

# Encéphalite 2007 : diagnostics étiologiques

# Méthodologie du classement

---

- Guidelines d'exploration
- Collecte des résultats dans chaque hôpital/service
- Réunion d'un groupe d'experts et discussion avec le clinicien
  - pour les cas « bizarres »
  - si plusieurs résultats positifs
- Si besoin, consultation de l'expert microbiologique (CNR par exemple)

# Méthodologie du classement (2)

---

- Cas certains d'encéphalite à X ou Y:
  - mise en évidence d'un agent pathogène ou de son génome dans le LCR
  - séroconversion ou multiplication par 4 du taux d'Ac dans le LCR
- Cas probables d'encéphalite à X ou Y :
  - mise en évidence d'un agent pathogène ou de son génome hors LCR
  - séroconversion ou d'une augmentation par 4 du taux d'Ac hors LCR
  - Titre élevé unique en IgM dans le LCR
- Cas possibles d'encéphalite à ....:
  - Titre élevé unique en IgM hors LCR
- Cas « à très forte présomption clinique non démontrable biologiquement »
  - Arguments cliniques et biologiques massifs en faveur d'un diagnostic
  - Agent étiologique non recherché ou recherche spécifique peu sensible et négative

# Résultats étiologiques

---

- Identification d'un agent infectieux  
**pour 131 patients (52%)**
- Nature de l'agent identifié
  - Viral : n= 90 (69 %) *ou 36% du total*
  - Bactérien : n= 40 (30%) *ou 15% du total*
  - fongique : n=1 (1%) *ou 0,3% du total*

# Agents infectieux identifiés

---

- HSV n= 55 (42%) *ou 22% du total*
  - Adultes n= 54
  - HSV2 n= 3
  - Type non précisé n=10
  - Dcd : 5%
- VZV n= 20 (15%) *ou 8% du total*
  - Adultes n= 17 (85%)
  - Dcd : 15%
- *M. tuberculosis* n= 20 (15%) *ou 8% du total*
  - Dcd : 30%
- *L. monocytogenes* n= 13 (10%) *ou 5% du total*
  - Dcd : 46%

## Agents infectieux identifiés (2)

---

- N=3
  - EBV, CMV, TBE
- N=2
  - Enterovirus, Toscana
  - *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia*
- N=1
  - West Nile, Influenza
  - *F. tularensis*, *L. pneumophila*, *R. conorii*
  - *C. neoformans*

# Résultats par catégories de classement pour les 131 patients « étiquetés »

---

- Cas certains n= 101 (77%)
  - 55 HSV →100%
  - 16 VZV →80%
  - 13 BK
  - 2 CMV
  - 1 cryptocoque, 1 EBV, 1 *Borrelia*, 1 Toscana
- Cas probables n= 18 (14%)
  - 3 BK
  - 2 EBV, 2 enterovirus, 2 *Mycoplasma*
  - 1 Influenza, 1 West Nile, 1 TBE, 1 Toscana, 1 *Legionella*, 1 *Listeria*, 1 *R. Conorii*, 1 *Francisella*
- Cas possibles n= 3 (2%)
  - 2 TBE
  - 1 CMV

# Résultats par catégories de classement pour les 131 patients « étiquetés » (2)

---

- Cas cliniques n= 9 (7%)
  - 4 VZV
    - 1 adulte, Zona ophtalmique, LCR non testé
    - 1 adulte, Zona, comorbidités multiples, 2 PCR nég précoces
    - 2 enfants, varicelle, PCR précoce négative, PL non refaite
  - 4 *M. tuberculosis*
    - 2 patients originaires de zone endémique, recours aux soins tardif
    - 2 patients sexagénaires originaires de France
    - Évolution systémique insidieuse avant les signes neuro
    - Protéïnorachies admission de 1,8 à 2,8 g/l, hypoglycorachie pour 2
  - 1 *L. monocytogenes*
    - Adulte 63 ans, F39.6, Rhombencéphalite + cérébellite + myélite C1C2 + déficits sensitifs/proprioceptifs, PL évoluant de 70% PNN à 100% lymphocytaire, formation de collections après disparition hypersignaux



# Diagnostic étiologique des enfants (n=26)

---

- Diagnostic étiologique pour 12 (46%)
  - VZV n= 3
  - *M. pneumoniae* et Enterovirus n=2
  - HSV, CMV, EBV, Influenza, *Borrelia* n=1
- Cas « cliniques » :
  - les 2 enfants à varicelle évoqués plus haut

# Les co-infections ?

---

- Aucune dans l'étude, mais....
  - Des résultats n'ont pas été retenus chez les patients « étiquetés »
    - 1 *M. pneumoniae*
    - 1 *Coxiella*
    - 1 *Ch. pneumoniae* (TBE, TOS, DEN + aussi)
    - 1 EBV
    - 2 HHV6 (dont 1 séro VZV+ aussi)
    - 1 *Borrelia*
- IgG isolées ou charges virales très faibles ou faux +

# Les patients sans étiologie

---

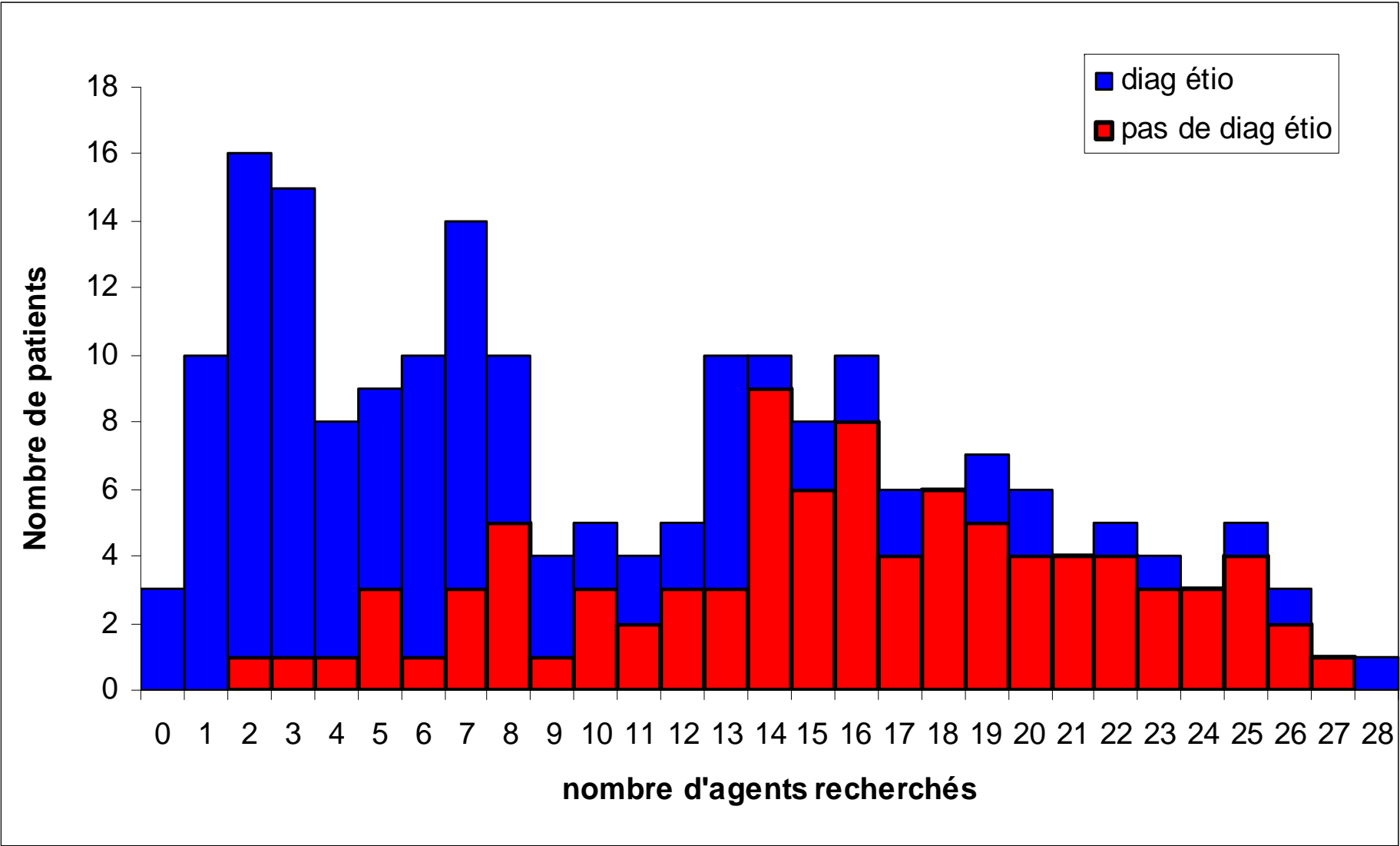
- 19 patients « sans étiologie » avaient des résultats jugés faussement positifs ou non significatifs
  - 7 *Chlamydia* (+ 1EBV + 1 *M. pneumoniae*)
  - 3 *Borrelia*
  - 3 EBV
  - 1 Arbovirus (TBE+ TOS+ DEN+WN)
  - 1 Coxsackie
  - 1 LCMV
  - 1 CMV
  - 1 *M. pneumoniae*
  - 1 patient avait plus de 15 sérologies diverses positives

# Les patients sans étiologie (2)

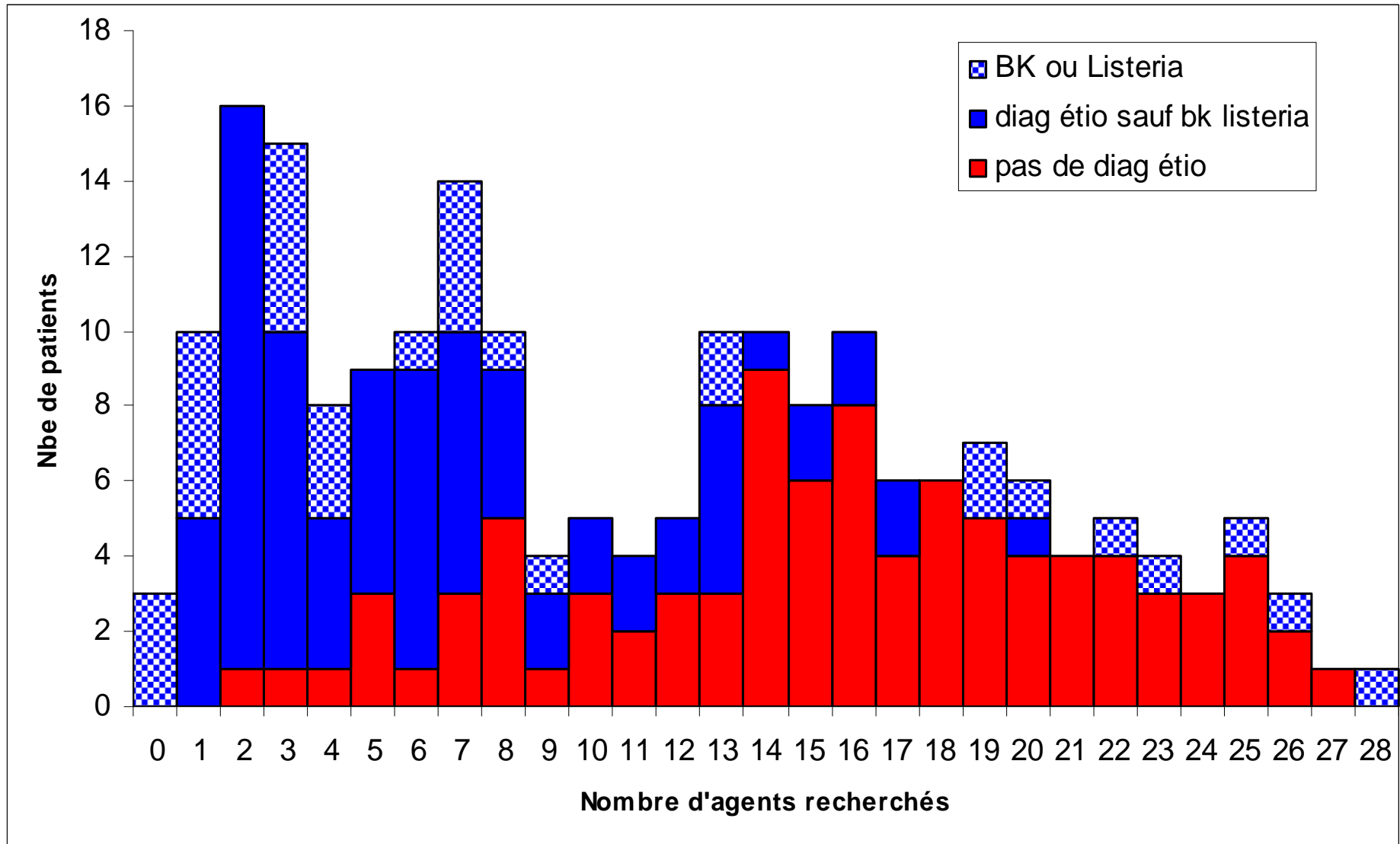
---

- Nombre variable d'agents recherchés :
  - Patients avec diagnostic Moy = 7
  - Patients « sans étio » Moy = 16
- 10 patients « sans étio » ont moins de 8 agents recherchés :
  - vrais patients « sans étio » ou pas assez explorés ?
- 26 patients « sans étio » ont plus de 20 agents recherchés :
  - Vraie origine infectieuse ou bien ??

# Faut-il vraiment pousser les explorations diagnostiques aussi loin que possible ?



# Sans doute pas



# 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)
- Vial C, MMI 2007 : 32 encéphalites pédiatriques 1991-2002, St Etienne
- Koskiniemi M, Eur. J. Pediatr. 1997 : 175 encéphalites pédiatriques, Finlande 1993/94
- Granerod J et Health Protection Agency : étude en cours, UK, 24 CH en Angleterre et Pays de Galles

# 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 03 et 06 : fièvre facultative, anomalie IRM ou EEG, hospitalisations courtes incluses, immunocompétents seulement
  - Koskiniemi 97 : idem France sauf durée hospitalisation et fièvre (mais notion d'infection), VIH non mentionné
  - Vial 2007 : idem sauf durée hospitalisation, VIH non mentionné, déficits immunitaires exclus
- Comparabilité des populations
- Comparabilité des systèmes hospitaliers
- Faible nombre de cas pédiatriques inclus en France



# Etudes pédiatriques

Koskinemi Eur.J. Pediatr.1997

All, N=175

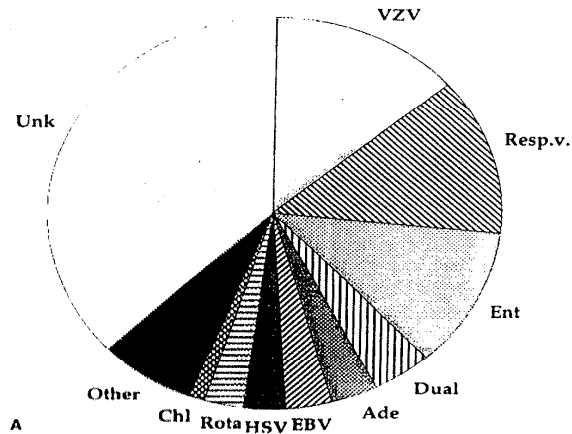
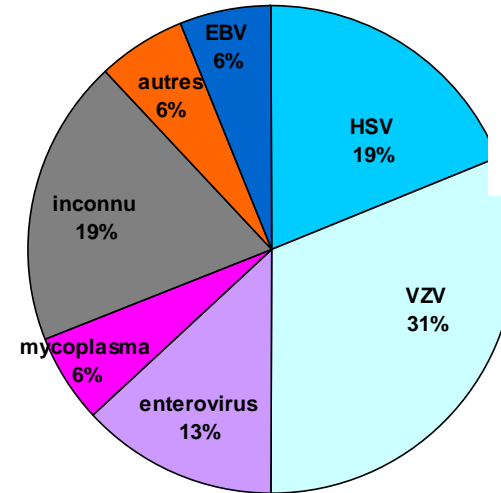
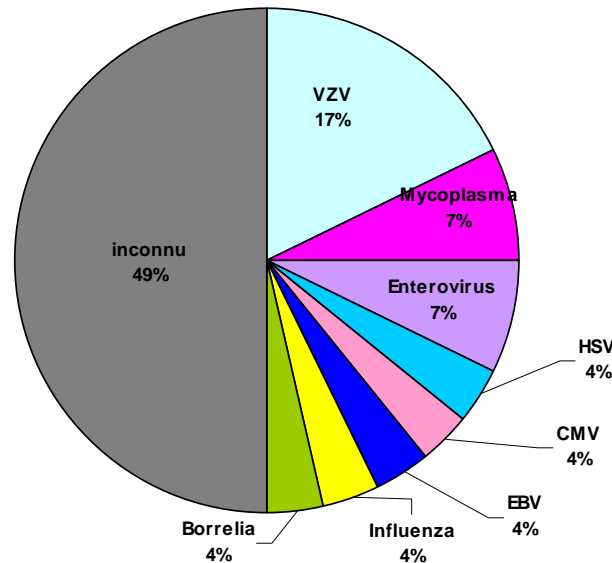


Fig. 3A Overall distribution of different microbes associated with childhood encephalitis. The "Other" group includes *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* and one HHV-6, one PHV, one TBE, one reassociated case.

Vial, MMI 2007  
n= 32, 1 service,  
1991-02



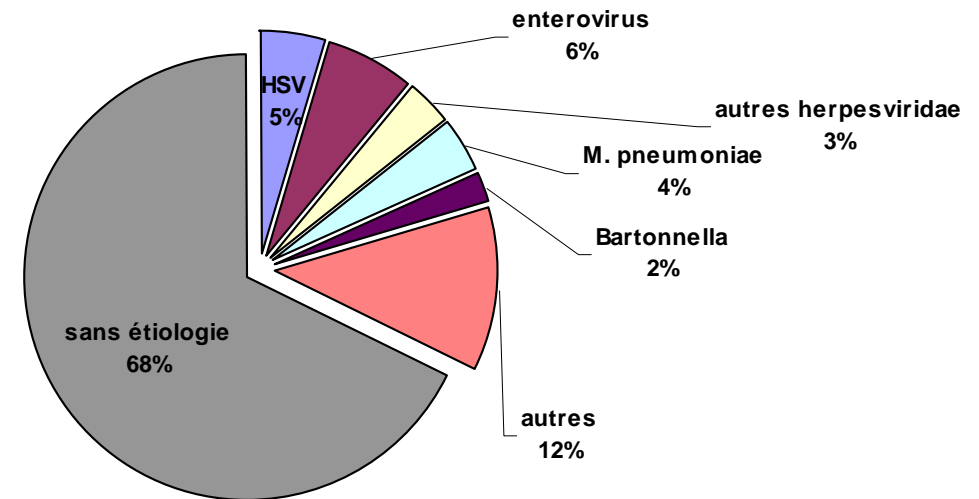
France 2007, cas pédiatriques



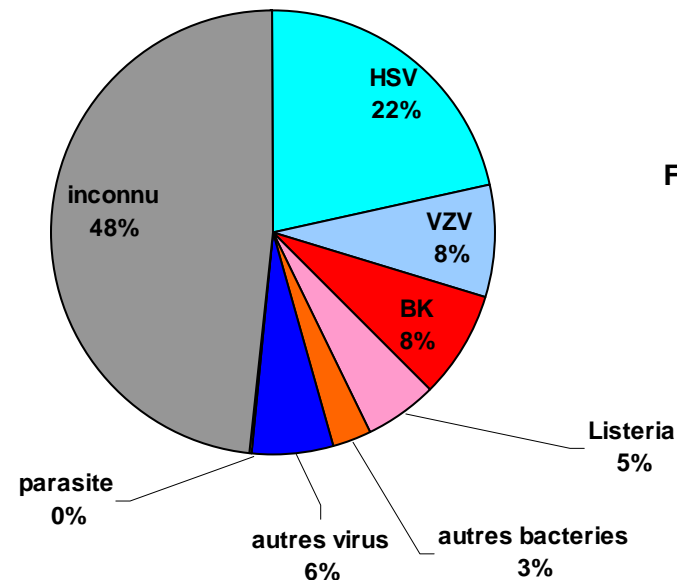
# Californie 98-00 (*Glaser, CID 2003*)

- 94/291 patients étiquetés (32%)
- 50% des HSV et des enterovirus sont des diagnostics sérologiques
- Forte représentation des Enterovirus et *M. pneumoniae*
- Nombreux patients « sans étio », mais pas de critère de fièvre

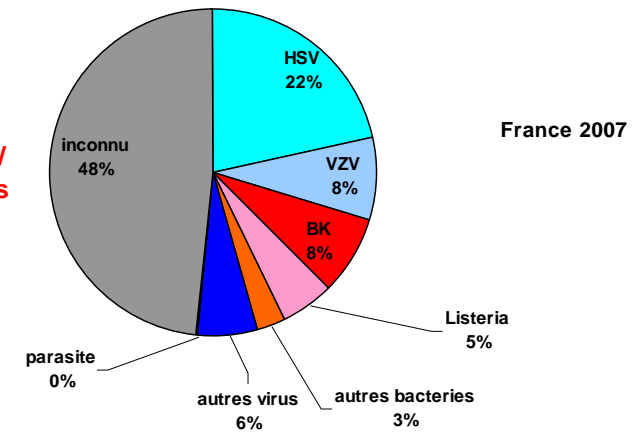
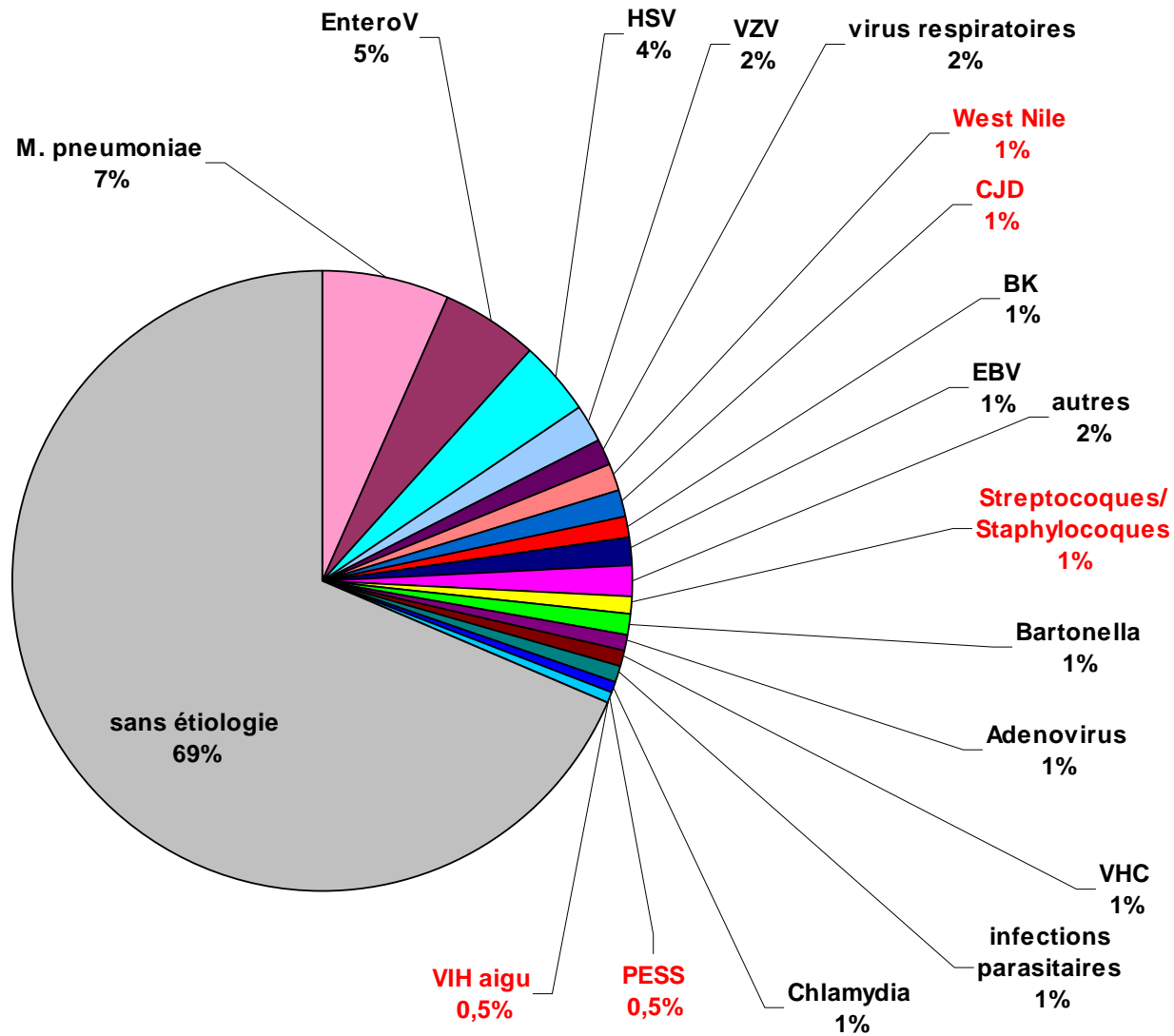
Glaser 2003



France 2007



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



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

---

	Californie98-05	France 2007
Encéphalite sans étiologie	992 (69%)	122 (48%)
Herpès simplex	<b>58 (4%)</b>	<b>55 (22%)</b>
VZV	27 (2%)	20 (8%)
West Nile	19 (1%)	1 (0,4%)
Entérovirus	<b>71 (5%)</b>	<b>3 (1%)</b>
EBV	18 (1%)	3 (1%)
<i>Chlamydia sp.</i>	10 (0,7%)	0 (0%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	<b>0 (0%)</b>	<b>13 (5%)</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	96 (6%)	2 (0,8%)
<i>Bartonella</i>	14 (1%)	0 (0%)
<i>M. tuberculosis</i>	<b>19 (1%)</b>	<b>20 (8%)</b>
Total	1448	253

---

# 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

# Comparaison au PMSI 2002

	<b>PMSI 2002</b>	<b>Etude 2007</b>
Encéphalite sans étiologie	1055 (86%)	122 (48%)
Encéphalite à herpès	<b>62 (5%)</b>	<b>55 (22%)</b>
Encéphalite à VZV	43 (3%)	20 (8%)
Encéphalite à arbovirus	24 (2%)	6 (2%)
Encéphalite à entérovirus	5 (0,4%)	3 (1%)
Rougeole compliquée d'encéphalite	5 (0,4%)	0
Encéphalite à adénovirus	1	0
Méningoencéphalite listérienne	<b>1 (0,08%)</b>	<b>13 (5%)</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (0,1%)	2 (0,8%)
Maladie de Lyme	1 (0,08%)	2 (0,8%)
BK	<b>0</b>	<b>20 (8%)</b>
autres	15	11
<b>Total</b>	<b>1215</b>	<b>253</b>

# Conclusions

---

- Bonne proportion de diagnostics (sauf enfants)
- Importance peu attendue de *M. tuberculosis* et *L. monocytogenes*
- Faible représentation des entérovirus et des *M. pneumoniae*
  - Faible nombre d'enfants inclus
  - Définition de cas plus sélective
- Intérêt en apparence limité d'une exploration large
- Place toujours privilégiée de la culture du LCR
- Étude anglaise en cours, résultats attendus début 2009
- Comparaison avec le PMSI 2007 dès que disponible