

Author's
copyright ©

Les encéphalites infectieuses en France

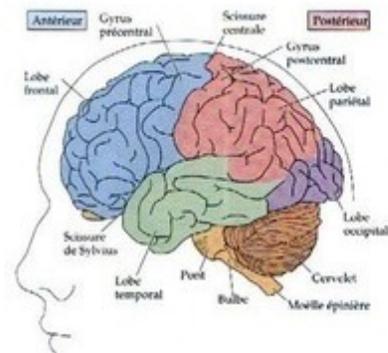


Alexandra Mailles
52^e journées de biologie praticienne
Paris, 7 décembre 2018

52^e JBP - 2018 - A. MAILLES

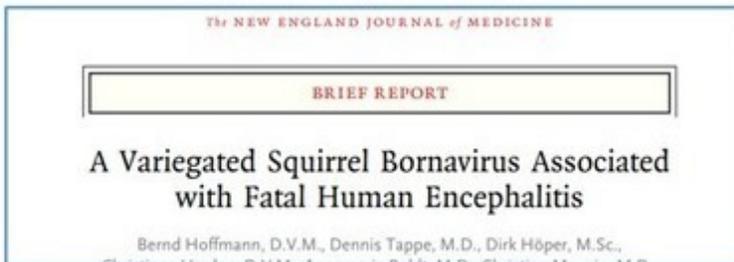
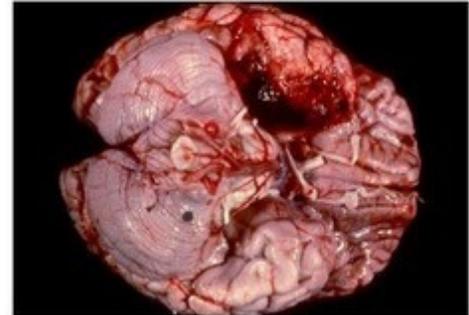
Définitions

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



Pourquoi s'intéresser aux encéphalites ?

- Syndrome grave
- Potentiel épidémique
- Misère thérapeutique
- Emergence : Bornavirus en Allemagne



Hoffman et al, NEJM 2015



52e JBP - 2018 - A. MAILLES

Pourquoi s'intéresser aux encéphalites ?

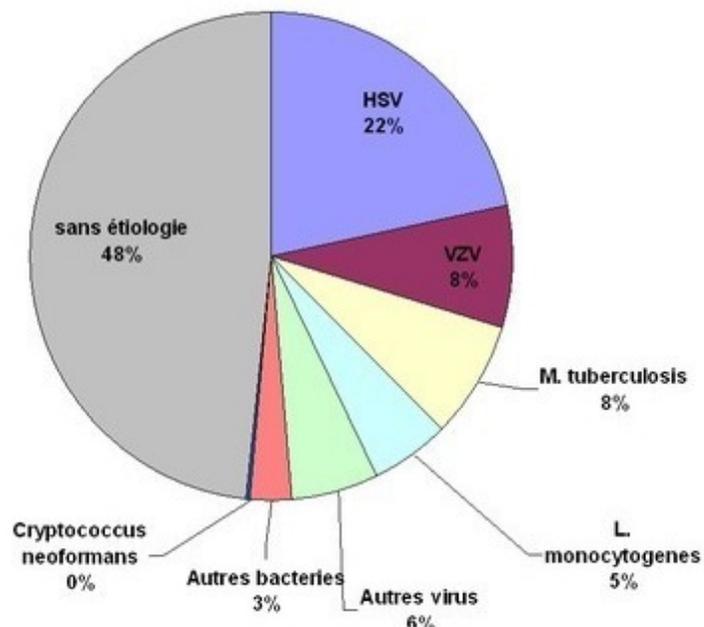
- Nombreux agents étiologiques
 - Virtuellement tous les agents infectieux : *Herpesviridae*, arbovirus, bactéries intra cellulaires, virus grippal, etc.
- Etiologie infectieuse souvent indéterminée : 40 à 70% de cas
- Imputabilité compliquée
 - LCS \neq cerveau
 - agents "non cultivables"
 - forte prévalence Ac dans la population

Diversité épidémiologique des encéphalites

- Présentation rare vs fréquente : rougeole vs rage
- Pédiatriques vs adultes : Encéphalite 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

Données disponibles en France 2007

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



Puis, les encéphalites auto-immunes...

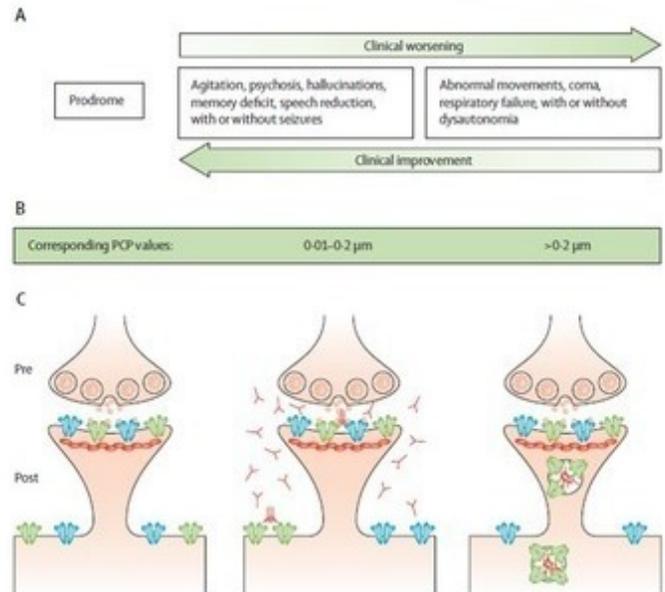
- **NDMA**
- LGi1
- Caspr2
- AMPA
- GABA
- ...

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,^{1,2} Drake H. Tilley,⁴ and Carol A. Glasser¹



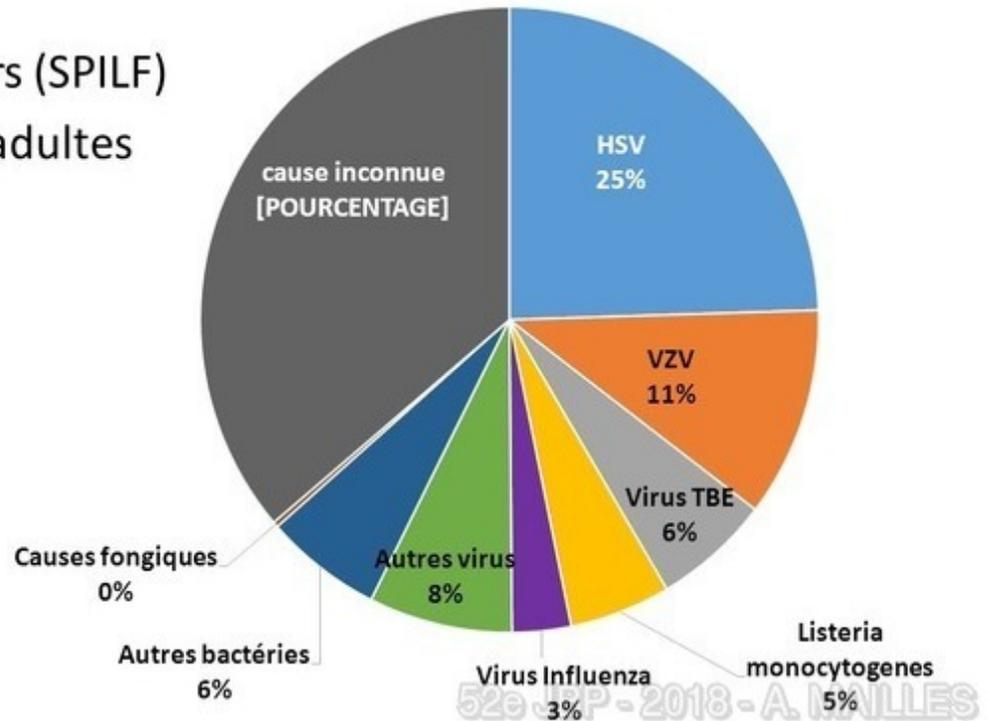
Dalmau et al, Lancet 2011

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 encephalite 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</i> spp.	3
West-Nile	3
Enterovirus	3
<i>Cryptococcus</i> spp.	2
Japanese encephalitis virus	2
HHV-6	2
<i>Leptospira</i> spp.	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2
<i>Bartonella</i> spp.	1
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	1
Chikungunya virus	1
CMV	1
<i>Coxiella burnetii</i>	1
<i>Legionella</i> spp.	1
<i>Rickettsia</i> spp.	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%

Infections contractées hors de France : 2%

Aucune mesure de contrôle possible à ce jour : 30%

Author's
copyright ©



Recommandation SPILF 2017 Encéphalites infectieuses aiguës de l'adulte

Jeu de diapositives réalisées par le comité
des référentiels de la SPILF
7 avril 2017

Author's
copyright ©



Sociétés savantes partenaires

- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)
- Société Nationale Française de Médecine interne (SNFMI)
- Fédération française de Neurologie (FFN)
- Société de réanimation de langue française (SRLF)
- Société française d'anesthésie réanimation (SFAR)
- Société Française de microbiologie (SFM)
- Société française de neuroradiologie (SFNR)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER)

Author's
copyright ©

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer



- **La suspicion clinique**

- ✓ Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du SNC associé à la fièvre
- ✓ La fièvre doit être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient ou des proches.

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie sanguine**
 - ✓ Deux paires d'hémocultures avant toute antibiothérapie
 - ✓ Numération avec formule sanguine avec plaquettes, ionogramme sanguin, glycémie (concomitante de la PL), CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines, bilan d'hémostase et CPK
 - ✓ **Sérologie VIH indispensable**
En cas de suspicion de primo-infection VIH, PCR ARN VIH (charge virale)

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (1)**

- ✓ LCS **au moins 120 gouttes** (environ 50 microL/goutte)
 - 20 gouttes pour biochimie
 - 80 à 100 gouttes pour cytologie, microbiologie et virologie
 - **Conserver une partie du LCS** (si possible - 80°C) pour compléments d'investigations
- ✓ En urgence : cytologie, protéinorachie, glycorachie, lactates et microbiologie.
- ✓ Glycorachie impérativement associée à une glycémie concomitante, veineuse ou à défaut capillaire par dextro.

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (2)**
 - ✓ Examen bactériologique standard
 - ✓ PCR HSV, VZV et entérovirus **impératives**
 - ✓ Recherche de BK si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion clinique ou épidémiologique

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **Ponction lombaire contre-indiquée avant l'imagerie (à faire en urgence) si :**
 - ✓ Troubles de la vigilance (Glasgow < 11)
 - ✓ Signes de localisation déficitaires
 - ✓ Crises épileptiques focales ou généralisées
- **Si ponction lombaire impossible, appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses**

Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **L'imagerie**
 - ✓ IRM cérébrale en urgence en première intention
 - avec séquences FLAIR
 - diffusion, T2*, T1 sans et avec gadolinium
 - séquences vasculaires veineuses et artérielles
 - ✓ Seulement si IRM **médicalement** impossible, tomodensitométrie cérébrale (TDM) sans et avec injection

Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (1)**

- ✓ A débiter en urgence
 - Aciclovir : 10 mg/kg IV toutes les 8 heures **et**
 - Amoxicilline : 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions, ou en administration continue
 - Réévaluation systématique à 48h.

- ✓ Si vésicules cutanées ou signes de vasculopathie à l'imagerie
 - Aciclovir : 15 mg/kg IV toutes les 8 heures.

Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (2)**
 - ✓ Si LCS trouble : appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires
 - ✓ Si examen microscopique du LCS positif : débiter un traitement spécifique

Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (3)**
- ✓ Dans les premières 48 heures :
 - Résultats PCR HSV, VZV et entérovirus doivent être connus
 - Traitement anti tuberculeux (en plus du traitement par aciclovir + amoxicilline) seulement si :
 - Présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie **ou**
 - Présence de BAAR ou PCR temps réel positive

Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux systématiquement réévalués dans les 48 heures avec les résultats disponibles**
 - ✓ Si PCR HSV positive : arrêt amoxicilline et poursuite aciclovir (10 mg/kg/8 heures)
 - ✓ Si PCR VZV positive : arrêt amoxicilline et augmentation aciclovir (15 mg/kg/8 heures)
 - ✓ Si PCR entérovirus positive, arrêt aciclovir et amoxicilline.
 - ✓ Si culture positive à *Listeria* : arrêt aciclovir, poursuite amoxicilline et ajout de gentamicine (5 mg/kg en une dose unique quotidienne)

Conduite initiale (premières 48 h)

- **Si tout est négatif à 48 heures :**
 - ✓ Poursuite aciclovir jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCS **au moins 4 jours après le début des signes neurologiques**) **et**
 - ✓ Arrêt amoxicilline, sauf si prise d'antibiotique avant la PL ou contexte évocateur de listériose
- **Pas de corticothérapie** sauf si tuberculose prouvée ou fortement suspectée
- **Pas de traitement anticonvulsivant en prophylaxie primaire**

CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- Encéphalites HSV (1)
 - ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
 - **Pas de place pour l'aciclovir per os, ni pour le valaciclovir**
 - ✓ Dose aciclovir : 10 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
 - Durée de traitement :
 - 14 jours chez l'adulte immunocompétent
 - 21 jours si immunodépression
 - ✓ Si évolution favorable : **pas de contrôle de LCS**

CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- Encéphalites HSV (2)

- ✓ En cas d'évolution clinique **non favorable** à la fin du traitement de 14 jours
 - Une ponction lombaire avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCS doit être réalisée
 - La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par aciclovir à 21 jours.
 - La recherche d'une résistance à l'aciclovir et l'exploration des paramètres pharmacocinétiques (dosages d'aciclovir dans le sang et le LCS) sont à discuter collégalement.

CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- Encéphalites à VZV
 - ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
 - Pas de place pour l'aciclovir per os, ni pour le valaciclovir
 - ✓ Dose aciclovir : 15 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
 - ✓ Durée de traitement : 14 jours
 - ✓ Foscarnet = seconde intention si échec, intolérance, ou résistance à l'aciclovir

CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (1)**
- ✓ Les investigations infectieuses complémentaires doivent être orientées par l'âge, le terrain, les expositions professionnelles ou de loisir, la saison, les voyages, les signes extra-neurologiques et les données biologiques.

	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</i> spp.	3
West-Nile	3
Enterovirus	3
<i>Cryptococcus</i> spp.	2
Japanese encephalitis virus	2
HHV-6	2
<i>Leptospira</i> spp.	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2
<i>Bartonella</i> spp.	1
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	1
Chikungunya virus	1
CMV	1
<i>Coxiella burnetii</i>	1
<i>Legionella</i> spp.	1
<i>Rickettsia</i> spp.	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%

Infections contractées hors de France : 2%

Aucune mesure de contrôle possible à ce jour : 30%

Conclusions

- Les encéphalites infectieuses ou présumées infectieuses nécessitent une approche multidisciplinaire
- Le diagnostic différentiel doit inclure des causes non infectieuses, en particulier immunes
- Elles peuvent être la partie visible d'une émergence ou d'une modification significative épidémiologique
- 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