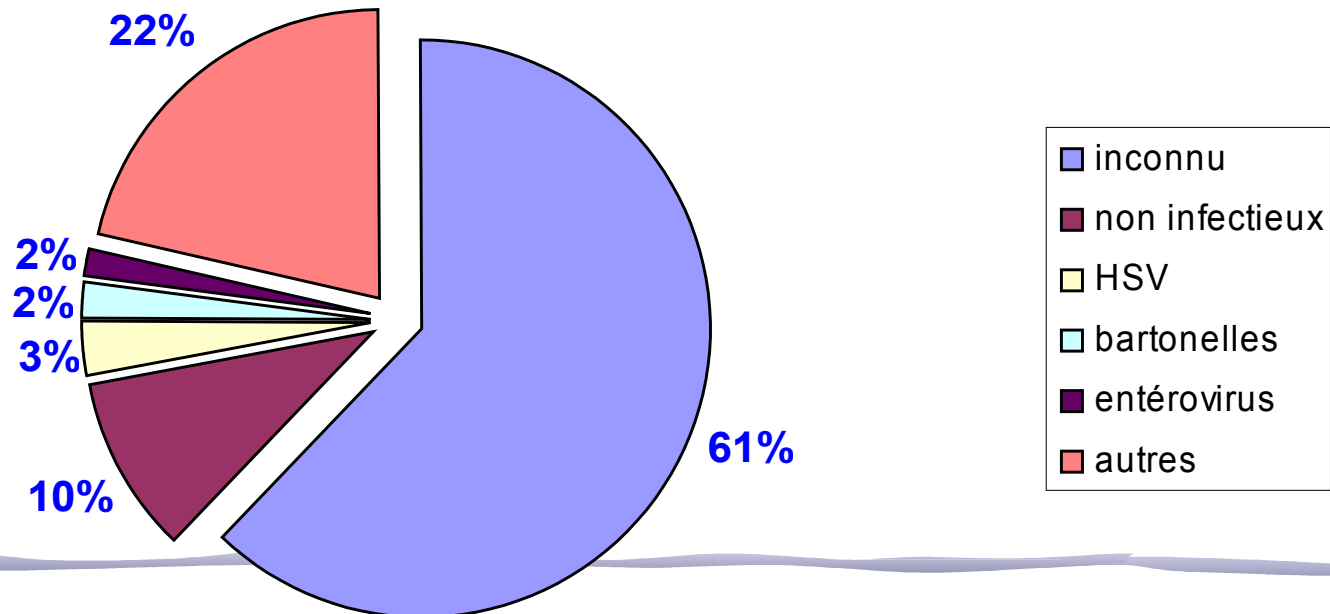
France : PMSI

Données américaines



Glaser C, *CID* 2003;36:731-42

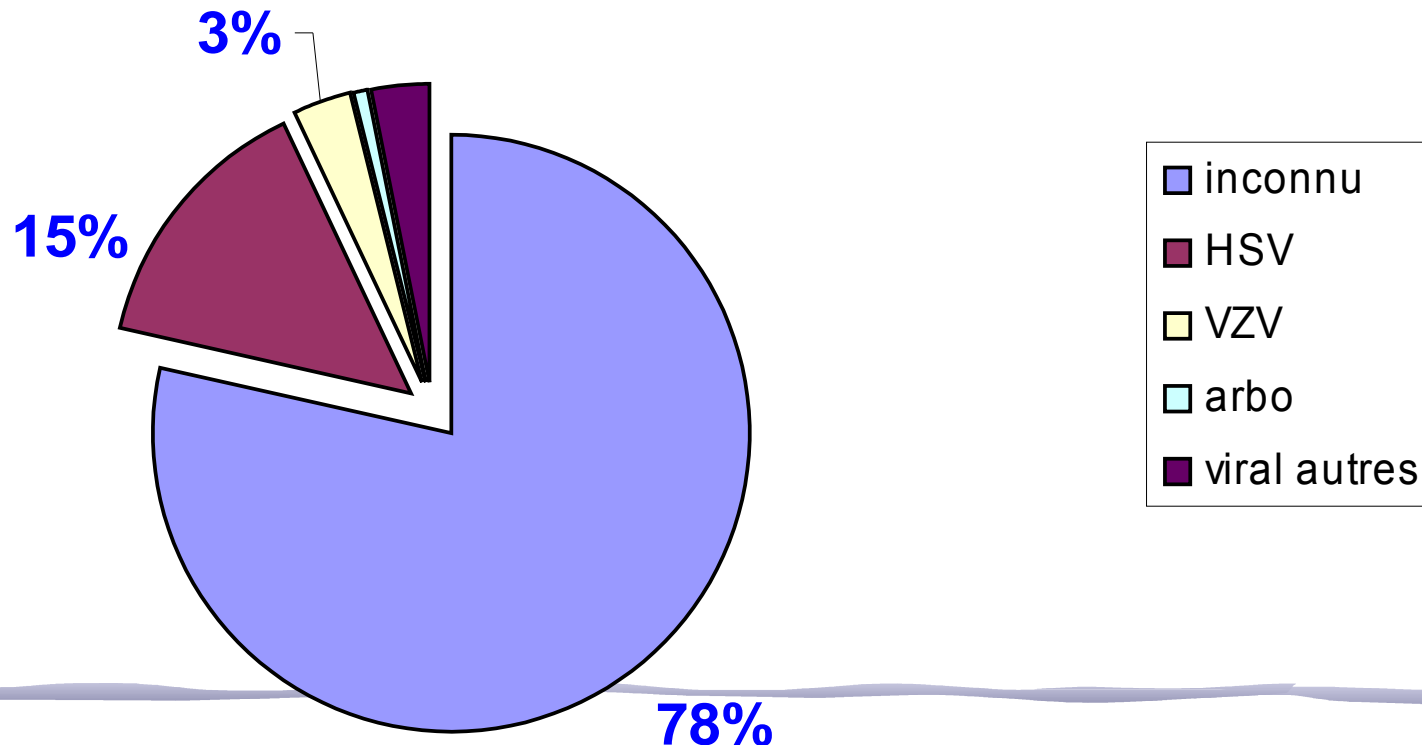
- Californie 98-00, 96 centres,
- tous âges, immunocompétents,
- 334 inclus, létalité 16%



Trevejo RT, *EID 2004;10(8):1442-9*



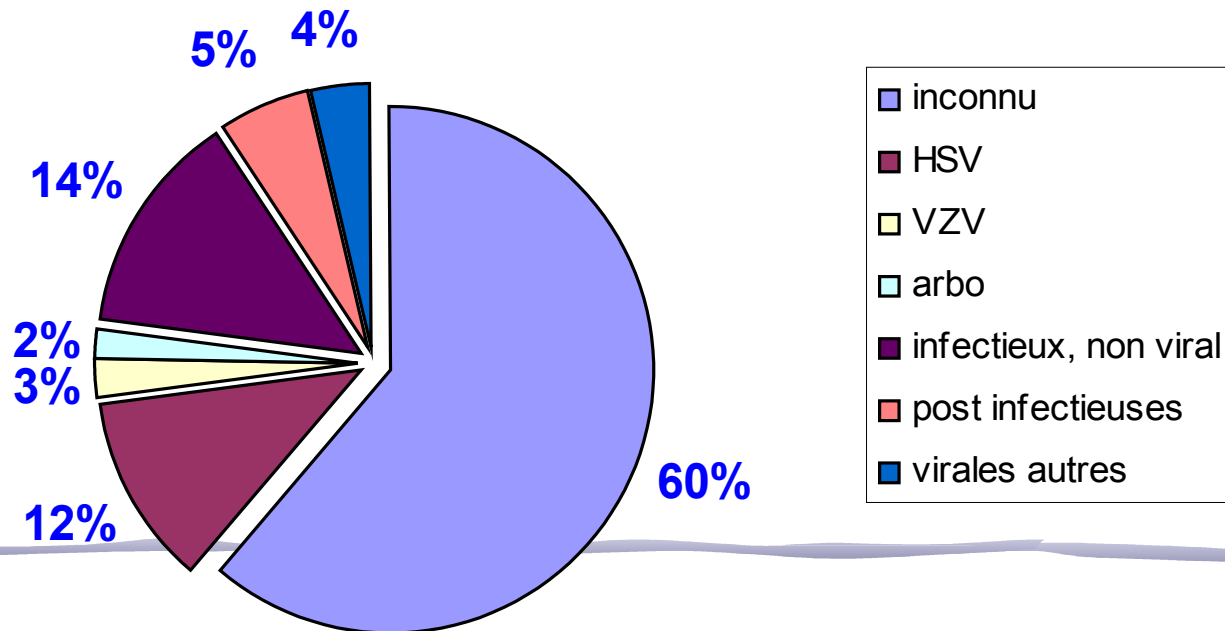
- DO encéphalites Californie, 90-99
- Tous âges, tous statuts immunitaires
- 13 807 patients VIH négatifs inclus
- Incidence + élevée si âge < 1 an ou > 65 ans





Khetsuriani N, *CID 2002;35:175-82*

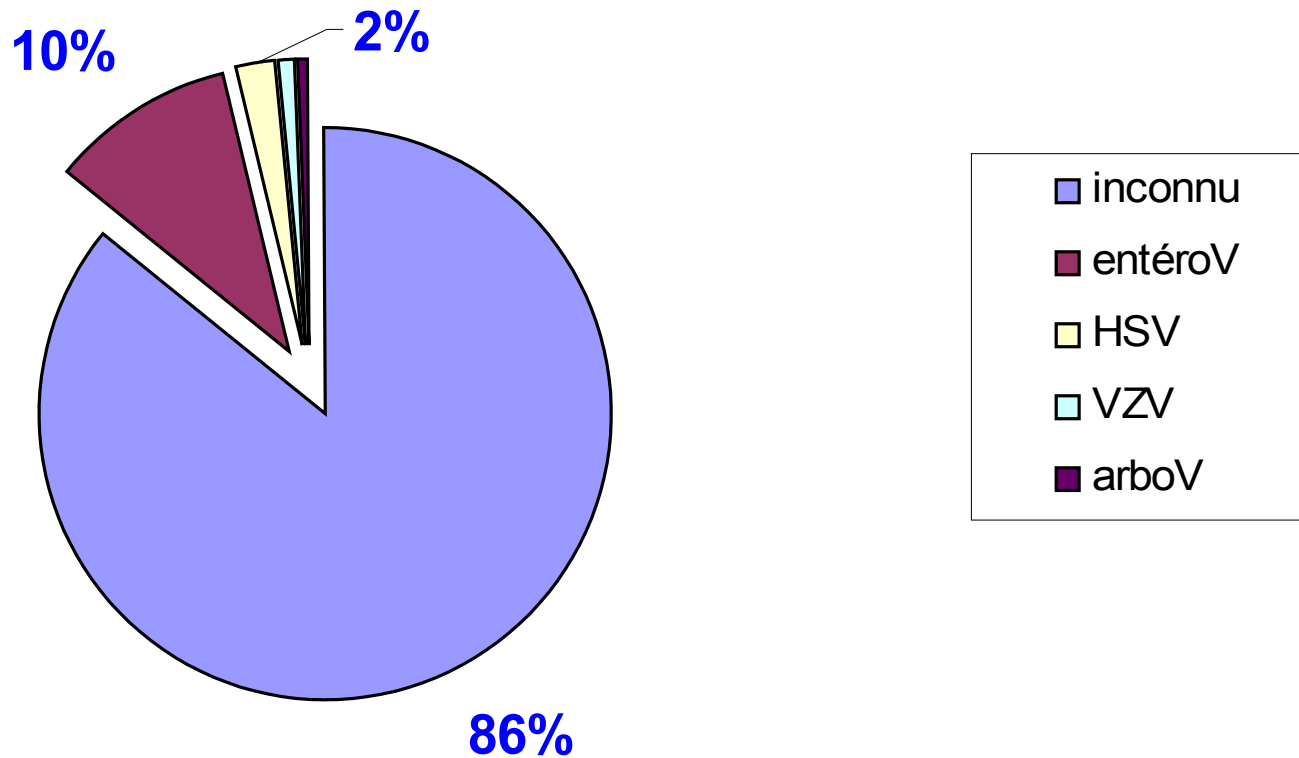
- USA 88-97, échantillon de 20%, tous âges, VIH + inclus
- Létalité 5,2 % pour patients VIH négatifs
- ↑ fréquence si âge < 1an ou > 64 ans
- durée moyenne 12 j
- coût annuel estimé à 560 millions USD



Huang C, *CID* 2004;39:630-5



- Etat de NY 97-03, encéphalites et méningites,
- Tous âges, tous statuts immunitaires
- 3465 patients, PCR seulement

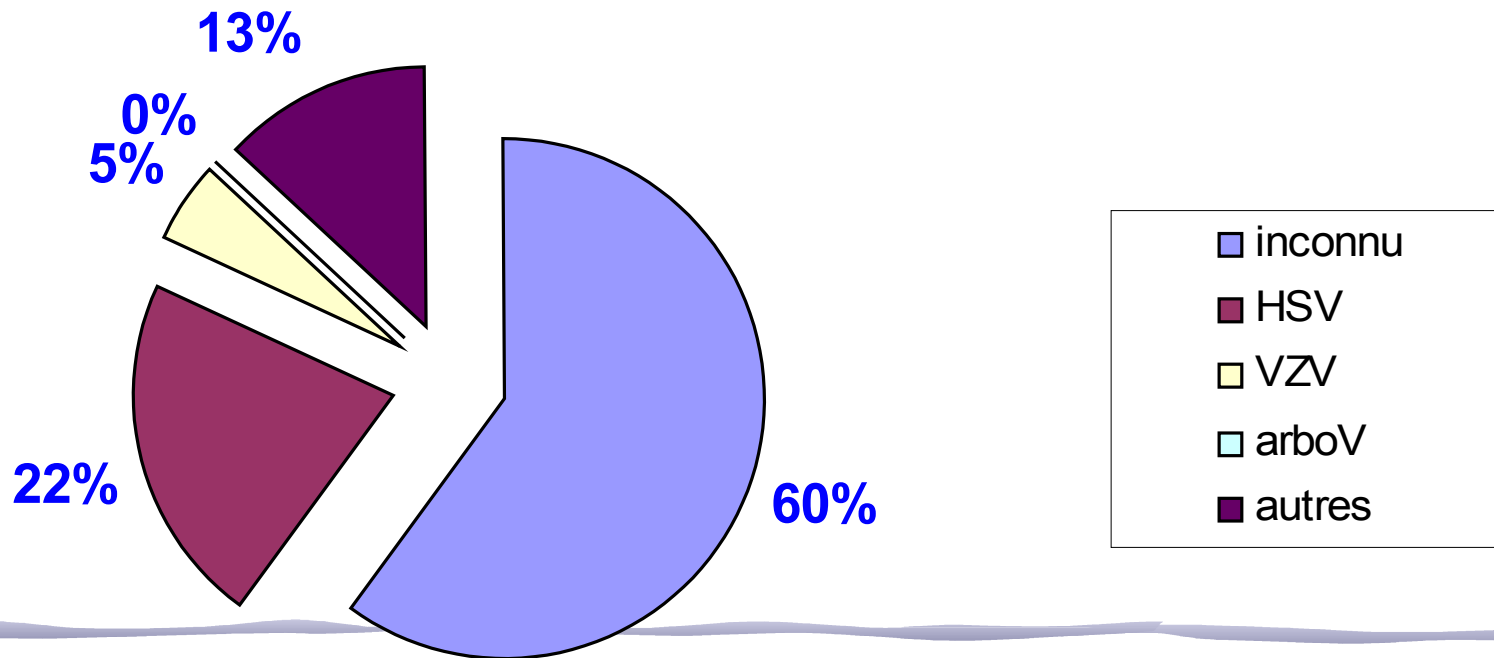


Données anglaises



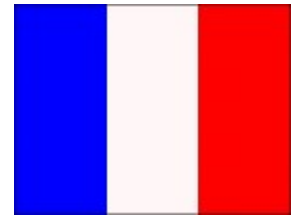
➤ Davison KL, *EID* 2003;9(2):234-40

- Angleterre 89-98, PMSI, encéphalites virales
- Tous âges et tous statuts immunitaires
- 6 414 inclus, létalité 6,5%



France métropolitaine :

PMSI 2000-2002

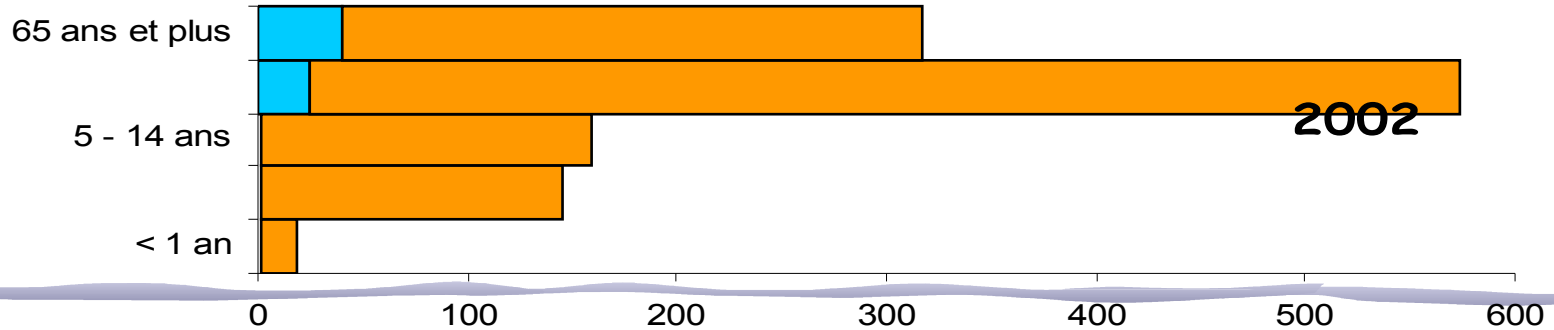
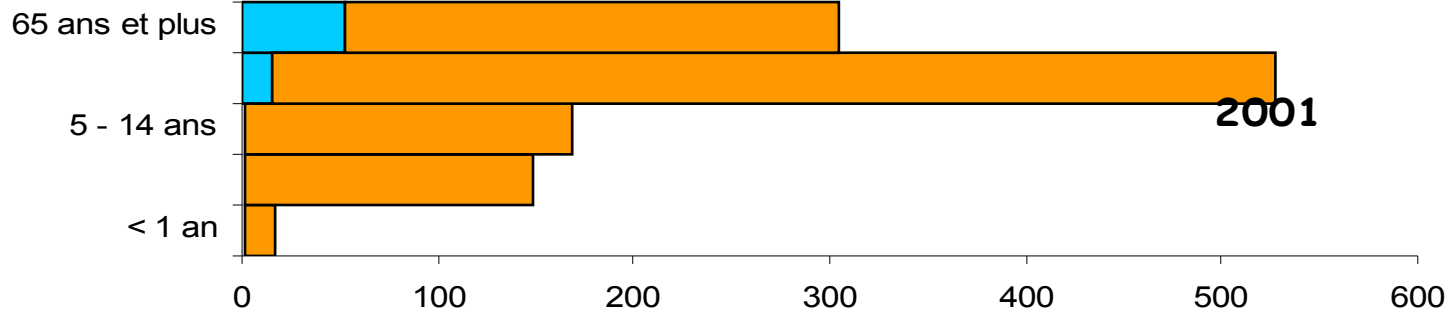
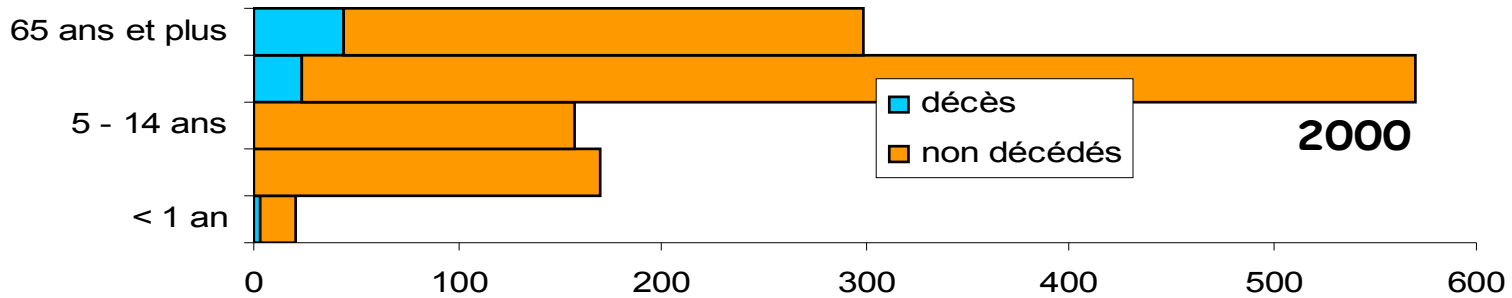


- ☞ Extraction : tous codes encéphalite / encéphalomyélite
- ☞ Exclusion DOM, VIH +
- ☞ Identification et exclusion des doublons sur 4 critères (FINESS + âge + sexe + code postal)
- ☞ « Analyse » réalisée sur
 - dept / âge / sexe
 - mode entrée / sortie
 - durée d'hospitalisation et mois de sortie
 - DP /DR / DA

Nombre / âge / sexe

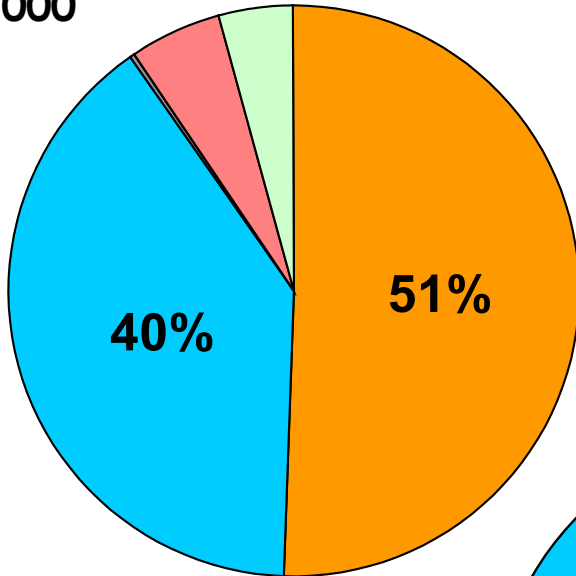
	2000	2001	2002
Total	1218	1165	1215
☛ sans diag étiologique (%)	☛ 971 (80%)	☛ 871 (75%)	☛ 1033 (85%)
Age moyen (ans) [min-max]	38,8 [0 – 95]	39,8 [0 – 99]	40,6 [0-98]
Adultes ≥ 15 ans (% total)	869 (71%)	832 (71%)	890 (73 %)
☛ sans diag étio (% adultes)	☛ 676 (78%)	☛ 612 (73%)	☛ 767 (86%)
Enfants < 15 ans (% total)	349 (29%)	333 (29%)	325 (27%)
☛ sans diag étio (%enfants)	☛ 265 (76%)	☛ 259 (78%)	☛ 266 (81%)
Sexe ratio H/F	1,28	1,13	1,19
Décès (létalité %)	71 (6%)	73 (6%)	70 (6%)

Age et décès

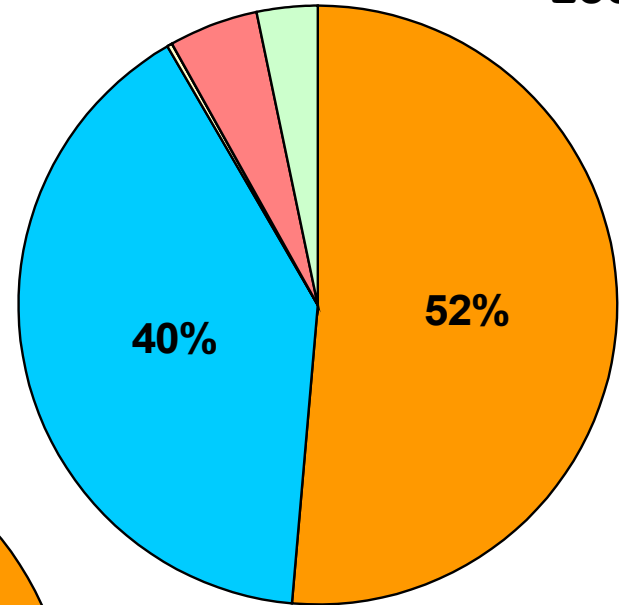


Type d'établissements

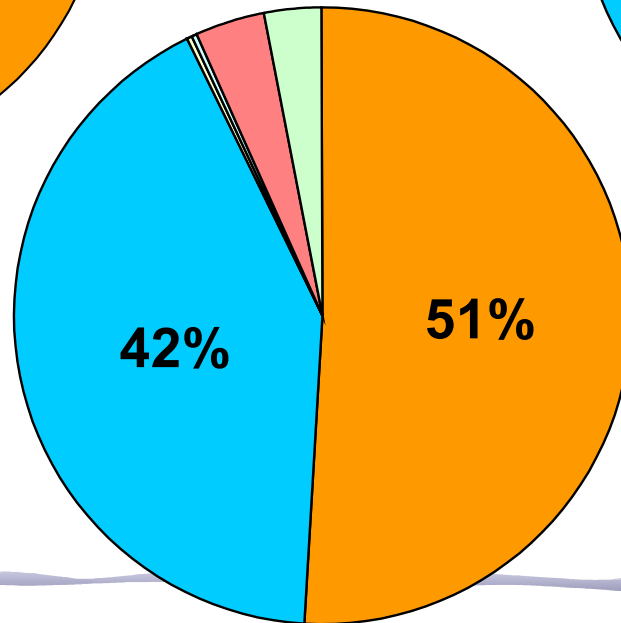
2000



2001

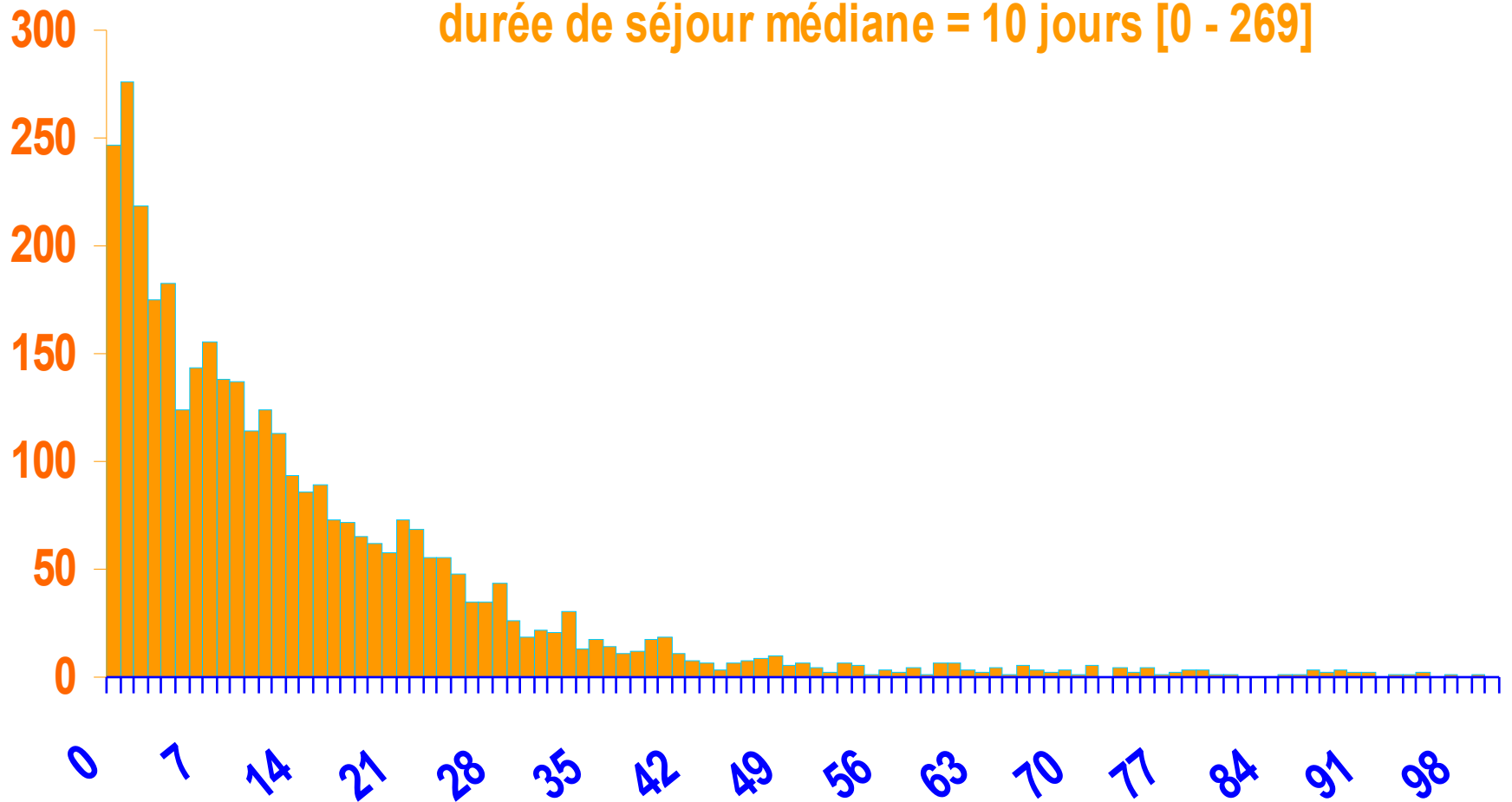


2002

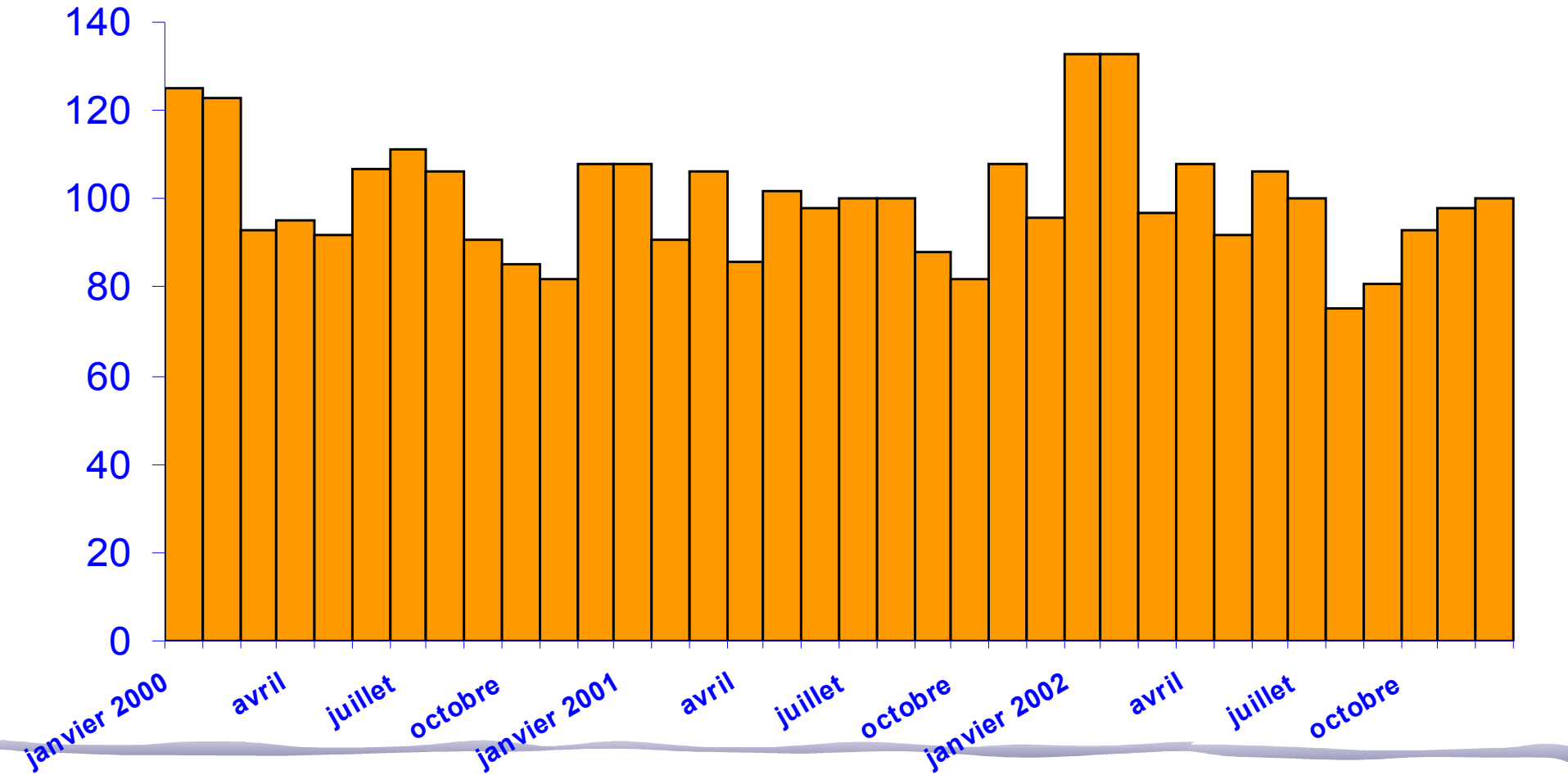


Durée d'hospitalisation

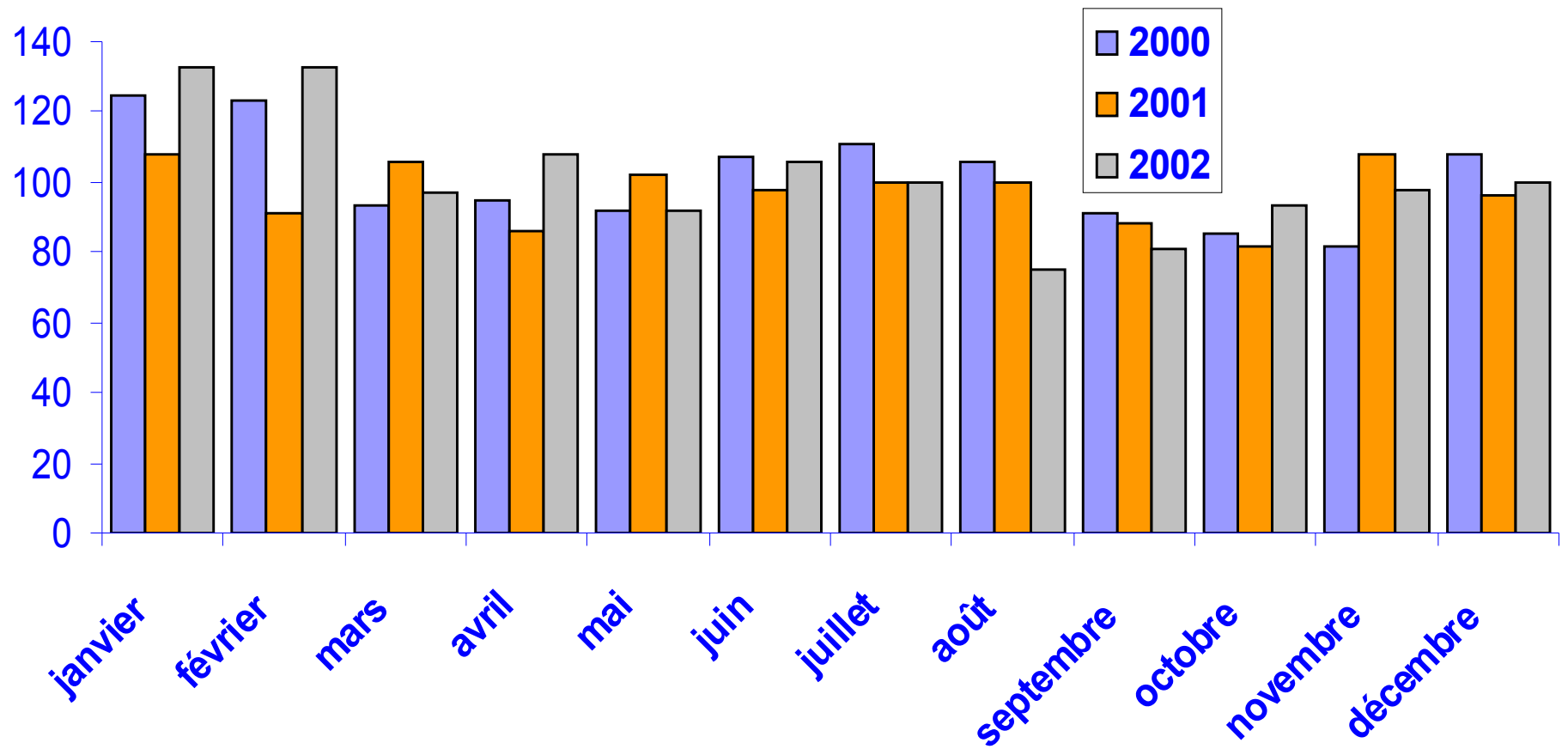
durée de séjour médiane = 10 jours [0 - 269]



Mois de sortie des patients

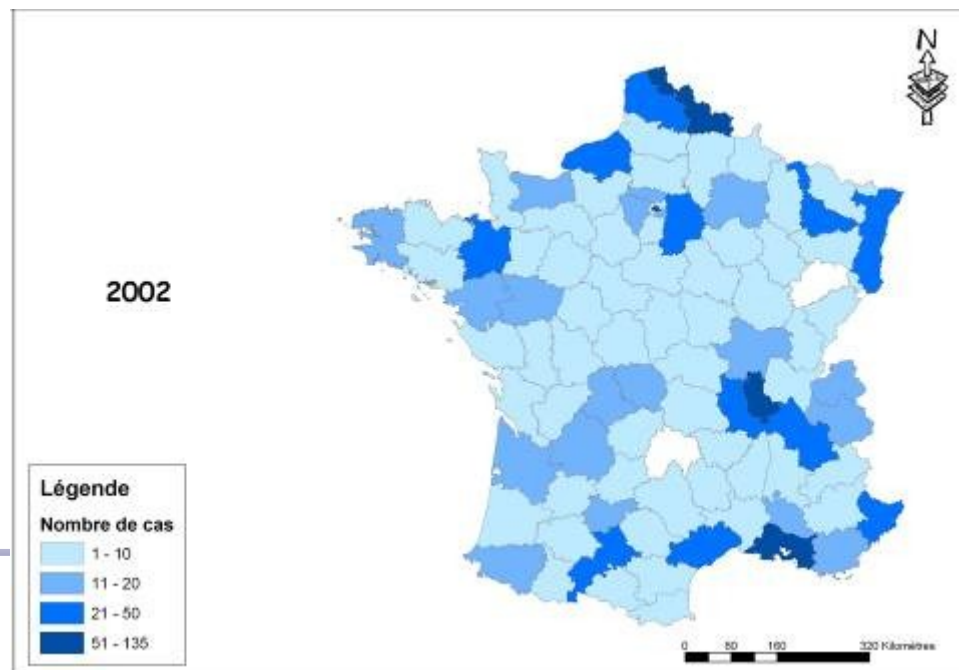
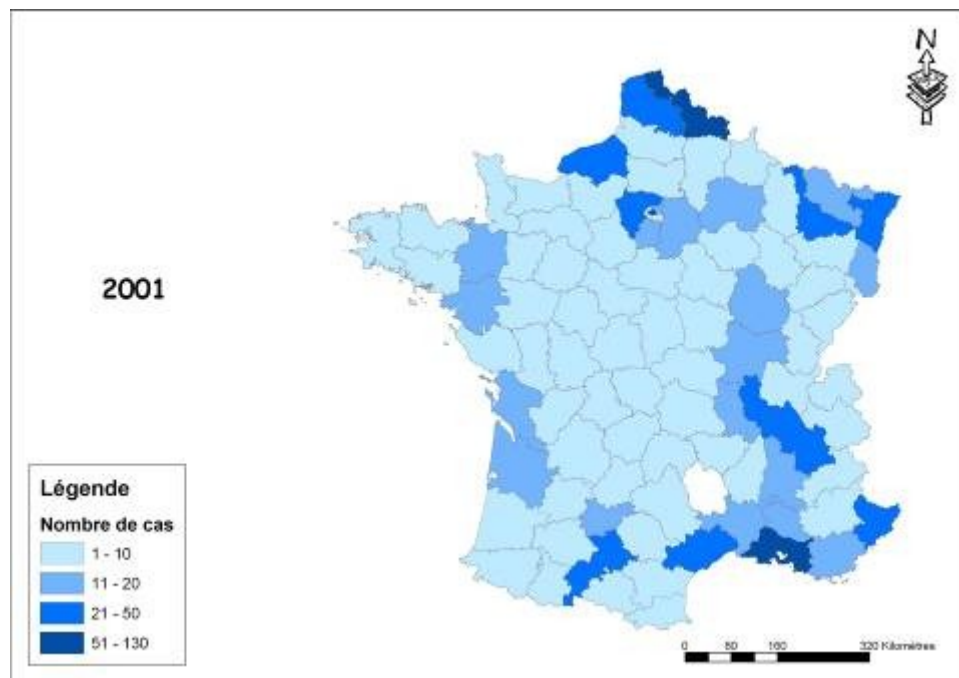
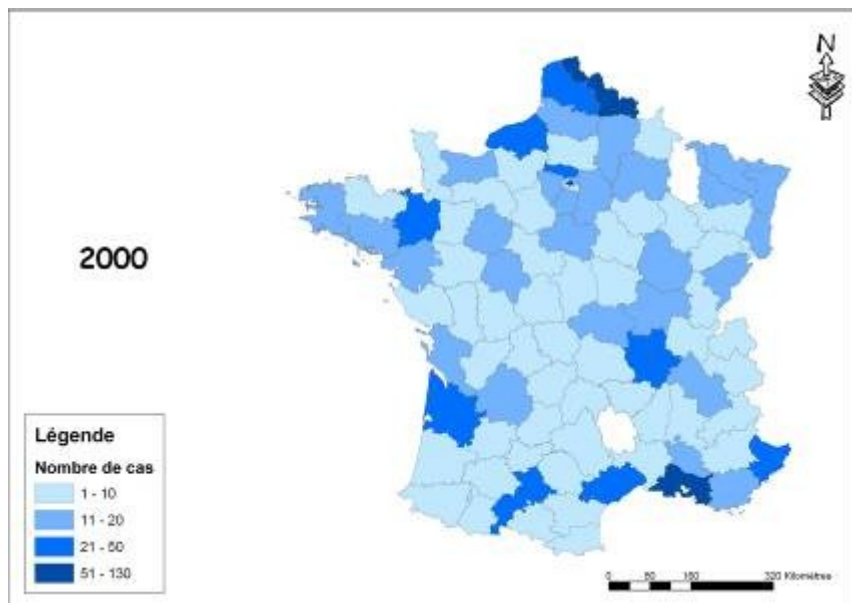


Mois de sortie des patients (2)



Diagnostic « interprété »

	2000	2001	2002
Encéphalite sans étiologie	971	871	1055
Encéphalite à herpès	121	154	62
Encéphalite à VZV	81	65	43
Encéphalite à arbovirus	10	22	24
Encéphalite à entérovirus	10	7	5
Rougeole compliquée d'encéphalite	3	4	5
Encéphalite à adénovirus	2	1	1
Méningoencéphalite listérienne	7	6	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	3	2
Maladie de Lyme	1	1	1
autres	16	31	15
Total	1218	1165	1215



le PMSI : une source de données.... et d'interrogations

- ☞ Pas conçu pour l'épidémiologie
 - ☞ Exhaustivité ? Classements par excès ?
 - ☞ Hétérogénéité des «codeurs»
 - ☞ Liste de codes incomplète
 - ex : West Nile , pas de code
 - codage d'une maladie pour désigner l'exposition à un agent pathogène. ex : 8 cas de «A821» en 2000
-

- ☞ France = Californie ? même agents étiologiques
- ☞ Pas d'influence saisonnalité ou géographique ?
- ☞ Encéphalites sans étiologie :
 - agents inconnus ?
 - connus mais non recherchés ?
 - connus mais nécessité de tests diagnostiques plus performants ?

On ne sait donc presque rien !
Et si on faisait une étude ?

Propositions de comportement diagnostic (1)

- ☛ Premier niveau:
- ☛ examen bactériologique standard du LCR
- ☛ hémoculture
- ☛ sérologie VIH rapide
- ☛ HSV 1 et 2. Pour éliminer avec certitude HSV, en cas de négativité de la première PCR, il faut en réaliser une deuxième au 4^o jour au plus tard après le début des symptômes.
- ☛ VZV
- ☛ *Mycoplasma pneumoniae* (complétée par des sérologies à J0 et J15)

Propositions de comportement diagnostic (2)

- En cas de négativité du niveau 1, sur 2° PL (nécessaire pour écarter HSV):
 - Entérovirus
 - EBV
 - Adenovirus
 - HHV6
 - Chlamydie (complétée par des sérologies à J0 et J15)
 - Borreliose de Lyme
 - Bartonellose
 - Coxiella
 - BK

Propositions pour un comportement diagnostique (3)

- ☛ 3° niveau:
 - Rickettsies
- ☛ Influenza A et B et Parainfluenzae
- ☛ Tropheryma whipplei
- ☛ Ehrlichia sp.
- ☛ Rougeole, Rubéole, Oreillons
- ☛ West Nile
- ☛ Toscana
- ☛ LCMV
- ☛ virus JC
- ☛ Parechovirus

Propositions de comportement diagnostic (4)

- ☛ En cas de voyage:
- ☛ TBE, Nipah/Hendra, encéphalite japonaise, dengue, arbovirus et autres en fonction des circonstances épidémiologiques
- ☛ En cas d'IST:syphilis, VIH
- ☛ En cas de contact avec des chauve souris: rage

Traitement des encéphalites herpétiques de l'adulte

JP STAHL


CHU de GRENOBLE

Infectiologie



Encéphalites herpétiques

La problématique

- ☛ Y a t 'il des souches spécifiquement neurotropes ?
 - ☛ Y a t 'il des facteurs favorisants identifiés
 - ☛ Quels sont les moyens virologiques du diagnostic ?
- 

Encéphalites herpétiques

Les réponses

- ☛ **Souches neurotropes : probable mais pas de démonstration**
 - ☛ **Facteurs favorisants : rien n'est identifié. L'immunodépression n'est pas un facteur de risque : pas d'argumentation chez le sujet VIH**
-

Les moyens virologiques du diagnostic

Les moyens ?

Non !	. Culture virale/LCR	peu
	. Antigènes viraux/LCR	sensible
	. Biopsie cérébrale	→ Risque Faisabilité
Oui !	. PCR LCR	
	. Sécrétion intrathécale d 'Ac HSV	

Pourquoi la PCR est devenue un gold standard ?

J	<u>Sensibilité (%)</u>	
	PCR	Ac
0-3	100	0
4-6	92	44
7-9	90	66
10-12	50	88
13-14	62,5	100
15-30	8	100

Retard de la sérologie

Aurélius Scand J Infect Dis 1993

PCR un gold standard : oui, mais ?

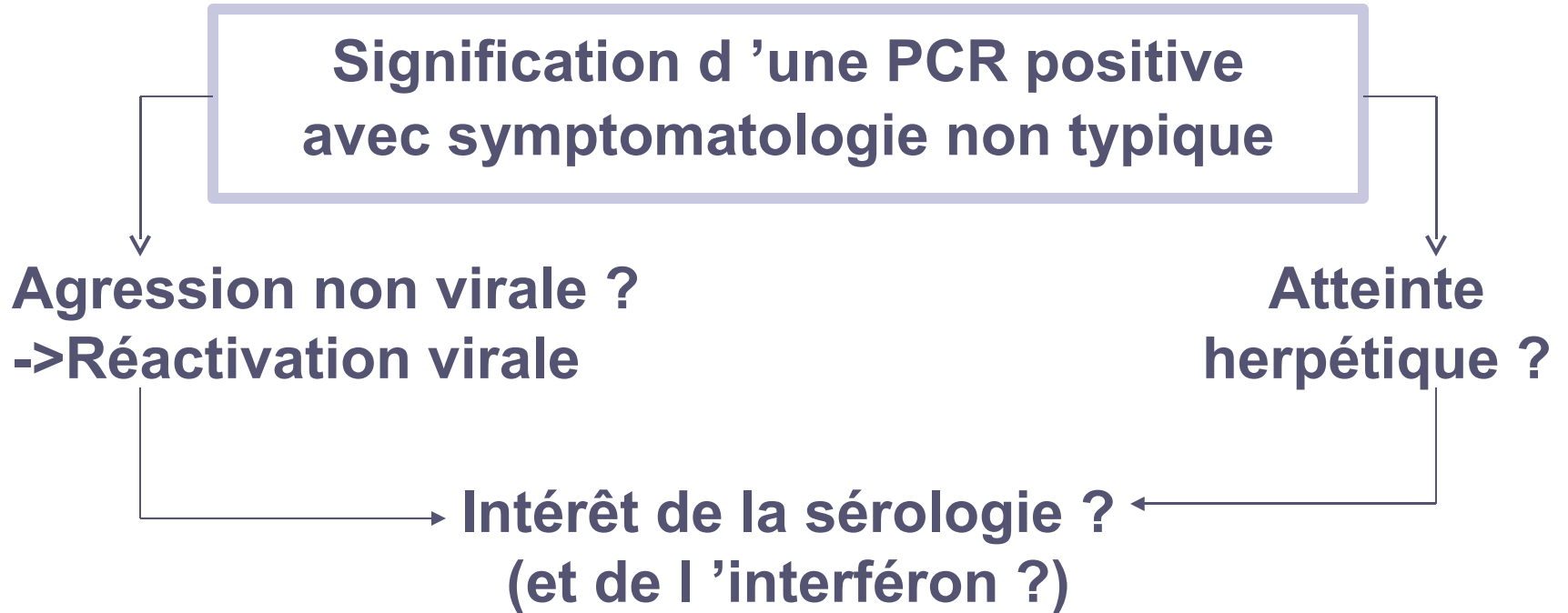
**Faux positifs :
fréquents ?**

**Contaminations :
Prélèvements +++
Phase pré analytiques +++
Technique +**

**Faux négatifs :
rares**

**PL très précoce
Traitement très précoce
Inhibiteur de la PCR**

PCR un gold standard : oui, mais ?



*Fordor, Neurology 1998
Domingues Clin Infect Dis 1997*

Encéphalite herpétique

EEG

- ☛ Anomalies uni ou bitemporale
 - ☛ Aspect pseudo périodique (60 à 70 % des patients), ondes lentes
-

Encéphalite herpétique

Traitement

Aciclovir

I.V

10 mg/kg/8 h

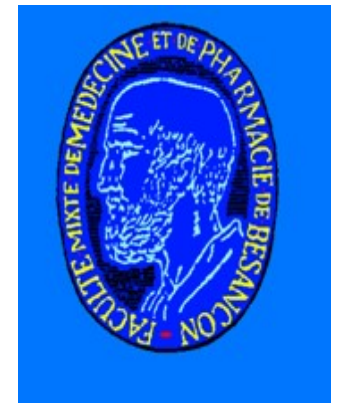
Durée : 21 jours



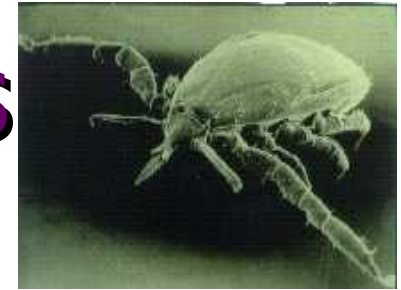
Les encéphalites virales du voyageur

Bruno Hoen

CHU de Besançon, Université de Franche-Comté



Encéphalites à tiques d'Europe Centrale



- ☞ Tick-borne encephalitis (TBE)
- ☞ Méningo-encéphalite estivo-vernale (de Russie)
- ☞ Encéphalite de Russie extrême-orientale
- ☞ Méningoencéphalite diphasique (ou bi-ondulante)
- ☞ Fièvre diphasique du lait
- ☞ Maladie de Kumlinge
- ☞ Maladie de Schneider

Transmission du virus TBE

Transmission par les tiques

- Réservoir principal : petits mammifères
- Tiques = réservoir et vecteur de virus
- Contamination par la tique au cours d'un repas sanguin
- Transmission du virus trans-stadiale et trans-ovarienne
- *Ixodes ricinus* (western) et *Ixodes persulcatus* (eastern)

Autres modes de transmission

- le lait cru
- transmission de laboratoire
- transfusion sanguine

TBE : distribution géographique

- Asie, Russie (sous-type Eastern)
- Europe centrale (sous-type Western) :
 - Scandinavie (Finlande, Suède) et états baltes
 - Pologne, Tchécoslovaquie, Autriche, Hongrie,
 - Yougoslavie, Roumanie, Bulgarie
- Europe occidentale
 - Allemagne, Suisse
 - France
 - Alsace : plus d'une trentaine de cas depuis 1968
 - Lorraine :
 - 2 cas décrits à Nancy
 - séroprévalence \approx 2% (Presse Méd 1999; 22:221-4)

TBE in Sweden and climate change

Variable	B coefficient	T†	p
(A) -10 to -7°C (t-1)	-0.5	24.0	0.0001
(B) -7 to 0°C (t)	0.1	1.6	0.1
(C) spring 8-10°C (t-1)	0.3	1.7	0.3
(D) autumn 5-8°C (t-1)	0.6	4.2	0.0001
(E) spring 5-8°C (t)	0.5	2.3	0.03


Model summary: $R^2=0.58$; $p<0.0001$. † $T=B/\text{Standard error of } B$.

Regression model summary for the period 1960-98

- Increase in TBE incidence was significantly related to
 - a combination of 2 consecutive mild winters, temperatures favouring spring development (8-10°C) and extended autumn activity (5-8°C) in the year prior to the incidence year, and
 - temperatures allowing tick activity (5-8°C) early in the incidence year.

E. Lindgren, R. Gustafson, Lancet 2001;358:16-18

TBE : Manifestations cliniques

- Incubation : en moyenne 7 à 14 jours
 - Première phase (virémie)
 - syndrome pseudo-grippal pendant quelques jours
 - Rémission clinique (2 à 7 jours)
 - Deuxième phase (encéphalite)
 - début brutal
 - reprise fébrile
 - manifestations neurologiques
- 

Traitement de l'encéphalite à TBEV

☞ Moyens spécifiques

- Pas d'antiviraux efficaces
- Immunoglobulines spécifiques ?

☞ Moyens non spécifiques

- Réanimation
 - Corticothérapie ?
 - Repos au lit pour les formes bénignes ?
- 

Prophylaxie de l'encéphalite à TBEV

- ☞ Rupture de la chaîne de transmission
 - éradication du réservoir 0
 - éradication du vecteur 0
 - prévention des morsures de tiques ?
- ☞ Le retrait précoce de la tique
- ☞ L'immunothérapie passive
 - actuellement abandonnée
- ☞ La vaccination +++

Le vaccin : Ticovac®

- Virus TBE sous-type western, souche Neudoerfl
- cultivé sur embryon de poulet
- inactivé par le formol
- purifié par ultracentrifugation
- présenté en suspension aqueuse de 0,5 ml
- conservation au froid
- actif sur les 2 sous-types viraux

protection 98 %

Effacité protectrice du vaccin l'expérience autrichienne

Année	Nb. cas	Population à risque (x10 ³)			Taux de protection (%)	
		Non V.	2 doses	≥3 doses	2 doses	≥3 doses
1994	172	165/540	1/390	6/5070	99,2	99,6

Les indications de la vaccination

☞ Voyageurs et résidents en zone d'endémie

- devant séjourner en plein air au printemps et en été en :
 - Europe centrale (Allemagne, Suisse, Autriche, Scandinavie)
 - Europe de l'Est
 - Asie continentale

☞ En France (dans l'est : Alsace, Lorraine ?)

- pas en population générale
- recommandé pour les professionnels en milieu rural (bûcherons, forestiers, O.N.F.)

Les modalités de la vaccination (1)

☞ Schéma de vaccination

- 3 injections :
 - la deuxième 3 semaines à 3 mois après la première (14 jours si nécessité d'une immunisation rapide)
 - la troisième 9 à 12 mois après la deuxième
 - les deux premières de préférence en hiver
 - Séroconversion \approx 100% après 3 injections
- rappel tous les 3 ans (sauf si titre protecteur)
- Demi-dose pour la première injection chez les enfants de 3 à 16 ans

Les modalités de la vaccination (2)

Effets indésirables

- Fièvre dans les 48 heures post-vaccination (en général 12 h)
 - fréquent et parfois sévère ($> 40^{\circ}\text{C}$)
 - Justifie une mesure systématique de la température, au moins pendant les 24 premières heures en particulier après la première injection
- Syndrome pseudo-grippal, asthénie
- Réactions locales au point d'injection

Contre-indications

- Non-indication : enfant < 3 ans
- Formelles
 - fièvre aiguë
 - hypersensibilité aux ovoprotéines
- Relatives
 - femme enceinte et allaitante

Encéphalite japonaise



Transmission du virus JE

☞ Vecteurs

- Moustiques : Culex (*C. tritaeniorhyncus*)
- Taux d'infestation : 1 à 3%
- Prolifération dans les zones rurales humides (rizières)
- Recrudescence pendant la saison des pluies

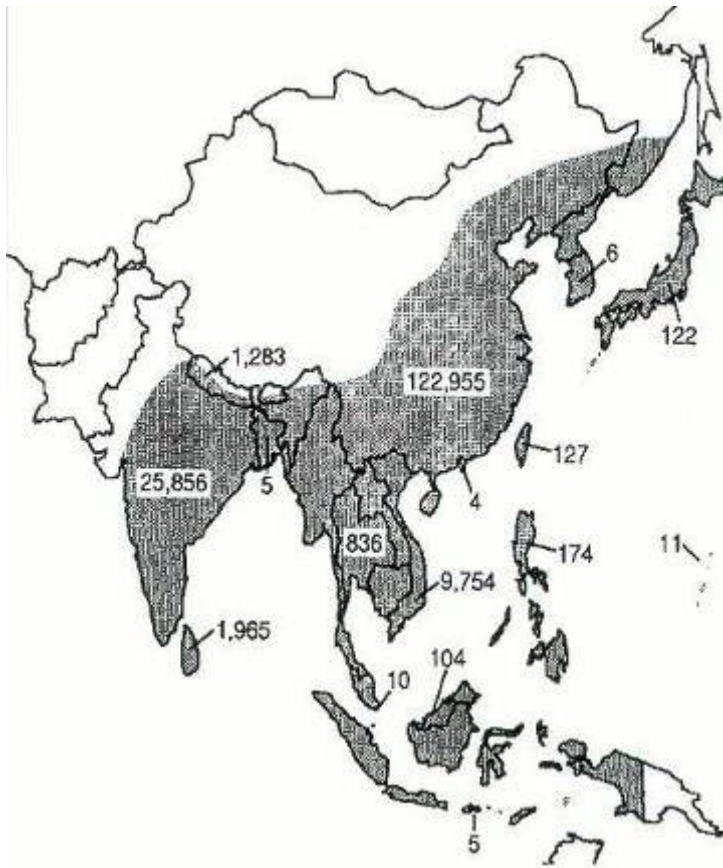
☞ Réservoirs

- Porcs domestiques
- Oiseaux (Ardeid)

☞ Transmission

- Saisonnière, en Asie tropicale

JE : distribution géographique



Encéphalite
japonaise

Cas rapportés en
Asie du Sud-Est

1986-1990

JE : manifestations cliniques

En zone d'endémie

- Incidence annuelle : 100 à 1000 par million d'habitants.
- Les cas sont principalement des enfants de moins de 15 ans
- La quasi totalité des adultes est immunisée
- Ratio encéphalite/infection à JE : 0,1 – 2 / 100
- Létalité 20 – 40% – Séquelles neurologiques 30%

Pour les voyageurs

- Le risque d'encéphalite à JEV est très faible, majoré par
 - Durée et période du séjour, zone rurale
 - L'absence de protection contre les moustiques
- Le nombre de cas d'encéphalites graves rapportés chez des voyageurs est très faible.

Encéphalite japonaise : vaccination

Vaccins

- vaccin disponible en France: virus inactivé provenant de cerveau de souris infectée (souche Nakayama, Biken – Aventis, JE-VAX)
- vaccin vivant "chinois" : virus atténué cultivé sur lignées cellulaires (SA 14-14-2).

Le vaccin Biken (JE-VAX®)

- Immunogénicité : séroconversion > 98% après 3 doses
- Efficacité protectrice : 91% (essai randomisé vs. placebo)
- Protection durable (≥ 3 ans après 3 doses)
- Effets indésirables
 - Signes généraux et locaux modérés chez environ 20% des vaccinés
 - Accidents neurologiques : rares
 - Hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée, détresse respiratoire) :
 - incidence : 1 – 100/10 000
 - thimerosal ?

Vaccination anti-JEV chez le voyageur

Indications

- Non indiqué à titre systématique pour tout voyageur à destination de l'Asie
- Réservé aux séjours > 1 mois, en zone d'endémie/épidémie, rurale, pendant la période de recrudescence saisonnière

Modalités

- ATU N en France (centres internationaux de vaccination)
- 3 injections J0 – J7 – J30 (éventuellement J14)
- Rappel après 2 ans si exposition persistante