

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
 - Protéinorachies 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 +

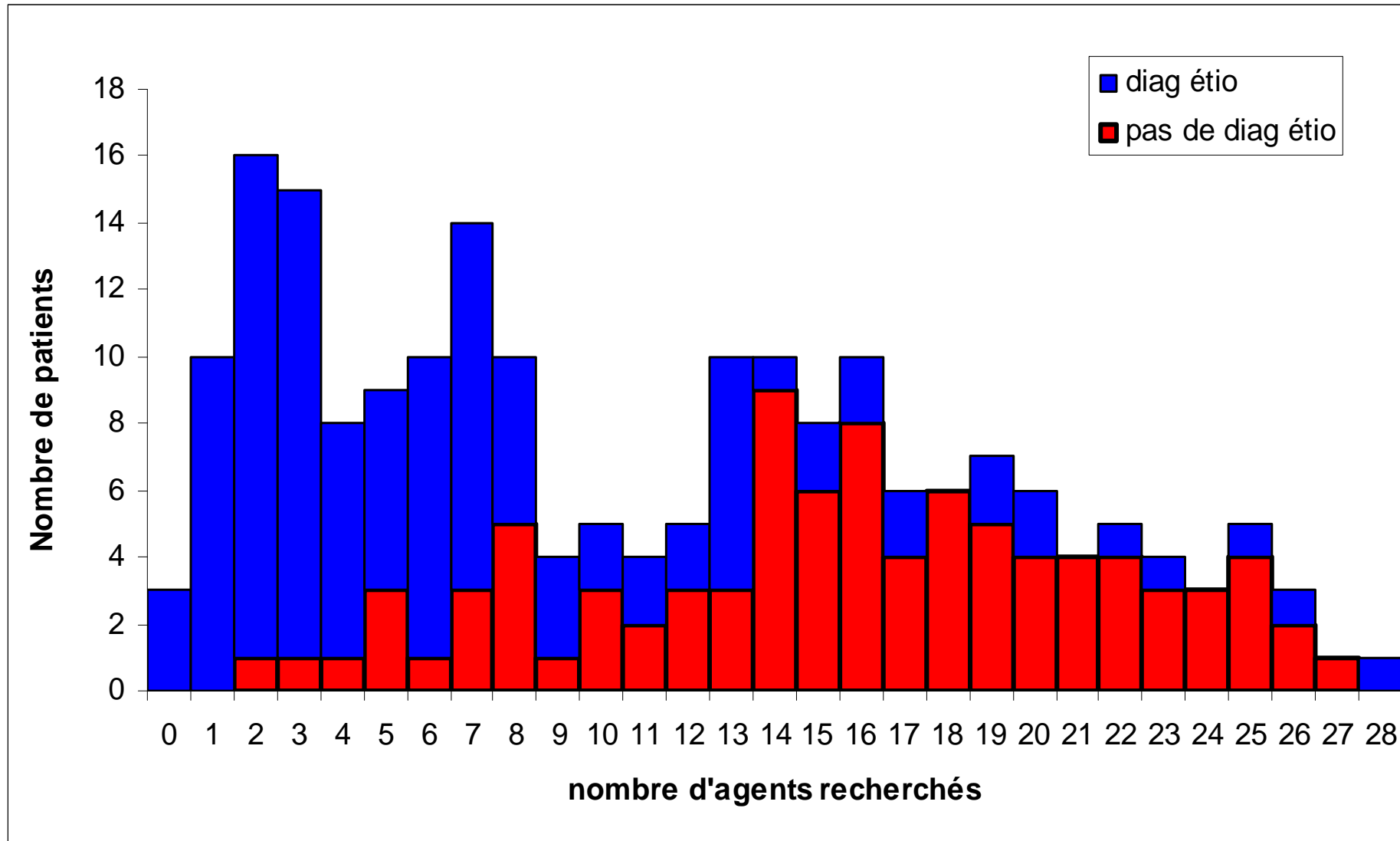
Les patients sans étiologie

- 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

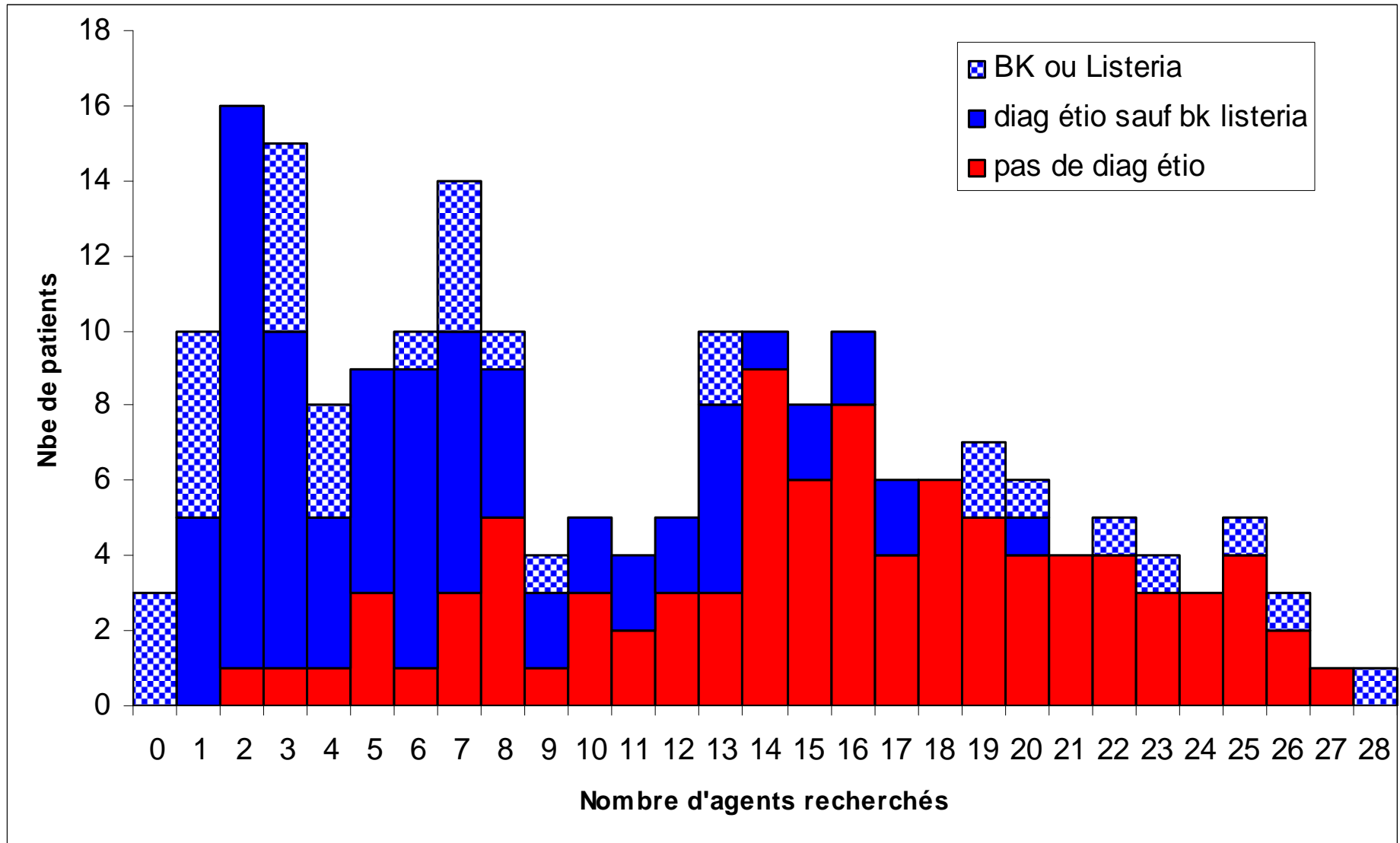
Les patients sans étiologie (2)

- 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

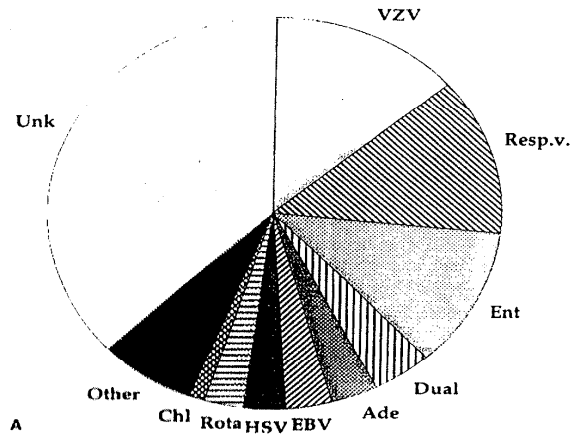
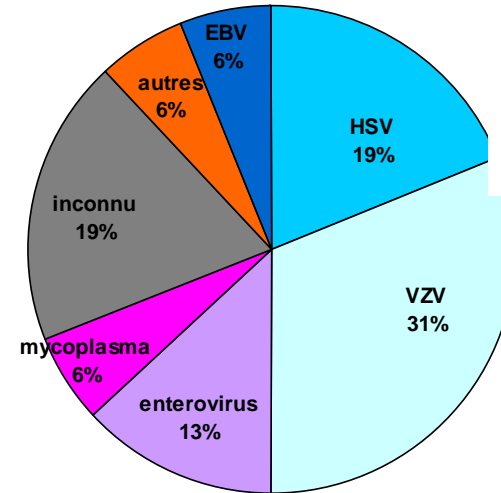
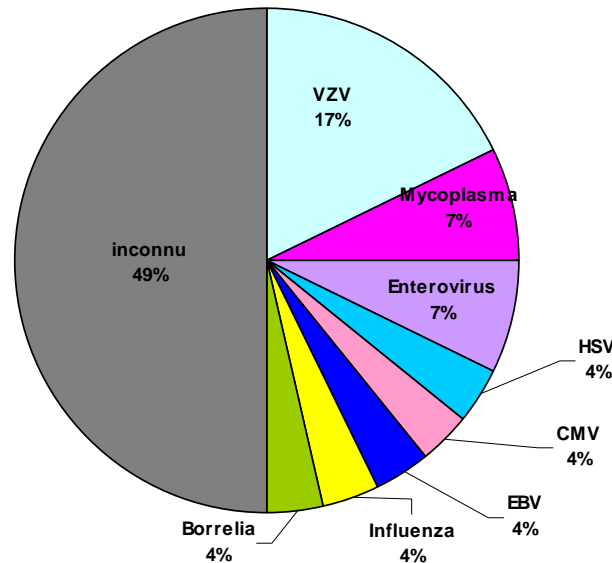


Fig. 3A Overall distribution of different microbes associated with childhood encephalitis. The "Other" group includes *group burgdorferii*, *Mycoplasma pneumoniae* and one HHV-6, one PHV, one TBE, one reassociated case.

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



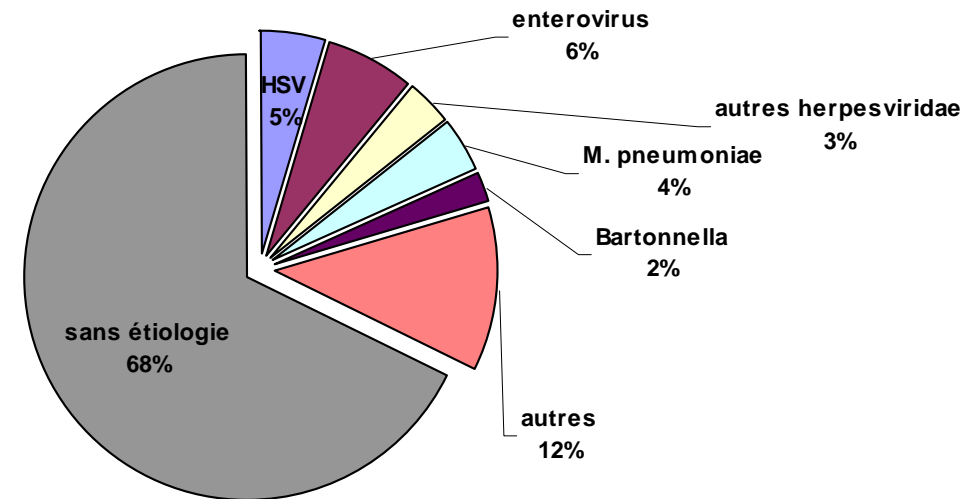
France 2007, cas pédiatriques



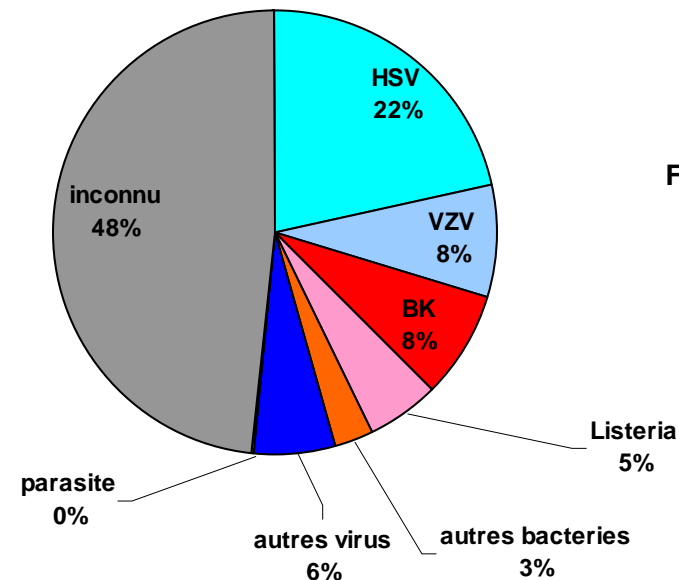
Californie 98-00 (*Glaser, CID 2003*)

- 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

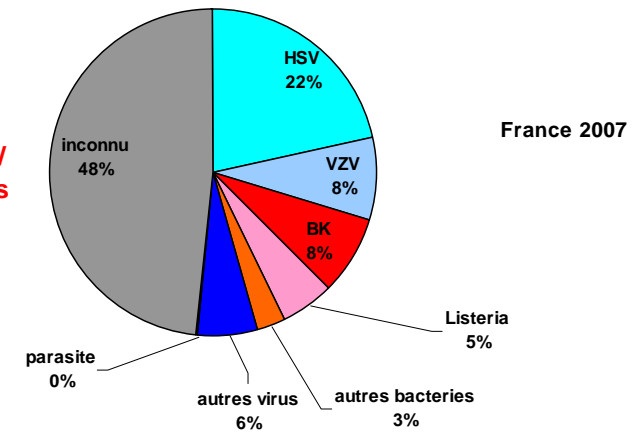
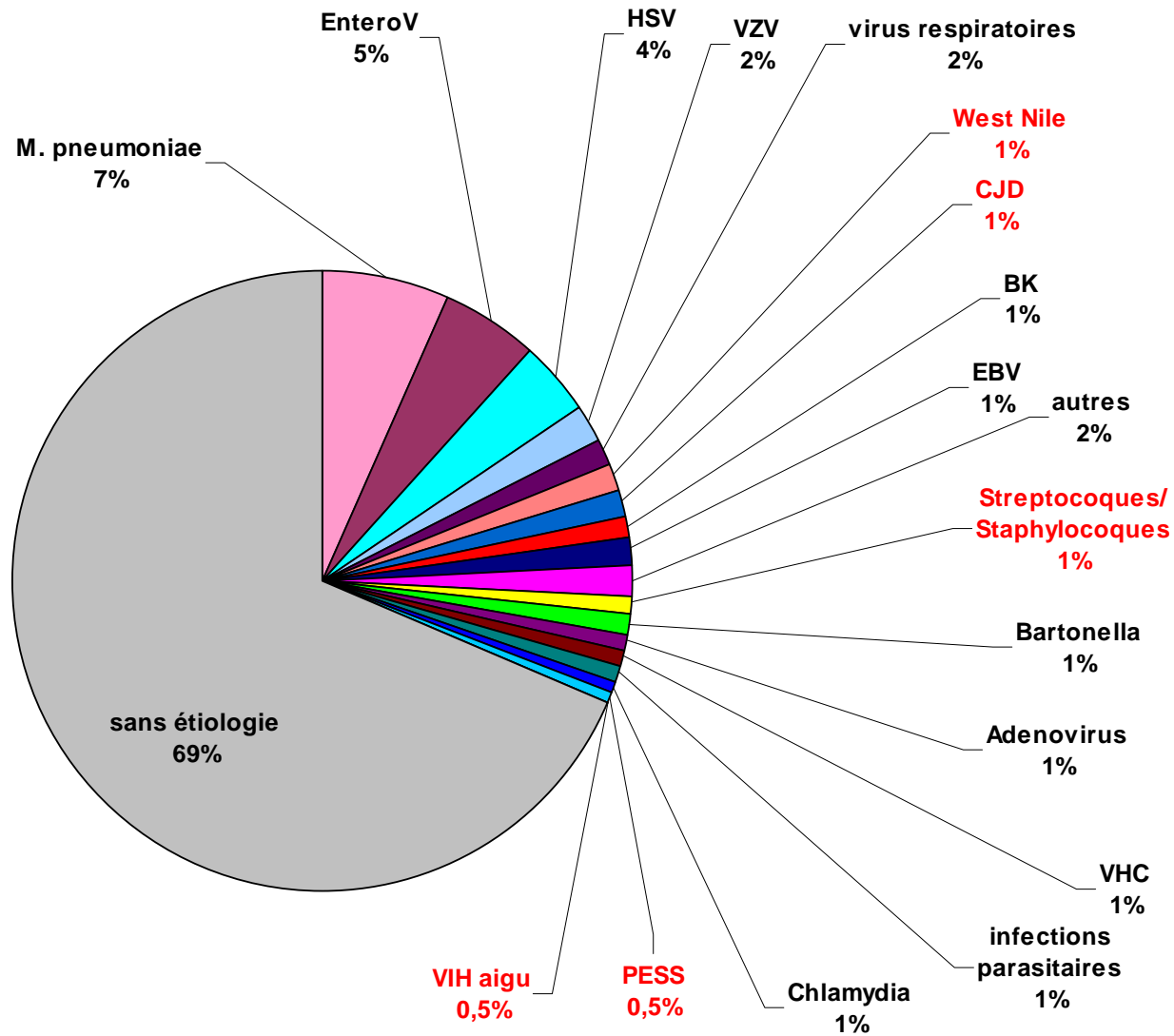
Glaser 2003



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	58 (4%)	55 (22%)
VZV	27 (2%)	20 (8%)
West Nile	19 (1%)	1 (0,4%)
Entérovirus	71 (5%)	3 (1%)
EBV	18 (1%)	3 (1%)
<i>Chlamydia sp.</i>	10 (0,7%)	0 (0%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	0 (0%)	13 (5%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	96 (6%)	2 (0,8%)
<i>Bartonella</i>	14 (1%)	0 (0%)
<i>M. tuberculosis</i>	19 (1%)	20 (8%)
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

	PMSI 2002	Etude 2007
Encéphalite sans étiologie	1055 (86%)	122 (48%)
Encéphalite à herpès	62 (5%)	55 (22%)
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	1 (0,08%)	13 (5%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (0,1%)	2 (0,8%)
Maladie de Lyme	1 (0,08%)	2 (0,8%)
BK	0	20 (8%)
autres	15	11
Total	1215	253

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