

# Epidémiologie, optimisation du diagnostic et pronostic des encéphalites infectieuses en France

Promoteur : Institut de veille sanitaire

Investigateur principal : Pr Jean-Paul Stahl, Service de maladies infectieuses, CHU Grenoble

Co-investigateurs :

Pr. Daniel Floret (Urgences et réanimation pédiatrique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon)

Dr. Jean Claude Desenclos (Institut de veille sanitaire, Saint Maurice)

## Introduction et justification de la recherche

Ce projet concerne les encéphalites infectieuses aiguës chez les patients non infectés par le VIH.

Dans la plupart des cas, l'étiologie de l'encéphalite n'est pas identifiée malgré la mise en œuvre de nombreux tests diagnostiques et aucun traitement spécifique ne peut alors être proposé. La fréquence des encéphalites est actuellement mal connue en France en l'absence de dispositif de surveillance syndromique, d'études ou de recensement. Enfin, le devenir des patients à moyen et court terme et la persistance de séquelles n'est documenté que pour les encéphalites herpétiques.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est la seule source de données disponibles à ce jour. De 2000 à 2002, 1000 patients non VIH environ étaient enregistrés par an, soit une incidence de 2 cas/100 000, dont plus de 70% sans diagnostic étiologique. La létalité était de 6%. Quarante p.cent des patients environ était hospitalisés dans des CHU et 60% dans des CHG. La première cause d'encéphalite identifiée était l'infection à herpès simplex suivie des infections à VZV, puis des arbovirus (tous arbovirus confondus).

## Objectifs de la recherche

Les objectifs sont :

- estimer l'incidence des encéphalites en France métropolitaine et en décrire l'étiologie et les caractéristiques épidémiocliniques
- constituer une biothèque à des fins de recherche ultérieure innovante
- étudier le devenir clinique et psychosocial des patients à court et moyen termes

## Matériel et Méthode

**Il s'agit d'une étude d'incidence d'une année sur l'ensemble du territoire métropolitain avec collecte d'informations cliniques, épidémiologiques et biologiques standardisées et définies a priori, et de matériel biologique pour constituer une biothèque. Un suivi de cohorte prospectif sera proposé aux patients inclus pour évaluer le pronostic neuropsychologique à 1 ou 2 ans (en fonction de l'âge).**

### Définition de cas

Un cas d'encéphalite est un patient âgé de plus de 28 jours, immunocompétent ou immunodéprimé (mais hors VIH), dont l'état clinique a nécessité la réalisation d'une ponction lombaire et pour lequel le diagnostic supposé est celui de méningo-encéphalite infectieuse définie par la présence des critères suivants :

- o Fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , ou épisode fébrile rapporté dans le mois précédent
- o Au moins une anomalie du LCR ( $>4$  globules blancs/mm<sup>3</sup> ou protéinorachie  $> 0,4$  g/l).
- o Au moins deux des signes suivants : céphalées, désorientation, troubles de conscience, crises convulsives, déficit neurologique central ou périphérique.

Critères de non inclusion ou d'exclusion secondaire : hospitalisation sans décès d'une durée totale de moins de 5 jours, maladie auto-immune, thrombophlébite cérébrale, méningite à pyogènes, abcès du cerveau ou une autre collection intracrânienne, neuro-paludisme, affection tumorale ou hématologique du SNC, encéphalopathie toxique ou métabolique, maladie à prion ou infection par le VIH

### Recherche du diagnostic étiologique

La commission Formation Continue de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), a établi des recommandations de démarche diagnostique, dans le cadre de la bonne prise en charge de ce type de patients. Ces recommandations tiennent compte de l'incidence des agents infectieux, de leur imputabilité dans les encéphalites, de leur potentiel épidémique et de l'urgence thérapeutique (bénéfice individuel pour le patient) et se sont appuyées sur une revue des données de la littérature. Elles sont à la disposition de tous les praticiens : [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/2006-encephalites.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/2006-encephalites.pdf).

Un dossier diagnostique d'encéphalite ne peut être clos qu'à la fin de ces explorations.

Cette démarche diagnostique devra être appliquée à tous les patients inclus. Elle comporte 3 niveaux successifs de recherche étiologique résumés ci-dessous (le détail des techniques actuellement recommandé est disponible sur le site à l'adresse ci-dessus).

Le premier niveau doit être immédiatement mis en œuvre pour tous les patients :

- examen bactériologique standard du LCR
- hémoculture
- sérologie VIH rapide
- HSV 1 et 2. Afin d'éliminer avec certitude une encéphalite à HSV, en cas de négativité de la première PCR, une deuxième doit être réalisée au 4<sup>e</sup> jour au plus tard après le début des symptômes
- VZV
- *Mycoplasma pneumoniae* (complétée par des sérologies à J0 et J15)

Le second niveau est exploré en cas de négativité du premier (en particulier HSV), sur sérum ou sur le LCR prélevé sur une seconde PL pour éliminer définitivement HSV:

- Sur LCR de préférence ou à défaut sur sérum
  - Entérovirus, CMV, EBV, Adénovirus, HHV6
  - Chlamydie (complétée par des sérologies à J0 et J15), Borréliose de Lyme, Bartonellose, Listériose, Coxiellose
- sur sérum : TBE (possible aussi sur LCR)
- sur LCR : Mycobactéries

Il convient de conserver un échantillon du deuxième LCR afin de réaliser certains examens du troisième niveau si les hypothèses précédentes s'avèrent négatives

Le troisième niveau est réalisé en cas de négativité des 2 précédents.

- Rickettsies, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia* sp.
- Influenza A et B et Parainfluenzae, Rougeole, Rubéole, Oreillons, West Nile, Toscana, LCMV, virus JC, Parechovirus

Des circonstances particulières peuvent amener à décider individuellement d'effectuer certaines recherches plus précocement que recommandées dans le processus décisionnel. Par exemple, la recherche de VZV en cas d'éruption cutanée, la recherche de TBE en cas de séjour en Alsace ou de West Nile lors de séjour en zone épidémique.

Des recherches supplémentaires pourront aussi être effectuées face à des éléments qui orientent vers une étiologie non mentionnées dans le processus : par exemple recherche de Nipah/ Hendra, encéphalite japonaise, dengue, Chikungunya ou autres arbovirus rares selon les régions visitées ; ou recherche de rage en cas de décès ou en cas de contact avec chauve souris.

Constitution et devenir de la collection d'échantillons biologique (biobanque)

Cette étude permettra la constitution d'une bibliothèque comprenant des échantillons de sang total, de sérum, d'urines et d'écouvillons pharyngés et nasaux, et si possible de LCR des patients inclus dans l'étude. Cette bibliothèque sera constituée dans le respect de la réglementation en vigueur.

Une fois la collection constituée, un appel à projets scientifiques sera lancé afin de recueillir des propositions de recherches en immunologie, physiopathologie, pour la recherche de nouveaux agents infectieux ou émanant de toute autre discipline en lien avec les encéphalites. Les projets devront répondre à un cahier des charges prédéfini et seront retenus après examen par un comité scientifique.

#### Données démographiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques recueillies et plan d'analyse

Des données démographiques, cliniques et étiologiques seront recueillies pour chaque patient à J0, puis 4 à 7 jours après l'admission et au moment de la sortie afin de décrire l'évolution à court terme. Des informations épidémiologiques seront également recherchées concernant le mode de vie, l'environnement, des expositions aux facteurs de risques connus des infections responsables d'encéphalites. Toutes les données seront recueillies à l'aide de questionnaires standardisés par un épidémiologiste de l'InVS, auprès du clinicien et, pour les données épidémiologiques, auprès du patient ou de sa famille lorsque le patient sera mineur ou dans l'impossibilité de répondre en raison de son état de santé.

#### Constitution et suivi de la cohorte neuro-psychologique

Les patients de l'étude seront inclus dans une cohorte destinée à évaluer les conséquences neurologiques, psychologiques et sociales.

La première évaluation aura lieu lors de la première consultation de suivi après la sortie du patient. Lors de cette consultation, les pédiatres évalueront les patients de moins de 16 ans et demie à l'aide des échelles POPC (Pediatric Overall Performance Category) et PCPC (Pediatric Cerebral Performance Category) puis de la Mesure de l'indépendance fonctionnelle adaptée aux enfants (MIF mêmes). Pour les adultes, l'infectiologue ou le neurologue réalisant le suivi évaluera le patient à l'aide de l'échelle de Rankin.

La seconde évaluation aura lieu 1 an après la sortie de l'hôpital pour les enfants de moins de 16 ans et demie, et à 2 ans pour les adultes (à partir de 16 ans et 6 mois). Elle sera réalisée par un psychologue recruté pour l'étude dans un service de neuro-pédiatrie ou d'infectiologie, lors d'un rendez-vous convenu avec l'assistant de recherche clinique chargé de gérer la cohorte.

L'évaluation sera adaptée à l'âge réel des patients selon 4 catégories d'âge et concernera 5 domaines : efficacité générale (Quotient de développement puis Quotient intellectuel), fonctions exécutives, graphisme (enfants seulement), comportement et adaptation sociale, échelle de qualité de vie

#### Recrutement et inclusion des patients en pratique

Si un patient correspond à la définition de cas, le médecin en charge du patient recueille le consentement éclairé du patient ou de sa famille si celui-ci est mineur ou n'est pas en mesure de donner son consentement. Il signale le cas à l'InVS par téléphone ou fax mentionnant nom, prénom, coordonnées, sexe et date de naissance du patient, médecin en charge du cas et service d'hospitalisation, ainsi que l'obtention du consentement. Un numéro identifiant unique est immédiatement attribué au patient par l'InVS pour confirmer l'inclusion du patient et assurer l'anonymat des données saisies.

Le médecin s'assure avec le biologiste de l'hôpital que les prélèvements destinés à la collection biologique sont effectués et identifiés à l'aide de l'identifiant unique du patient. L'InVS organise l'acheminement vers le CRB en charge de la collection avec le transporteur et le laboratoire.

Le médecin remplit les différentes parties du questionnaire au fur et à mesure du séjour du patient (J0, J4-7 et sortie) ou en fin d'hospitalisation. Si le patient change de service, le nouveau clinicien en charge est informé de la participation du patient et l'InVS du service de destination

L'enquêteur de l'InVS prend ensuite contact avec le patient ou son représentant légal (mineur, patient en coma) afin de remplir par téléphone le questionnaire épidémiologique. Si le patient est décédé, l'enquêteur vérifie avec le médecin si la famille du patient accepte de répondre au questionnaire.

Protocole complet sur demande à [encephalite@invs.sante.fr](mailto:encephalite@invs.sante.fr) et prochainement en ligne.