

Étiologie et pronostic des encéphalites infectieuses pédiatriques : à propos de 31 cas au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Julie Arata-Bardet

► **To cite this version:**

Julie Arata-Bardet. Étiologie et pronostic des encéphalites infectieuses pédiatriques : à propos de 31 cas au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01206869>

HAL Id: dumas-01206869

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01206869>

Submitted on 29 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

**ETIOLOGIE ET PRONOSTIC DES ENCEPHALITES
INFECTIEUSES PEDIATRIQUES:
A PROPOS DE 31 CAS AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

Julie ARATA - BARDET

Née le 25/12/1985 à Saint Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

le 25/09/2015 DEVANT LE JURY COMPOSE DE:

Président du jury : M. le Pr. Jean Paul STAHL

Membres: M. le Pr. Patrice MORAND

M. le Pr. Dominique PLANTAZ

Mme le Dr. Isabelle WROBLEWSKI

Mme le Dr. Fanny DUBOIS - TEKLALI

Directeur de thèse: Mme le Dr. Cécile BOST - BRU

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UFR de Médecine Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**
Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale

		et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie

MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire

PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

REMERCIEMENTS

Au président de thèse, Monsieur le Professeur Jean Paul STAHL.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet passionnant, de m'avoir conseillée tout au long de mon travail et de me faire l'honneur de présider mon jury.

Merci également de m'avoir fait partager votre engouement pour l'infectiologie, de m'avoir accueillie avec bienveillance dans votre service et de me permettre de continuer ma formation à travers le DESC de pathologies infectieuses et tropicales.

À Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir guidée avec attention pendant ma formation en pédiatrie et de m'avoir permis de me "sur-spécialiser" en pathologie infectieuse.

À Monsieur le Professeur Patrice MORAND.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir fait découvrir l'univers de la virologie et d'avoir éveillé ma curiosité scientifique, avec gentillesse et disponibilité.

À Madame le Docteur Isabelle WROBLEWSKI.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir initiée à la réanimation pédiatrique et de m'avoir soutenue dans mes premiers pas de médecin. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

À Madame le Docteur Fanny DUBOIS-TEKLALI.

Je te remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait bénéficier des tes compétences en neurologie au travers de tes remarques pertinentes. J'admire ta capacité à mêler un grand sérieux au travail à un humour détonant dans la vie.

Au directeur de thèse, Madame le Docteur Cécile BOST-BRU.

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta grande disponibilité et ton implication tout au long de ce travail. Je te suis très reconnaissante pour ton chaleureux investissement dans ma formation en pédiatrie et en infectiologie pédiatrique. Tu es pour moi un modèle de réussite professionnelle et personnelle.

A mes amours, Fabio, pour son aide, sa patience et son humour à toute épreuve, et Elisa, ma petite princesse. Vous êtes mes rayons de soleil.

A ma mère, Josette, pour son amour et son soutien sans faille. Merci de m'avoir transmis le goût de la médecine.

A mon frère, Joan, pour notre complicité d'un bout à l'autre du globe.

A ma famille et ma belle-famille (Léa, Marie-Rose, Mimie, Guy, Marie-France, Dédée, Doudou, Manue, Nine, Nana, Alan, Lili, Carlo et Claudio...) pour leur soutien tout au long de mon parcours.

A Blondine, pour notre amitié éternelle, des robes de princesses aux robes universitaires.

A mes amis de lycée et de fac, Pascaline, Célia, la team poulette : Cécile, Véronica, Clémence; Charlotte, Benoit pour tous ces bons moments partagés et même si nous nous voyions peu, c'est toujours un grand plaisir pour moi.

A ma co-interne de toujours, Marine, pour sa présence au quotidien. Merci d'avoir pleuré (un peu), ri (beaucoup), appris (passionnément), partagé (à la folie) et paniqué devant les chocs anaphylactiques (pas du tout) à mes côtés.

A mes anciens co-internes dont beaucoup sont devenus des amis:

- Elodie mon sucre d'orge, Christelle et Clément en PP
- ma p'tite Cicil' meilleure coupine de DES, Marion et Flavie en néonatalogie
- ma p'tite Alex, Camille, Marlène, Antoine et Floflo à Annecy
- Laure, Laura, Alban en infectieux
- Ophélie, Pauline, Elena, Aurélie, Caroline, Clémentine et Lucie au labo
- Morgane, Fanny, Marie, Charlotte, Clara et Juliette en réa

Merci d'avoir partagé un petit ou grand bout de chemin avec moi et d'avoir contribué à votre manière au métier de médecin que j'espère devenir.

Aux assistant(e)s, Marie, Mumu, Anne, Clémence, David et Sylvain qui ont été des modèles pour moi dans leur façon d'exercer et de transmettre.

Aux équipes médicales et para-médicales des services de pédiatrie polyvalente, réanimation et médecine néonatale, hôpital de jour d'immuno-hémato-oncologie, d'infectieux, de virologie et de bactériologie du CHU de Grenoble et à l'équipe de pédiatrie d'Annecy, pour tout ce que vous m'avez enseigné, au niveau professionnel et humain.

Un grand merci à toute l'équipe de réanimation pédiatrique pour son soutien dans mes débuts de "sénior" et à mes jokers téléphoniques de la nuit!

A Sabine, pour sa porte toujours ouverte et son café réconfortant.

A Ninie et à Pat, pour leur bonne humeur. Merci de m'avoir appris qu'un sourire et une oreille attentive sont de plus puissants remèdes que bien des médicaments.

Au Dr. Morel-Baccard, pour son aide précieuse dans mes différents travaux.

Au Dr. Hullo, pour le renforcement positif constant.

Au Dr. Pavese, parce qu'on a tous besoin d'idole, pour m'avoir transmis sa passion de l'infectiologie. Merci de m'avoir aidé à prendre confiance en mes capacités.

A Monsieur le Pr. Debillon, pour son écoute et ses précieux conseils tout au long de mon internat.

Et à tous les petits patients, pour leurs grandes leçons de vie...

SOMMAIRE

RESUME	8
ABSTRACT	9
INTRODUCTION	10
MATERIEL ET METHODE	12
1) Protocole d'étude.....	12
2) Population étudiée.....	12
3) Classification.....	13
4) Evolution	13
RESULTATS.....	14
1) Epidémiologie.....	14
2) Clinique.....	15
3) Biologie.....	15
4) Imagerie	15
5) EEG	16
6) Traitement.....	16
7) Identification d'un agent infectieux.....	16
8) Pronostic	18
DISCUSSION	20
1) Cohérence avec la littérature, interprétation.....	20
1-1) Epidémiologie	20
1-2) Clinique	20
1-3) Examens complémentaires.....	21
1-4) Identification d'un agent infectieux.....	21
1-5) Pronostic	23
2) Discussion des biais.....	25
3) Perspectives de recherche	27
CONCLUSION	28
REFERENCES	29

RESUME

L'encéphalite infectieuse est une pathologie potentiellement grave à court comme à long terme. Les diagnostics positifs et étiologiques sont difficiles à établir. Une conférence de consensus internationale a été publiée en 2013, donnant des critères diagnostiques précis et un algorithme pour la recherche d'un agent infectieux responsable. Le pronostic des encéphalites infectieuses pédiatriques a été peu étudié.

Il s'agit de la première série d'encéphalites infectieuses pédiatriques s'appuyant sur les critères diagnostiques de cette conférence de consensus. L'objectif principal est d'étudier les agents infectieux responsables et l'objectif secondaire d'évaluer le pronostic.

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, mono-centrique, rétrospective concernant les enfants (1 mois à 15 ans), hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour une encéphalite infectieuse, de 2009 à 2013, puis leur suivi jusqu'en 2015.

Nous rapportons 31 cas d'encéphalite infectieuse. Un agent infectieux a été identifié dans 60% des cas dont 21% de cas certains (mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien). Il s'agit d'entérovirus (26%), *Mycoplasma pneumoniae* (16%), Epstein-Barr virus (6%), herpes simplex virus (3%), varicella zoster virus (3%) et influenza (3%).

Il existe 33% de symptômes neurologiques persistants lors du retour à domicile et 29% de séquelles à un mois d'évolution : physiques (13%), cognitives (17%) ou psychologiques (21%). Chez 12% des enfants, ces séquelles interfèrent avec la vie courante et/ou la scolarité. Les séquelles à plus long terme sont difficiles à interpréter étant donné le nombre important de perdus de vue.

L'utilisation de l'algorithme diagnostique de la conférence de consensus devrait permettre d'augmenter le nombre de cas dans lesquels un agent infectieux est identifié, tout en faisant une utilisation raisonnée des examens biologiques. Notre étude participe à une meilleure connaissance de l'épidémiologie et du pronostic des encéphalites pédiatriques et pourrait permettre une optimisation de leur prise en charge.

ABSTRACT

Infectious encephalitis is a potential serious pathology at short and long-term. Positive and etiologic diagnoses are difficult to establish. An international consensus has been published in 2013. It proposes a standardized case definition and diagnostic algorithm. Neurological outcome in pediatric encephalitis have rarely been studied.

This is the first study of pediatric infectious encephalitis based on the international consensus. The objective is to investigate encephalitis pathogens and study its prognosis.

This is an epidemiological, descriptive, mono-centric and retrospective study. Children (1 month to 15 year old), hospitalized at Grenoble University Hospital, from 2009 to 2013, for infectious encephalitis were included.

31 cases of infectious encephalitis have been reported. Pathogen has been identified in 60% of the cases, diagnosis was certain in 21% of these cases (pathogen identified in cerebrospinal fluid). Most frequently identified agents are : Enteroviruses (26%), *Mycoplasma pneumoniae* (16%), Epstein-Barr virus (6%), herpes simplex virus (3%), varicella zoster virus (3%) and influenza (3%).

33% of children still have neurological symptoms when discharged. 29% of children had sequelae one month after the encephalitis: physical (13%), cognitive (17%) or psychological (21%). In 12% of these cases, sequelae interfere with daily life. Due to a large number of patients lost to follow-up, long-term sequelae are harder to interpret.

International consensus and its diagnosis algorithm use should improve the pathogen identification as well as decreasing laboratory tests. Our study support a better understanding of pediatric encephalitis epidemiology and prognosis, leading to a better care and treatment.

INTRODUCTION

Une encéphalite est une atteinte inflammatoire de l'encéphale associée à une dysfonction neurologique. Elle peut être d'origine auto-immune, oncologique, toxique, métabolique, vasculaire ou enfin infectieuse.

Le terme d'encéphalite infectieuse est utilisé pour décrire une infection du système nerveux central, c'est-à-dire de l'encéphale, plus ou moins des méninges et de la moelle. Il peut s'agir d'une atteinte directe par un agent infectieux ou par la réponse immune de l'hôte (phénomène post-infectieux).

Les manifestations possibles sont des troubles de la conscience, des signes de focalisation, des épisodes convulsifs, une fièvre, une pléiocytose dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), des anomalies à l'imagerie cérébrale ou/et à l'électroencéphalogramme (EEG). Ces manifestations ne sont cependant pas toutes obligatoires.

En pratique, cette définition de l'encéphalite infectieuse est assez large, ce qui a donné lieu à des nombreux travaux, dans lesquels les définitions sont hétérogènes. Pour pallier à cela, une conférence de consensus internationale a été réalisée en 2013. Elle définit précisément l'encéphalite et préconise un algorithme diagnostique, standard et adapté à des situations particulières [1].

La fiabilité du diagnostic étiologique est variable selon les prélèvements réalisés. L'idéal est la mise en évidence d'un agent infectieux au niveau du LCR mais ce n'est pas toujours possible. Les autres prélèvements doivent être pris en compte, avec réserve. Ainsi classiquement, le diagnostic étiologique est considéré comme certain si l'agent infectieux a été identifié dans le LCR et comme probable ou possible en cas de positivité d'autres prélèvements.

Les encéphalites pédiatriques sont une entité à part du fait de la spécificité du terrain et des agents infectieux responsables. En effet, la conférence de consensus de 2013 a émis un algorithme diagnostique spécifique aux cas pédiatriques.

Trois grandes études épidémiologiques ont été réalisées récemment, par Glaser and al aux Etats-Unis, en 2006 [2], Mailles and al, en France, en 2007 [3] et Granerod and al, en Angleterre, en 2010 [4]. Elles concernent la population générale (pédiatrique et adulte). Elles montrent une prédominance de *Mycoplasma pneumoniae* et d'entérovirus pour la première et d'herpes simplex virus (HSV) et varicella zoster virus (VZV) pour les deux autres.

Il existe peu de séries pédiatriques, avec un nombre de patients généralement limité. Elles ont toutes été réalisées avant la définition consensuelle de l'encéphalite infectieuse. De plus, les critères diagnostiques nécessaires pour affirmer une étiologie sont très disparates. Les agents infectieux les plus souvent mis en cause sont le VZV, l'entérovirus et le *Mycoplasma pneumoniae*.

Les encéphalites sont des infections potentiellement graves, possiblement mortelles, avec un risque de séquelles à court et à long terme non négligeable. Les séquelles des encéphalites pédiatriques, en dehors de celles dues à l'HSV, ont été peu étudiées.

Il nous a semblé intéressant d'étudier les encéphalites infectieuses pédiatriques, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, de la façon la plus reproductible possible, en ce qui concerne:

- le diagnostic d'encéphalite infectieuse, en ne retenant que les cas qui correspondent parfaitement aux critères diagnostiques de la conférence de consensus de 2013,
- le diagnostic étiologique, en utilisant des critères stricts qui ont montré leur solidité dans de précédentes études [3],
- le suivi des enfants ayant présenté une encéphalite infectieuse.

L'objectif principal de notre travail est d'identifier les agents infectieux mis en cause dans les encéphalites infectieuses pédiatriques.

L'objectif secondaire est d'étudier le pronostic de ces encéphalites et de décrire les éventuelles séquelles.

MATERIEL ET METHODE

1) Protocole d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, mono-centrique, rétrospective de 2009 à 2015. Les cas ont été identifiés à partir des codages du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Le recueil des données a été réalisé par consultation du dossier médical informatisé.

Nous avons étudié les antécédents des patients, la clinique, les examens complémentaires (biologie, imagerie et EEG), le traitement administré et le suivi des patients.

2) Population étudiée

La population cible est l'ensemble des enfants présentant une encéphalite aiguë.

La population source est l'ensemble des enfants hospitalisés au CHU de Grenoble, en pédiatrie (dans les services de réanimation, soins continus pédiatriques et des les services de pédiatrie générale), pour une encéphalite aiguë, entre janvier 2009 et décembre 2013. Nous avons étudié leur suivi neurologique jusqu'en juin 2015.

Les enfants inclus avaient un âge supérieur à 28 jours et inférieur à 15 ans. Ils présentaient une encéphalite aiguë, répondant aux critères diagnostiques établis lors de la conférence de consensus internationale en 2013 [1] :

- Critère majeur nécessaire : patient présentant un état mental altéré (défini par un trouble de la conscience ou du comportement) pendant au moins 24h, sans autre cause responsable identifiée.
- Critères mineurs : 2 nécessaires pour une possible encéphalite et 3 nécessaires pour une encéphalite probable ou confirmée
 - o Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 72h, avant ou après le début des symptômes
 - o Crise convulsive partielle ou généralisée, non attribuable à une pathologie préexistante
 - o Signe de focalisation non préexistant
 - o Eléments blancs dans le LCR $\geq 5/\text{mm}^3$
 - o Anomalie parenchymateuse à l'imagerie cérébrale non préexistante
 - o Anomalie à l'EEG évoquant une encéphalite et non attribuable à une autre cause

Ont été exclus les enfants présentant une autre pathologie infectieuse (méningo-encéphalite bactérienne, abcès cérébral), épileptique ou inflammatoire (vascularite cérébrale, encéphalomyélite aiguë disséminée).

Après étude de chaque dossier, nous avons également exclu les patients ne répondant pas strictement à la définition consensuelle de l'encéphalite aiguë ci dessus.

3) Classification

Nous avons étudié les agents infectieux responsables des encéphalites. Nous avons classé les cas selon le degré de certitude de causalité entre l'agent infectieux identifié et l'encéphalite. Le diagnostic était considéré comme certain si l'agent infectieux était identifié dans le LCR. Il était classé comme probable si l'agent infectieux était identifié dans un autre site habituellement stérile, s'il existait une séroconversion entre deux sérums ou un taux d'immunoglobulines (Ig) M élevé dans le LCR. Il était possible s'il existait un taux élevé d'Ig M dans un seul sérum, s'il y avait une combinaison d'arguments épidémiologiques et cliniques (exemple: diagnostic clinique de varicelle sans examen complémentaire) ou si le test diagnostic était peu spécifique (exemple: présence de virus dans les selles ou les sécrétions nasales). Enfin, s'il ne remplissait pas ces critères, le cas était classé en "pas d'agent infectieux identifié (PAII)".

Le bilan microbiologique était variable d'un patient à l'autre mais comprenait une culture bactérienne du LCR et une Polymerase Chain Reaction (PCR) HSV 1 et 2, de façon systématique. Puis selon la symptomatologie clinique: PCR VZV sur le LCR, Reverse transcriptase (RT)-PCR entérovirus dans le LCR, gorge et/ou selles, PCR Epstein-Barr Virus (EBV) et Cytomégalovirus (CMV) sur les différents liquides biologiques (LCR, sang, lavage broncho-alvéolaire (LBA)), sérologies des virus neurotropes (HSV, EBV, CMV, rougeole, rubéole, parvovirus B19 (ELISA), grippe (Fixation du complément), sérologies bactériennes : *Mycoplasma pneumoniae* (ELISA), rickettsioses (Immunofluorescence puis ELISA), PCR multiplex respiratoire (RespiFinder SMART 22, PathoFinder®) et test de détection rapide grippe (TDR) et Virus Respiratoire syncytial (VRS) sur les sécrétions nasales, TDR rotavirus et adénovirus (Immuno-chromatographie).

4) Evolution

Nous avons étudié le suivi de ces patients et les éventuelles séquelles suite à leur encéphalite. Nous avons classé les séquelles selon leur retentissement sur la vie quotidienne. Une séquelle était considérée comme modérée s'il s'agissait d'un déficit neurologique n'interférant pas avec la vie courante ou l'activité scolaire. Elle était classée comme importante s'il y avait un retentissement moteur, sensoriel, cognitif ou psychologique nécessitant une adaptation scolaire. Enfin, la séquelle était considérée comme majeure s'il existait un handicap nécessitant une orientation spécialisée.

RESULTATS

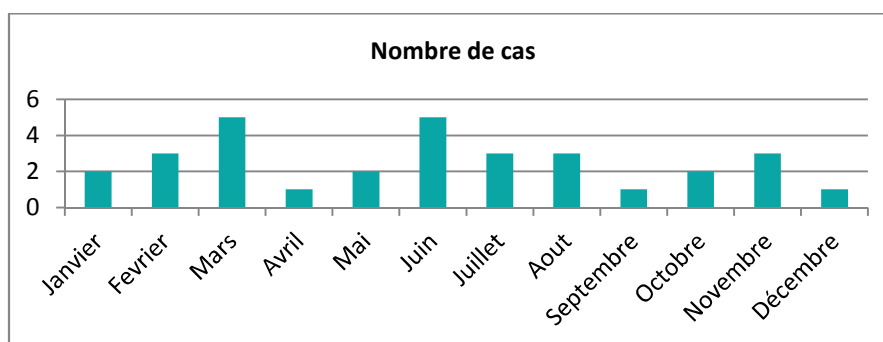
1) Epidémiologie

Les dossiers de 65 cas avec un diagnostic posé d'encéphalite infectieuse ont été analysés. Après élimination des cas ne correspondant pas à la définition de l'encéphalite donnée par la conférence de consensus de 2013, il restait 31 patients : 17 filles (55%) et 14 garçons (45%). Les patients avaient entre 2 mois et 14 ans et 5 mois au moment du diagnostic (moyenne 6.2 ans).

8 enfants (26%) présentaient un antécédent médical notable: 1 (3%) présentait une immunosuppression (traitement par corticoïdes pour une myosite inflammatoire), 2 (6%) avaient un antécédent d'infection (pneumopathie), 2 (6%) un antécédent psychologique (trouble de la concentration et trouble du comportement), 3 (10%) un antécédent neurologique (une épilepsie absence, une anomalie des noyaux gris centraux dans le cadre d'une prématurité et une maladie neurologique en cours d'exploration).

La notion de contagé était présente dans 3 cas (10%) : une gastroentérite familiale dans un cas d'encéphalite sans agent infectieux identifié, un herpes labial chez les parents dans un cas d'encéphalite à HSV 1 et une grippe chez un père dans un cas d'encéphalite à grippe B. Un enfant (3%) avait bénéficié d'une vaccination dans le mois précédent l'encéphalite (fièvre jaune). Il n'a pas été rapporté de contact avec un animal ni de voyage récent.

3 enfants ont présenté une encéphalite en 2009 (10%), 4 en 2010 (13%), 11 en 2011 (35%), 8 en 2012 (26%), et 5 en 2013 (16%). Les symptômes ont commencé au mois de janvier dans 2 cas (6%), février dans 3 cas (10%), mars dans 5 cas (16%), avril dans 1 cas (3%), mai dans 2 cas (6%), juin dans 5 cas (16%), juillet dans 3 cas (10%), août dans 3 cas (10%), septembre dans 1 cas (3%), octobre dans 2 cas (6%), novembre dans 3 cas (10%) et décembre dans 1 cas (3%).



Graphe 1 : répartition des diagnostics d'encéphalite selon les mois de l'année

Les patients ont consulté directement au CHU de Grenoble dans 17 cas (55%) et ont été mutés depuis des hôpitaux périphériques de la région (Annecy, Thonon-les-Bains, Chambéry, Albertville, Bourg-Saint-Maurice, Saint Jean de Maurienne, Valence, La Mure, Voiron) dans 14 cas (45%). Les patients ont été hospitalisés initialement en réanimation ou en unité de soins continus dans 21 cas (68%), dans un service de pédiatrie générale dans 10 cas (32%). Les durées d'hospitalisation variaient de 2 jours à 29 jours (moyenne 10.5 jours).

2) Clinique

Avant l'apparition des troubles neurologiques, des prodromes étaient rapportés dans 18 cas (58%). Il s'agissait de prodromes oto-rhino-laryngologiques (otite, laryngite et angine) dans 6 cas (19%), digestifs (vomissements, diarrhées et douleurs abdominales) dans 11 cas (35%) et cutanés (varicelle) dans 2 cas (6%).

La présence de fièvre était notée dans 25 cas (81%). Un trouble de la conscience ou un trouble du comportement était présent, par définition (critère obligatoire de la conférence de consensus) chez tous nos patients. Les autres symptômes neurologiques présentés étaient une crise convulsive, partielle ou généralisée, dans 22 cas (71%), un signe de focalisation dans 12 cas (39%), un syndrome méningé dans 6 cas (19%), un syndrome cérébelleux dans 8 cas (26%), une hypertension intracrânienne (HTIC) dans 1 cas (3%). La persistance de signes neurologiques entre J4 et J7 était présente dans 17 cas (55%).

3) Biologie

5 patients présentaient une hyperleucocytose (Globules blancs (GB) $\geq 14G/L$)(16%). 4 patients avaient une C reactive protein (CRP) $> 50mg/l$ (13%) et une procalcitonine (PCT) $> 1\mu g/l$ (13%).

Une ponction lombaire (PL) a été réalisée chez tous les patients. 13 patients avaient une pléiocytose (> 5 éléments blancs/ mm^3) (42%) dont 11 avec une prédominance lymphocytaire (85%). Il n'y avait pas d'hypoglycorachie et 9 cas d'hyperprotéinorachie (protéinorachie $> 0.5g/l$)(29%).

Un contrôle de la PL entre J2 et J10 a été réalisé chez 14 patients (45%). 8 patients avaient une pléiocytose (57%), tous avec une prédominance lymphocytaire. Il n'y avait pas d'hypoglycorachie et 8 cas d'hyperprotéinorachie (57%).

4) Imagerie

Une imagerie cérébrale précoce (avant le 4^{ème} jour d'hospitalisation) a été pratiquée chez 30 patients (97%).

Parmi eux, 5 (17%) ont bénéficié d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale, 10 d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (33%) et 14 (47%) d'une TDM cérébrale complétée secondairement par une IRM cérébrale. Elle était anormale dans 16 cas (52%).

5) EEG

28 patients ont bénéficié d'un EEG (90%), il était anormal dans 22 cas (78%).

6) Traitement

Un traitement antibiotique a été administré dans 28 cas (90%): céphalosporine de troisième génération à dose méningée dans 25 cas (81%), amoxicilline dans 12 cas (39%), fluoroquinolone ou macrolide dans 17 cas (53%). Tous les patients ont bénéficié d'un traitement anti-HSV par aciclovir.

14 patients ont reçu un traitement antiépileptique (44%).

Une ventilation invasive a été nécessaire dans 8 cas (25%) et support hémodynamique par amines dans 3 cas (9%).

7) Identification d'un agent infectieux

Un agent infectieux a été identifié dans 19 cas (60%). Parmi ces cas, le diagnostic était certain dans 4 cas (21%), probable dans 9 cas (47%), possible dans 6 cas (32%). Cf tableau 1.

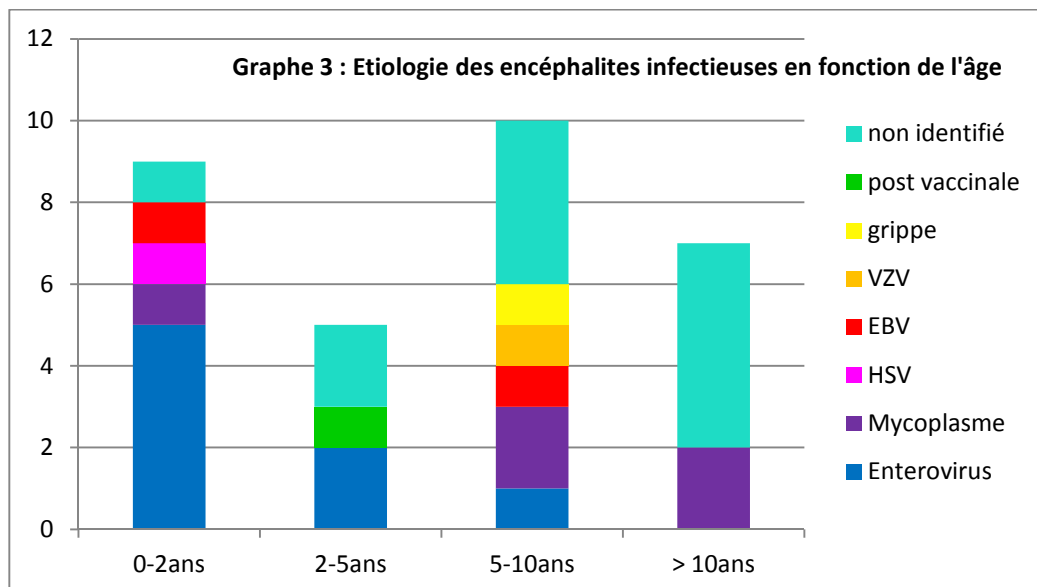
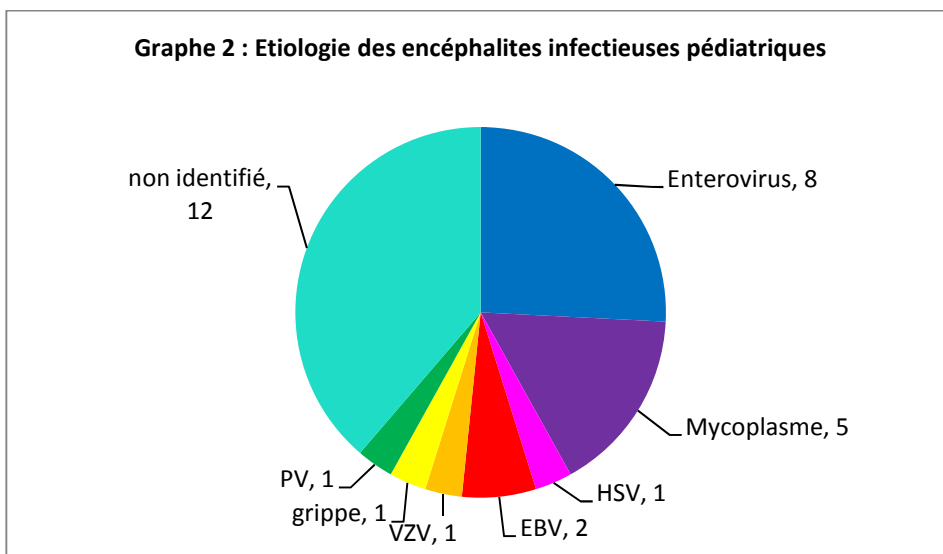
Il s'agissait de 8 cas d'entérovirus (26%), 5 cas de *Mycoplasma pneumoniae* (16%), 2 cas d'EBV (6%), 1 cas d'HSV 1 (3%), 1 cas de VZV (3%), 1 cas de grippe B (3%) et 1 cas de fièvre jaune post-vaccinale (PV) (3%). Cf graphe 2.

Parmi les 8 cas d'entérovirus, il a été identifié 2 echovirus 6, 1 echovirus 3, 1 coxsackie A2 et 1 coxsackie A6. Deux cas n'ont pas pu être typés et un cas était un diagnostic sérologique.

Le principal agent infectieux identifié était l'entérovirus chez les jeunes enfants (55% des cas chez les 0-2 ans, 40% des cas chez les 2-5 ans) et le *Mycoplasma pneumoniae* chez les plus grands (20% chez les 5-10 ans et 29% chez les 10-15 ans). Cf graphe 3.

	Certain	Probable	Possible
Entérovirus	3 (PCR positive dans LCR)	1 (séroconversion)	4 (PCR positive selles +/- gorge +/- sérum ou taux Ig G élevé dans sérum)
Mycoplasme		5 (séroconversion)	
EBV		2 (PCR positive LBA et sang ou séroconversion)	
HSV	1 (PCR positive dans LCR)		
VZV			1 (forte suspicion clinique)
Grippe			1 (PCR nasale)
Post-vaccinale		1 (taux IgM élevé dans LCR)	

Tableau 1: Agents infectieux identifiés et certitude diagnostique en fonction des prélèvements



8) Pronostic

Il n'y a eu aucun décès dans notre série.

Lors du retour à domicile, 8 enfants présentaient des symptômes neurologiques (33%), moteurs dans 7 cas (23%) et cognitifs (lenteur) dans 1 cas (3%).

L'évolution de 24 patients (77%) a été étudiée. Les patients ont été suivis par un neuropédiatre, 18 au CHU de Grenoble et 6 dans un autre centre hospitalier. 6 patients (16%) n'ont pas été suivis (non venus à la consultation de suivi programmée ou pas de suivi organisé). Un patient a été suivi dans un autre centre hospitalier et son dossier n'a pas été étudié. Le suivi moyen était de 29 mois (de 1 mois à 5 ans). Cf tableau 2.

A un mois d'évolution, 7 patients sur 24 présentaient des séquelles (29%). Les troubles moteurs avaient disparu chez 4 des 7 enfants qui en présentaient lors du retour à domicile, ainsi que les troubles cognitifs chez l'enfant qui présentait une lenteur. En revanche, de nouveaux troubles étaient apparus chez 4 enfants. Il s'agissait de séquelles motrices dans 3 cas (13%), cognitives dans 4 cas (17%), psychologiques ou psychiatriques dans 5 cas (21%). Il n'y avait pas de séquelle sensorielle rapportée. Les séquelles étaient modérées dans 4 cas (17%), importantes dans 2 cas (8%) et majeures dans 1 cas (4%).

A six mois d'évolution, 5 patients sur 12 encore suivis présentaient des séquelles (42%). Il s'agissait de séquelles motrices dans 2 cas (17%), cognitives dans 3 cas (25%), psychologiques ou psychiatriques dans 4 cas (33%). Les séquelles étaient modérées dans 3 cas (25%) et importantes dans 2 cas (17%).

A un an d'évolution, 3 patients sur 6 encore suivis présentaient des séquelles (50%). Il s'agissait de séquelles motrices dans 1 cas (17%), cognitives dans 2 cas (33%), psychologiques ou psychiatriques dans 3 cas (50%). Les séquelles étaient modérées dans 1 cas (17%) et importantes dans 2 cas (33%).

Les enfants qui présentaient des séquelles n'avaient pas d'antécédent neurologique ni psychologique.

Gravité des séquelles	Age (ans)	Agent infectieux	Symptômes lors du retour à domicile	Date consultation / encéphalite	Type de séquelle	Description	Prise en charge
Modérée	10	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (séroconversion)	Asymptomatique	6 mois	Cognitive Psychologique	Difficultés calcul et écriture, fatigue, céphalées	Evaluation neuropsychologique
Modérée	7	Entérovirus (PCR LCR positive)	Syndrome cérébelleux	2.5 ans	Motrice Psychologique	Hémi-parésie gauche, intolérance à la frustration	Suivi centre médico-psychologique (CMP) Psychomotricité
Modérée	6	EBV (séroconversion, PCR sang positive)	Asymptomatique	3 mois	Psychologique	Troubles de l'attention, angoisse, agressivité	Suivi CMP Hôpital de jour de rééducation
Modérée	4	PAII	Diminution de la force motrice des membres inférieurs Troubles de l'équilibre Troubles de la miction	2 mois 6 mois	Motrice	Troubles de l'équilibre, troubles mictionnels	Kinésithérapie
Importante	4	Post vaccinale anti-amarile (Ig M anti-amariles dans LCR)	Syndrome cérébelleux	2 mois 5 mois 2 ans	Cognitive Psychologique	Agitation, agressivité, troubles de la concentration et d'organisation	Suivi CMP Psychomotricienne Psychologue Assistante de vie scolaire (AVS)
Importante	2	PAII	Asymptomatique	3 mois 1 an 2 ans 3 ans 4 ans	Cognitive Psychologique	Trouble des apprentissages, troubles du langage, troubles du comportement (opposition)	Suivi CMP AVS
Majeure	5	PAII	Quadriparésie	4 mois	Motrice	Paraparésie (fauteuil pour les longs trajets, course impossible)	Rééducation Psychologue Pas de reprise de l'école

Tableau 2 : Description des patients présentant des séquelles

DISCUSSION

1) Cohérence avec la littérature, interprétation

1-1) Epidémiologie

Les encéphalites infectieuses ont déjà été étudiées dans la population générale (population pédiatrique et population adulte confondues), aux Etats Unis par Glaser and al en 2006 (1570 cas) [2], en France par Mailles and al en 2007 (253 cas)[3] et en Angleterre par Granerod and all en 2010 (203 cas)[4].

Les études concernant uniquement les encéphalites infectieuses pédiatriques avaient des effectifs plus réduits. Les dernières études ont été réalisées en Finlande par Koskiniemi and al en 1997 (175 cas)[5], au Canada par Kolski and al en 1998 (50 cas)[6] et par Guerguerian and al en 1999 (14 cas)[7], en France par Vial and al en 2007 (32 cas)[8], en Suède par Fowler and al en 2008 (93 cas)[9] et en Grèce par Galanakis and al en 2009 (42 cas)[10].

Après avoir éliminé tous les diagnostics différentiels, nous avons 65 dossiers avec un diagnostic posé d'encéphalite infectieuse. Nous n'avons gardé que ceux correspondant strictement à la conférence de consensus de 2013, ce qui nous a conduit à 31 patients ayant présenté une encéphalite entre 2009 et 2013.

Cette sélection diminue la puissance de notre étude mais la rend plus rigoureuse et reproductible, ce qui n'était pas possible dans les études réalisées avant cette conférence de consensus qui donnaient des critères d'inclusion variables d'une étude à l'autre.

Notre étude met en évidence une majorité de filles (55%) et un âge moyen de 6.2 ans. Les études pédiatriques retrouvent de 35 à 50% de filles [8,9] et une moyenne d'âge de 5.5 ans à 7.5 ans [5,6,8,9].

1-2) Clinique

Les différentes études pédiatriques ont montré des prodromes infectieux dans 69% des cas, de la fièvre dans 80 à 81% des cas, un trouble de la conscience ou du comportement dans 47 à 80% des cas, une crise convulsive dans 40 à 78% des cas, un signe de focalisation dans 23 à 78% des cas [6,8,9] et une hypertension intracrânienne dans 0 à 14% dans une série portant uniquement sur les encéphalites graves hospitalisées en réanimation pédiatrique [7].

Notre série est conforme à la littérature sauf en ce qui concerne les troubles de la conscience, présents, par définition de la conférence de consensus, chez 100% de nos patients.

1-3) Examens complémentaires

Les différentes études pédiatriques ont mis en évidence une pléiocytose dans 55 à 70% des cas, une hyperprotéinorachie dans 29 % des cas des cas, une imagerie cérébrale anormale dans 30 à 50% des cas et un EEG anormal dans 87 à 90% des cas [6,8,9]. Notre série est conforme à ces résultats.

La pléiocytose dans le LCR (particulièrement la prédominance lymphocytaire) et les anomalies à l'EEG sembleraient être des examens pertinents pour le diagnostic d'encéphalite [8]. L'imagerie serait moins spécifique, les anomalies pouvant apparaître après quelques jours d'évolution, elle aiderait surtout au diagnostic différentiel et au suivi des éventuelles séquelles [6,8].

1-4) Identification d'un agent infectieux

Dans les différentes études pédiatriques, les agents infectieux étaient identifiés dans 49 à 80% des cas, dont 6 à 9 % de cas certains [5,6,8,9]. Notre série est conforme quant au taux d'identification (60%) et même supérieure aux autres séries en ce qui concerne le nombre de diagnostics certains (21%).

Le nombre important de cas dans lesquels aucun agent infectieux n'est identifié peut s'expliquer de différentes manières. Il se peut que les tests utilisés ne soient pas encore assez sensibles, que les prélèvements ne soient pas optimaux (quantité de sang ou de LCR insuffisante, en particulier chez les nourrissons), qu'il s'agisse d'une encéphalite liée à une cause non infectieuse (beaucoup de recherche actuellement autour des encéphalites auto-immunes mimant des encéphalites infectieuses, notamment encéphalites avec anticorps anti-récepteurs NMDA [11]) ou, enfin, on ne peut pas éliminer l'hypothèse d'un nouvel agent infectieux, non encore identifiable par les techniques actuelles.

Les agents infectieux identifiés dans les séries pédiatriques étaient: VZV dans 22 à 31% des cas, entérovirus dans 13% à 19% des cas, *Mycoplasma pneumoniae* dans 1 à 18% des cas, HSV dans 2 à 19% des cas, EBV dans 2 à 6% des cas, influenza dans 2 à 22% des cas, tickborne encephalitis (TBE) dans 0 à 18% des cas, VRS dans 0 à 13 % des cas, rotavirus dans 0 à 3 % des cas, HHV6 dans 0 à 1% des cas, rougeole dans 0 à 1% des cas, parainfluenza dans 0 à 1% des cas et norovirus dans 0 à 1 % des cas [5,6,8,9].

Comme nous venons de le voir, les agents infectieux identifiés dans les séries pédiatriques étaient principalement le VZV, l'entérovirus et le *Mycoplasma pneumoniae*. Ceux identifiés dans les séries en population générale étaient plutôt l'HSV, le VZV et le *Mycobacterium tuberculosis*, sauf dans l'étude de Glaser and al où prédominaient le *Mycoplasma pneumoniae* et l'entérovirus [2]. La population pédiatrique représentait 45 % des cas dans l'étude de Glaser and al contre 10% dans l'étude de Mailles and al [3] et 34% dans l'étude de Granerod and al [4]. Ceci peut expliquer que l'épidémiologie dans l'étude de Glaser and al se rapprochait plus de celle des séries pédiatriques. Il a été montré qu'il existait une variation

significative entre l'agent infectieux et l'âge du patient [4]. Les enfants, n'ayant pas encore été immunisés, présentent plus d'infections à entérovirus et à *Mycoplasma pneumoniae*. Cela pourrait expliquer que les encéphalites liées à ces agents infectieux soient plus fréquentes dans cette population.

D'autre part, il existe plus de patients immunodéprimés dans la population adulte. La moyenne d'âge des patients immunocompétents présentant une encéphalite était de 25 ans alors que celle des immunodéprimés était de 38 ans dans l'étude de Granerod and al [4] et les patients immunodéprimés faisaient plus d'encéphalites à VZV, *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes*. Ceci pourrait expliquer la plus forte présence de ces agents infectieux dans les séries comprenant une majorité d'adultes.

Nous ne mettons en évidence que 3% de cas de VZV ce qui est largement inférieur aux autres séries pédiatriques. La sélection de nos cas (critère nécessaire : trouble de la conscience pendant au moins 24h) nous a fait exclure les cérébellites simples et il n'est donc pas étonnant que nous trouvions si peu de VZV.

Notre série montre une prédominance d'entérovirus (24%) ce qui est légèrement supérieur aux autres séries pédiatriques et très largement supérieur aux séries en population générale. Depuis ces 20 dernières années, des changements très importants ont eu lieu au niveau des méthodes diagnostiques des infections à entérovirus. Les PCR ont largement remplacé la culture virale sur sang ou LCR et la mesure de la synthèse intrathécale des anticorps qui étaient auparavant utilisées pour le diagnostic d'encéphalite. Les méthodes de PCR sont de plus en plus performantes. Cela pourrait expliquer la détection d'un plus grand nombre d'entérovirus, et en particulier dans le LCR, dans notre série.

Nous retrouvons 15% de *Mycoplasma pneumoniae*, ce qui est conforme à la norme haute des séries pédiatriques et largement supérieur aux séries adultes. Malgré les difficultés à réaliser un diagnostic de certitude (difficulté à obtenir une PCR positive dans le LCR et diagnostic porté sur une séroconversion), il semble que le *Mycoplasma pneumoniae* joue un rôle de plus en plus évident dans les encéphalites pédiatriques. En 2008, Domenech and al, ont mis en évidence l'importance des encéphalites à *Mycoplasma pneumoniae* parmi les encéphalites pédiatriques (17%) [12].

Les encéphalites à HSV représentent 3% de nos cas, ce qui est plutôt conforme aux séries pédiatriques mais largement inférieur aux séries en population générale. Il a été montré précédemment que plus de 70% des patients atteints d'encéphalite à HSV avaient plus de 20 ans. 90% des encéphalites sont liées à HSV 1, alors que les encéphalites néonatales sont classiquement liées à HSV 2. L'encéphalite a lieu au moment d'une réactivation (réactivation et propagation vers le cerveau plutôt que vers la bouche) dans 70% des cas et dans une primo-infection dans seulement 30% des cas. Cela pourrait expliquer qu'il y ait plus d'HSV dans les séries générales que pédiatriques [13,14]. La gravité des encéphalites à HSV et

l'efficacité du traitement par aciclovir ont largement été démontré [15], il est donc recommandé un traitement probabiliste par aciclovir en cas de suspicion d'encéphalite.

Notre série semble conforme aux autres séries pédiatriques concernant les encéphalites à EBV et à influenza.

Nous n'avons pas de cas d'encéphalite rougeoleuse, alors qu'elles étaient plus fréquentes dans des études anciennes. Depuis la mise en place de la vaccination antirougeole, oreillons et rubéole, les encéphalites rougeoleuses ont beaucoup diminuées [6]. Pourtant, les années étudiées correspondent à une épidémie de rougeole en France: 23500 cas entre 2008 et 2015 dont 31 encéphalites [16].

Contrairement à la série réalisée par Fowler and al en Suède [9], nous ne rapportons aucun cas de TBE. La France n'est pas une zone où circule le virus du TBE (en dehors des zones limitrophes de l'Allemagne et de la Suisse) contrairement à l'Europe de l'est et du nord.

Nous rapportons un cas d'encéphalite post vaccination anti-marijuana, ce qui est tout à fait exceptionnel et a fait l'objet d'une publication [17].

Enfin, les infections à entérovirus ont lieu à un âge plus précoce que celles liées à *Mycoplasma pneumoniae*. Cela pourrait expliquer la prédominance des encéphalites à entérovirus chez les moins de 5 ans et de celles à *Mycoplasma pneumoniae* chez les plus de 5 ans, comme cela avait été montré par Koskiniemi and al [5].

1-5) Pronostic

Dans les différentes études pédiatriques, la mortalité était de 0 à 4% [6,8,9,18].

Lors du retour à domicile, les patients présentaient des symptômes neurologiques dans 60 à 67% des cas, moteurs dans 23 à 26% des cas, cognitifs dans 13 à 16% des cas et sensoriels dans 0 à 10% des cas [6,9]. Dans notre étude, les symptômes neurologiques lors du retour à domicile sont deux fois moins présents (33% des cas), sauf en ce qui concerne les déficits moteurs (23% des cas). S'agissant d'une étude rétrospective, l'évaluation cognitive était faite sur des paramètres globaux tels que la conscience ou l'orientation et il n'y avait pas d'évaluation psychologique avant le retour à domicile. Il est possible que des troubles cognitifs ou psychologiques n'aient pas été repérés s'ils n'ont pas été spécifiquement recherchés. D'autre part, des troubles cognitifs peuvent ne pas être évidents mais apparaître avec un niveau d'exigence croissant au cours de la scolarité.

Au cours du suivi d'enfants ayant présenté une encéphalite aiguë, des séquelles ont été rapportées dans 12% à 66% des cas dans la littérature [10,18-20]. Cependant, il est difficile

de comparer ces études car les techniques d'évaluation neurologiques (questionnaire téléphonique, consultation avec neuropédiatre, tests de neuropsychologie...) sont différentes. Les définitions de la gravité des séquelles varient selon les études. Enfin, les dates auxquelles sont réalisées les évaluations, par rapport à l'épisode d'encéphalite aiguë, sont variables et pas toujours précisées. La récupération se ferait entre 6 mois à un an d'évolution [20], ce point est donc essentiel.

Si l'on regarde les études dans lesquelles les enfants ont été évalués un an après l'épisode d'encéphalite aiguë, il existait des séquelles dans 50 à 54% des cas [19,20]. Ces séquelles étaient modérées dans 31 à 35% des cas, importantes dans 46% des cas, majeures dans 23 à 28 % des cas. Elles étaient motrices dans 9 à 11% des cas, cognitives dans 20 à 30% des cas, psychologiques dans 25 à 50% des cas (prédominance de troubles de l'attention et hyperactivité [19] ou de troubles émotionnels [20] selon les études).

Bien que conformes aux données de la littérature, nos résultats concernant les séquelles à un an d'évolution sont peu interprétables, compte-tenu des nombreux perdus de vue.

D'autre part, nous n'avons pas réalisé de tests systématiques (QI, évaluation trouble de l'attention...) lors du suivi. Or, une étude a montré plus de troubles de l'attention, de difficultés d'apprentissage et un QI plus bas chez les enfants ayant eu une encéphalite, même chez ceux apparemment guéris [20]. On peut se poser la question de la sous-estimation de ces troubles sans dépistage systématique.

Les facteurs de risque de mauvais pronostic classiquement décrits sont l'âge inférieur à 1 an, les troubles de la conscience et signes de focalisation initiaux, des anomalies à l'IRM cérébrale à l'admission, l'agent infectieux responsable de l'encéphalite (HSV, *Mycoplasma pneumoniae*), le passage en réanimation et la durée d'hospitalisation [19-21]. Notre petit nombre de cas ne nous a pas permis de réaliser d'étude statistique concernant les facteurs de mauvais pronostic.

2) Discussion des biais

Nous pouvons discuter plusieurs biais dans notre étude.

Le premier pourrait être un biais de sélection.

Tout d'abord, nous avons sélectionné nos cas à partir de la base de données du codage PMSI. Nous avons pris tous les dossiers avec un diagnostic correspondant à "encéphalite", "encéphalopathie", "infection du système nerveux central" et les avons étudiés pour ne garder que ceux correspondant à une encéphalite infectieuse pédiatrique. Le codage est réalisé par les médecins des différentes unités et il est possible que quelques cas et notamment les cas les moins graves n'aient pas été étiquetés "encéphalite " ou équivalent. Cependant, dans une étude de 2013 [22], comparant l'étude prospective des encéphalites infectieuses et une étude rétrospective basée sur le PMSI en France, il a été montré que malgré un risque de sous déclaration, le système PMSI est un système de surveillance satisfaisant des encéphalites.

Ensuite, le diagnostic d'encéphalite infectieuse n'est pas un diagnostic aisé. La conférence de consensus de 2013 est un outil précieux qui en a donné une définition précise. La présence de fièvre, crise convulsive, signe de focalisation, anomalie à l'imagerie cérébrale ou à l'EEG sont relativement faciles à mettre en évidence mais les troubles de la conscience ou du comportement sont plus difficiles à apprécier, surtout dans la population pédiatrique.

Malgré cela, nous n'avons retenu que les cas correspondant strictement à ces critères, ceux qui n'y répondaient pas, ou pour lesquels il y avait des données manquantes, ont été éliminés.

Cela nous a amené à exclure toutes les cérébellites isolées (sans trouble de la conscience ni du comportement mais syndrome cérébelleux isolé), ce qui n'est pas le cas dans beaucoup d'études réalisées avant la conférence de consensus de 2013. Cela pourrait expliquer la faible prévalence du VZV dans notre série.

Enfin, notre étude est monocentrique mais le CHU de Grenoble a une zone d'influence sanitaire s'étendant sur plusieurs départements (Isère, Savoie, Haute Savoie, Drôme, Ardèche) car il dispose d'une réanimation pédiatrique. Il est possible que nous sous-estimions les cas d'encéphalite les moins graves car ils ont pu être pris en charge dans les autres centres hospitaliers de la région.

Le second pourrait être un biais de classification lors du classement en séquelle modérée, importante et sévère. Ce biais existe par définition dès que l'on réalise des groupes et la notion de handicap est très variable en fonction du vécu du patient et de sa famille.

Troisièmement, nous pourrions discuter un biais de confusion dans deux situations.

Il pourrait exister un biais quand le pathogène est retrouvé ailleurs que dans le LCR (sécrétions respiratoires, selles ou sérologie). La recherche de virus par PCR dans les aspirations nasales ou les selles peut rester positive plusieurs semaines après une infection virale et il y a un risque de réaction croisée avec les sérologies. Nous avons choisi de prendre en compte ce risque et de pondérer le diagnostic par la classification en encéphalite certaine, probable et possible.

D'autre part, nous pourrions évoquer un biais de confusion lié à l'épidémiologie locale, elle même liée au climat et à la politique vaccinale française. Les infections à entérovirus sont plus fréquentes pendant la saison estivale mais notre étude porte sur cinq ans de janvier 2009 à décembre 2013 donc il n'y a donc pas de facteur saisonnier expliquant la prédominance de l'entérovirus. D'autre part, la France a un calendrier vaccinal proche de celui des autres pays européens et de celui du Canada pour la vaccination rougeole, oreillons, rubéole.

Enfin, en ce qui concerne le suivi des patients, un biais important est celui des perdus de vue. Lors du retour à domicile, tous les patients ont pu être évalués. A un mois de l'épisode d'encéphalite, 24 patients ont été revus. A un an de l'épisode d'encéphalite, seuls 6 patients étaient encore suivis, ce qui semble insuffisant étant donné les délais de récupération et rend nos résultats difficiles à interpréter.

3) Perspectives de recherche

Notre étude met en évidence un agent infectieux responsable de l'encéphalite dans 60% des cas, avec une majorité d'entérovirus et de *Mycoplasma pneumoniae*. Ces agents infectieux sont différents par rapport aux études sur la population générale, mais plutôt conformes aux études pédiatriques. Les études pédiatriques comptent toutes un petit nombre de cas. Après sélection stricte des cas correspondants à la conférence de consensus de 2013, notre étude ne comprend que 31 cas d'encéphalite infectieuse pédiatrique sur 5 ans. Afin de confirmer nos résultats à plus grande échelle, il ne semble pas intéressant de reprendre les cas plus anciens car les techniques diagnostiques ont évoluées. En revanche, il pourrait être intéressant de faire un recueil multicentrique, voire national ou même international pour augmenter le nombre de cas.

Nous sommes confrontés à des données incomplètes en ce qui concerne l'identification de l'agent infectieux causal. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective, avec un protocole de prise en charge standardisé: examens biologiques de routine +/- examens adaptés au contexte clinique selon l'algorithme de la conférence de consensus de 2013.

De la même façon, en ce qui concerne le suivi des patients ayant présenté une encéphalite infectieuse, un suivi standardisé pourrait être mis en place (consultations avec un neuropédiatre, à un rythme prédéfini : avant la sortie, puis à 1 mois, 6 mois et 1 an par exemple, avec items à évaluer à chaque consultation: retentissement moteur, sensoriel, cognitif et psychologique, nécessité ou non d'une adaptation scolaire).

Enfin, il semble indispensable de travailler en collaboration avec les experts internationaux de l'encéphalite ayant rédigé la conférence de consensus internationale de 2013.

En pratique, l'idéal serait de réaliser une étude nationale voire internationale, prospective, en lien avec les experts, sur les encéphalites infectieuses pédiatriques.

Thèse soutenue par: Julie ARATA - BARDET

Titre: ETIOLOGIE ET PRONOSTIC DES ENCEPHALITES INFECTIEUSES PEDIATRIQUES: A PROPOS DE 31 CAS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

CONCLUSION

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive, rétrospective, de 2009 à 2015, chez 31 enfants hospitalisés au CHU de Grenoble, ayant présenté une encéphalite aiguë infectieuse. Il s'agit de la première série d'encéphalites infectieuses pédiatriques réalisée depuis la parution des critères diagnostiques de l'encéphalite (conférence de consensus internationale de 2013).

Un agent infectieux responsable de l'encéphalite a été identifié dans 60% des cas, avec une prédominance d'Entérovirus et de *Mycoplasma pneumoniae*. Les agents infectieux mis en évidence sont différents de ceux retrouvés dans les séries adultes (spécificités de la population pédiatrique) et de certaines séries pédiatriques (utilisation de la définition consensuelle dans notre étude éliminant les cérébellites, progrès techniques dans la mise en évidence des agents infectieux).

Il existe des séquelles dans 29% des cas à un mois d'évolution, d'ordre physique, cognitif ou psychologique. Chez 12% des enfants, ces séquelles interfèrent avec la vie courante et/ou la scolarité. Les séquelles à plus long terme sont difficiles à interpréter dans notre série étant donné le nombre important de perdus de vue.

Conformément à ce qui est recommandé dans la conférence de consensus internationale de 2013, il semble indispensable d'utiliser l'algorithme diagnostique pédiatrique dans les cas d'encéphalites infectieuses pédiatriques.

D'autre part, il paraît capital de suivre ces enfants de façon prolongée, de prendre en charge d'éventuelles séquelles et d'adapter la scolarité si besoin.

Enfin, il serait souhaitable de confirmer nos résultats, en réalisant par exemple une étude multicentrique, prospective, en collaboration avec les experts internationaux de l'encéphalite.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 03/09/2015

LE DOYEN

Pr J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr J.P. STAHL



REFERENCES

- [1] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium. **Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium.** Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(8):1114-28.
- [2] Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, Schuster FL, Christie LJ, Tureen JH. **Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis.** Clin Infect Dis. 2006 Dec 15;43(12):1565-77.
- [3] Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. **Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study.** Clin Infect Dis. 2009 Dec 15;49(12):1838-47.
- [4] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. **Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study.** Lancet Infect Dis. 2010 Dec;10(12):835-44.
- [5] Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttillainen M, Herrgård E, Ukkonen P, Vaheri A. **Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study.** Eur J Pediatr. 1997 Jul;156(7):541-5.
- [6] Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, Petric M, Nelson S, Jamieson F, Blaser S, Gold R, Otsubo H, Heurter H, MacGregor D. **Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995.** Clin Infect Dis. 1998 Feb;26(2):398-409.
- [7] A.M. Guerguerian, B. Toledano, M. Tucci, C.A. Farrell, F. Proulx, J. Lacroix. **Encéphalite aiguë grave pédiatrique : 14 cas consécutifs.** Réanim Urgences 1999 ; 8 : 395-8.
- [8] Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan JL, Chabrier S. **Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital.** Med Mal Infect. 2007 Apr;37(4):208-14.
- [9] Fowler A, Stöberg T, Eriksson M, Wickström R. **Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome.** Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov;12(6):484-90.
- [10] Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, Roilides E. **A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece.** Pediatr Infect Dis J. 2009 Aug;28(8):740-2.
- [11] De Broucker T, Martinez-Almoyna L. **Anti-NMDA-receptor encephalitis.** Med Mal Infect. 2010 Jan;40(1):1-5.
- [12] Domenech C, Leveque N, Lina B, Najjoulah F, Floret D. **Role of Mycoplasma pneumoniae in pediatric encephalitis.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Jan;28(1):91-4.
- [13] Kennedy PG. **Viral encephalitis.** J Neurol. 2005 Mar;252(3):268-72.
- [14] Tattevin P. **Infectious meningoencephalitis in non-immunocompromised adult: state of the art.** Rev Med Interne. 2009 Feb;30(2):125-34.
- [15] McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. **Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Sep;63(3):321-6.
- [16] InVS, Institut National de Veille Sanitaire. **Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 1er juin 2015.** [en ligne] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Archives/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-1er-juin-2015>
- [17] Gerin M, Wroblewski I, Bost-Bru C, N'guyen MA, Debillon T. **YEL-AND meningoencephalitis in a 4-year-old boy consecutive to a yellow-fever vaccine.** Arch Pediatr. 2014 Apr;21(4):384-7.
- [18] Wang JJ, Lee PI, Huang LM, Chen CJ, Chen CL, Lee WT. **The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study.** Eur J Paediatr Neurol. 2007 Mar;11(2):63-9.
- [19] Michaeli O, Kassir I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. **Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis.** Pediatrics. 2014 Mar;133(3):e546-52.
- [20] Fowler A, Stöberg T, Eriksson M, Wickström R. **Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood.** Pediatrics. 2010 Oct;126(4):e828-35.
- [21] Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. **Prognostic factors in childhood acute encephalitis.** Pediatr Infect Dis J. 1991 Jun;10(6):441-6.
- [22] Bernard S, Mailles A, Stahl JP. **Epidemiology of infectious encephalitis, differences between a prospective study and hospital discharge data.** Epidemiol Infect. 2013 Nov;141(11):2256-68.