

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1963

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et diagnostiques de cas d'encéphalites à tique chez des patients précédemment vaccinés en Suisse

Etudiante

Marion Crisinel

Tuteur

Prof. Pascal Meylan
Institut de Microbiologie, CHUV

Expert

Prof. Renaud Du Pasquier
Service de Neurologie, CHUV

Lausanne, 15.12.2014

Table des matières

ABSTRACT	3
INTRODUCTION	4
EPIDEMIOLOGIE	4
VIROLOGIE	5
CLINIQUE	5
PREVENTION	6
VACCINATION	6
DIAGNOSTIC	7
ECHEC DE VACCINATION	9
METHODOLOGIE	9
RESULTATS	10
CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS	10
STATUS VACCINAL	11
MORSURES DE TIQUES	13
DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE	13
IGG ANTI-MEVE ET LEUR CINETIQUE	13
IGM ANTI-MEVE ET LEUR CINETIQUE	14
INTERPRETATION COMBINEE DES TESTS IGG ET IGM	14
EXAMEN DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	15
SEVERITE DE LA MALADIE	15
DISCUSSION	15
VACCINS	16
VALEURS DU DIAGNOSTIC INDIRECT (DETECTION D'ANTICORPS) DANS LE DIAGNOSTIC DES ECHECS DE VACCINATION ANTI-MEVE	17
LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN	18
QUESTIONS OUVERTES	19
CONCLUSION	20
REMERCIEMENTS	20
BIBLIOGRAPHIE	21

Abstract

Epidemiological, clinical and diagnostic cases of tick encephalitis in previously vaccinated patients in Switzerland

L'encéphalite à tique (TBE, tick-borne encephalitis) est une infection à Flavivirus endémique dans 27 pays européens et la maladie virale transmise par les tiques la plus commune en Europe centrale et en Europe de l'est, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. En Suisse, 98 à 172 cas par an sont recensés et sont associés avec des symptômes cliniques sévères (bulletin de l'OFSP). Les foyers viraux ont tendance à s'étendre, et de nouveaux apparaissent, probablement à cause des changements climatiques.

La lutte la plus efficace contre cette maladie est représentée par la vaccination. Deux vaccins sont disponibles en Europe (FSME-Immun[®] et Encepur[®]). Pour les deux, le taux de séroconversion post-vaccination approche les 100% et après trois ans post-vaccination les anticorps sont encore élevés à 95% (98% chez les enfants) pour le FSME-Immun[®] et de 96 à 100% pour le Encepur[®]. Néanmoins, des cas d'encéphalite à tique ont été observés chez des patients ayant reçu une vaccination appropriée et réussie, que ce soit des adultes ou des enfants, dont plusieurs cas en Suisse.

Ce projet a pour but d'essayer d'identifier les cas de breakthrough du vaccin contre la TBE en Suisse, d'étudier la description clinique, l'histoire vaccinale, les caractéristiques du diagnostic de laboratoire (sérologie et PCR) ainsi que les potentiels facteurs de risque pour un échec du vaccin et ce afin d'estimer l'importance du problème en Suisse.

Méthode

Identifier les patients ayant développé une encéphalite à tique malgré une anamnèse de vaccination au moyen du système de déclaration obligatoire de l'OFSP. Étudier les dossiers des patients pour détailler l'histoire de vaccination, les signes et symptômes de la maladie, les caractéristiques de laboratoire, en particulier ceux prouvant l'encéphalite à tique (sérologie et PCR).

Résultats

Le travail de recherche aboutit à la création d'un tableau contenant les informations générales, vaccinales et cliniques, notamment sérologiques, sur les patients recensés. Des tendances sont ainsi tirées sur la base de ce tableau. Toutefois, un tableau exhaustif n'a pas pu être obtenu, en raison du manque parfois important d'informations dans les dossiers médicaux des divers hôpitaux concernés.

Discussion-conclusion

Il existe, en Suisse du moins, un manque manifeste de critères diagnostiques pour l'encéphalite à tique en situation post-vaccinale. Ceci entraîne une incertitude importante au niveau de l'exactitude du diagnostic de nos patients, étant donné que le vaccin qu'ils ont reçu est réputé avoir une excellente efficacité, proche de 100%.

Mots clés

Encéphalites – tiques – échec vaccinal – Flavivirus - épidémiologie

Introduction

Epidémiologie

L'encéphalite à tique, ou méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE, *tick-borne encephalitis* (TBE) en anglais), a été décrite pour la première fois en Europe en 1931, lors d'une épidémie dans le sud-est de l'Autriche (1). L'agent causal de cette maladie a été isolé d'abord en URSS, puis en 1949 hors de la Russie. Actuellement, la maladie est endémique dans les pays de l'Europe de l'est, centrale et du nord, ainsi qu'en Russie. La zone endémique va de la partie sud de la ceinture de forêt non tropicale Eurasienne jusqu'à la France du nord-est du côté européen et jusqu'à l'île japonaise de Hokkaido du côté asiatique (2). Dans ce contexte, à peu près 10000 à 12000 cas cliniques d'encéphalite à tique sont rapportés chaque année, nombre probablement sous-estimé, puisque tous les malades ne développent pas nécessairement des symptômes qui vont les amener à consulter. Dans cette zone endémique particulièrement étendue, la maladie reste plus ou moins confinée à des zones de forêts, habitats de choix pour la tique responsable de la propagation du virus (3). Les pays où la prévalence est la plus forte sont notamment les pays baltes, la Slovénie et la Russie, mais d'autres états ne faisant pas partie de la zone endémique sont considérés comme à risque, et c'est le cas entre autre de la Suisse, de l'Italie ou encore de l'Allemagne. Actuellement, la maladie se répand de manière importante et est par conséquent de plus en plus retrouvée dans des régions qui n'étaient pas décrites comme endémiques auparavant, par exemple en Scandinavie, en Lituanie, en Allemagne ou en Suisse, à des altitudes plus hautes également, jusqu'à 1500 mètres au dessus du niveau de la mer (2). Des zones à risque plus élevé sont connues dans certains pays, en fonction du nombre de cas recensés dans chaque région, comme c'est le cas en Allemagne ou en Suisse (4, 5). Chez nous, une carte a été établie, avec la prise en compte uniquement des cas d'encéphalite déclarés, et non comme c'était le cas auparavant des tiques détectées comme infectées. La zone à fréquence accrue est définie comme un endroit où le nombre de cas reste longtemps supérieur à la moyenne (10). <http://map.geo.admin.ch/>

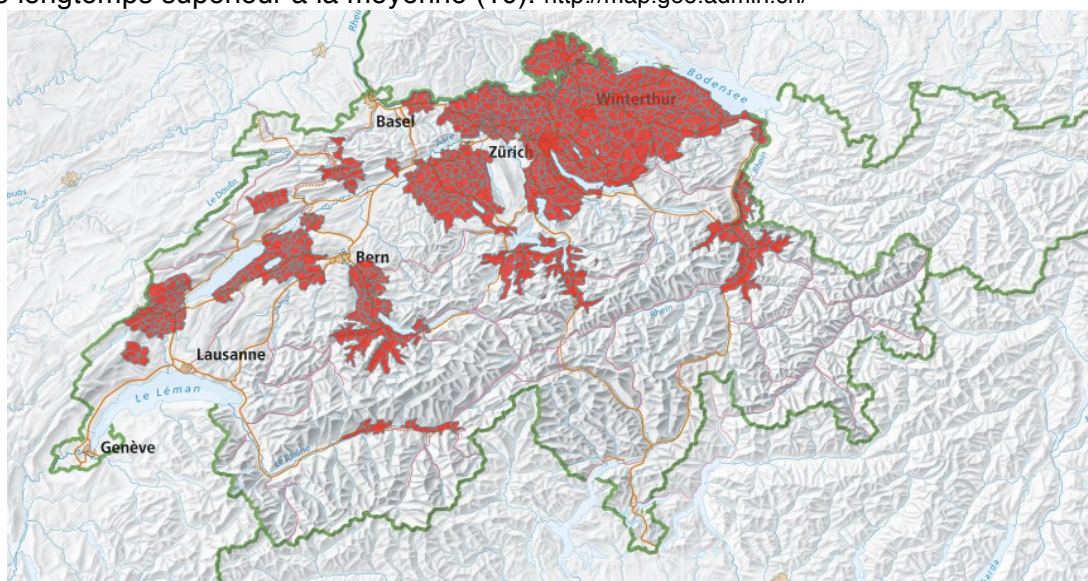


Figure 1: zones d'endémie pour la MEVE en Suisse (source: <http://map.geo.admin.ch/>)

Virologie

Le responsable de la maladie est un membre de la famille des Flavivirus, dont d'autres représentants sont notamment à l'origine de la fièvre jaune, de l'encéphalite japonaise ou encore de la dengue. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, dont trois types ont été décrits (ouest, grand-ouest et sibérien), qui n'ont pas de variations antigéniques significatives et qui sont transmis par les tiques (*Ixodes ricinus* sous nos latitudes), durant un repas de sang (6). Cette espèce de tique transmet également chez nous, et de façon plus fréquente, la bactérie *Borrelia burgdorferi* responsable de la maladie de Lyme. 30% des tiques en Suisse sont porteuses de cette bactérie, alors qu'elles sont susceptibles de transporter le virus de l'encéphalite que dans les zones connues pour être à risque (5), où elles sont environ 1% à en être porteuses.

La source de l'infection est représentée par un groupe de plusieurs animaux, notamment rongeurs, moutons ou chèvres, qui vont infecter les tiques alors qu'elles se nourrissent. La voie de transmission entre la tique et ces vertébrés est indispensable pour la survie du virus. Les insectes qui deviennent infectés le restent à vie et vont par la suite passer le virus à l'homme.

Il existe également une autre voie de transmission, plus anecdotique, via la consommation de produits non pasteurisés issus d'animaux susceptibles de porter le virus, notamment le lait de chèvre; cela représente par exemple environ 0.9% des cas de MEVE en République Tchèque. De plus, quelques cas d'accidents de piqûre par une aiguille ou d'inhalation d'aérosols infectés ont été décrits. Une transmission verticale ou via le sang ou les produits sanguins n'a jamais été observée (2).

Clinique

La MEVE est reconnue comme une des maladies neurologiques transmises par les tiques les plus sérieuses en Europe et en Russie. Lorsqu'on est mordu par une tique infectée, le virus commence par se répliquer dans les cellules du derme, puis au niveau des ganglions lymphatiques et du système réticulo-endothélial. Il entre ensuite dans le système nerveux central via une brèche de la barrière hémato-encéphalique causée par l'infection de l'endothélium capillaire (2).

Les symptômes de la maladie apparaissent après environ 7 à 14 jours d'incubation chez 10 à 30% des gens infectés. Ceux-ci sont principalement des symptômes grippaux avec des céphalées, une certaine fatigue, des douleurs articulaires et de la fièvre. Puis, environ 5 à 10% des gens manifestent après un intervalle de quelques jours des signes d'atteinte du système nerveux central, sous forme de méningite (50%), de méningo-encéphalite (30%) ou de méningo-encéphalo-myélite (10%). Dans 1% des cas environ, la maladie est létale, mais elle peut également laisser des séquelles persistantes. Celles-ci sont légères dans la majorité des cas (céphalées, troubles mnésiques, fatigue), mais elles peuvent également être plus handicapantes (parésies persistantes) (6).

A noter que les trois différentes souches du virus n'ont pas exactement la même présentation clinique ni la même sévérité ; en Russie, la maladie est notamment connue pour avoir un cours non-biphasique et être de façon générale plus handicapante (22).

La population pédiatrique est, en comparaison avec une population adulte normale, moins susceptible de faire une maladie grave (moins de cas de méningo-encéphalite ou de méningo-encéphalo-myélite), moins sujette aux séquelles permanentes et le taux de décès y est moins important (21). En revanche, les aînés constituent une population cible pour la prévention en raison du plus grand impact des maladies infectieuses, tant en terme de mortalité que de morbidité (23).

Prévention

La prévention primaire contre la maladie est assez simple: il s'agit de se prémunir contre les morsures de tique, et par conséquent de porter des vêtements qui couvrent la peau, pour empêcher la tique de s'y accrocher, et d'éviter les sous-bois. Il existe également des produits répulsifs à appliquer sur la peau et des insecticides pour les habits. Les morsures de tique sont toutefois difficiles à repérer (chez environ 30% des patients on ne retrouve pas d'anamnèse de morsure), et il faudrait après chaque marche en forêt examiner son corps et ses vêtements à leur recherche (7). A noter que les animaux domestiques ne sont pas à l'abri des morsures et qu'ils peuvent développer des maladies spécifiques véhiculées par les tiques (8).

En outre, pour les gens qui vivent dans une région reconnue comme endémique ou pour ceux qui sont à risque de contacts fréquents, par leur travail ou leurs loisirs, il existe des vaccins, qui sont reconnus comme efficaces et conseillés par l'Office fédéral de la santé publique suisse (OFSP) (7).

Vaccination

Les premiers vaccins contre l'encéphalite à tique ont été développés en 1937 en URSS, pays le plus touché par la maladie. Ils étaient dérivés de cellules cérébrales de souris et comportaient de nombreux effets secondaires, malgré une efficacité satisfaisante. Actuellement, les vaccins modernes sont à base de souches du virus produit en culture cellulaire. Quatre de ces vaccins sont actuellement commercialisés, mais uniquement deux sont en vente en Suisse: le FSME-IMMUN® et l'Encepur adults®, ainsi que leur formulations pédiatriques respectives (1-15 ans pour le FSME-IMMUN (Junior)® et 1-11 ans pour l'Encepur-K®).

Le FSME-IMMUN® est produit à base de la souche de Neudörfel (ville d'Autriche orientale) et a été approuvé pour la vaccination en 1976. Il est actuellement stabilisé par de l'albumine humaine et contient 2.4 µg d'antigène par dose pour les adultes et 1.2 µg dans sa version pédiatrique (2). La vaccination doit se faire en 3 doses intramusculaires, de 0.5 ml pour les adultes et 0.25 ml pour les enfants, avec 1 à 3 mois entre la première et la deuxième dose et 5-12 mois entre la deuxième et la troisième dose. En situation d'urgence, un schéma vaccinal accéléré existe (14 jours entre la première et la deuxième dose et 5-12 mois entre la deuxième et la troisième). Après la troisième dose de vaccin, le niveau d'anticorps atteint ne diffère pas entre le schéma conventionnel et le schéma rapide; dans le deuxième cas la réponse sérologique est accélérée, mais le taux d'immunoglobulines décroît plus rapidement (1).

Plusieurs études ont été menées afin de prouver l'efficacité et l'immunogénicité de ce vaccin. Par exemple, l'étude "Immuno 1996", qui a comparé le vaccin et un placebo chez l'adulte, montre un taux de séroconversion important chez les patients qui ont reçu le vaccin de 88% à 94%, contre 2% dans le groupe placebo. La même étude évalue le taux de présentation d'effets secondaires locaux ou systémiques à 18.7%, contre 13.8% avec le placebo, sans relever d'effets secondaires sérieux liés au vaccin.

Une autre étude, de 2003, évalue le taux de séroconversion avec 2.4 µg d'antigène après la troisième dose à 100% par ELISA, et 96.6% en utilisant un test de neutralisation (9).

Parallèlement, chez l'enfant, on observe une excellente immunogénicité induite par le vaccin, puisque les taux de séroconversion atteignent 100% après une vaccination complète (1).

On observe également une persistance de la séroconversion dans le temps chez les adultes (titre d'anticorps à 95% après 3 ans) et chez les enfants (98% après 3 ans) (1).

Le vaccin Encepur® utilise la souche K23 du sous-type européen du virus, approuvé depuis 1991 en Allemagne, et du sucrose comme stabilisateur. Le contenu en antigène est de 1.5 μg par dose pour les adultes, et 0.75 μg pour les enfants ; le schéma d'administration conventionnel est le même que pour le FSME-IMMUN®. Il existe également une vaccination rapide, légèrement différente de l'autre, avec trois vaccinations aux jours 0, 7 et 21 et un rappel après 12 à 18 mois (2).

A nouveau, plusieurs études montrent l'efficacité importante de ce vaccin; un travail de 1990 montre que 3 doses de plus d'1 μg mènent à des taux de séroconversion de l'ordre de 99%, et une étude de 1996 présente des mêmes taux d'immunogénicité chez les enfants, de plus de 99% pour des doses de 0.4 μg ou 0.75 μg (9).

La persistance de ces hauts titres d'anticorps est de 96% à 100% après 3-5 ans (1).

Une étude de 2006 observe plus de fièvre suivant la vaccination avec l'Encepur® qu'avec le FSME-IMMUN® (5.6% contre 0.8%) et plus de réaction systémiques à nouveau avec l'Encepur® (31% contre 13.6%), mais sans relever d'effets secondaires sérieux (9).

Il est tout à fait possible d'utiliser les deux vaccins en une seule et même vaccination, en utilisant une dose de l'un puis une dose de l'autre.

Des vaccinations de rappel sont conseillées tous les 3 à 5 ans, mais la pertinence de ces rappels est remise en question sous l'éclairage des données actuelles, qui semblent indiquer que les anticorps contre le virus persistent plus longtemps que l'intervalle entre les rappels (1).

La vaccination, très efficace, est donc recommandée pour toute personne vivant dans les zones à risque de MEVE. Elle est de fait incluse dans les programmes de vaccination de certains pays européens, notamment en Autriche, où le taux de population ayant reçu les 3 doses de vaccin s'élève à 58%. Cette couverture vaccinale se traduit par une diminution marquée des cas cliniques d'encéphalite, avec la prévention d'environ 4000 cas dans les années 2000-2011, et par conséquent une diminution des coûts dus à la maladie (1). En Suisse, la vaccination est recommandée pour les adultes et les enfants à partir de 6 ans qui habitent ou séjournent dans une région à haut risque (10) (cf. figure 1).

A noter que la protéine ciblée par l'immunité sur le virus, la glycoprotéine E, varie relativement peu entre les trois différents types de virus (européen, sibérien, grand Est), à savoir d'environ 2% à l'intérieur d'un sous-type et de 5-9% entre les sous-types. Utiliser l'un des deux vaccins spécifiquement dirigé contre la souche européenne pourrait donc également générer une immuno-protection contre les deux autres types de MEVE recensés (19).

Diagnostic

Le diagnostic biologique de l'encéphalite à tique se fait à l'aide de tests microbiologiques, un diagnostic clinique de certitude étant rendu impossible par la non-spécificité des symptômes grippaux et/ou neurologiques. Il est possible de détecter le virus dans le sang par PCR lors de la phase grippale du début de la maladie qui s'accompagne d'une virémie, mais la plupart des patients se présentent lors de la deuxième phase de la maladie, c'est-à-dire à lors de l'apparition des symptômes neurologiques. Il est alors généralement déjà trop tard pour détecter le virus, que ce soit dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

Les tests diagnostiques utilisés sont l'ELISA (méthode immuno-enzymatique), le test de neutralisation (le plus spécifique) et le test d'inhibition de l'hémagglutination. L'ELISA et le test d'inhibition de l'hémagglutination peuvent être positifs en cas d'immunisation ou

d'exposition à d'autres Flavivirus (comme la fièvre jaune ou la dengue). Il n'y a toutefois pas de standard international concernant le diagnostic (10).

En Suisse, le diagnostic demande la triade comportant les symptômes neurologiques, le séjour dans une zone à risque (qui n'est plus un critère absolu, en raison de l'extension de ces zones) et une sérologie, le critère principal. Chez les patients qui n'ont pas été précédemment immunisés, on recherche les anticorps IgG et leur évolution au cours de la maladie, ainsi que la présence d'anticorps IgM, qui permettent le diagnostic d'une infection récente. Détecter les deux types d'immunoglobulines permet d'augmenter la spécificité, à savoir que les IgM peuvent être induits par d'autres virus comme Epstein-Barr ou par des maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux disséminé, et n'ont par conséquent qu'une spécificité limitée. D'autres infections à Flavivirus ou une vaccination contre ces micro-organismes peuvent également être à l'origine d'une réaction croisée et d'un faux diagnostic, que l'on dose les IgM ou les IgG.

A l'apparition des symptômes neurologiques, la sérologie peut parfois être encore négative, mais elle se positive au cours de la maladie, généralement en une semaine. Une sérologie qui reste négative au décours d'une encéphalite exclu une MEVE.

Il est également possible de doser les anticorps dans le LCR, mais ce test n'apporte que peu d'informations supplémentaires compte tenu du fait que les IgG ou IgM dans le LCR lors de la phase aigüe proviennent du sérum, après diffusion au travers de la barrière hémato-encéphalique. Des anticorps intra-thécaux se forment néanmoins durant le stade de convalescence, une recherche d'immunoglobuline dans le LCR n'aurait donc de sens que si elle faite sur une ponction lombaire effectuée au décours de la maladie (11).

Le diagnostic par PCR (*polymerase chain reaction*) est également possible, mais uniquement dans la première phase de la maladie, lorsque les immunoglobulines spécifiques IgM et IgG sont encore négatives. En effet, dans une population de patient non immun pour le virus, la PCR est positive dans 100% des cas chez les patients qui développent une encéphalite à tique tant que les immunoglobulines spécifiques (IgM et IgG) sont encore négatives. Une fois que les IgM deviennent positives, la virémie chute et les PCR ne sont positives que dans 23.1% des cas et lorsque les IgG deviennent détectables (seconde phase, neurologique, de la maladie), on ne retrouve de l'ARN viral que dans 2.9% des cas (à noter que les pourcentages rapportés dans cette étude sont à pondérer avec le faible nombre de cas étudiés) (17). La PCR faite dans le liquide céphalo-rachidien est quant à elle dépendante de la dissémination hémato-encéphalique des virus et sera donc liée à la charge virale dans le sang, la probabilité qu'elle soit négative est donc également importante (18).

A souligner que beaucoup de cas cliniques d'encéphalite, de 32 à 75% dans le monde (26), restent d'étiologie inconnue, malgré les examens microbiologiques effectués. Dans ce pourcentage, on compte un certain nombre d'encéphalites auto-immunes, mais également une partie due à des agents viraux ou bactériens non identifiés. Chez nos voisins européens, on compte plus de 50% d'absence de diagnostic en Angleterre (27), 54% en Espagne (25) et 48% en France (24). Il faut toutefois souligner qu'aucun de ces trois pays n'a de zone endémique pour l'encéphalite à tique.

En cas de vaccination préalable, le test le plus réalisé est la détection d'IgM spécifiques au virus, puisqu'en raison de l'exposition préalable au virus, les IgG seront normalement élevées. Les IgM dues au vaccin peuvent être détectés jusqu'à 8 mois après les deux premières doses, et par conséquent les résultats d'une sérologie positive chez un patient présentant des symptômes neurologiques dans ce délai sont à prendre avec circonspection.

En revanche, après la troisième vaccination, il n'y a plus de production d'IgM qui serait à l'origine d'un faux positif après un schéma vaccinal complet (12).

Echec de vaccination

Lorsqu'on est face à un échec vaccinal de l'encéphalite à tique, la question qui se pose est de savoir si la maladie a lieu malgré une vaccination administrée *lege artis* et avec un vaccin dont l'efficacité atteint les 99%, ou si la vaccination n'a pas pu apporter la couverture nécessaire à la protection du sujet, à savoir qu'il s'agit d'un échec primaire du vaccin. Ce type d'échec, bien qu'il puisse survenir lors d'un schéma complet également, est cependant rare, et se produit le plus souvent chez des patients plus âgés. Dans ce cas, le profil sérologique lors de l'infection sera le même que chez des sujets non vaccinés (13).

Un travail suédois montre également que chez des patients vaccinés, la réponse IgM a tendance à apparaître plus lentement que chez des gens non immunisés; il s'agit dans ce cas là d'un échec secondaire, se produisant après que le vaccin a tout de même suscité la création d'anticorps IgG spécifiques. A noter que dans plusieurs cas, la présence d'anticorps IgG et IgM a été faussement interprétée par les médecins comme étant une réponse à la vaccination, alors que les IgM devraient toujours être considérées comme marqueurs d'une infection récente si la vaccination a été complétée (14).

Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour ces échecs de vaccination, notamment la non-réponse à l'antigène présent dans le vaccin, la perte de l'antigénicité du vaccin via un mauvais stockage, la mauvaise réponse de l'hôte face au vaccin en raison d'une insuffisance du système immunitaire ou encore une réponse insuffisante ou inappropriée en raison d'une déficience de l'antigène du vaccin (15).

En terme de déficience du système immunitaire, citons par exemple une infection à HIV, pour laquelle le schéma vaccinal doit être légèrement modifié, avec 4 doses au lieu de 3, ou encore une maladie néoplasique traitée par chimiothérapie, car si les patients sont vaccinés durant le traitement ou dans les 6 mois suivants, ils ne développent pas un taux d'anticorps satisfaisants pour assurer une protection. Un âge avancé (> 60 ans au moment de la vaccination) peut également être un facteur de moins bonne réponse en raison de l'immunosénescence, affirmation qui nécessiterait de plus amples études pour être prouvée; néanmoins, il est actuellement recommandé d'effectuer des injections booster à intervalle de 3 ans chez ces patients âgés (19).

Dans le même ordre d'idée, la transplantation d'organes solides, accompagnée d'un traitement immunosuppresseur, a une incidence connue sur l'efficacité de plusieurs vaccins. Une étude chez les transplantés cardiaques, traités essentiellement par cyclosporine, montre par exemple une efficacité sérologique du vaccin contre la MEVE drastiquement réduite par rapport à un groupe contrôle, ce qui fait que cette vaccination n'est pas recommandée si elle est effectuée après une transplantation cardiaque. L'efficacité clinique n'a en revanche pas pu être examinée (20).

Méthodologie

L'encéphalite à tique étant une maladie à déclaration obligatoire dans le système de santé suisse, nous nous sommes basés sur les données de l'OFSP pour recenser les cas, à l'aide de critères précis: les patients devaient avoir eu :

- une vaccination complète (c'est-à-dire 3 doses de vaccin, normalement injectées avec un schéma établi d'un à 3 mois entre la première et la deuxième dose et de 9 à 12 mois entre la deuxième et la troisième dose)

- la maladie devait avoir été déclarée comme probable ou certaine (les cas douteux et possibles étant par conséquent non pris en compte). Nous avons étudié les années 2008 à 2013, celles d'avant étant inaccessibles.

A noter qu'il ne peut pas être totalement exclu que certains cas rentrant dans la définition de notre étude n'aient pas été déclarés, voire que le questionnaire ait été insuffisamment complété, notamment la partie concernant la vaccination, et qu'ils n'aient donc pas été repérés.

Les patients n'ont pas été filtrés en fonction de leur âge, de leur sexe ou de leurs comorbidités.

Nous avons ainsi pu récolter 34 déclarations non nominales (remplies avec les initiales des patients, pour des raisons de protection de la vie privée). Nous avons ainsi, avec l'aide de l'OFSP, contacté l'ensemble des hôpitaux ou médecins traitants à l'origine de la déclaration et leur avons transmis une feuille à remplir pour obtenir les noms et adresses des patients. Ensuite, 24 d'entre elles nous ont été transmises et nous avons envoyé à chacun de ces patients une lettre expliquant notre étude et une feuille de consentement éclairé à signer et à nous retourner.

Au total 21 patients ayant donné leur accord, les hôpitaux ou médecins traitants en possession des dossiers médicaux ont été contacté par e-mail ou courrier postal dans le but d'obtenir une copie de ces dossiers (envoyé par e-mail, par la Poste ou à récupérer directement dans l'hôpital concerné).

A noter que deux de nos patients ont été hospitalisés au CHUV, et qu'il n'a pas été nécessaire d'effectuer toute la démarche ci-dessus en raison du dispositif d'autorisation générale d'accès aux informations médicales auquel les patients n'avaient pas émis d'objection.

Nous avons ainsi pu obtenir 21 dossiers de patients, dont 11 ont été à nouveau contactés afin d'obtenir des compléments d'informations sur la vaccination (date et type de vaccin) qu'ils avaient reçue.

Nous avons également contacté les laboratoires ayant analysé les échantillons biologiques de nos patients, afin de tenter d'obtenir les détails des résultats des analyses sérologiques, ce qui n'a malheureusement pas été couronné de succès en raison de l'absence de réponse à nos sollicitations d'un grand nombre de ces laboratoires.

A noter que la sérologie de l'encéphalite à tique est généralement rendue de manière quantitative, après standardisation contre des sérums de référence, de sorte que les index obtenus par ELISA pour les IgG et les IgM sont transformés en unités quantitatives appelées Vienna Units (VIEU/ml).

Un tableau résumant ces informations a pu être ainsi créé et servir de base au reste du travail.

Résultats

Caractéristiques démographiques des patients

Sur les 21 patients étudiés, 16 sont des hommes et 5 des femmes. L'âge moyen de ces patients au début de leur maladie est de 52 ans, avec une médiane à 66 ans. Sur les 21, 3 avaient moins de 15 ans au début de leur maladie, 6 avaient entre 15 et 59 ans, et 12 avaient 60 ans et plus. Cette dernière catégorie est donc largement surreprésentée par rapport aux deux autres.

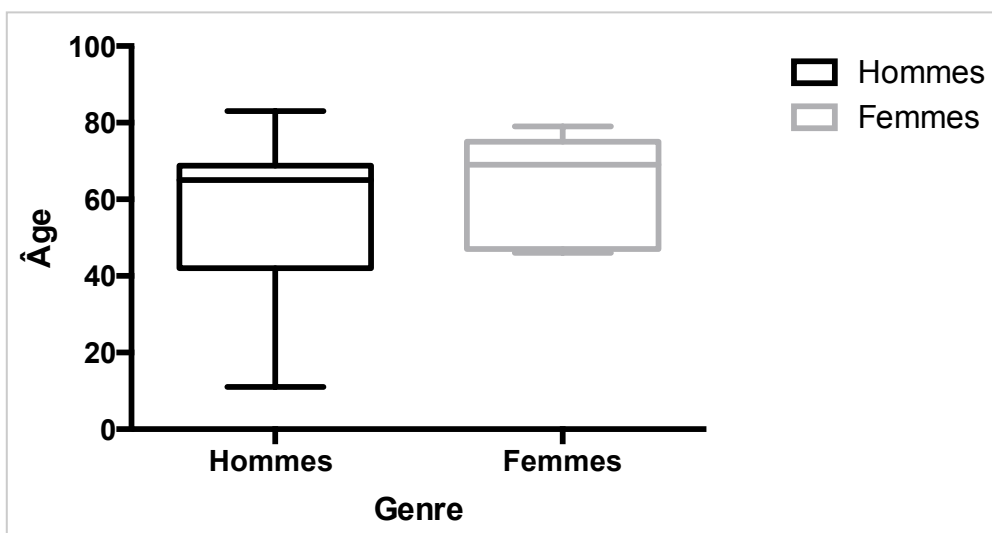


Figure 2: âge et genre lors de la maladie

Notons que la majorité des patients sont originaires de Suisse alémanique, seuls 2 viennent du canton de Vaud.

Les recherches d'anticorps spécifiques ont été faite dans 8 cas sur le LCR et le sérum, et dans 14 cas uniquement sur le sérum. Pour cinq patients, nous n'avons pas obtenu de valeur quantitative d'IgG, dont un seul pour lequel nous n'avons pas non plus de résultat qualitatif, mais uniquement un résumé de cas par l'hôpital avec mention de la positivité des tests.

Status vaccinal

Parmi les 21 patients, nous avons pu obtenir des informations concernant les dates de vaccinations et le vaccin utilisé chez 18 personnes. Trois d'entre elles (n° 4, 13 et 14) n'ont pas suivi le schéma de vaccination conventionnel et ont laissé passer plus de temps que conseillé entre les doses. Une seule (n°1) a utilisé un schéma rapide, avec uniquement une dizaine de jours entre la première et la deuxième dose. Toutefois, cette manière de se vacciner ne correspond pas non plus tout à fait aux schémas rapides recommandés pour les deux types de vaccins (pour le FSME-IMMUN® : doses à faire à 0 et 14 jours, puis à 5-12 mois et pour l' Encepur® : doses à faire à 0, 7 et 21 jours avec un rappel à 12-18 mois).

Patient	Dose n°1	Dose n°2	Dose n°3	Total
N°1	08.02.11	15.02.11	21.03.12	3
N°4	25.05.03	06.06.05	14.03.08	3
N°13	27.05.05	27.06.05	22.05.07	3
N°14	14.04.09	22.04.13	06.05.13	3

Tableau 1: dates des doses pour les patients ayant subit des schémas de vaccination rapide

Les 13 autres patients ont suivi une vaccination complète en respectant les délais entre les doses du schéma conventionnel proposé par les fabricants de vaccins.

Par ailleurs, deux patients ont été vaccinés avec plus de doses que le schéma en vigueur; l'un a été vacciné 5 fois et l'autre 4 fois, sans toutefois respecter les délais de 3 à 5 ans nécessaire pour que ces doses supplémentaires soient considérées comme des "booster".

Patient	Dose n°1	Dose n°2	Dose n°3	Dose n°4	Dose n°5
N°6	27.03.00	26.04.00	19.02.01	25.03.02	29.07.13
N°20	24.08.05	19.10.05	29.05.06	08.05.07	

Tableau 2: dates des doses des patients ayant reçu plus de trois doses

Dans le premier cas, celui vacciné 5 fois, on remarque que la dernière dose a été injectée quelques jours à peine avant le début de la maladie (17.08.13); en effet ce patient a rapporté avoir été mordu de nombreuses fois par des tiques lors de l'été 2013 et a probablement demandé de ce fait une dose de rappel contre la maladie.

Du point de vue des vaccins utilisés, on compte 5 utilisations du vaccin Encepur® pour adulte, 2 Encepur® pour enfant et 6 FSME-IMMUN® pour adulte et 2 FSME-IMMUN (Junior)®. Un patient a utilisé une combinaison des deux pour atteindre son schéma vaccinal complet (2 doses de FSME-IMMUN® et 1 dose d'Encepur®), et un autre patient a utilisé une dose d'un vaccin différent pour une quatrième injection (3 doses d'Encepur® pour la vaccination conventionnelle et une dose de FSME-IMMUN® une année plus tard). Les deux types de vaccin semblent donc être utilisés de façon plus ou moins égale avec une légère prédominance du FSME-IMMUN®, du moins dans la population de patients à laquelle nous avons eu accès. A noter que des études ont prouvé que les deux vaccins pouvaient être utilisés au cours du même schéma vaccinal sans diminuer l'efficacité de la protection (1).

Concernant l'intervalle de temps entre la fin de la vaccination et le début des symptômes, l'information est disponible chez presque tous les patients, y compris ceux dont toutes les dates de vaccination ne sont pas disponibles, mais chez qui nous avons eu accès via le formulaire de déclaration obligatoire à la date de la dernière injection vaccinale. Chez une seule personne (n°1), la date du début de la maladie est postérieure à la date de la dernière vaccination. Il peut s'agir soit d'une erreur de copie à un niveau, soit que ce patient était réellement au milieu de sa vaccination lorsqu'il a supposément fait la maladie. A ce moment-là, ce patient ne devrait pas être considéré dans notre étude, du fait que sa vaccination ne serait pas complète.

En dehors de ce cas, nous relevons 5 patients dont la vaccination remonte à plus de 5 ans, la majorité, à savoir 11 patients, qui ont été vaccinés entre 1 et 5 ans avant l'apparition de symptômes et 4 cas à moins d'une année d'intervalle.

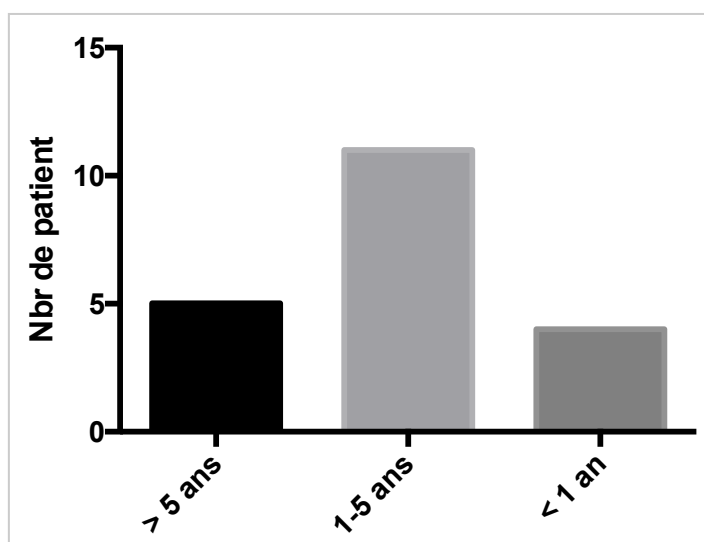


Figure 3: délai entre la dernière dose vaccinale et la maladie

La majorité des patients ont donc été vaccinés dans un délai relativement court avant l'apparition de leur maladie.

Morsures de tiques

Anamnestiquement, une morsure de tique a été remarquée dans 13 cas sur les 21 (62%). Dans 4 cas, la tique n'a pas été repérée et dans 4 autres situations, les données sur une éventuelle morsure n'ont pas été rapportées. A noter que le lieu exact du contact avec la tique n'a été cité dans aucun cas, il est donc difficile de tirer des conclusions sur une probable concordance entre nos cas et l'épidémiologie de l'encéphalite à tique telle que décrite par l'OFSP.

Diagnostic sérologique

IgG anti-MEVE et leur cinétique

Concernant les IgG, ils sont dans tous les cas positifs au début de la maladie, ce qui est très probablement à mettre en rapport avec le status post vaccination, bien qu'une éventuelle infection croisée avec un autre virus de la famille des *Flavivirus* ne puisse être entièrement exclue. Il est également possible que l'effet anamnestique de l'infection ait fait augmenter le titre des IgG avant même la première prise de sang, d'où leur positivité. Un échec primaire du vaccin, c'est-à-dire l'absence de création d'anticorps dus au vaccin, est donc difficile à exclure sur la base de la première prise de sang.

Entre la phase aiguë et la phase convalescente, il y a dans 8 cas une augmentation du titre des IgG, avec des rapports de 16.24 au maximum à 1.18 au minimum, et dans 4 cas une diminution du titre (diminution du rapport index IgG phase convalescente/aiguë à 0.6). Il est difficile de déterminer la signification de cette variation des IgG : s'agit-il réellement d'une augmentation ou d'une diminution du titre, ou bien sommes-nous face uniquement à des variations intra-individuelle des IgG, sans rapport avec une réexposition à des antigènes viraux ?

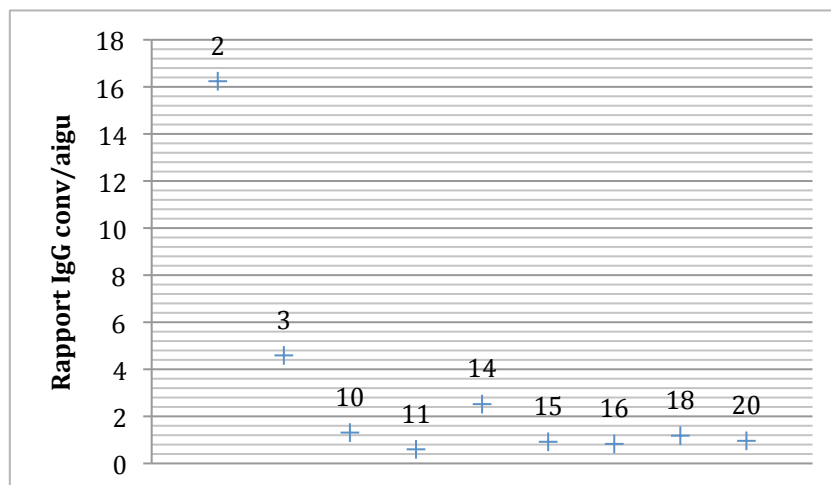


Figure 4: rapport de l'index IgG phase convalescente/phase aiguë

Il serait intéressant de pouvoir étudier la variation de ces IgG spécifiques dans des sera obtenus de manière répétée chez des patients d'une population standard, par exemple dans les urgences d'un hôpital. En effet, on observe couramment une variation normale d'un taux

d'IgG de l'ordre de 20%. La figure 3 montre que sur les neuf patients pour lesquels le rapport pouvaient être calculé, seuls 3 avaient un rapport nettement supérieur à 1.2.

IgM anti-MEVE et leur cinétique

La plupart du temps, les données que nous avons obtenues ne rapportent qu'une indication qualitative du taux d'IgM et non une valeur quantitative. Néanmoins, dans tous les cas à disposition, il n'y en a que deux où la valeur d'IgM s'est révélée négative au test de phase aigue. Dans ces deux cas, elle est devenue positive par la suite, suggérant par là même une infection aigue. Dans deux autres cas, on observe que le taux d'IgM devient négatif au cours de la maladie; les sérologies convalescentes dans ces deux cas ont été prises respectivement à 1 mois et 11 jours et 3 mois et 20 jours des premières, ce qui pourrait représenter un délai suffisant pour que les anticorps de phase aigue ne soient plus présents.

Interprétation combinée des tests IgG et IgM

Comme mentionné plus haut, l'étude de la cinétique des IgG n'a apporté des arguments convaincants que pour peu de cas. Une réaction IgM positive est considérée comme insuffisante pour établir un diagnostic, en raison principalement de la spécificité relativement limitée des IgM en général. En revanche, il est possible de compléter l'augmentation des IgG au cours de la maladie (entre la phase aigüe et la phase convalescente) et le titre des IgM au début de la maladie (uniquement dans la phase aigüe), comme le montre le tableau 3.

N° patient	Temps symptômes-prise de sang initiale	Rapport IgG conv./aigu	Taux d'IgM (phase aigue) ¹
1			négatif
2	3 jours	16.24	0.8
3	11 jours	4.59	négatif
4	15 jours		positif
5			10.3
6	14 jours		positif
7			positif
8	1 jour		2.6
9	18 jours		4.1
10	36 jours	1.31	1.3
11	7 jours	0.6	positif
12	7 jours		positif
13			positif
14	13 jours	2.52	positif
15		0.92	douteux
16		0.83	
17	3 jours		3.3
18	6 jours	1.18	2.08
19			
20		0.96	douteux
21	5 jours		positif

Tableau 3: compilation de la cinétique phase aigue>convalescente des IgG et de la présence des IgM à la phase aigüe en fonction du délai entre l'apparition des symptômes et de la prise de sang de phase aigüe

¹ standardisé comme le rapport du résultat divisé par la valeur du seuil de positivité du test utilisé

On remarque donc que dans la majorité des cas, la cinétique des IgG n'est pas suffisante pour poser un diagnostic, puisqu'uniquement 3 patients sur 9 (les n°2, 3 et 10) peuvent prétendre à une élévation significative du titre des IgG. Les IgM spécifiques quant à eux sont suffisamment au-dessus de la limite supérieure de la norme dans 8 cas sur 13, limites dans 3 cas sur 13, et négatifs dans 2 cas sur 13. Dans 3 cas (les n°3, 15 et 20), les deux tests sont plutôt douteux, en particulier pour le n°3, chez qui les IgM sont négatives au début de la maladie ; elles deviendront néanmoins positives au décours.

Concernant le temps écoulé entre le début des symptômes et la prise de sang à l'origine du diagnostic, on remarque une grande variabilité entre les patients, et surtout l'impossibilité d'établir une relation entre un intervalle plus grand et un éventuel effet anamnestique se manifestant par des taux plus élevés d'IgG. En effet, dans les cas où on observe une augmentation des IgG au cours du temps, les prélèvements sont faits à 3, 11 et 36 jours de l'apparition de la symptomatologie.

Examen du liquide céphalo-rachidien

Dans presque chacun des cas de notre étude, et bien qu'une détection d'anticorps y ait rarement été effectuée, il y a eu un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (2 cas pour lesquels ce test n'a pas été rapporté, les n°1 et 14, et 4 cas sans ponctions lombaires, les n°6, 8, 15 et 20), chez des patients qui présentent des signes et symptômes de méningite ou de méningo-encéphalite. Dans les échantillons de LCR prélevés, nous pouvons systématiquement décrire un syndrome inflammatoire, que ce soit avec une hypercellularité ou une hyper-protéinorachie, voire dans un grand nombre de cas (15 cas) les deux.

Sévérité de la maladie

La sévérité de la clinique varie énormément d'un cas à l'autre, avec 17 hospitalisations au total (77%) et parmi les patients hospitalisés des cas de maladies graves et résultant en des séquelles, notamment un cas d'encéphalite du tronc cérébral (n°4) ou une méningo-encéphalo-myélite (n°12). Dans 3 cas (n°2, 17 et 18), on retrouve des manifestations épileptiques de la maladie. Dans le reste des situations, il s'agit plutôt d'une méningo-encéphalite "simple", avec principalement une anamnèse de céphalées et de baisse de l'état général accompagnée de fièvre et de fatigue, suivie de symptômes neurologiques (parésie, vertige, dysesthésie, altération de la vigilance, diminution des capacités de mémorisation...). Notons que la présence d'une méningo-encéphalo-myélite aura plus tendance à faire suspecter le diagnostic de MEVE qu'une "simple" méningo-encéphalite, plus facilement susceptible d'être attribuée à une autre étiologie.

Discussion

Comme dit plus haut, il est difficile de poser un diagnostic uniquement sur la cinétique des IgG, celle-ci étant particulièrement variable et peu fiable.

Dans le présent travail, nous avons étudié les cas d'échecs vaccinaux d'encéphalite à tique rapportés en Suisse dans le système d'annonce de l'Office Fédéral de la Santé Publique.

L'analyse des données des patients a mis en évidence l'absence de définition de diagnostic de cet échec vaccinal. En fait, le diagnostic de la MEVE chez les patients vaccinés est laissé à l'entière discrétion du médecin ou du laboratoire annonceur. Or, il est impossible de se baser sur les mêmes définitions que le diagnostic de la MEVE chez un patient non vacciné en raison de la sérologie normalement positive déjà à l'apparition de la symptomatologie chez un patient vacciné.

En fait, dans les cas où l'ensemble des données sérologiques étaient disponibles, moins de 50% des cas avaient des résultats suggérant fortement un épisode de MEVE.

Il faut rappeler que dans de récentes études prospectives, dans 37 à 65% des cas selon les études (24-27), l'étiologie de l'encéphalite reste inconnue malgré l'utilisation de tests diagnostics modernes et divers. En présence d'évidences non convaincantes en faveur d'une MEVE, l'hypothèse d'une encéphalite d'origine indéterminée est donc un diagnostic différentiel important. Il y a de ce fait une probabilité élevée que, dans un certain nombre de cas de notre panel du moins, l'étiologie soit en réalité une de ces étiologies inconnues et que la sérologie positive pour l'encéphalite à tique suite à la vaccination ait faussement orienté le corps médical vers ce diagnostic.

Cependant, notre étude est en accord avec la littérature pour ce qui est de l'anamnèse de morsure de tique. En effet, 59% des patients déclarent avoir été mordus par une ou des tiques dans les mois ou les semaines précédant la maladie, ce qui correspond avec les 30% des cas qui n'ont pas d'anamnèse de contact rapportés dans les études sur le sujet (7). De plus, plusieurs patients disent avoir été en contact de manière répétée avec des tiques, que ce soit durant leur travail ou durant leurs loisirs. Parfois, certains ont même été mordus tellement de fois qu'ils sont incapables de dire quelle est la morsure responsable de la maladie. On peut se demander si une telle histoire d'exposition multiple pourrait en partie expliquer le fait qu'ils soient tombés malades malgré le vaccin: ils peuvent avoir été, dans un court laps de temps, en contact avec plusieurs tiques infectées par le virus, et donc avoir reçu une charge virale plus importante. Toutefois, si les patients sont en contact répété avec les tiques, ils auront de plus en plus de chance de remarquer la morsure; ce serait donc plus étonnant que les 30% qui n'en rapportent pas aient également été exposés plusieurs fois.

A noter que les patients sont également la plupart du temps originaires des régions indiquées comme à risque de contamination par l'OFSP; la plupart des cas (19 cas sur les 21) sont originaires de Suisse alémanique, les deux autres cas sont vaudois. Toutefois, comme précisé plus haut, la localisation exacte du contact avec la ou les tique(s) infectée(s) n'est pas connue, nous ne pouvons donc pas faire de comparaison entre la carte de régions à risque éditée par l'OFSP et nos diverses situations. Enfin, il est clair que le lieu de résidence ou d'exposition à des tiques dans une zone d'endémie est probablement un élément important contribuant à la suspicion de MEVE. Ainsi, cette corrélation peut aussi bien refléter une proportion importante de MEVE que de diagnostics erronés de MEVE dans notre population.

Vaccins

La plupart des patients ayant un schéma vaccinal normal, nous nous sommes demandés si les sujets avec une vaccination sortant du schéma conventionnel pourraient être plus à risque de développer la maladie, par exemple si les IgG développés à la suite de la vaccination pourraient avoir un titre abaissé par rapport aux autres cas de l'étude. Les IgG de phase aigue dans nos 3 cas vaccinés plus lentement que la norme sont en fait du même ordre que les autres patients, comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Patient	IgG phase aigue
N°4	89.3 VE
N°13	Positif
N°14	311 VE

Tableau 4: taux d'IgG anti-MEVE chez des patients avec schéma vaccinal ralenti

On ne trouve donc pas d'évidence que des schémas vaccinaux lents soient à l'origine d'échecs de vaccinations, ce d'autant plus que la plupart des cas inclus dans l'étude se sont fait vacciner de manière tout à fait standard. Cette observation est en accord avec le principe que l'accélération et non le ralentissement d'un schéma de vaccination peut compromettre l'efficacité d'un vaccin. Ceci, plus le fait que les deux vaccins (Encepur® et FSME-Immune®) ont été utilisés de manière quasi similaire, nous font penser que les cas d'échecs vaccinaux ne sont probablement pas liés à l'utilisation des vaccins, mais plutôt à des spécificités individuelles ou environnementales, pour autant que l'on puisse retenir le diagnostic de TBE.

Dans la plupart des cas, un intervalle de temps de 1 à 5 ans s'écoule entre la dernière injection vaccinale et le début de la maladie. On sait que chez les patients plus âgés, il est conseillé de faire une injection supplémentaire à 3 ans post-vaccination, étant donné la probable immuno-sénescence qui les empêcherait de développer des anticorps à long terme de façon satisfaisante avec uniquement le schéma vaccinal classique (19). On peut donc éventuellement mettre en relation l'absence d'une vaccination de rappel et l'échec vaccinal chez des patients qui ont fait la maladie alors qu'ils étaient âgés de 60 ans ou plus lors de la vaccination et qu'il y a un intervalle d'au moins 3 ans entre la dernière injection et leur maladie. Il y a donc uniquement 2 cas (les n°8 et 19) sur l'ensemble des patients pour lesquels cette explication pourrait s'appliquer, dont un cas (n°19) qui a reçu 4 doses de vaccin, ce qui parle contre cette hypothèse.

Valeurs du diagnostic indirect (détection d'anticorps) dans le diagnostic des échecs de vaccination anti-MEVE

Concernant l'évolution des immunoglobulines au cours de la maladie, on remarque que l'augmentation du taux d'immunoglobulines G au cours du temps n'est pas significative, voire même inexistante, à la marge d'erreur des tests de laboratoires près. Nous considérons une augmentation significative (arbitrairement, plus de deux fois du taux d'IgG spécifique) comme un bon argument en faveur d'un diagnostic de MEVE. Cependant, nous n'avons pas de données permettant d'évaluer la performance diagnostique précise d'une telle observation en termes de sensibilité et spécificité, non plus concernant la performance diagnostique d'une absence de mouvement IgG (c'est-à-dire en terme de valeur prédictive négative).

Concernant les IgM, nous suspectons que la réapparition des IgM soit le marqueur potentiellement le plus sensible à disposition pour le diagnostic d'une MEVE après vaccination. Toutefois, comme noté plus haut, les réactions IgM ne sont généralement pas très spécifiques. Dans le cas des *Flavivirus*, l'hypothèse d'une infection par un autre virus de la famille (par exemple la dengue, ou la vaccination amarile ou contre l'encéphalite japonaise) devrait pouvoir être éclaircie par l'anamnèse. Par contre, la spécificité en particulier de réactions faiblement positives est difficile à déterminer de sorte que leur valeur prédictive positive reste incertaine. Il est tentant de considérer que la combinaison de l'information fournie par la cinétique des IgG spécifiques avec la détection d'IgM soit un marqueur plus spécifique d'une MEVE après vaccination. Il reste que nous ne disposons pas d'un marqueur étalon (Gold standard) permettant de définir une population avec MEVE à la suite d'une vaccination.

En fonction de ce qui est dit plus haut, nous avons créé un tableau récapitulatif qui pourrait servir de base à un diagnostic approprié d'encéphalite à tique après vaccination. A noter que les espaces laissés blancs sont des données que nous n'avons pas pu recueillir. Trois critères sont utilisés: une cinétique des IgG supérieure à 2, une réaction IgM en phase aigue positive et supérieure à 2x la limite supérieure de la zone grise et une clinique positive.

Patient	Temps symptômes-prise de sang initiale	Cinétique IgG	Taux d'IgM ¹ (phase aiguë)	Clinique	Probabilité du diagnostic
1			négatif		Indéterminée
2	3 jours	16.24	0.8	Méningo-encéphalite	Forte
3	11 jours	4.59	négatif	Encéphalite	Forte
4	15 jours		positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée
5			10.3	Méningo-encéphalite	Forte
6	14 jours		positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée
7			positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée
8	1 jour		2.6	Méningo-encéphalite	Forte
9	18 jours		4.1	Méningo-encéphalite	Forte
10	36 jours	1.31	1.3	Méningite	Indéterminée
11	7 jours	0.6	positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée
12	7 jours		positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée
13			positif		Indéterminée
14	13 jours	2.52	positif	Méningo-encéphalo-myélite	Forte
15		0.92	douteux	Méningo-encéphalite	Faible
16		0.83		Méningo-encéphalite	Indéterminée
17	3 jours		3.3	Méningo-encéphalite	Forte
18	6 jours	1.18	2.08	Méningo-encéphalite	Forte
19				Méningo-encéphalite	Indéterminée
20		0.96	douteux	Méningite	Faible
21	5 jours		positif	Méningo-encéphalite	Indéterminée

Tableau 5: combinaison des données IgG et IgM pour estimer la probabilité du diagnostic de MEVE en utilisant les critères de montée de l'index IgG d'un facteur 2 et d'un index IgM de plus de 2 fois la limite supérieure de la zone grise

La table montre que l'application nous permet de classer sur la base des critères sérologiques arbitrairement définis, mais raisonnables, huit patients comme ayant une probabilité forte de MEVE, deux comme faible et onze (>50%) comme ayant une probabilité indéterminée en raison de données sérologiques insuffisantes pour juger de cette probabilité.

Liquide céphalo-rachidien

Comme déjà précisé plus haut, une ponction lombaire est faite chez la plupart des patients se présentant dans un service d'urgence ou chez un praticien installé avec des signes de méningite voire de méningo-encéphalite. Dans 15 cas sur les 17 qui ont subi ce geste diagnostique, le liquide céphalo-rachidien était décrit comme inflammatoire, en terme de cellularité comme de protéinorachie, et dans les 2 cas restant il existe une hypercellularité. Cette étape de ponction lombaire est donc une phase importante du diagnostic : si un patient se présente avec des symptômes de type irritation méningée, une ponction lombaire est effectuée dans un grand nombre de cas et la présence de signes inflammatoires orientent d'autant plus le diagnostic vers une méningite. A noter toutefois qu'un LCR normal ne permet pas d'exclure formellement une encéphalite virale, et toute suspicion clinique et paraclinique d'encéphalite virale doit être investiguée, même dans le cas d'une ponction lombaire non pathologique (18).

Rarement, une détection d'anticorps spécifiques a été effectuée dans le liquide céphalo-rachidien : rappelons que dans la phase aiguë de la maladie, les anticorps présent dans le

¹ standardisé comme le rapport du résultat divisé par la valeur du seuil de positivité du test utilisé

LCR sont d'origine sérique et diffusent au travers de la barrière hémato-encéphalique (11). Une telle analyse n'a donc un intérêt que très limité. Il serait en revanche plus intéressant de pouvoir faire ce test durant la phase convalescente de la maladie, ce qui n'a en revanche été fait chez aucun de nos patients. Un tel résultat pourrait être utilisé pour supporter un diagnostic de MEVE après vaccination, dans la mesure où le vaccin lui-même, tué, ne se réplique pas dans le système nerveux central et ne peut y introduire une réponse immunitaire.

Aucune PCR dans le liquide céphalo-rachidien, un test passablement coûteux, peu sensible et par conséquent n'apportant généralement pas d'informations supplémentaires, n'a été effectuée. Cependant, un résultat positif d'un tel test, même si peu probable, et à la réserve près des problèmes de contamination de laboratoires, fournirait une preuve de MEVE. On peut donc se demander si un tel test ne devrait pas être recommandé dans le cas d'une suspicion de MEVE après vaccination, lorsque la sérologie, comme discuté plus haut, donne des résultats plus difficile à interpréter qu'en l'absence de vaccination.

Questions ouvertes

Quelques remarques concernant des questions qui subsistent ou que suggère la présente étude.

Les patients que nous avons sélectionnés n'ont pas été filtrés selon leurs comorbidités, ce qui peut être à l'origine d'un biais. En effet, nous ne savons pas si un ou plusieurs de ces patients peut avoir, via une maladie auto-immune ou via une autre infection, une immuno-déficiência humorale (ex: immunodéficiência commune variable), qui pourrait être à l'origine de l'échec de la vaccination. Une telle immuno-déficiência n'a pas été formellement rapportée chez ces sujets, mais elle ne peut être exclue avec certitude.

Il existe également une incertitude liée aux erreurs diagnostics qui existent probablement dans ce contexte. D'une part, une partie substantielle des cas rapportés ont eu des examens sérologiques insuffisants pour préciser la probabilité de maladie: ainsi, seuls 9 patients ont eu une sérologie convalescente permettant d'évaluer la cinétique des IgG, 8 patients ont eu un test IgM rapporté de manière qualitative, "positif" ne permettant pas d'appliquer notre critère, et aucun n'a eu de mesure de production d'IgG intra-thécale ou de PCR dans le sang ou le LCR, de sorte qu'une majorité de patients rapportés dans le système de surveillance ont une probabilité diagnostique de MEVE que l'on doit considérer comme indéterminée. De plus, si nous partons du principe que tous les cas auxquels nous avons été confrontés et qui ont été décrits comme étant des encéphalites à tique avérées, il s'agit d'une quantité relativement élevée d'échecs vaccinaux pour un vaccin réputé avoir une très bonne efficacité, ce qui parle d'autant plus en faveur de possibles mauvais diagnostics.

De plus, nous avons uniquement accès aux maladies plus sévères, qui ont eu droit à plus d'investigations (77% d'hospitalisations dans notre panel), donc toutes les infections légères, qui ne sont jamais diagnostiquées, ne seront pas comprises dans l'étude. C'est peut-être également pour cette raison que la médiane d'âge des sujets est aussi élevée, à 66 ans au début de la maladie : les personnes plus âgées sont plus susceptibles de faire des affections plus sévères et donc de figurer dans les registres hospitaliers que les jeunes et les adultes. On peut toutefois également soupçonner que les patients les plus âgés sont ceux qui se vaccinent le plus : en effet, si cette population est plus vaccinée que la moyenne des enfants et des adultes, ils sont plus susceptibles de faire un échec vaccinal, d'autant plus que cet échec serait favorisé par leur âge et une éventuelle immuno-sénescence. Il nous est impossible dans la situation actuelle de faire la différence entre ces deux hypothèses. Toutefois, une étude sur la vaccination en Suisse contre l'encéphalite à tique et la répartition des tranches d'âge qui se vaccinent le plus apporterait des informations sur le sujet.

Notons également que nous avons pu mettre en évidence durant cette étude le manque parfois important d'informations dans les dossiers médicaux, spécialement au niveau des valeurs de laboratoire exact, ce qui a joué un rôle de frein relativement important.

Conclusion

Le présent travail montre que le système de surveillance de l'OFSP, où le diagnostic de MEVE, est laissé à la discrétion du médecin ou du laboratoire déclarant, enregistre des déclarations de MEVE après vaccination dont plus de 50% ont des résultats diagnostiques qui ne permettent pas d'évaluer la probabilité d'une MEVE. Ce qui est marquant, c'est le nombre des patients de l'étude chez qui aucun spécimen convalescent n'a été prélevé (9 cas). Cela signifie que chez ce grand nombre de patient, le diagnostic s'est fait uniquement sur un LCR inflammatoire et la valeur des IgM en phase aigüe, et que tous les autres tests possibles et notamment le suivi avec un sérum convalescent, ont été abandonnés, alors qu'ils auraient pu apporter des informations non négligeables.

Nous aimerions donc proposer que en présence d'une déclaration de MEVE après vaccination, les examens suivants soient requis:

- Détermination quantitative des IgG à la phase aigüe et convalescente dans le sérum, avec dilution suffisante si nécessaire pour mesurer une concentration précise permettant de déterminer la cinétique des IgG sériques
- Détermination quantitative des IgM en tout cas à la phase aigüe, voire à la phase convalescente
- Détermination de la production intra-thécale des IgG, préférentiellement à la phase convalescente
- PCR pour le RNA de TBEV dans le LCR à la phase aigüe, voire dans le sang dans les rares cas où un spécimen serait disponible à la phase d'état grippal non spécifique précédent l'atteinte du système nerveux central

Remerciements

Remerciements à l'OFSP et particulièrement au Dr. med. Ekkehardt Altpeter, qui nous a permis d'avoir accès aux informations liées aux déclarations obligatoires.

Remerciements également aux patients qui ont accepté que leurs données soient sorties de l'anonymisation et soient exploitées pour la réalisation de ce travail, ainsi qu'aux hôpitaux et médecins traitants en charge des dossiers pour leur collaboration.

Bibliographie

- (1) Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. Mai 2013 ; 9:5 : 1163-1171
- (2) WHO Position Paper. Vaccines against tick-borne encephalitis. 13.03.2011
- (3) Canton de Neuchâtel [En ligne]. Maladies transmises par les tiques [cité le 09.10.2014]; [environ 3 écrans]. Disponible: <http://www.ne.ch/autorites/DFS/SCSP/maladies-vaccinations/Pages/tiques.aspx>
- (4) Zecken.de [En ligne]. Verbreitung der FSME in Deutschland [cité le 09.10.2014]; [environ 2 écrans]. Disponible: <http://www.zecken.de/gefahr-durch-zecken/fsme-in-deutschland/>
- (5) ch.ch [En ligne]. Tiques – où faire attention et comment s'en protéger? [cité le 09.10.2014]; [environ 2 écrans]. Disponible: <https://www.ch.ch/fr/protection-contre-les-tiques/>
- (6) Berger C. Morsures de tiques, méningo-encéphalite verno-estivale et vaccination de l'enfant contre l'encéphalite à tique. *Paediatrica*. 2011 ; 22 (1) : 20-22
- (7) Office Fédéral de la Santé Publique [En ligne]. Encéphalite à tique/méningo-encéphalite verno-estivale [cité le 02.10.2014]; [environ 2 écrans]. Disponible: <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01069/?lang=fr>
- (8) Clinique vétérinaire [En ligne]. Les tiques et les maladies transmises par les tiques [cité le 25.10.2014]; [environ 4 écrans]. Disponible: <http://www.clinique-veto.fr/index.php/conseils-et-informations/chiens/62-les-tiques-et-les-maladies-transmises-par-les-tiques-mtt>
- (9) Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis (Review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [En ligne]. 2009 [cité le 20.08.2014] ; issue 1: [43 pages]. Disponible: <http://www.thecochranelibrary.com>
- (10) Office Fédéral de la Santé Publique. Recommandation de vaccination contre l'encéphalite à tiques: actualisation et nouvelle présentation de la carte à partir d'avril 2013. 29.04.2013 ; bulletin 18 : 305-307
- (11) Krech T. La méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE) - Augmentation constante du nombre de cas malgré une vaccination efficace. *Forum médical suisse*. 2006 ; 6 : 268-274
- (12) Hofmann H, Kunz Ch, Heinz FX, Dippe H. Detectability of IgM Antibodies against TBE Virus after Natural Infection and after Vaccination. *Infection*. 1983 ; 11 (3) : 164-166
- (13) Grgic-Vitek M, Avsic-Tupanc T, Klavs I. Tick-borne encephalitis after vaccination: Vaccine failure or misdiagnosis. *Vaccine*. 2010 ; 28 : 7396-7400
- (14) Rydgard Andersson C, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2010 ; 28 : 2827-2831
- (15) Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*. 2009 ; 27 : 7021-7026
- (16) Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1997 ; 8 : 17-29
- (17) Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *Journal of Clinical Virology*. 2005 ; 33 : 331-335
- (18) Du Pasquier R, Meylan P, Kaiser L, Lalive PH. Encéphalites virales. *Revue médicale suisse*. 2009 ; 5 : 968-973

- (19) Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN® vaccines: Review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011; 29: 7307-7319
- (20) Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J, Sack FU, Girgsdies O, Kübler WE. Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine*. 1999; 17: 867-874
- (21) Stähelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE. Tick-borne encephalitis in swiss children 2000-2004. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27 (6): 555-556
- (22) Petersen LR, Barrett ADT. *Arthropod-Borne Flaviviruses in Richman D.D. et al. Clinical Virology; 3rd ed. Washington: ASM Press; 2009*
- (23) High K, Harrison TR. Evaluation of infection in the older adult. UpToDate [En ligne]. 2014 Sep [cité le 06.11.2014]. [environ 20 pages]. Disponible: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-infection-in-the-older-adult?source=search_result&search=Evaluation+of+infection+in+the+older+adult&selectedTitle=1~150
- (24) Mailles A, Stahl JP. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clinical Infectious Disease*. 2009; 49: 1838-1847
- (25) De Ory F, Avellon A, Echavarria JE, Sanchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M et al. Viral Infections of the Central Nervous System in Spain: A Prospective Study. *Journal of Medical Virology*. 2013; 85: 554-562
- (26) Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N et al. In Search of Encephalitis Etiologies: Diagnostic Challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36: 731-742
- (27) Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infectious Diseases*. 2010; 10: 835-844
- (28) Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccines*. 2003; 21: S1/36-S1/40