

Epidémiologie des encéphalites

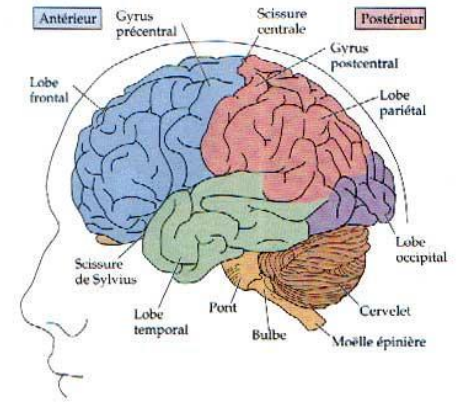


Contagion, Steven Soderbergh, 2011

Alexandra Mailles
DESC de maladies infectieuses
Paris, 29 janvier 2019

- Aucun lien d'intérêt

Définitions



- Encéphalite = inflammation de l'encéphale
- Encéphalites infectieuses : viral, bactérienne, parasitaire, fongique, vMCJ
- Encéphalites toxiques
- Encéphalites immunes/auto-immunes
- Encéphalopathies : parfois post-infectieuse
- ADEM = acute disseminated encephalo-myelitis

Identifier la cause d'une encéphalite

- Virtuellement tous les agents infectieux :
Herpesviridae, arbovirus, bactéries intra cellulaires, virus grippal, Ebola, Zika, etc.
- Imputabilité compliquée
 - LCS \neq cerveau
 - agents "non cultivables"
 - forte prévalence Ac dans la population

Diversité épidémiologique des encéphalites

- Présentation rare vs fréquente : rougeole vs rage
- Pédiatriques vs adultes : Encephalite japonaise vs West Nile
- Sporadique vs épidémique : HSV vs Nipah
- Transmission inter-humaine vs vectorielle/zoonotique : VZV vs West Nile vs *Listeria monocytogenes*
- Transmission par transplantation ou transfusion : rage, West Nile
- Spécificités géographiques : EJ en Asie, Powassan en Am Nord
- Vaccination possible : VZV, grippe
- Dimension économique : accès aux soins

Encéphalites épidémiques



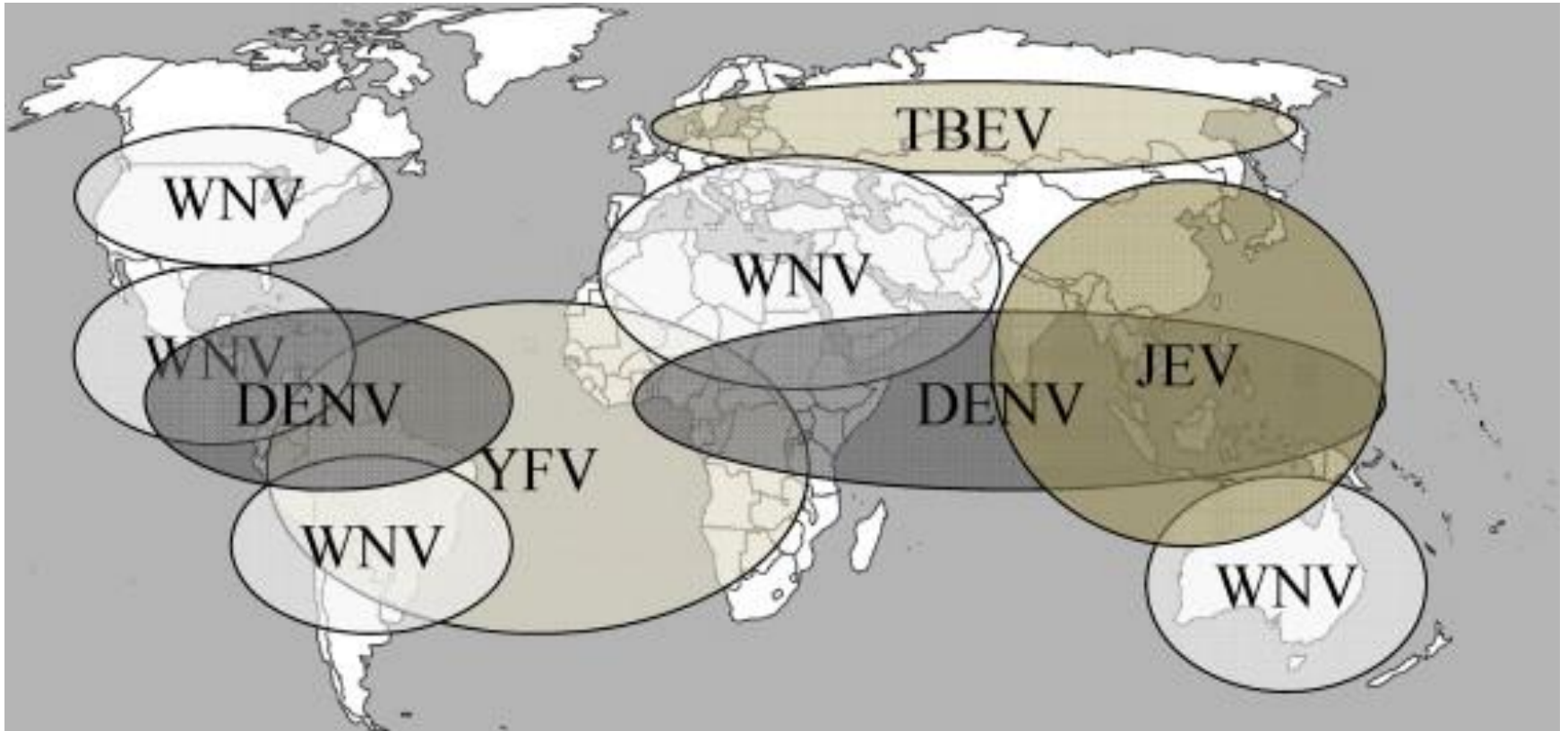
Cliché : Vincent Thian, Associated Press©

Encéphalites à Flavivirus

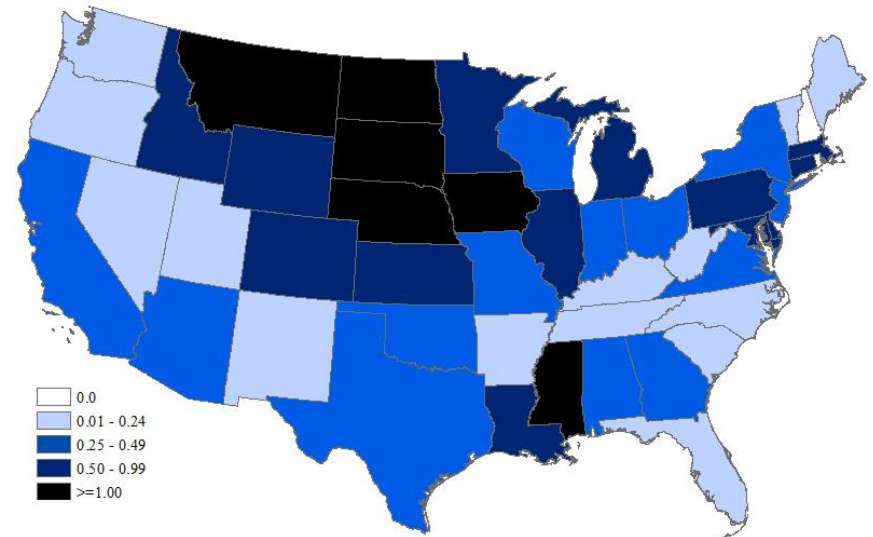
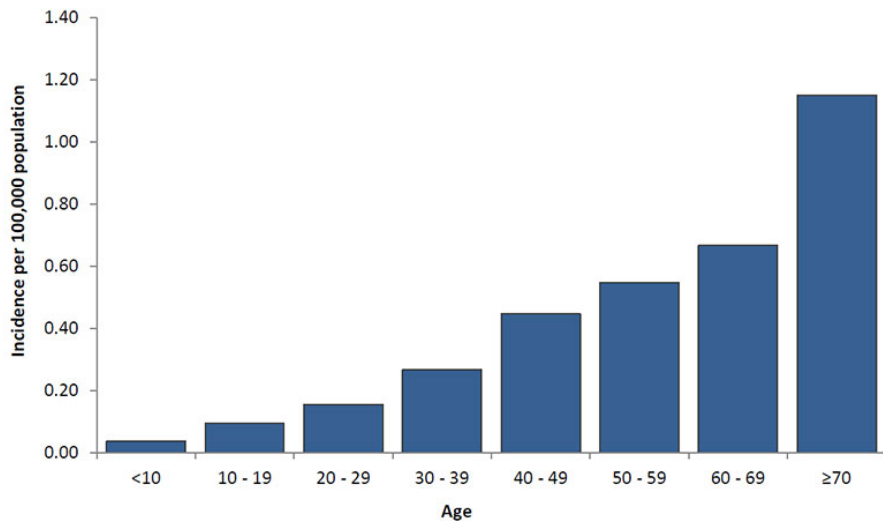
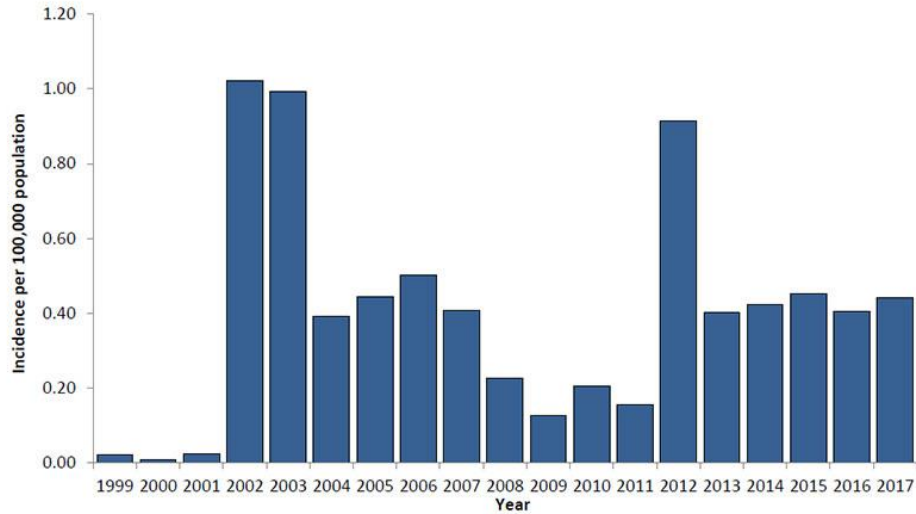
| | Où ? | Quand ? | Qui ? | Burden |
|------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| WNV | Amériques Europe ↗ | Été-automne | Sujets âgés++ | Létalité faible Séquelles cognitives sous-estimées |
| TBEv | Europe /Asie | Automne/ Printemps | Adultes | Incidence ↗ Létalité faible |
| JEv | Asie Sud Est En expansion | Toute l'année | Enfant +++ Sujet âgés +/- | Létalité 40% Handicap 50% |

Zika, dengue, chik : épi-phénomène

Distribution des Flavivirus

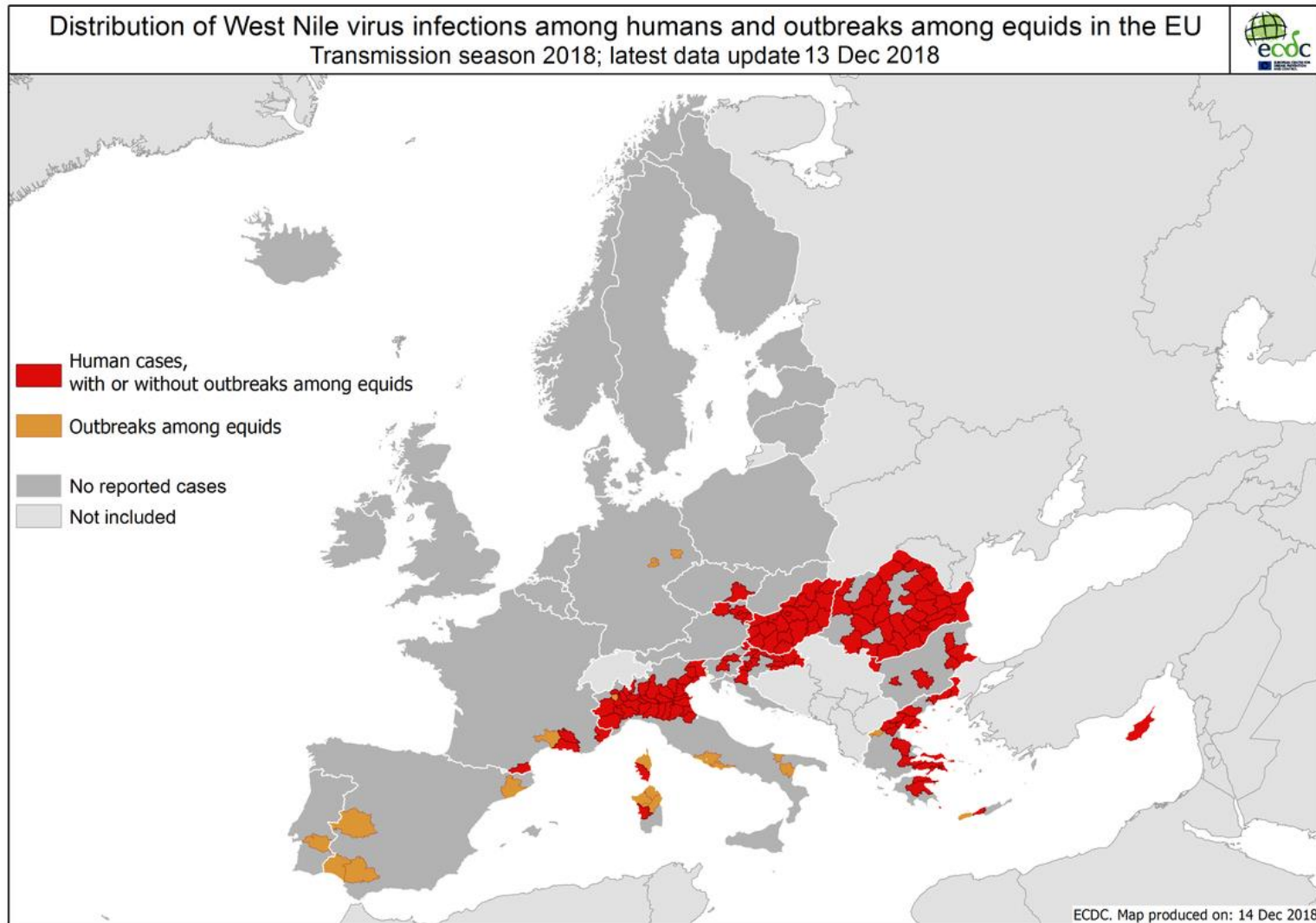


West Nile USA

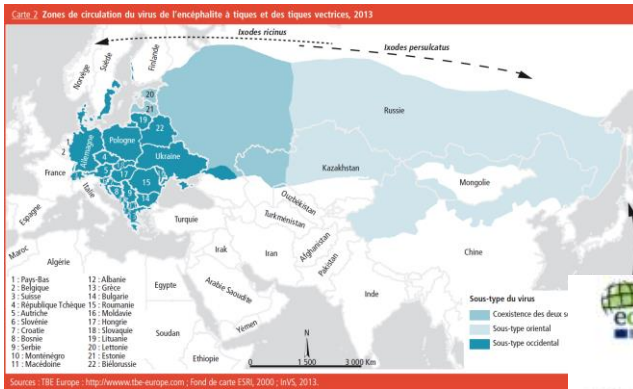


West Nile virus (WNV) Neuroinvasive Disease Incidence reported to ArboNET, by state, United States, 2018 (carte), et cumulatif 1999-2017 (histogrammes)

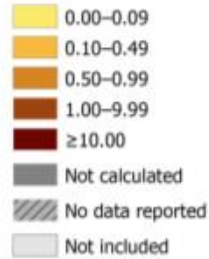
West Nile en Europe, 2018 semaine 50



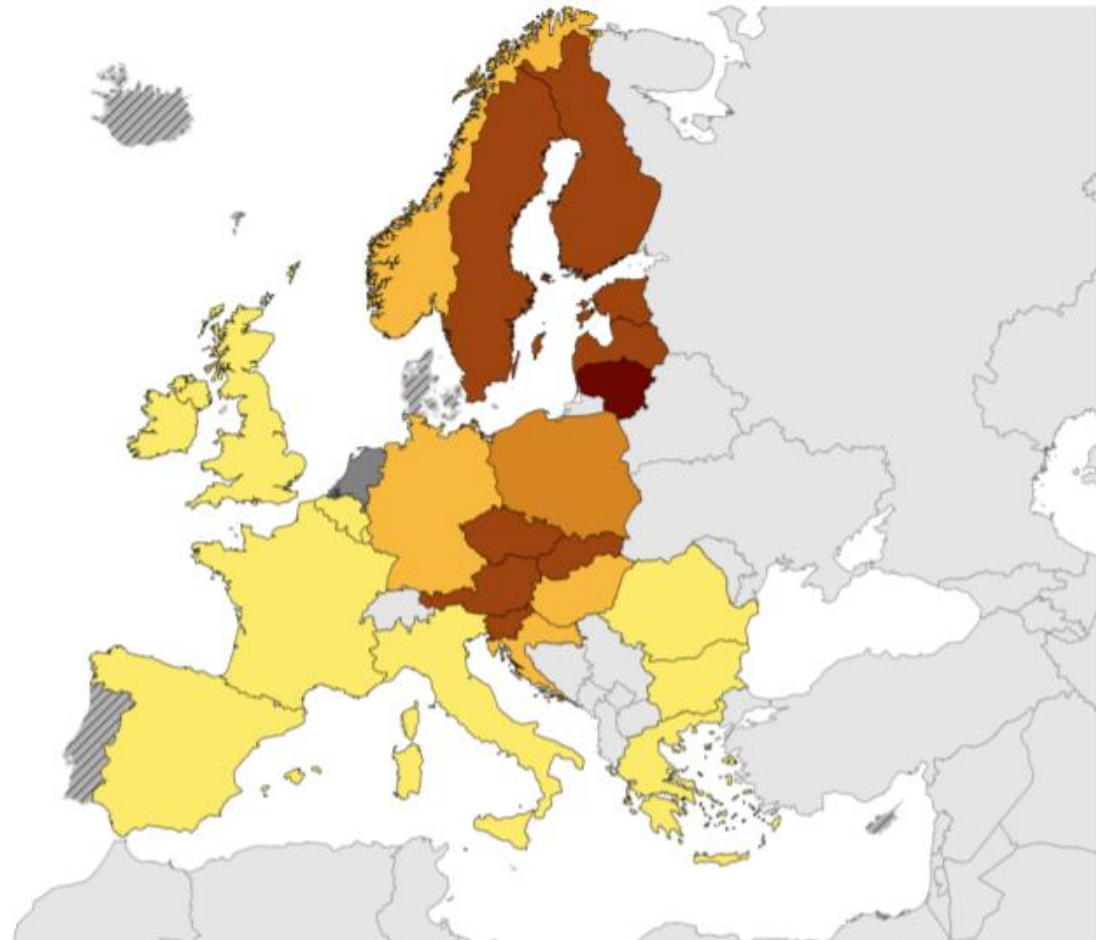
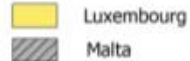
Encéphalites à tiques



Notification rate



Countries not visible in the main map extent



ECDC. Map produced on: 20 Apr 2018

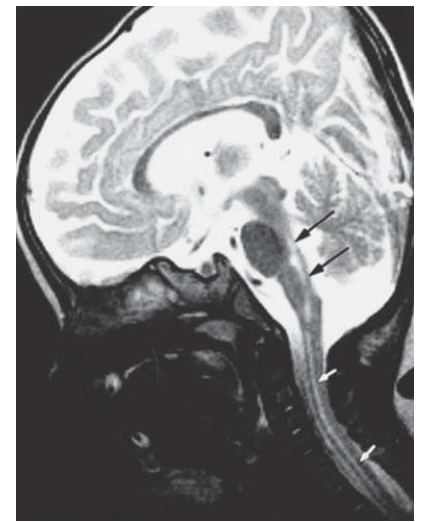


Henipah virus

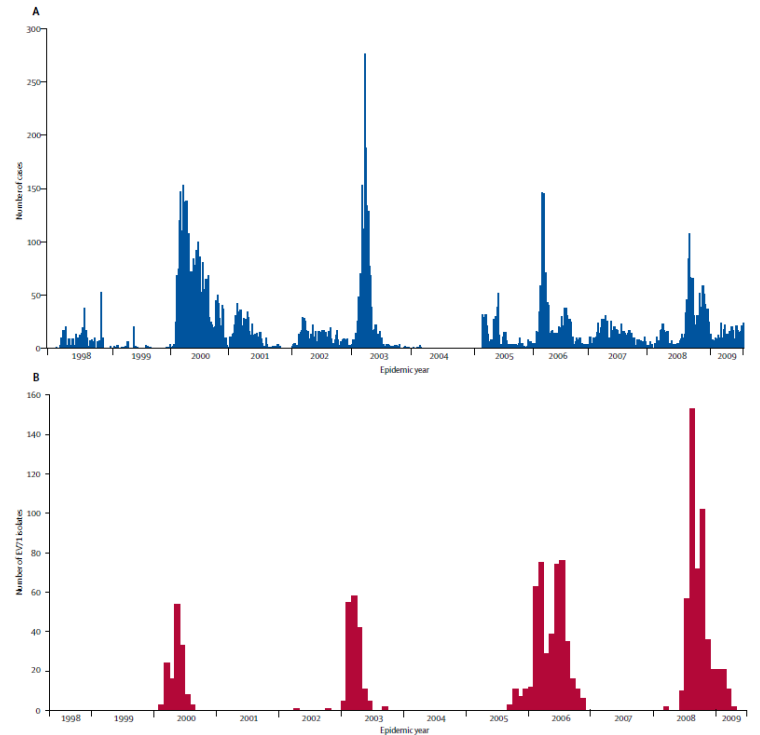
- Nipah et Hendra
- Réservoir : *Pteropus* sp.
- Hendra
- Nipah
 - Épidémie massive en Malaisie en 1999
 - Épidémies successives sous-continent indien
 - Zoonose → transmission interhumaine
 - Encéphalite/pneumonie
 - Létalité +++



Enterovirus A71



- Epidémies pédiatriques de large ampleur
 - Asie +++
 - ≈ 10 cas $\rightarrow 10^5$ - 10^6 cas
 - 10-30% d'encéphalites
 - 20% séquelles : parésies, mouvements anormaux
- Méningites \rightarrow encéphalites + défaillance cardiorespiratoire



Solomon, Lancet ID 2010

Rage



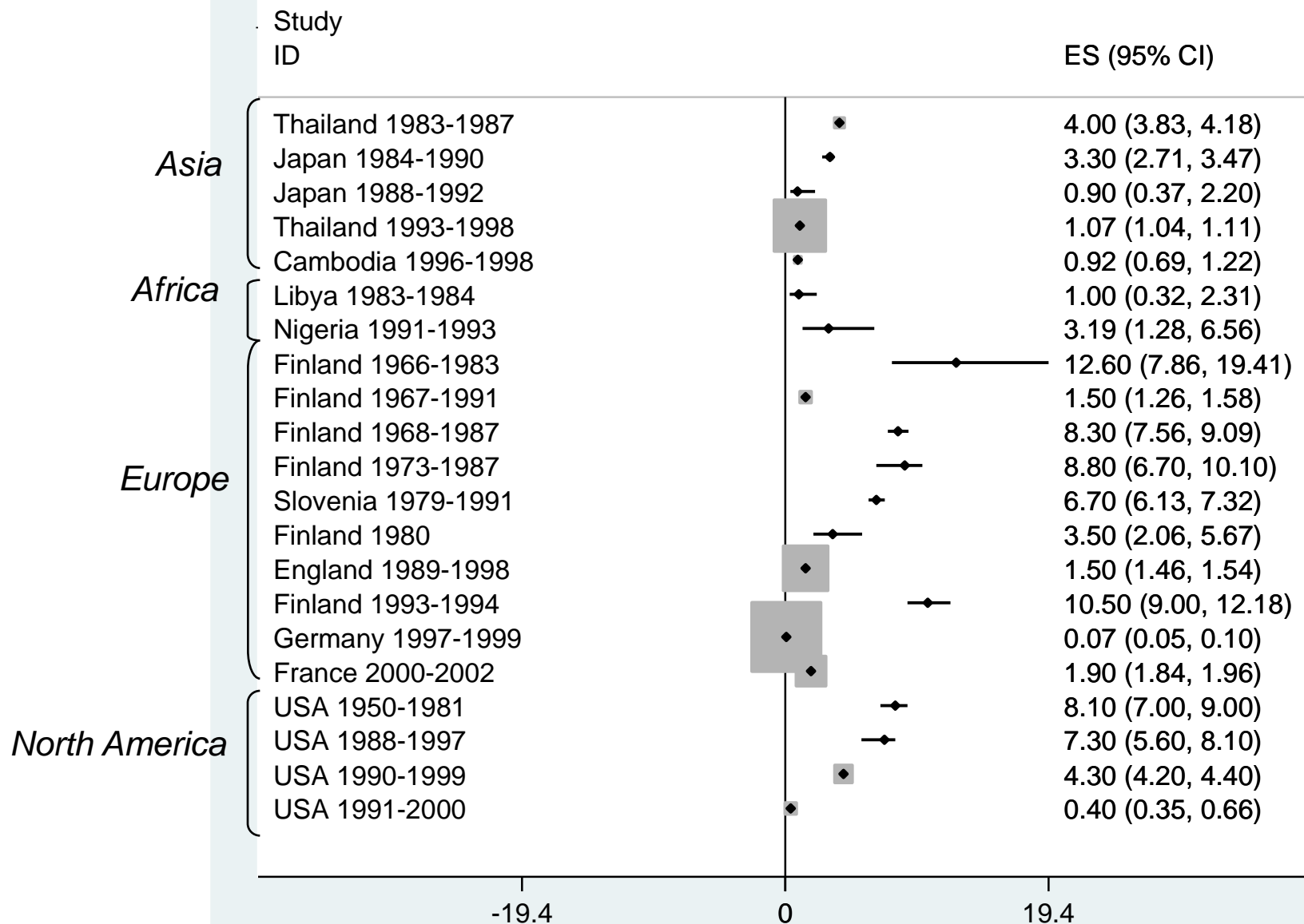
- 55 000 cas/ an : Afrique, Inde, Chine
 - 50% cas < 15 ans (garçons ++++)
 - 99% contaminations due à un chien
 - 15 millions TPE/an → 327 000 cas évités
 - Létalité 100%
 - Efficacité vaccinale 100%
- Nombreux moyens d'intervention... disponibles là où on en a le moins besoin

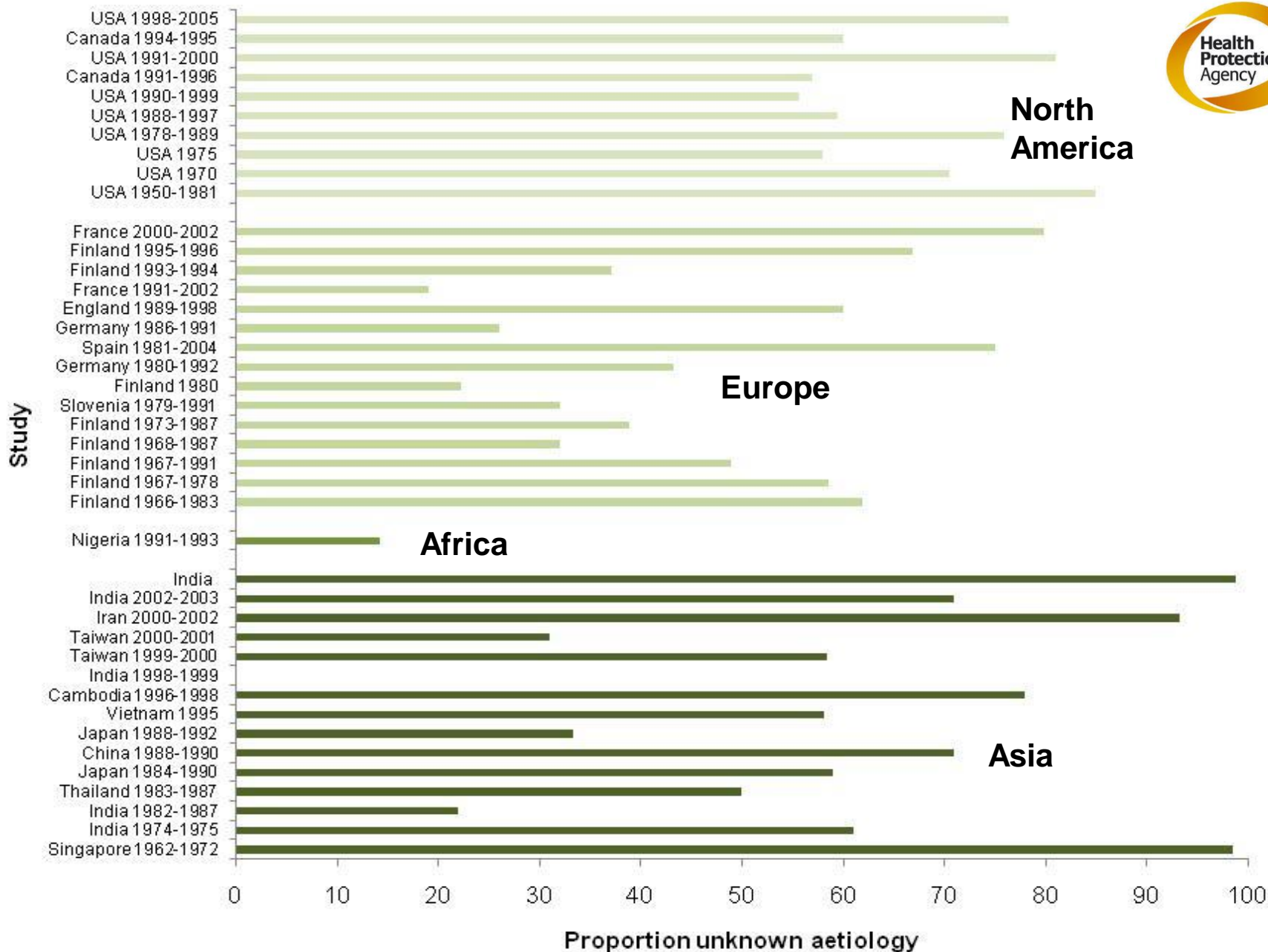
Epidémiologie des encéphalites sporadiques

1,5 à 7 cas/100 000 hbs/an

Global incidence of encephalitis –

Granerod, Neurology 2010

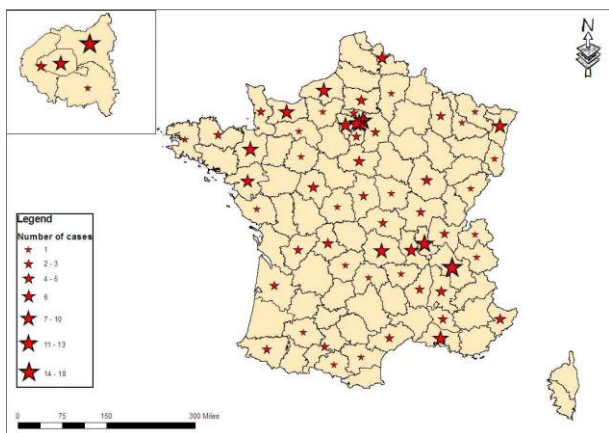
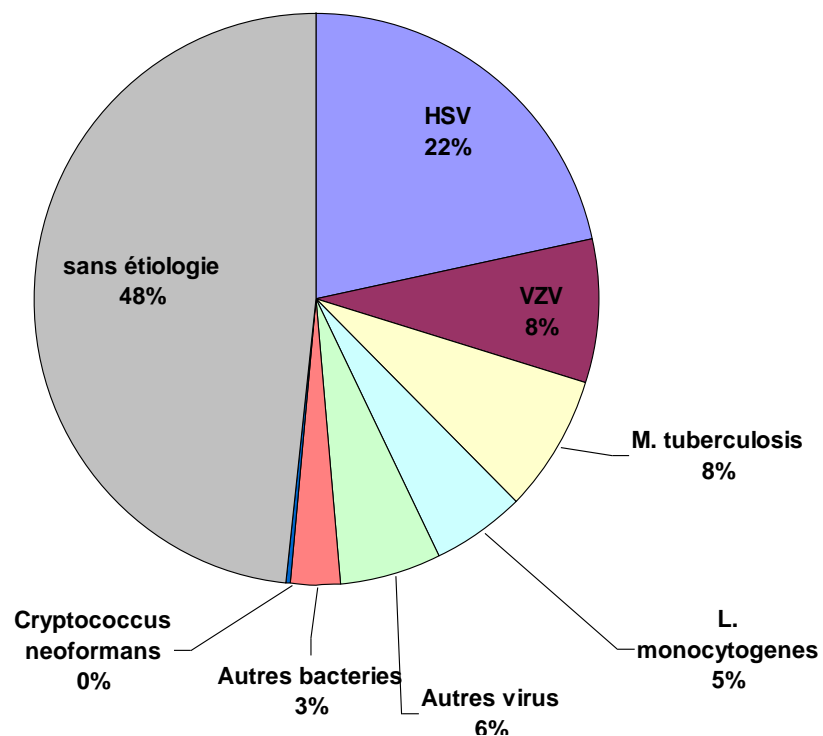




(Granerod, Neurology 2010)

Données disponibles en France 2007

- Diagnostic étiologique pour 131 patients /253 (**52%**)
 - Viral : n= 90 (69 %)
 - Bactérien : n= 40 (30%)
 - Fongique : n=1 (1%)



(Mailles et al, CID 2009)

| Diagnostic | Nb de cas (%) | Nb cas | Nb Cases | Nb cas possibles |
|--------------------------------|---------------|--------|----------|------------------|
| HSV | 55 (4) | | | 0 |
| VZV | 20 (15) | | | 4 |
| <i>M. tuberculosis</i> | 20 (15) | | | 4 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 13 (10) | 11 | 1 | 1 |
| CMV | 3 (2.3) | 2 | 0 | 1 |
| EBV | 3 (2) | | | 0 |
| TBE | 3 (2) | | | 2 |
| Enterovirus | 2 (1) | | | 0 |
| Toscana | 2 (1) | | | 0 |
| Maladie de Lyme | 2 (1) | | | 0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2 (1) | | | 0 |
| <i>Rickettsia conorii</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Francisella tularensis</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| Influenza A | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| West Nile virus | 1 (0.8) | 0 | 1 | 0 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1 (0.8) | 1 | 0 | 0 |

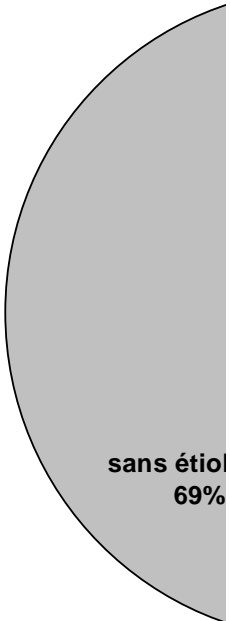
Infections à transmission interhumaine 81 %

Pas de mesures de prévention 50%

Action de santé publique en place 27%

- Définition de cas
- Entérovirus et *M. pneumoniae* en tête
- 50% des HSV et des entérovirus sont des diagnostics sérologiques
- « some patients were found to have infectious meningitis rather than encephalitis »

M. pneumoniae
7%



France 2007

Listeria
5%

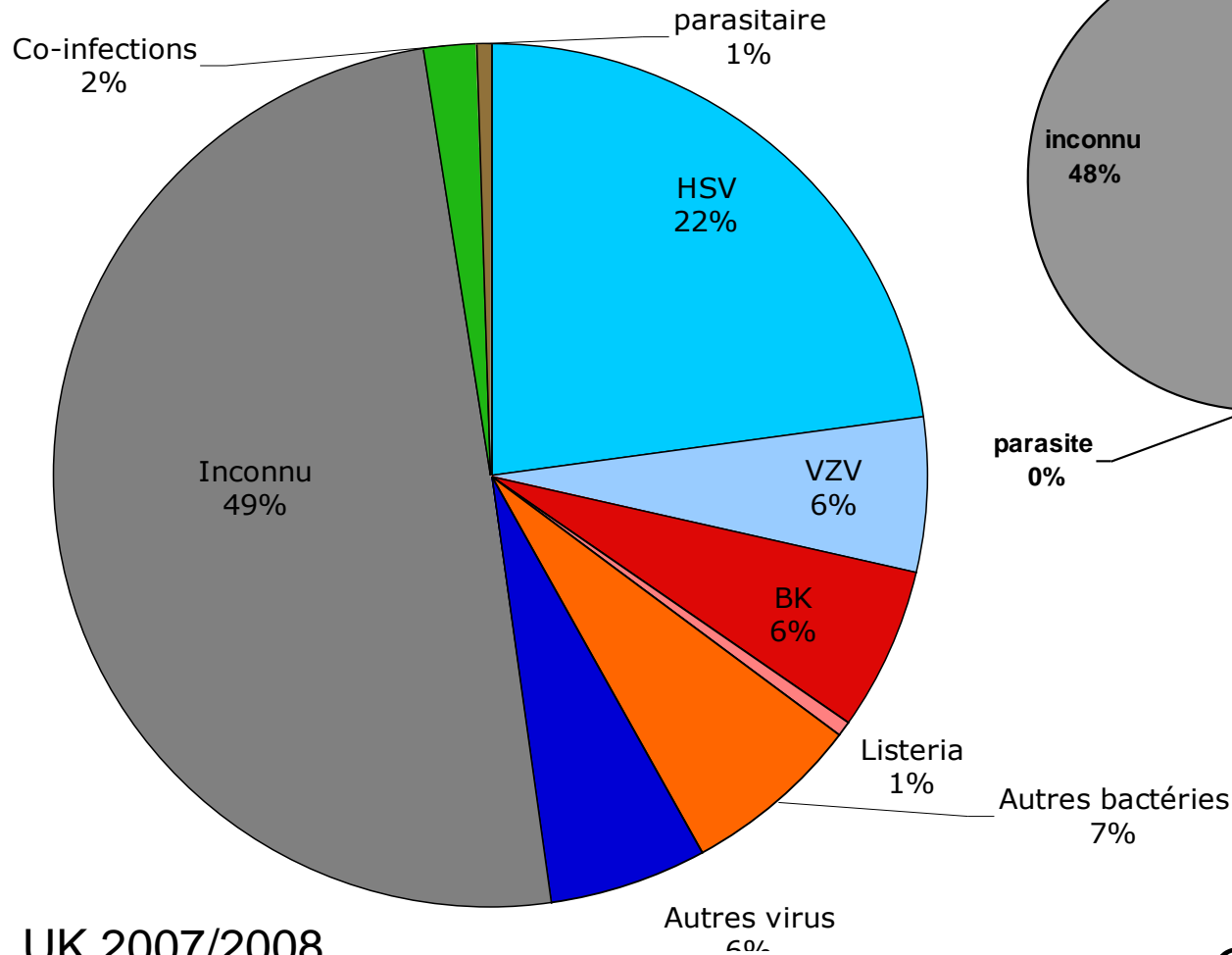
teries

0,5%

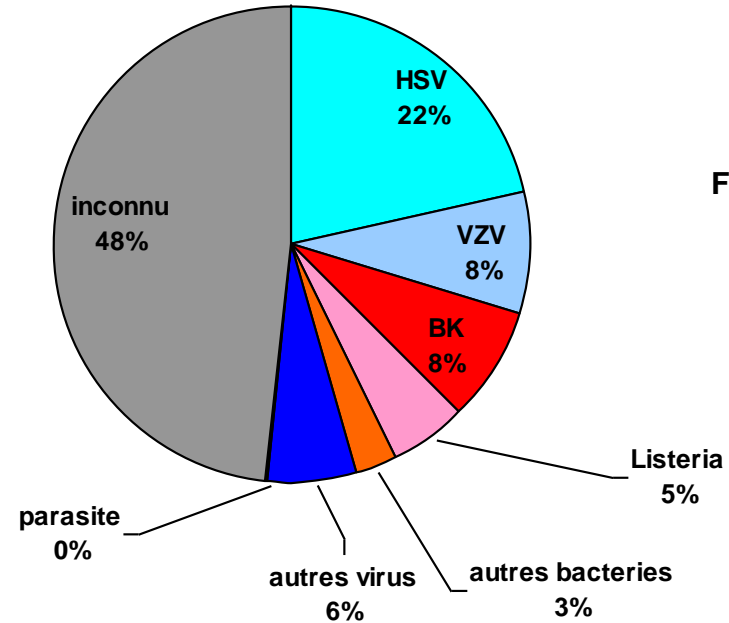
0,5%

1%

UK 2007/2008 : ÉTIOLOGIES INFECTIEUSES



UK 2007/2008

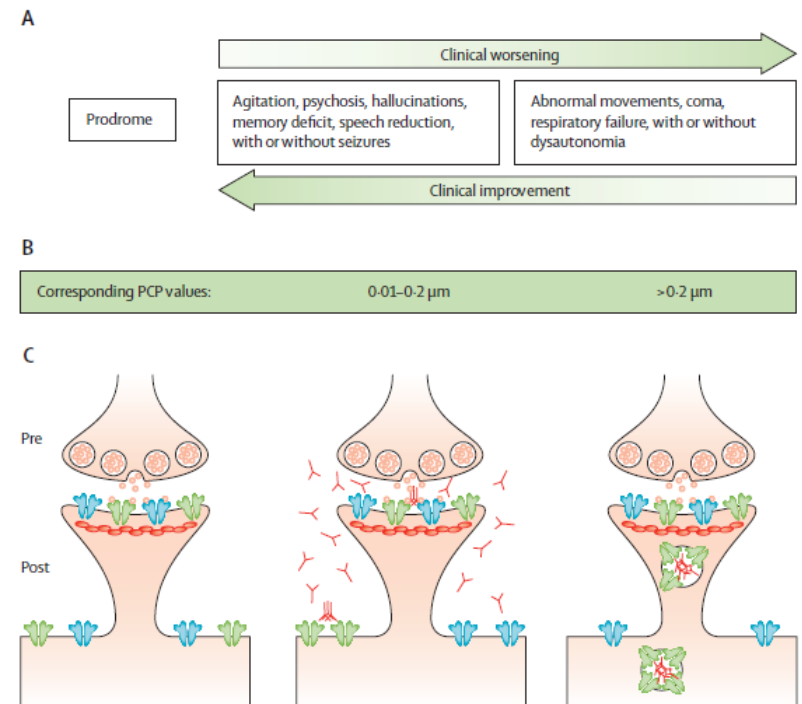


France 2007

Granerod Lancet ID 2010

Puis, les encéphalites auto-immunes...

- NDMA
- LGI1
- Caspr2
- AMPA
- GABA
- ...



Dalmau et al, Lancet 2011

Clinical Infectious Diseases Advance Access published January 26, 2012

MAJOR ARTICLE

The Frequency of Autoimmune
N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis
Surpasses That of Individual Viral Etiologies in
Young Individuals Enrolled in the California
Encephalitis Project

Mary S. Gable,¹ Heather Sheriff,¹ Josep Dalmau,^{2,3} Drake H. Tilley,⁴ and Carol A. Glaser¹

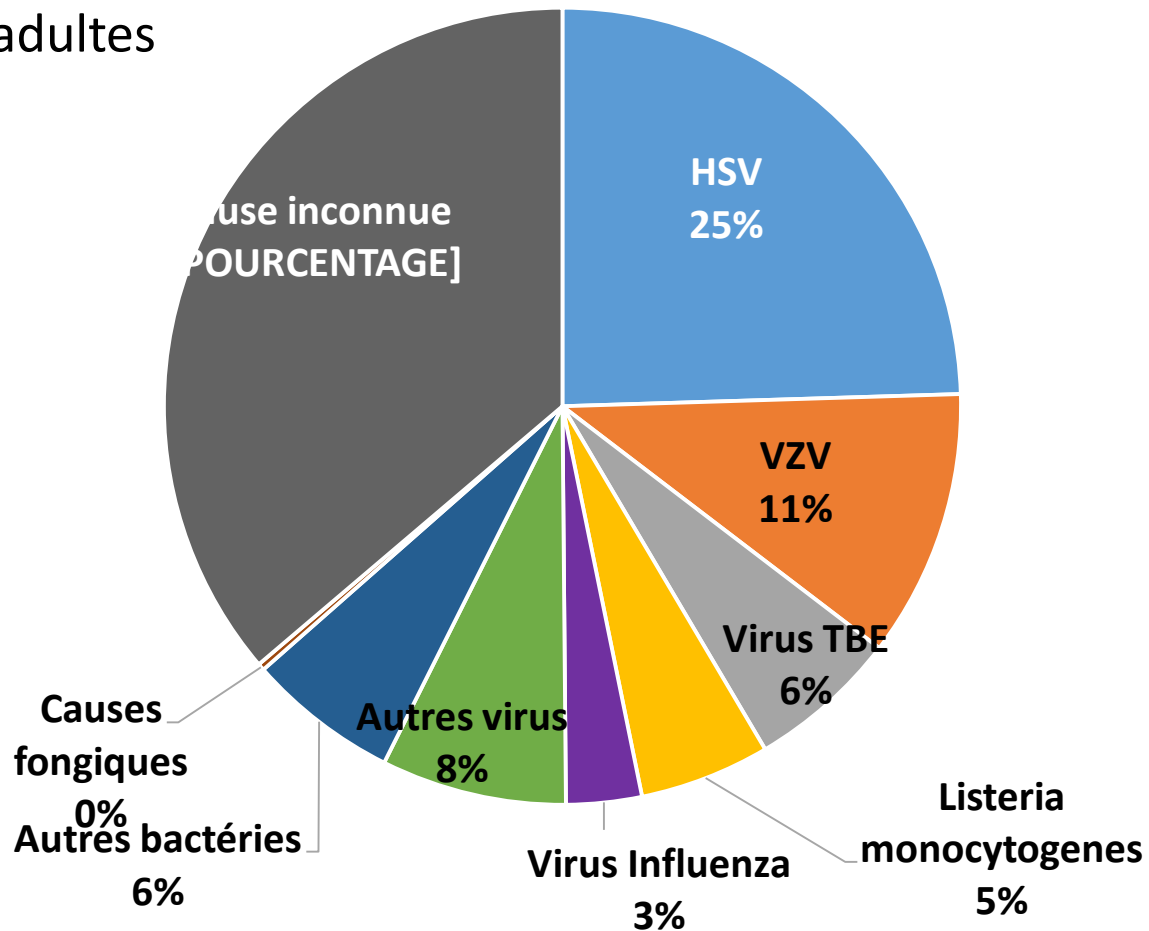
Puis, les encéphalites auto-immunes post-HSV

- Armangue et al, Ann neurol 2014 :
 - 5 cas, encéphalite à HSV, Prise en charge *ad hoc*
 - Récidive clinique, PCR HSV négative → Ac anti-NMDAr +
- Westman et al, CMI 2016
 - 49 cas, encéphalites à HSV, testés pour IgG anti-NMDAr
 - 25% + 3 mois post admission
 - MMS évolue moins bien à 3 ans chez les positifs
- Westman et al, J Clin Virol 2018
 - Mêmes cas
 - 29% IgM + et 27% IgA +
 - Pas de corrélation entre IgM/IgA et évolution cognitive
- Armangue et al. , Lancet Neurol 2018
 - 54 cas, encéphalite à HSV, Prise en charge *ad hoc*
 - 27% développent une encéphalite auto-immune secondaires
 - Tous + pour auto-anticorps (NMDA et autres)

Situation française en 2016/2018



- Étude de cohorte en cours (SPILF)
- Au 01/07/2018, 362 cas adultes
- Létalité 7%





| | n (% total) |
|-----------------------------------|-------------|
| HSV | 88 (25%) |
| VZV | 39 (11%) |
| TBE Virus | 22 (6%) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 19 (5%) |
| Influenza virus | 11 (3%) |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 8 (2%) |
| EBV | 6 (2%) |
| Measles virus | 5 (1%) |
| JC virus | 3 |
| <i>Borrelia spp.</i> | 3 |
| West-Nile | 3 |
| <i>Cryptococcus spp.</i> | 2 |
| Japanese encephalitis virus | 2 |
| Enterovirus | 3 |
| HHV-6 | 2 |
| <i>Leptospira spp.</i> | 2 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 2 |
| <i>Bartonella spp.</i> | 1 |
| <i>Capnocytophaga canimorsus</i> | 1 |
| Chikungunya virus | 1 |
| CMV | 1 |
| <i>Coxiella burnetii</i> | 1 |
| <i>Legionella spp.</i> | 1 |
| <i>Rickettsia spp.</i> | 1 |
| <i>Treponema pallidum</i> | 1 |
| Toscana virus | 1 |
| VIH | 1 |
| <i>Tropheryma whipplei</i> | 1 |
| Zika virus | 1 |

Transmission interhumaine : 47%

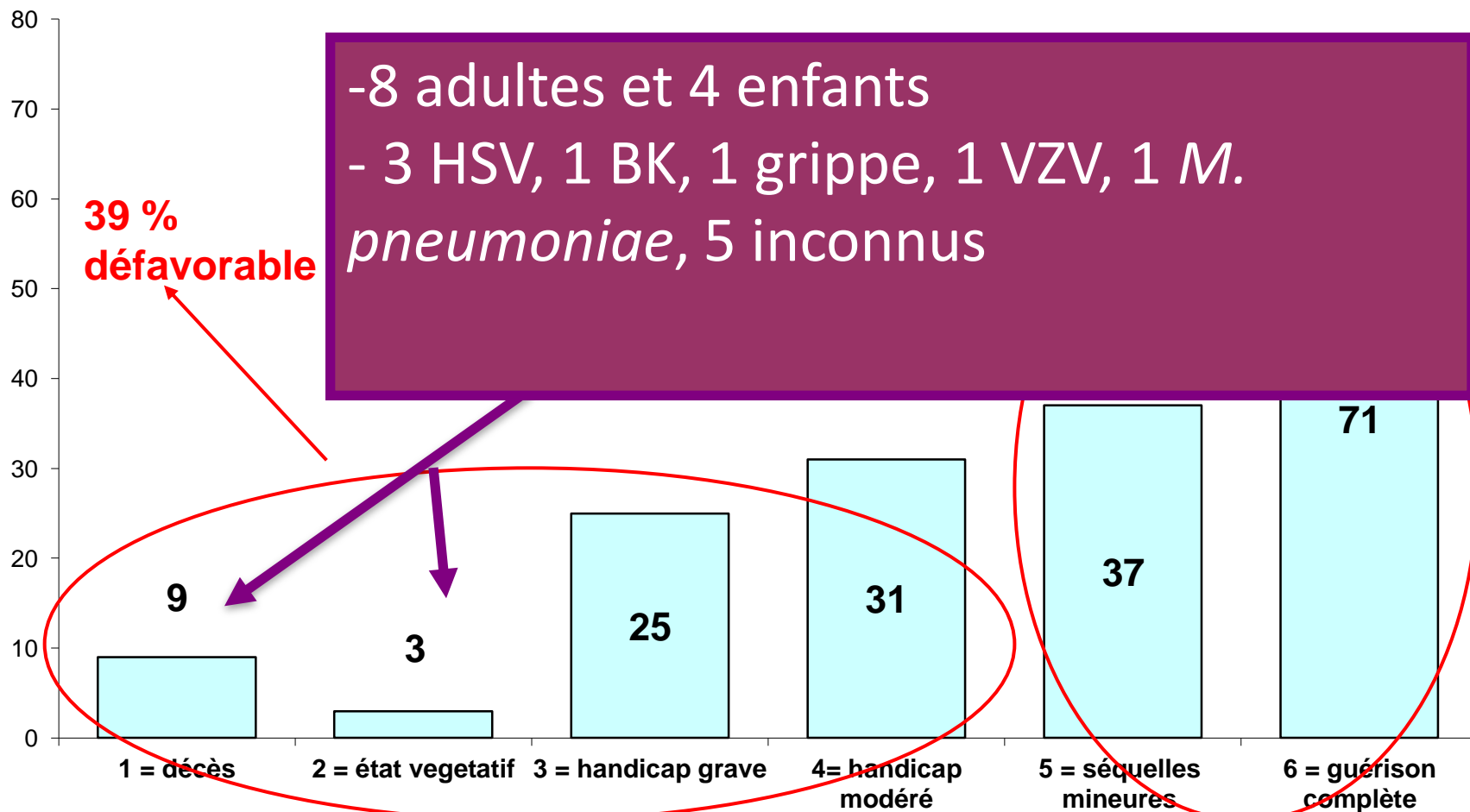
Evitables par la vaccination : 22%

Zoonoses : 15%

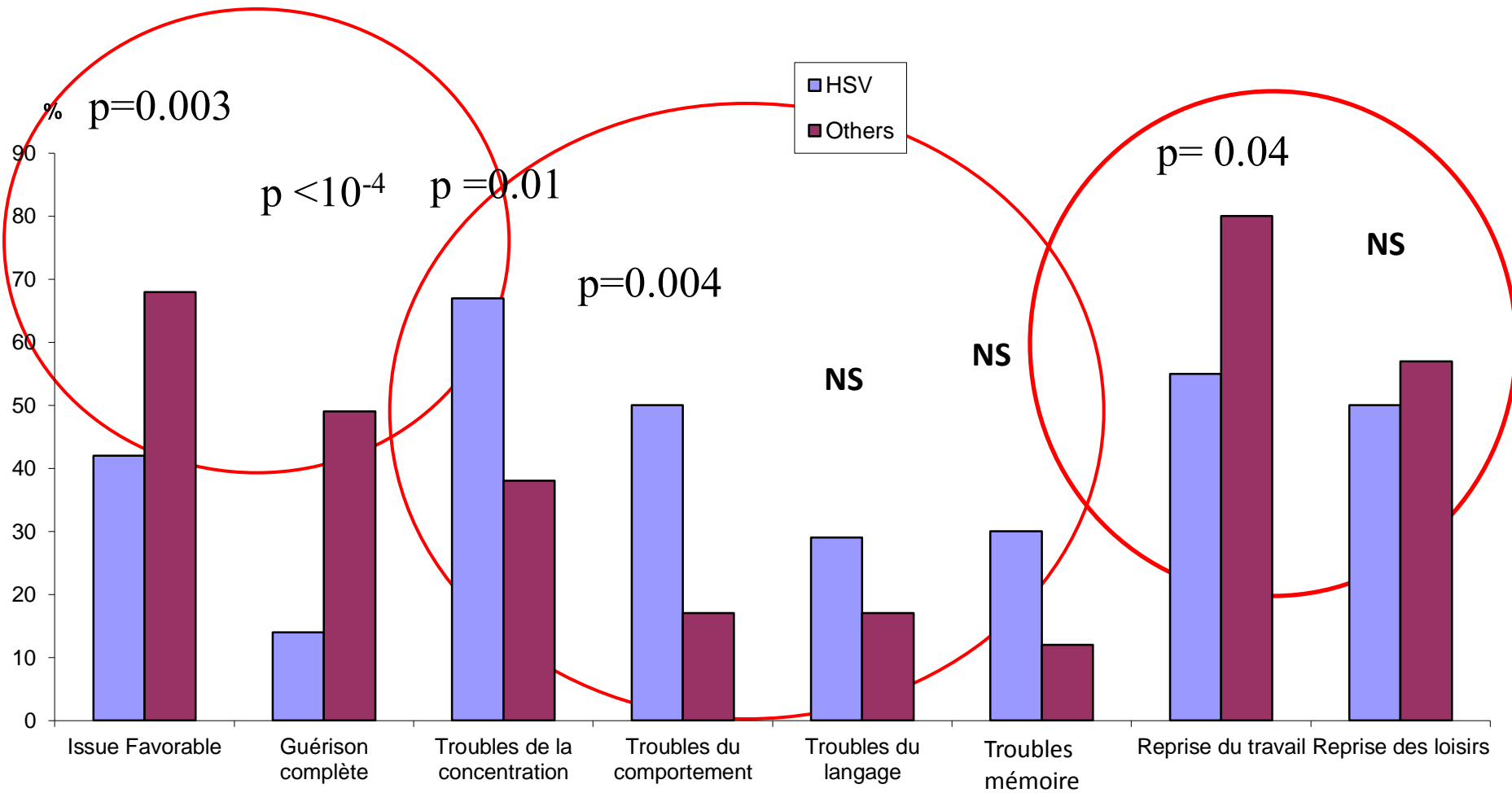
Maladies vectorielles : 9%

Aucune mesure de contrôle possible à ce jour : 30%

Devenir des patients à 3 ans (n=176)



Devenir spécifique des encéphalites herpétiques



FACTEURS ASSOCIÉS A UNE ISSUE DEFAVORABLE A LONG TERME (ADULTES, MODÈLE MULTIVARIÉ FINAL)

| Variables | OR [IC 95%] | p |
|------------------------------|--------------------|------|
| Comorbidités | 4.1 [1.4 – 12.0] | 0.01 |
| Age, par 5 ans | 1.2 [1.0 – 1.4] | 0.01 |
| Niveau d'étude | | 0.02 |
| - Pas d'étude | REF | |
| - Ecole primaire | 0.25 [0.05 – 1.40] | 0.11 |
| - Collège | 0.70 [0.12 – 4.06] | 0.69 |
| - Lycée | 0.09 [0.01 – 0.70] | 0.02 |
| - Université | 0.16 [0.02 – 1.00] | 0.05 |
| Etiologie | | 0.05 |
| - Herpes Simplex Virus | REF | |
| - Varicella Zoster Virus | 0.54 [0.09 – 3.23] | 0.50 |
| - <i>M. tuberculosis</i> | 0.17 [0.03 – 0.92] | 0.04 |
| - Autres agents infectieux | 0.12 [0.02– 0.62] | 0.01 |
| - Pas d'étiologie identifiée | 0.3 [0.11 – 0.87] | 0.03 |

Conclusions

- L'épidémiologie des encéphalites infectieuses est changeante avec quelques constantes pour lesquelles un traitement est disponible
- Le diagnostic différentiel doit inclure des causes non infectieuses, en particulier auto-immunes
- Elles peuvent être la partie visible d'une émergence
- La résolution de l'infection n'est pas la guérison



Contacts utiles

- Centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques

Pr Jérôme Honnorat

Service de neuro-oncologie

Hôpital neurologique Wertheimer – HCL

04 72 35 78 06/58 42

ghe.centre.paraneo@chu-lyon.fr

- Centre de ressource de la SPILF pour les cas compliqués

encephalite.spilf@infectiologie.com