

Encéphalites infectieuses en France



- J.P. Stahl
UJF et CHU Grenoble
- A. Mailles
Institut de Veille Sanitaire,
Paris

Contexte

- Séquelles à court et long terme très peu étudiées sauf pour herpès simplex
- En France, PMSI 2000-2002
 - incidence annuelle en métropole hors VIH 1.9 cas/100 000 habitants
 - étiologie infectieuse indéterminée dans 80% des cas
 - causes les plus fréquemment identifiées : HSV et VZV
 - limites liées à l'outil PMSI et à la complexité de l'entité encéphalite

Diagnostic étiologique des cas d'encéphalite hospitalisés en France métropolitaine de 2000 à 2002 d'après le PMSi (patients VIH + exclus)

	2000	2001	2002
Pas d'étiologie	971 (79%)	871 (75%)	1055 (87%)
HSV 1 et 2	121 (10%)	154 (13%)	62 (5%)
VZV	81	65	43
Arbovirus	10	22	24
Entérovirus	10	7	5
Rougeole	3	4	5
Adénovirus	2	1	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	6	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	3	2
Maladie de Lyme	1	1	1
Divers	16	31	15
Total	1224	1165	1214

Matériel et méthode

- Etude multicentrique prospective des cas incidents d'encéphalite infectieuse aiguë en France métropolitaine en 2007
- Définition de cas :
 - Patient âgé de 28 jours ou plus, hospitalisé en métropole France en 2007
 - Durée d'hospitalisation ≥ 5 jours pour les patients survivants
 - Au moins une anomalie du LCR (≥ 4 GB/ml ou $\geq 0,4$ g/l protéines)
 - Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - Troubles prolongés de la conscience ou convulsions ou DTS ou signes neurologiques focalisés
- Critères d'exclusion :
 - VIH +,
 - Méningite à bactérie pyogène,
 - Méningite sans encéphalite
 - Abscès cérébral, maladies à prions
 - pathologies non infectieuses du SNC
- Recueil de données :
 - Données démographiques
 - Données cliniques à l'admission, après 4 et 7 jours d'hospitalisation et à la sortie
 - Résultats des examens complémentaires

Matériel et méthode (2)

- Diagnostic étiologique

- Exploration en 3 niveaux
- Modification possible de la séquence en cas d'exposition à risque particulière
- Réalisation des tests diagnostiques selon GBEA et techniques adaptées, validées

- Collection biologique :

- Prélèvements supplémentaires de LCR, sérums précoces et tardifs, sang total, urines, écouvillons pharyngés
- Selon possibilités physiologiques
- Centralisation dans une biothèque
- Selon réglementation en vigueur

Stage	Virus	Bacteria
Niveau1	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2, • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> •Enterovirus •CMV •EBV •adenovirus •HHV6 •TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> Nipah Rage 	

Matériel et méthode (3)

- Classement des cas selon résultats de l'exploration et données cliniques
 - Cas certain : identification d'un agent infectieux dans le LCR par diagnostic direct
 - Cas probable :
 - identification d'un agent infectieux par diagnostic direct dans un échantillon différent autre que LCR;
 - Ou séroconversion
 - Ou titre IgM élevé dans le LCR
 - Cas possible : titre IgM élevé dans le sérum
 - Cas clinique : symptômes et signes biologiques très évocateurs d'une infection donnée, associés à des caractéristiques épidémiologiques habituellement rencontrées chez les patients atteints par ces infections, et à un résultat négatif à un test de faible sensibilité (ex. culture du LCR pour la recherche de *Listeria*)
- Analyses des données sous Stata9.2
 - Description
 - Facteurs de risque de décès : analyse univariée puis multivariée pas à pas descendante avec toutes variables ≤ 0.25
- Information et consentement selon réglementation
- CNIL, CPP

Résultats

Inclusions

- 295 cas inclus par 106 services hospitaliers dans 44 départements
 - 17 exclus en raison d'un diagnostic définitif non infectieux (cancer, lupus, trouble vasculaire cérébral, etc.)
 - 10 exclus suite à la mise en évidence d'un critère d'exclusion
 - 5 méningites (dont 3 pyogènes)
 - 2 abcès cérébraux
 - 1 endocardite compliquée par un embol cérébral
 - 1 encéphalite chronique
 - 1 cas de neuroborréliose avec des signes neurologiques périphériques uniquement
 - 14 patient ont retiré le consentement d'urgence ou familial après guérison (9 avait un diagnostic étiologique établi)
 - 1 patient perdu de vue
- 253 patients inclus pour l'analyse des données

Figure 1 : Pays de résidence des cas d'encéphalite, France 2007

N=253

13 (5%) résidaient hors de France

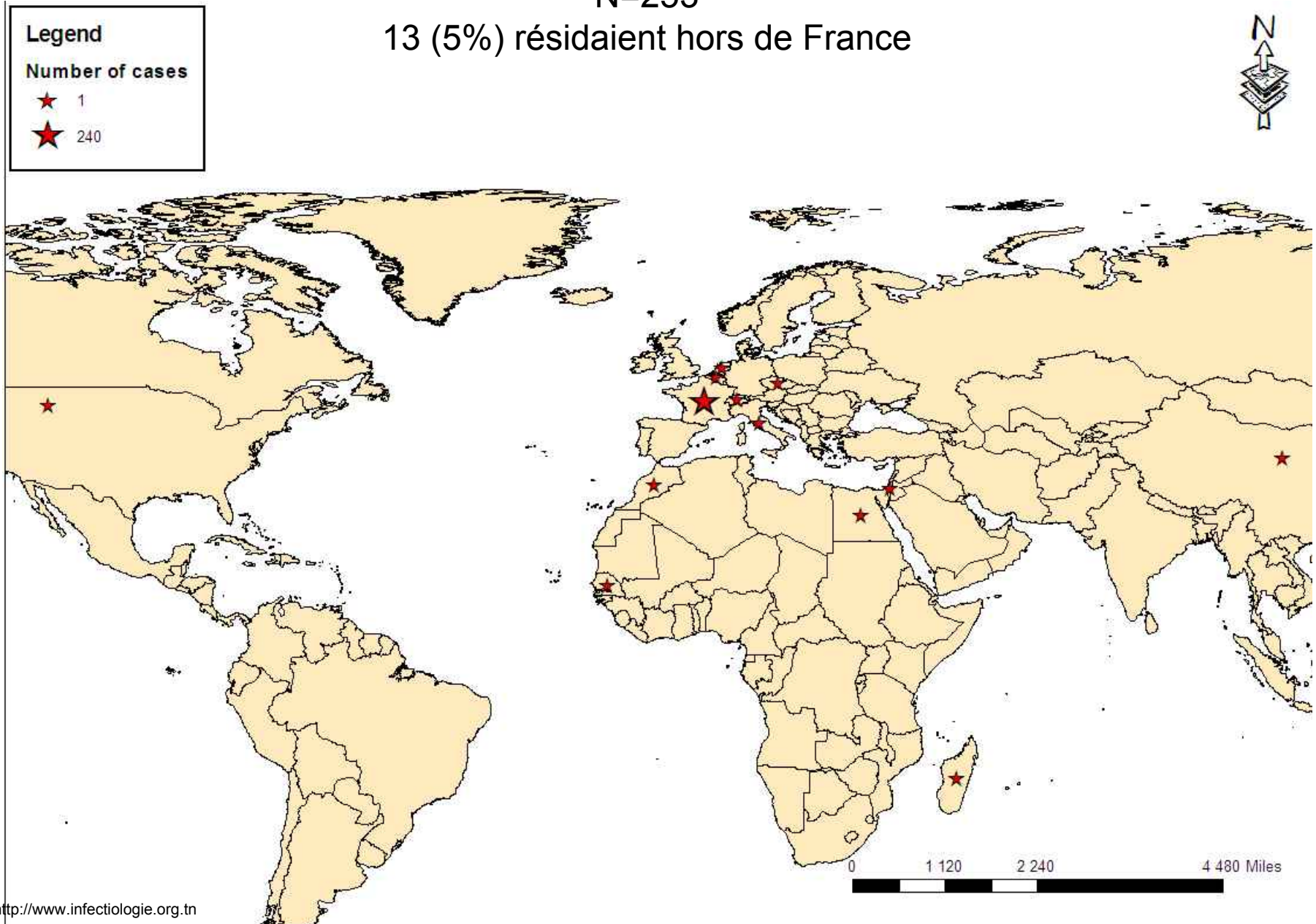
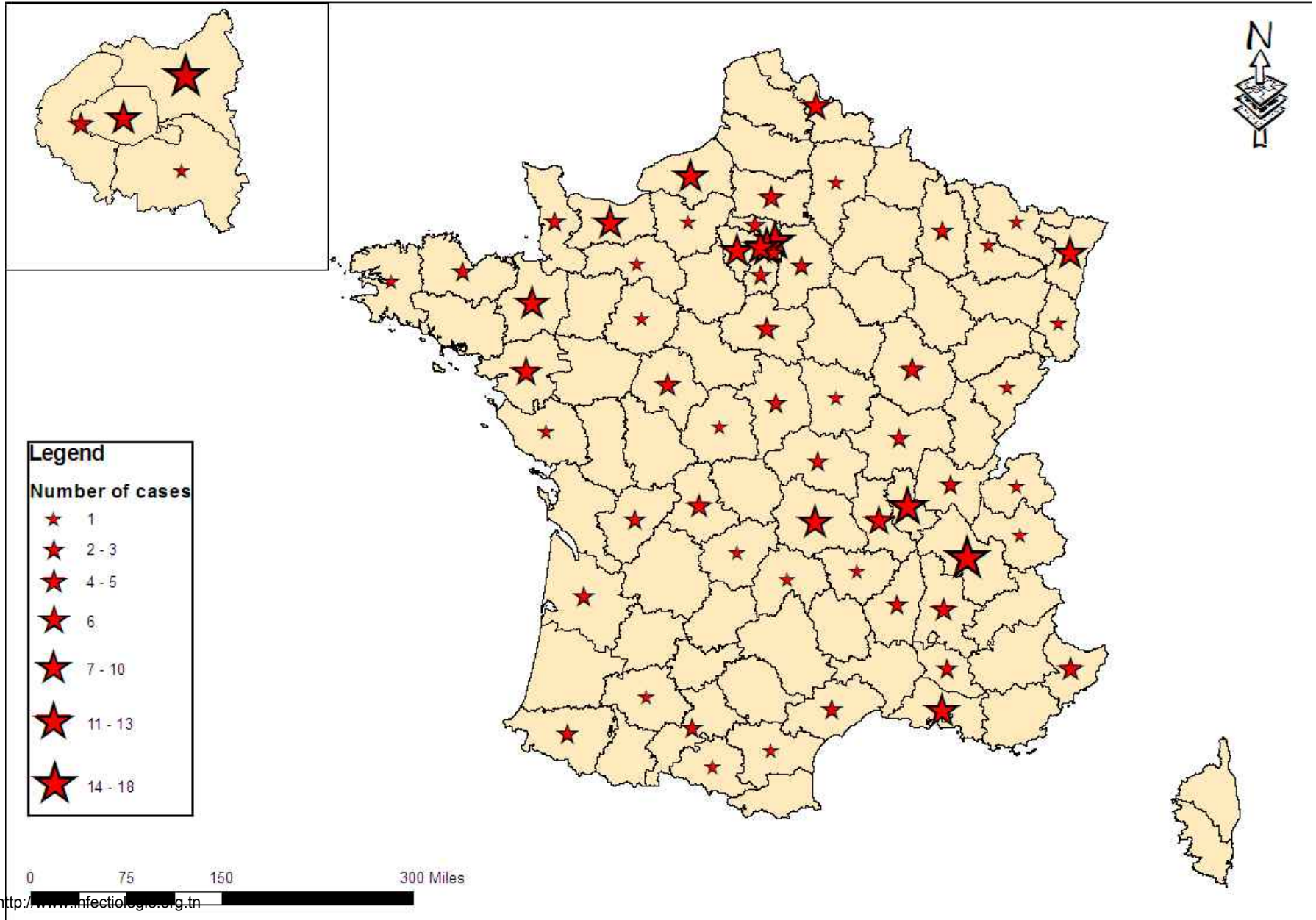


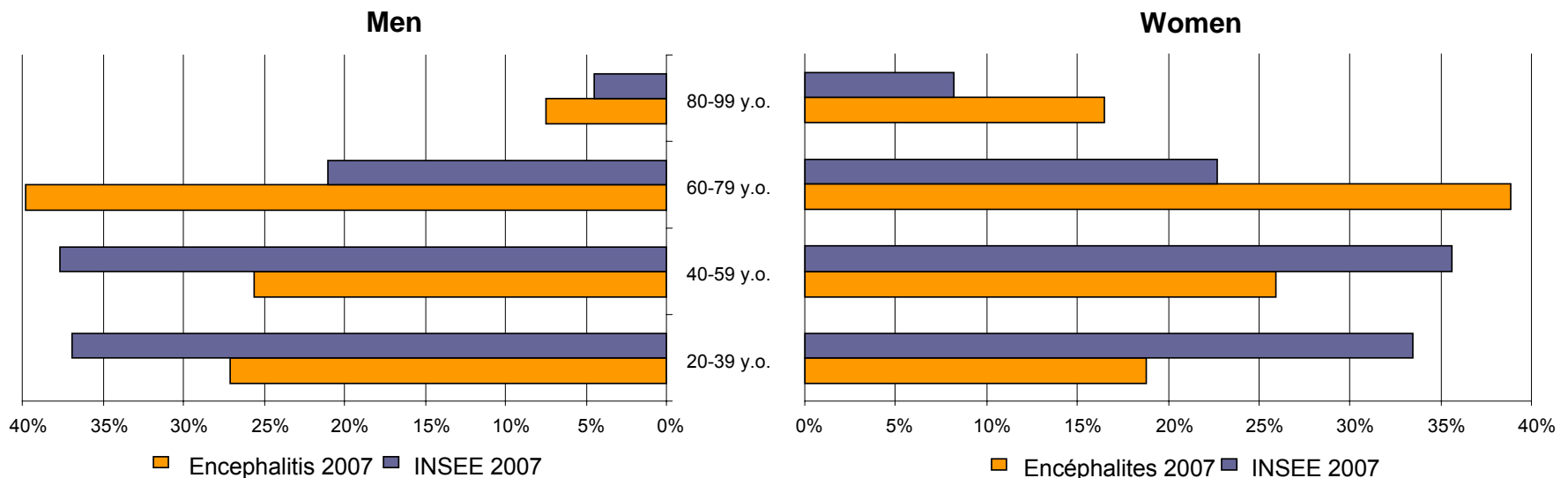
Figure 2 : Départements de résidence des cas d'encéphalite, France 2007 (n=240)



Caractéristiques démographiques

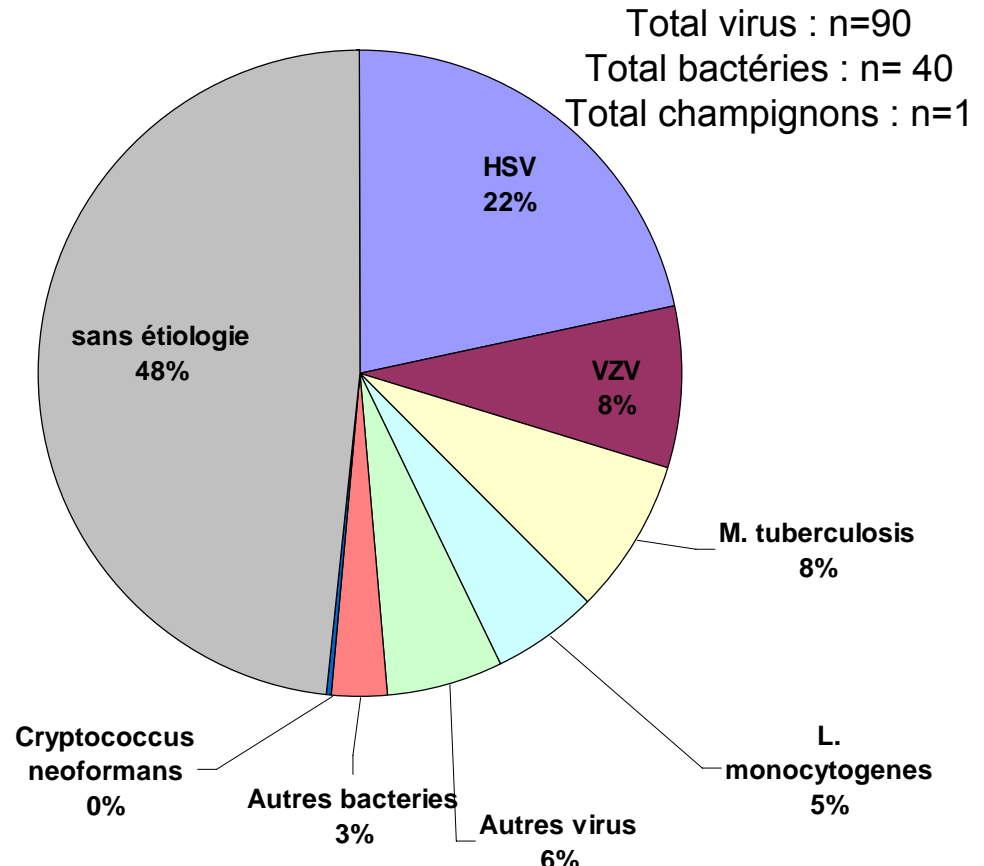
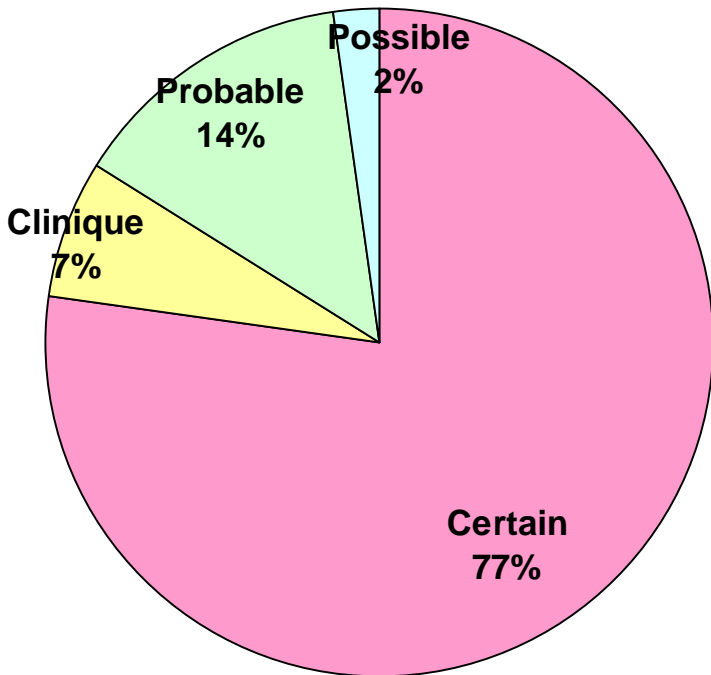
- 61% étaient des hommes (sex ratio H/F =1,6)
- Age médian 55 ans [1 mois – 89 ans]
26 patients (10%) étaient des enfants
- Les patients étaient significativement plus âgés que la population générale

Figure 3 : Distribution des âges des cas d'encéphalites et de la population générale, France 2007

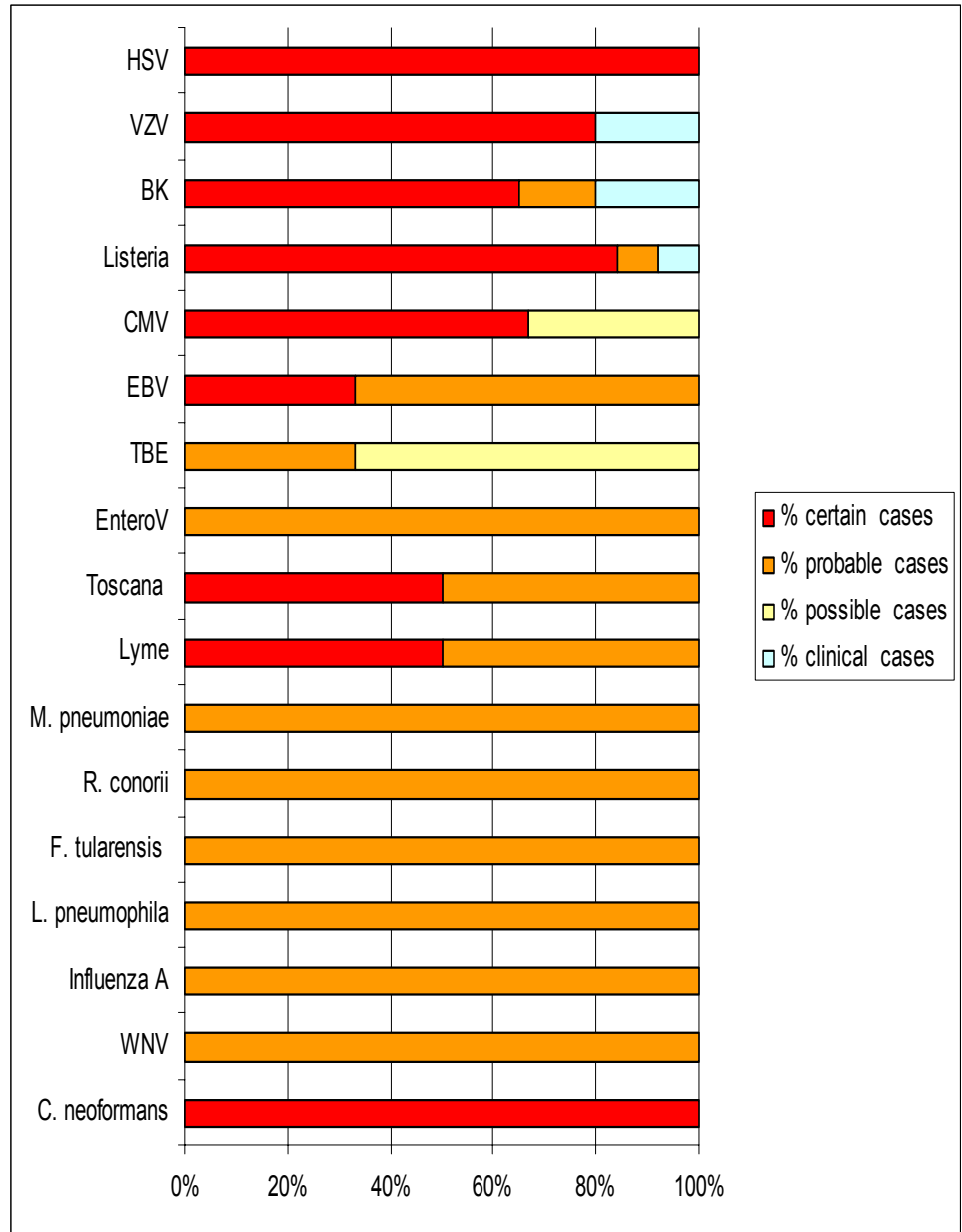


Exploration étiologique

- Diagnostic étiologique établi pour 131 patients (52%)
- Aucune co-infection mise en évidence
- Aucune étiologie n'a pu être identifiée chez 122 (48%) patients
- Un résultat sérologique positif a été jugé non spécifique ou non significatif pour 19 patients, considérés comme « sans étiologie »
- Imputabilité et répartition par agent infectieux :



Etiologic diagnosis	NB of cases (%)
HSV	55 (22%)
VZV	20 (15.2%)
<i>M. tuberculosis</i>	20 (15.2%)
<i>L. monocytogenes</i>	13 (10%)
Cytomegalovirus	3 (2.3%)
Epstein Barr virus	3 (2.3%)
Tick-borne encephalitis	3 (2.3%)
Enterovirus	2 (1.5%)
Toscana virus	2 (1.5%)
Lyme disease	2 (1.5%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (1.5%)
<i>Rickettsia conorii</i>	1 (0.8%)
<i>Francisella tularensis</i>	1 (0.8%)
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.8%)
Influenza A	1 (0.8%)
West Nile virus	1 (0.8%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (0.8%)



Caractéristiques cliniques

- 77 patients (30%) avaient au moins une comorbidité
 - 14 (6%) cancer
 - 15 (6%) insuffisance cardiaque congestive
 - 12 (5%) corticostéroïdes
- Durée médiane d'hospitalisation 21 jours [2- 284]
- 118 (47%) patients réanimés
 - 73 (29%) ventilation mécanique
 - 27 (11%) coma

- Signes cliniques
 - Altération conscience ou des fonction cognitives pour 243 patients (96%)
 - Signes neurologiques focaux pour 113 patients (45%)
 - Convulsions chez 74 (29%)
- Modalités de sortie de l'hôpital
 - 26 (10%) patients sont décédés
 - 8 (3%) sortis vers établissement de long séjour
 - 63 (25%) sortis vers établissement de convalescence
 - 137 (54%) retournés à domicile
 - 19 (8%) autres
- Séquelles à la sortie
 - 75 (35%) guéris
 - 146 (64%) avaient encore des signes ou des séquelles
 - Neurologiques n=140
 - « Psychiatriques » n=21
 - autres n=13

Caractéristiques cliniques

	HSV	VZV	<i>M. tuberculosis</i>	<i>L. monocytogenes</i>
ATCD/ comorbidité	-	Insuffisance cardiaque congestive		Cancer Age ++
			Corticostéroïdes	
Admission	Altération de la conscience Troubles du comportement	Paralysie faciale	-	-
4 à 7 jours après admission	-	Paralysie faciale	Atteinte des paires crâniennes	
			Déficit focalisé	
Cellulorachie (moy., étendue)	136 [0-710]	273 [0-1240]	181 [4-640]	482 [49-1700]
Protéïnorachie (moy., étendue)	0,8 g/l [0,3-3,4]	1,5 g/l [0,2-5,0]	2,5 g/l [1-5,4]	2,9 g/l [0,8-6,7]
Létalité	3%	15%	30%	46%

Facteurs de risques de décès

- Variables indépendamment associées au décès :
 - Témoins de gravités cliniques
 - % de temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique
 - coma 5 jours après admission
 - Sepsis 5 jours après admission
 - Comorbidités
 - Cancer
 - Traitement par des immunosuppresseurs
 - Age
 - Encéphalites due à certains agents infectieux
 - VZV
 - *M. tuberculosis*
 - *L. monocytogenes*
- Test d'adéquation des données : $p=0.9$

Facteurs de risques de décès, analyse multivariée, cas d'encéphalites, France 2007 (n=248)

Variable	% chez survivants	% chez décédés	OR [IC 95]	p
Cancer	4%	23%	19.8 [3.3 – 119.1]	0.001
Traitement immunosuppresseurs	2%	8%	21 [1.3 – 339.0]	0.03
% temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique	-	-	114.8 [8.0 – 1647.6]	<10 ⁻³
Coma 5 jours après admission	3%	38%	12.5 [2.8 – 55.3]	0.001
Sepsis 5 jours après admission	0.5%	15%	111.5 [5.1 – 1245.4]	0.002
Étiologie de l'encéphalite				
• HSV	23%	12%	REF	REF
• VZV	6%	12%	15.8 [1.7 – 149.3]	0.02
• <i>M. tuberculosis</i>	6%	23%	12.9 [1.7 – 99.8]	0.02
• <i>L. monocytogenes</i>	3%	23%	18.6 [1.9 – 182.0]	0.01
• autres agents infectieux identifiés	9%	8%	2.5 [0.22 – 29.0]	0.45
• pas d'étiologie	51%	23%	0.26 [0.0 – 2.5]	0.24

Discussion

- Amélioration du diagnostic étiologique malgré définition de cas plus restrictive
- Par rapport aux autres études
 - Proportion plus élevée de tuberculose et listériose
 - Létalité très faible chez les encéphalites à HSV
 - Proportion nettement plus faible de *M. pneumoniae* et Enterovirus mais
 - Faible participation des pédiatres
 - Exclusion des hospitalisations de moins de 5 jours
- Facteurs de risque de décès
 - Association prévue du décès à des variables mesurant la gravité clinique mais
 - Seulement plusieurs après l'admission
 - Les paramètres cliniques au moment de l'admission ne permettent pas de prédire l'issue
 - Association décès avec *Listeria* et *M. tuberculosis*
 - Utile pour le pronostic mais information disponible parfois tardivement (croissance lente en culture)
 - Indépendamment des comorbidités
 - Association avec infection à VZV non rapportée antérieurement dans la littérature

Conclusion

- Atteinte de l'objectif d'amélioration du diagnostic
- Séquelles immédiates et à distance à étudier
- Collection biologique

Remerciements

- Aux médecins et aux biologistes ayant participé à l'étude
- Aux patients et à leurs familles
- Aux membres du comité de pilotage