



Journées Nationales

des Centres de Référence
de Maladies Vectorielles à Tiques

Lundi 4 avril
à la BNU de Strasbourg



Diagnostic des infections à TBE virus : comment et pour qui ?



Dr. Aurélie Velay, aurelie.velay@chru-strasbourg.fr

Institut de Virologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

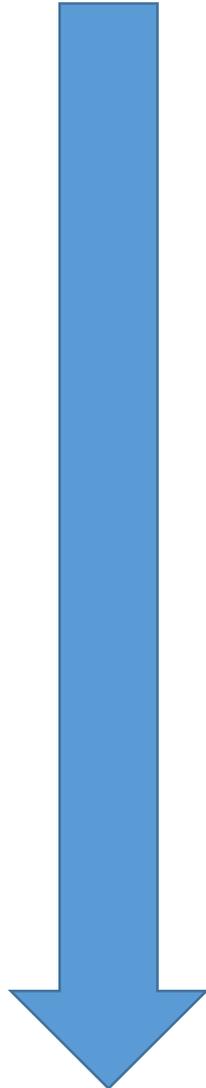
04 avril 2022



Institut de Virologie
de Strasbourg



L'encéphalite à tique : historique ...



18^{ème} siècle • 1^{ères} descriptions retrouvées dans les églises scandinaves

1931 • Description de l'entité clinique en Autriche

1937 • Agents étiologiques isolés en Russie
• Lev Zilber



Letters to the Editor

Several words in addition to "A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s" by V.I. Zlobin, V.V. Pogodina and O. Kahl (TTBDis, 2017, 8, 813-820)

1968 • **1^{er} cas autochtone rapporté en France (Alsace)**



Le virus de l'encéphalite à tique

Structure

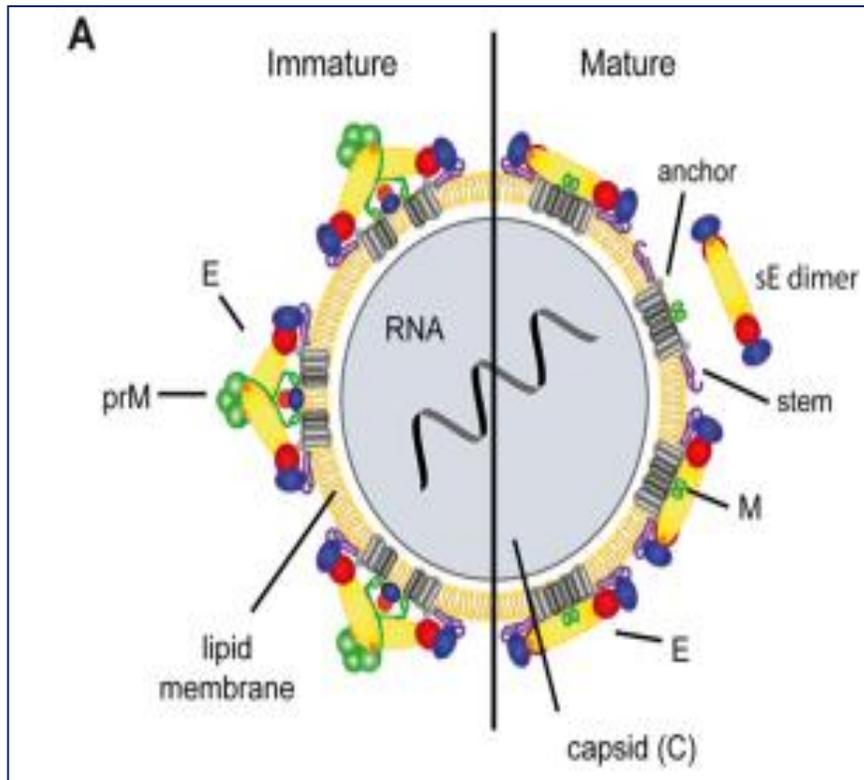
- **Virus enveloppé** (50 nm de diamètre)

- **Protéine E**
- Hétérodimère avec la **protéine M**

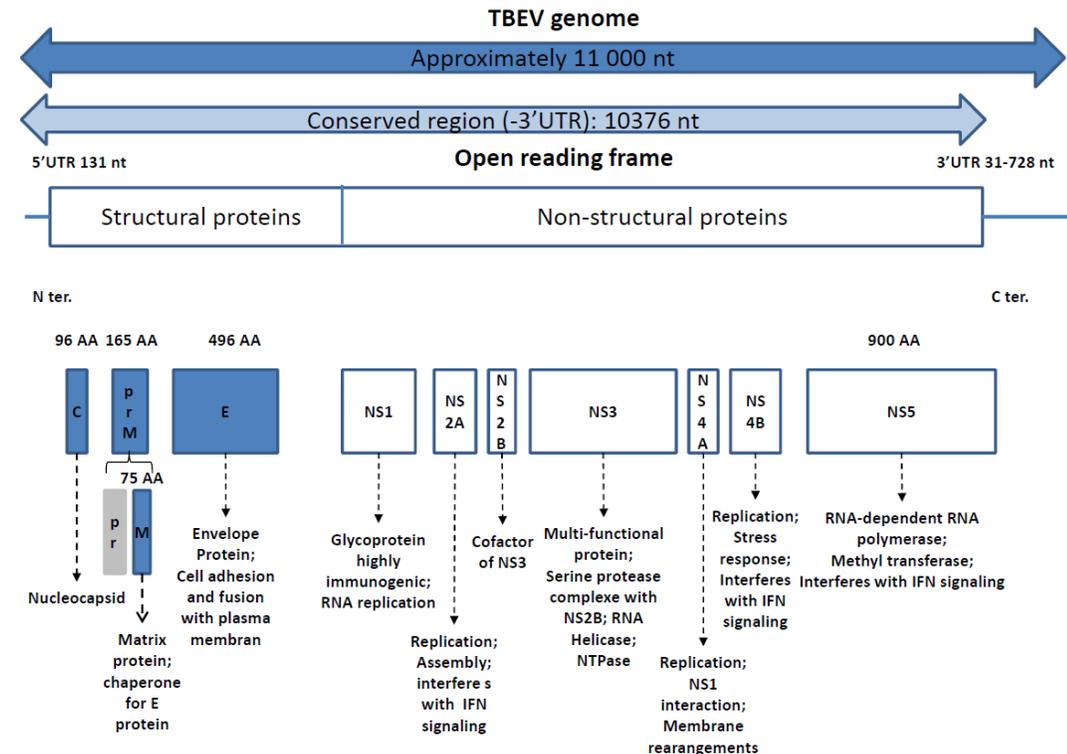
Génome: ARN simple brin (polarité + 11kb)

1 cadre de lecture → 1 polyprotéine précurseur

7 protéines NS, 3 protéines structurales



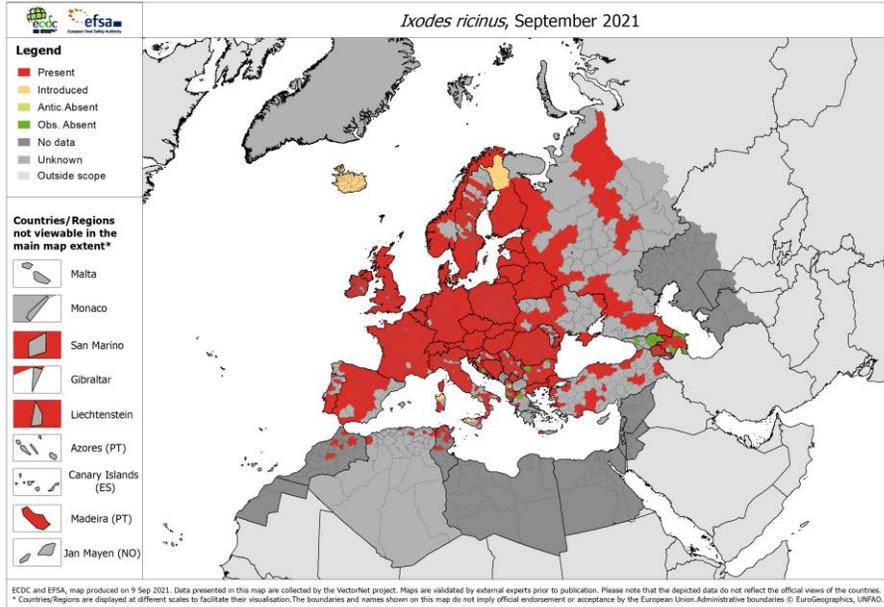
Jarmer et al., J Virol. 2014



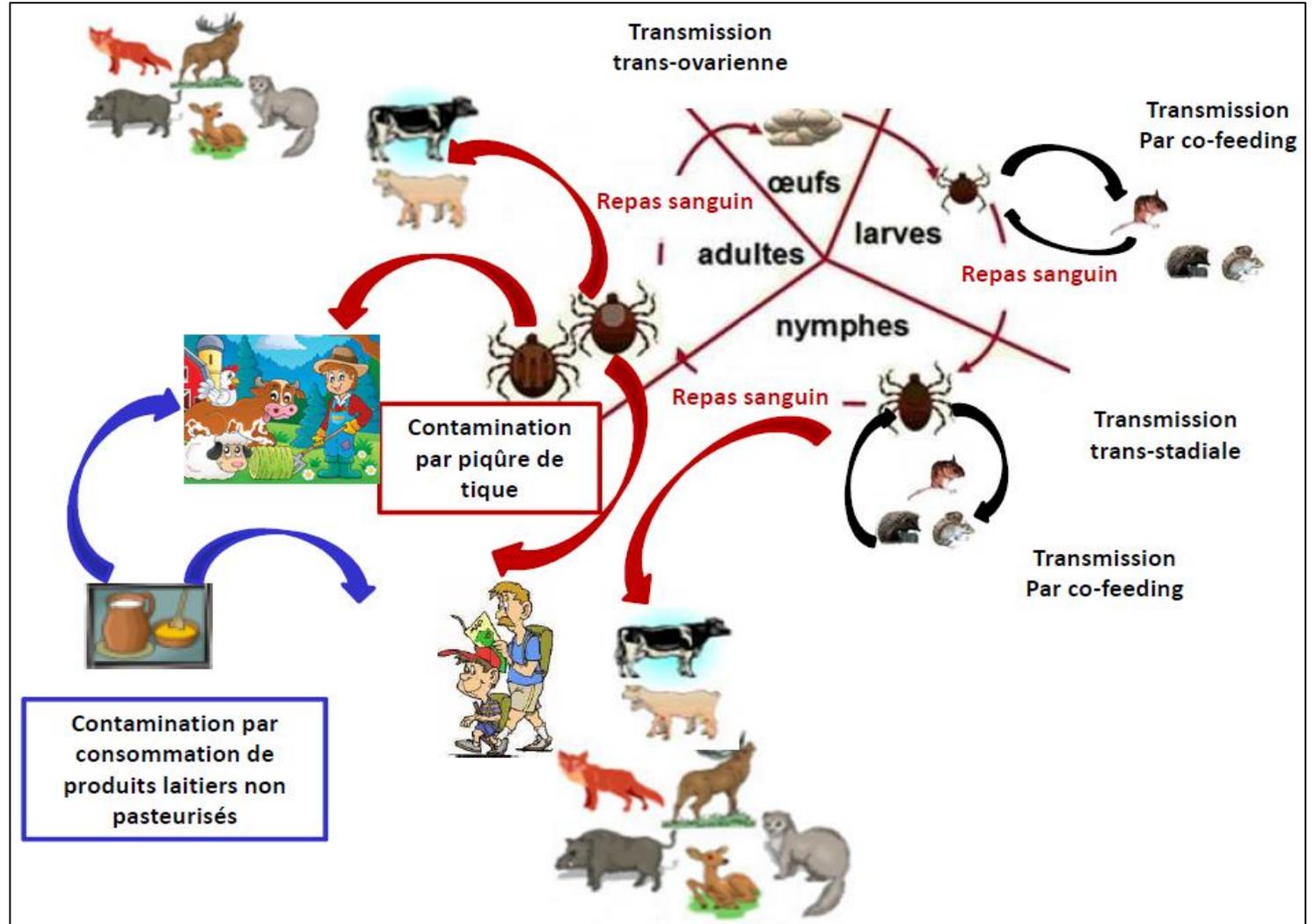
Epidémiologie

Cycle de transmission

ECDC, septembre 2021

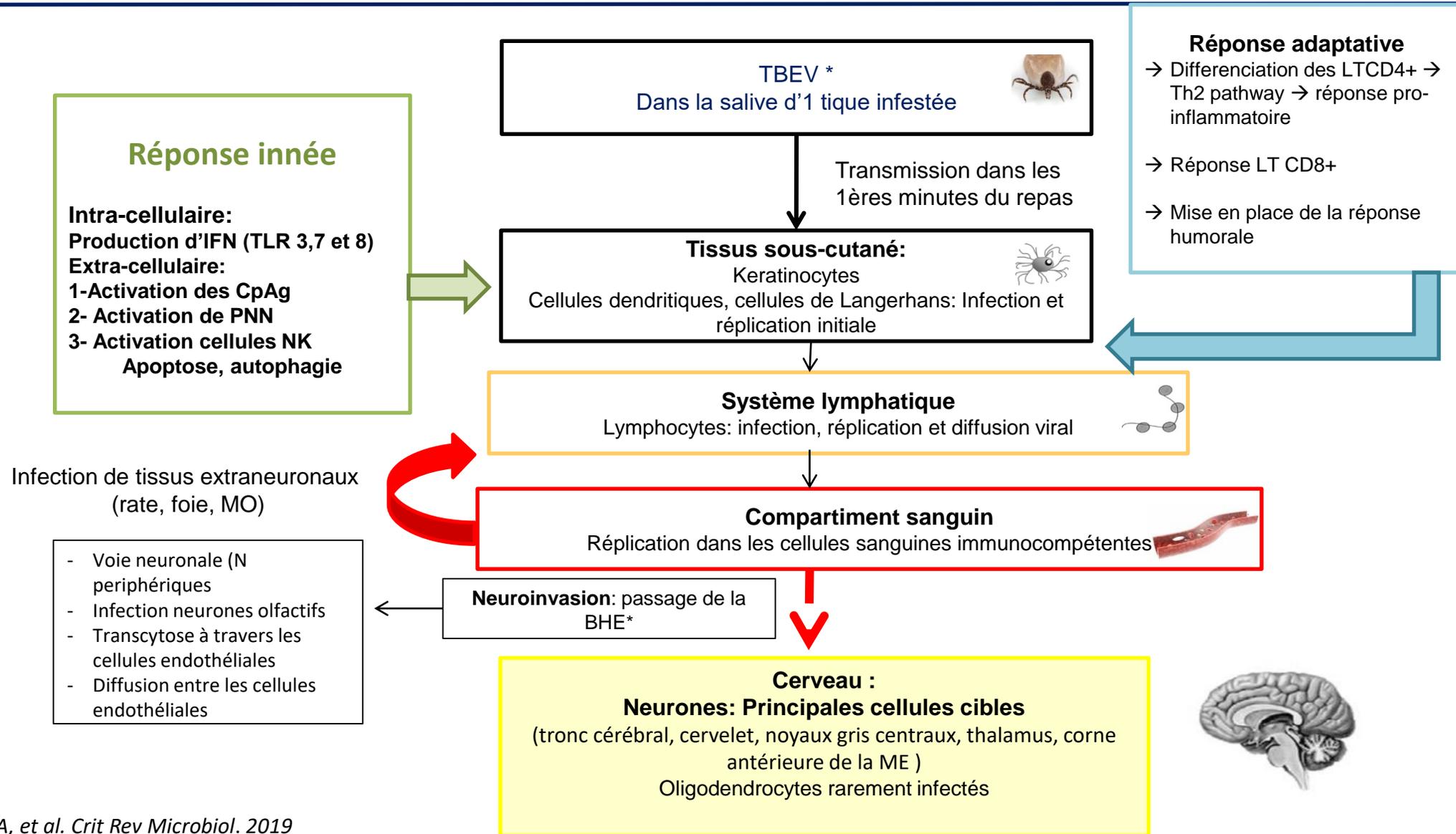


Distribution d' *Ixodes ricinus* en Europe





Physiopathologie



* TBEV infection can also occur by consumption of unpasteurized dairy products





Physiopathologie

- **Chaque sous-type ↔ sévérité et évolution clinique**
 - **Far Eastern subtype** : Infections sévères (taux de mortalité 5-35%)
 - **Siberian subtype** : Infections moins sévères mais très prolongées (taux de mortalité 1-3%)
 - **European subtype** : sévérité modérée et évolution biphasique (taux de mortalité < 2%)



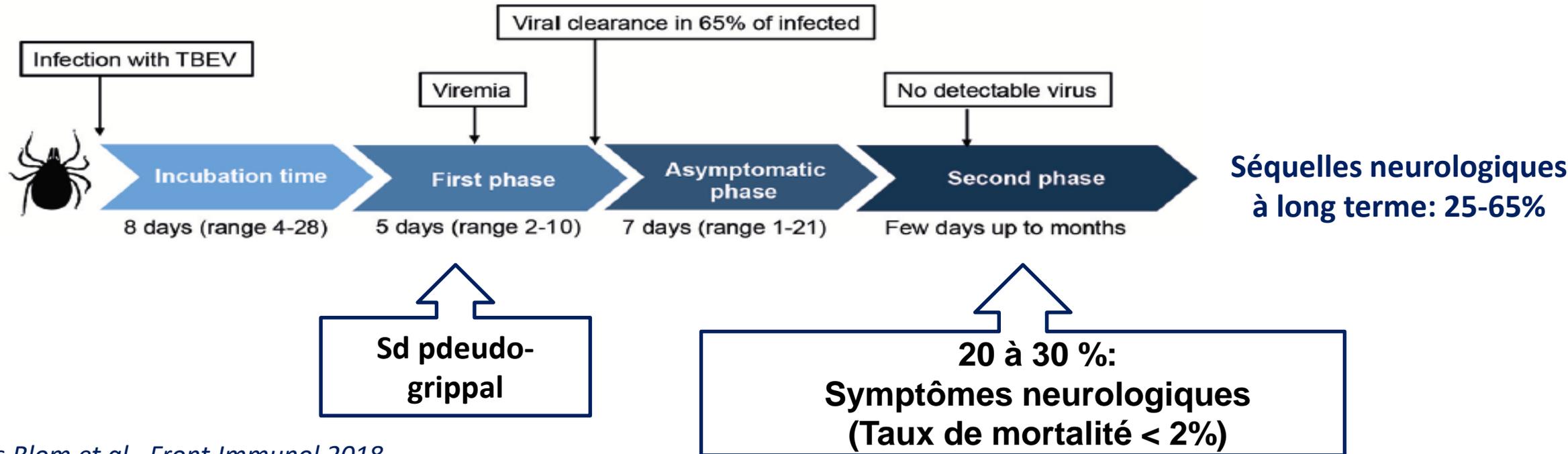


Physiopathologie de l'infection

Sous-type Européen

70% cas infection asymptomatique

30% cas infection symptomatique



D'après Blom et al., Front Immunol 2018

Tableaux de méningoencéphalites > méningites

Physiopathologie

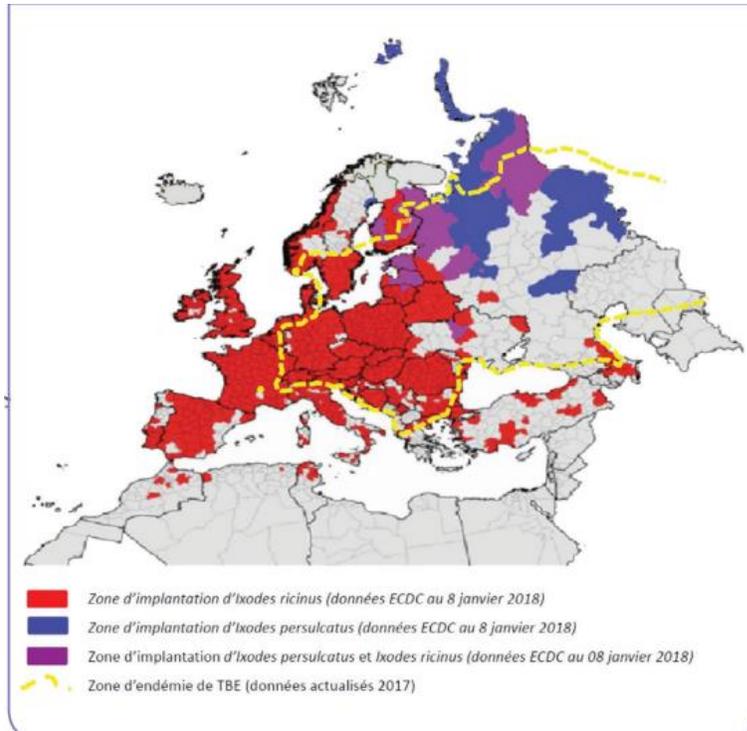
Sous type Européen

Table 3. Prevalence for each sequela per timepoint with synonyms aggregated.

	Assessed Sequela	Prevalence Acute (<1 month)	Prevalence between 1 and 6 Months	Prevalence between 6 and 12 Months	Prevalence Chronic (>12 months)	Total per Sequela
Children	Fatigue [41–45]	88.5% ($n = 345$)	51.8% ($n = 88$)		37.9% ($n = 22$)	73.9% ($n = 455$)
	Restlessness [44]				20% ($n = 11$)	20% ($n = 11$)
	Sleep-wake inversion [41]	0.6% ($n = 1$)				0.6% ($n = 1$)
	Somnolence/Sleepiness [42,43]	7.3% ($n = 41$)				7.3% ($n = 41$)
	Total per time	34.5% ($n = 387$)	51.8% ($n = 88$)		29.2% ($n = 33$)	
Adults	Excessive Daytime Sleepiness [48,53]	15.3% ($n = 35$)			54.5% ($n = 12$)	18.8% ($n = 47$)
	Fatigue [19,46–48,50–53]	39.9% ($n = 249$)	26.9% ($n = 231$)	18.1% ($n = 41$)	17.5% ($n = 95$)	27.4% ($n = 616$)
	Insomnia [46]	3.3% ($n = 2$)				3.3% ($n = 2$)
	Sleep disorders/Sleep disturbance [23,47–49,51]	13.2% ($n = 135$)	4.0% ($n = 26$)	2.9% ($n = 6$)	10.7% ($n = 59$)	9.3% ($n = 226$)
	Total per time	21.7% ($n = 421$)	17.1% ($n = 257$)	10.8% ($n = 47$)	14.8% ($n = 166$)	



Prévalence des infections TBEV ↔ Ecologie du vecteur



Répartition géographique des zones d'endémie de TBE et d'implantation des vecteurs *I. ricinus* et *I. persulcatus* en Europe

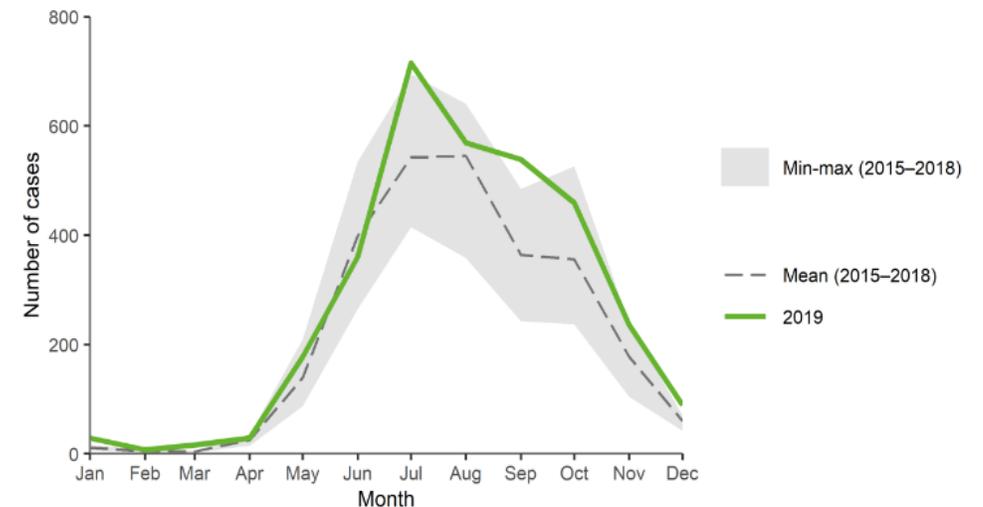
Velay et coll., RFL 2019

Foyers d'endémie

Europe du Nord et Europe Centrale

Du printemps à l'automne

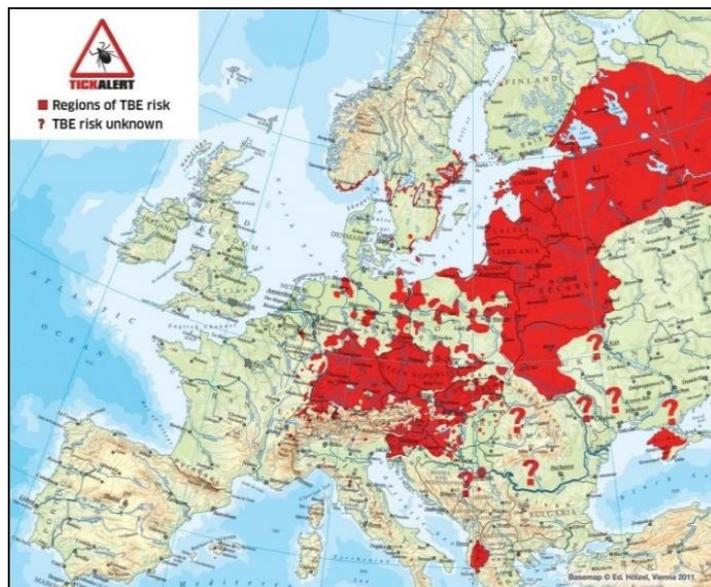
Figure 3. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis cases by month, EU/EEA, 2019 and 2015–2018



Epidémiologie en Europe

Augmentation des cas de TBE ces dernières années

- ✓ **Extension des zones à risque** *Hira V et al., Euro Surveill. 2016, Dekker M et al., TTBD. 2018*

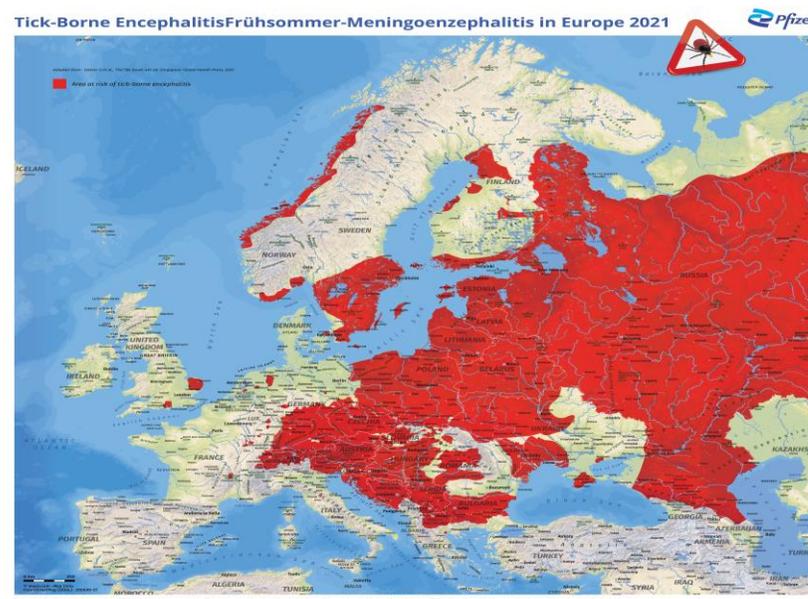


2011

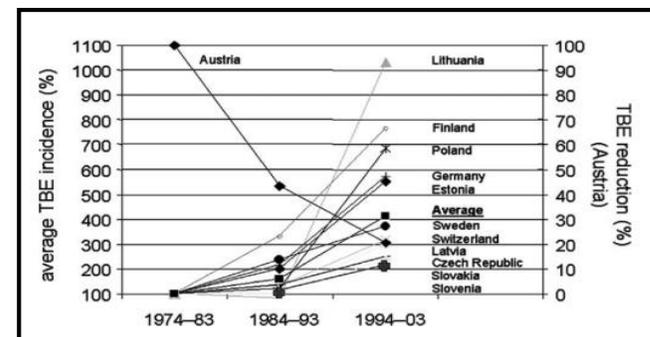
Les foyers de TBE en Europe

Sauf pour les pays → programmes vaccinaux

Mohareb et al., Euro Surveill. 2013



2021

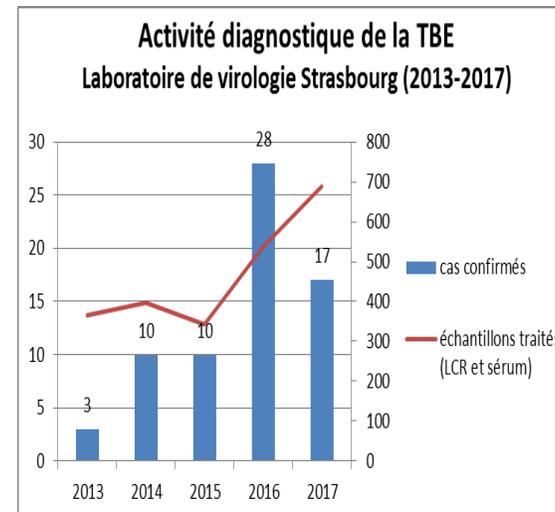


Epidémiologie en France /les faits marquants



- **1968** : 1^{er} cas en France
- Jusqu'en 2016 \approx 10 cas chaque année
 - **Nord -Est de la France, Alsace +++**
Hansmann et al., Scand J Infect Dis 2006
 - **Région Alpine** (foyer secondaire depuis 2003)
 - Sud ouest : 1 cas autochtone en 2006
Herpe et al., Emerg Infect Dis 2008
- **2016** : Recrudescence des cas de TBE (**29 cas**)

Velay A, et al. Ticks Tick Borne Dis. 2018



A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016

Aurélié Velay^{a,b,c}, Morgane Solis^{a,b}, Wallys Kack-Kack^{a,b}, Pierre Gantner^{a,b}, Marianne Maquart^a, Martin Martinot^a, Olivier Augereau^a, Dominique De Briel^a, Pierre Kieffer^a, Caroline Lohmann^a, Jean Dominique Poveda^a, Emmanuelle Cart-Tanneur^a, Xavier Argemi^a, Isabelle Leparc-Goffart^a, Sylvie de Martino^{a,b}, Benoit Jaulhac^{a,b}, Sophie Raguette^a, Marie-Josée Wendling^a, Yves Hansmann^a, Samira Fafi-Kremer^{a,b}



Epidémiologie en France/ les faits marquants

- **2017-2018 : Premiers cas autochtones en région Auvergne-Rhône Alpes**

Botelho-Nevers, et al. Emerg Infect Dis 2019

- **2020 : Foyer de contamination alimentaire dans l'Ain**



Rechercher une actualité, une publication, un document...

AZ Index

Maladies et traumatismes >

Déterminants de santé >

La santé à tout âge

Coronavirus (COVID-19)

Publications

Espace Presse

Études et enquêtes

A propos

Accueil • Les actualités • 2020

Foyer de cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru dans l'Ain. Point au 19 juin 2020.

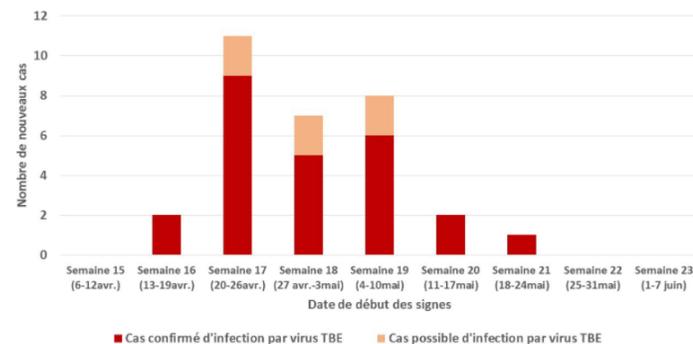
Santé publique France publie un point de situation suite à la survenue de plusieurs cas d'encéphalites à tiques liés à la consommation de fromage au lait cru dans l'Ain entre avril et mai 2020.

Publié le 22 juin 2020

IMPRIMER PARTAGER



Courbe épidémiologique des cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru, Ain, Avril-Mai 2020. Actualisation au 19/06/2020.



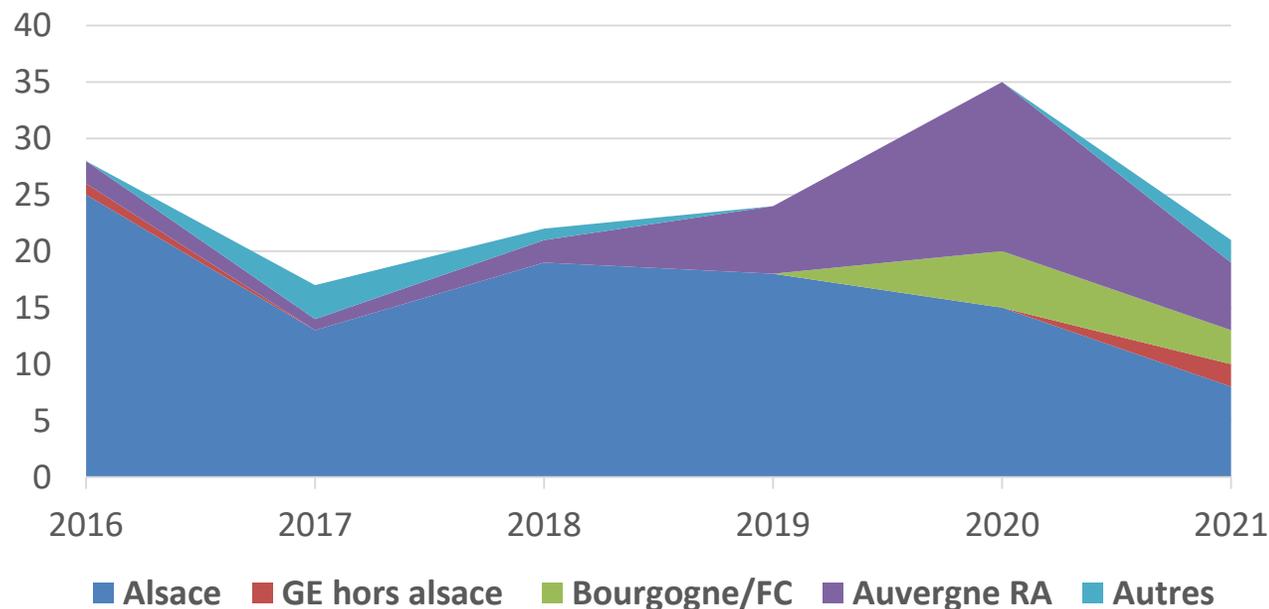


Epidémiologie en France/ les faits marquants

• Et en 2021 ...

- Des cas de contamination alimentaire dans l'Ain (fromages de chèvre)
- Augmentation des cas en région Alpine se poursuit (départements 73 et 74)

CH / médecin prescripteur ou transmetteur



Depuis 2016, > 20 cas confirmés / an...



**Facteurs climatiques:
Tiques infectées par
le TBEV plus
abondantes?**

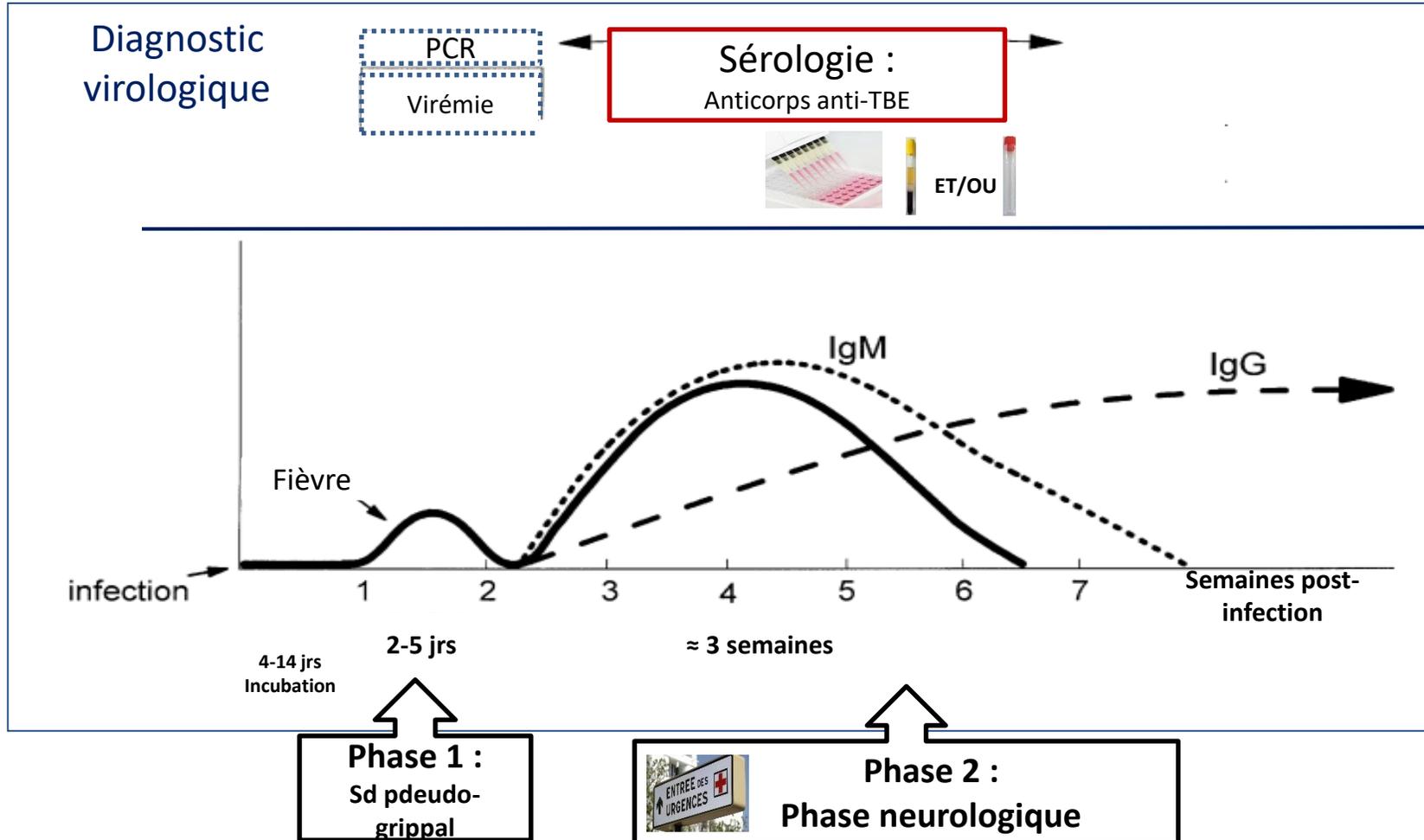
**Meilleure
connaissance des
maladies transmises
par les tiques ?**

Données du laboratoire de Virologie des HUS





Diagnostic virologique de l'infection



REVIEW ARTICLE

EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis

P. Taba^a , E. Schmutzhard^b, P. Forsberg^c, I. Lutsar^d, U. Ljøstad^{e,f}, Å. Mygland^{e,f}, I. Levchenko^g, F. Strle^h and I. Steinerⁱ

^aDepartment of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Tartu, Estonia; ^bDepartment of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ^cDepartment of Clinical and Experimental Medicine and Department of Infectious Diseases, Linköping University, Linköping, Sweden; ^dDepartment of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia; ^eDepartment of Neurology, Sørlandet Hospital, Kristiansand; ^fDepartment of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ^gInstitute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; ^hDepartment of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; and ⁱDepartment of Neurology, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Objectifs: recommandations sur la prévention, le diagnostic et la prise en charge de l'encéphalite à tique (« based on evidence or consensus decisions. »)



Le diagnostic sérologique

EAN recommandation → Diagnostic sérologique

- ✓ Détection des IgM et des IgG dans le sérum par ELISA = **METHODE DE CHOIX** pour le diagnostic de TBE
- ✓ **Zones géographiques avec co-circulation de plusieurs flavivirus (yellow fever, Dengue, West Nile virus) → faire 1 test de séroneutralisation (Level A)**

Le diagnostic moléculaire



EAN Recommendation → diagnostic moléculaire

- ✓ RT-PCR dans le sang, uniquement lors de la 1ère phase de l'infection (virémie)
- ✓ Pas assez sensible et ne peut être utilisé lors de la seconde phase neurologique (Level B)

- ***“très rarement détecté dans le LCR”***: Cas d'encéphalites fatales: le virus a été détecté par PCR dans les tissus cérébraux.
- Quelques cas: détection dans les urines au cours de la seconde phase.
 - ***“approche diagnostique à évaluer”***



Classification et notification des cas



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire

5 juin 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS), le 14 octobre 2019 (cf. Annexe 1), afin d'émettre des recommandations relatives à l'opportunité de faire figurer l'encéphalite à tiques (TBE) sur la liste des maladies devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) à l'autorité sanitaire.

Cette saisine s'inscrit dans le contexte d'une augmentation de l'incidence des cas de TBE dans quelques pays européens (Pays-Bas, Suisse) et, en France, du besoin de connaissances complémentaires pour définir une éventuelle politique de prévention.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. Annexe 2).

Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et internationale ;
- une revue de la littérature.



Depuis 2021

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	 Maladie à déclaration obligatoire Infection à virus Tique- Borne Encéphalite (TBE) (Encéphalite à tiques)
---	--	---

Important: cette maladie peut justifier une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Tout cas confirmé ou probable doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____
 Code d'anonymat : _____ (si établi par l'ARS) Date de la notification : _____
 Code d'anonymat : _____ (si établi par l'ARS) Date de la notification : _____
 Sexe : M F Année de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Clinique :
 Date des premiers signes cliniques : _____
 Syndrome infectieux non neurologique
 Méningite
 Encéphalite ou méningoencéphalite
 Paralyse flasque aiguë
 Myélite
 Autre, précisez : _____

Hospitalisation : oui non NSP

Leucocytes dans le LCS > 5mm3 : oui non NSP pas de ponction de LCS

Evolution au moment de la déclaration : Guérison ad'integrum Sortie avec signes persistants Hospitalisation en cours Décès

Infection à virus TBE	
Tableau clinique évocateur d'infection à virus TBE et	
<input type="checkbox"/> Cas confirmé :	
- Amplification génique positive dans un échantillon clinique	
- Isolement du virus dans un échantillon clinique	
- Détection d'IgM spécifiques dans le LCS	
- Détection d'IgM et d'IgG dans le sérum	
- Séroconversion ou augmentation par 4 du titre sur des séra appariés	
<input type="checkbox"/> Cas probable : détection d'IgM spécifiques dans un sérum unique	
<input type="checkbox"/> Cas possible : tableau neurologique et lien épidémiologique avec un cas confirmé (ex. consommation d'un même produit laitier au lait cru, transfusion)	

Confirmation biologique du diagnostic

- Amplification génique (PCR), précisez échantillon : <input type="checkbox"/> LCS <input type="checkbox"/> Sérum	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP
- Isolement du virus	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP
- Recherche d'IgM dans le LCS	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP
- Recherche d'IgM dans le sérum	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP
- Recherche d'IgG dans le sérum	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP
- Séroconversion ou augmentation du titre par 4 sur des sérums appariés	date	/	/	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP

Expositions dans le mois avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Profession : _____

Séjour à l'étranger : oui non NSP Précisez le(s) pays : _____
 Séjour en France hors du département de résidence : oui non NSP Précisez le(s) département(s) : _____

Piqûre de tique : oui non NSP
 Précisez lieu et date de la dernière piqûre : _____

Consommation de produits laitiers au lait cru : oui non NSP
 Précisez type de produit, lieu et date d'achat : _____

Actes médicaux : transfusion transplantation
 Date et établissement de réalisation des actes médicaux : _____

Antécédents vaccinaux et date de la dernière injection :
 Vaccination TBE _____
 Vaccination Fièvre jaune _____
 Vaccination Encéphalite japonaise _____

Antécédents d'infection par un autre flavivirus (dengue, encéphalite japonaise, West Nile, fièvre jaune, Zika, Usutu) :
 oui non NSP
 Préciser le virus : _____
 Année de survenue : _____

Autre(s) cas dans l'entourage : oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : _____ (Remplir une fiche pour chaque cas)

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon)
---	--	----------------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (Arv L 2113-1, R 2113-1, R 2113-2, R 2113-3, R 2113-4, R 2113-5, R 2113-6, R 2113-7 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (selon l'arrêté du 8 janvier 1978) - Centralisation des Informations à Santé Publique France



Classification et notification des cas



TBE program of the ECDC

Septembre 2012: liste of communicable diseases

- **Cas confirmé d'encéphalite à tique: Critère clinique + un des critères biologiques**
- **Critère clinique:** toute personne avec des symptômes d'inflammation du SNC
 - Méningite, méningo-encéphalite, encéphalo-myélite, encéphalo-radculite
- **Critères biologiques:**
 - Détection d'IgM et IgG anti-TBE dans le sang
 - Détection d'IgM anti-TBE dans le LCR
 - Séroconversion ou augmentation de 4 X sur 2 échantillons sériques successifs
 - Détection de l'ARN viral (sang ou LCR)
 - Isolement du virus dans un échantillon clinique



France en 2021: Maladie à déclaration obligatoire

Infection à virus TBE
Tableau clinique évocateur d'infection à virus TBE et
<input type="checkbox"/> Cas confirmé : <ul style="list-style-type: none"> - Amplification génique positive dans un échantillon clinique - Isolement du virus dans un échantillon clinique - Détection d'IgM spécifiques dans le LCS - Détection d'IgM et d'IgG dans le sérum - Séroconversion ou augmentation par 4 du titre sur des sera appariés
<input type="checkbox"/> Cas probable : détection d'IgM spécifiques dans un sérum unique
<input type="checkbox"/> Cas possible : tableau neurologique et lien épidémiologique avec un cas confirmé (ex. consommation d'un même produit laitier au lait cru, transfusion)



Take home messages



Diagnostic pour Qui ?

- Tableau méningite/ME non expliqué
- Saison d'activité du vecteur (avril-nov.)
 - Surtout si piqûre de tique
 - Attention consommation de produits laitiers non pasteurisés (chèvreries...)



Diagnostic Comment ?

- **Sérologie IgM et IgG anti-TBEV**
 - Serum +++ (+/- LCR)
- **Attention** Si zones géographiques avec co-circulation de plusieurs flavivirus → **séroneutralisation**
- **Importance des critères cliniques+ facteurs d'exposition**
- **Déclaration obligatoire !!**

Merci pour votre attention

