

Année 2023/2024

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Ambre SAUVAGE

Née le 02/06/1991 à Rennes (35)

INCIDENCE ET DEVENIR À LONG TERME DE L'ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE EN FRANCE

Présentée et soutenue publiquement le **15 mars 2024** devant un jury composé de :

Présidente du jury : Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN, Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière, Faculté de Médecine - Tours

Membres du jury :

Docteure Sophie JACQUIER, Médecine Intensive Réanimation, PH, CHU - Tours

Docteure Marion LACASSE, Maladies Infectieuses et Tropicales, PH, CHU - Tours

Co-directrice de thèse : Professeure Leslie GRAMMATICO-GUILLON, Épidémiologie, Économie de la santé et Prévention, Faculté de Médecine - Tours

Co-directeur de thèse : Professeur Antoine GUILLON, Médecine Intensive Réanimation, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUSTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie

LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVERREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie..... Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde Orthophoniste
EL AKIKI Carole Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid Orthophoniste
IMBERT Mélanie Orthophoniste
SIZARET Eva Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine Orthoptiste

REMERCIEMENTS

À Madame la Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN, vous me faites l'honneur de présider le jury. Je vous tiens à vous remercier chaleureusement pour avoir accepté de juger cette thèse. Votre présence est un privilège et apporte une valeur significative à cette étape cruciale de mon parcours académique.

À Madame la Professeure Leslie GRAMMATICO-GUILLON, pour ton encadrement au cours de ce travail, et même au-delà, pour ton accompagnement et ton soutien tout au long de mon internat de Santé Publique. Merci pour tout ce que j'ai appris à tes côtés par ton enseignement ainsi que pour m'avoir guidée, par ton écoute et tes conseils, vers la voie dans laquelle je m'épanouis aujourd'hui.

À Monsieur le Professeur Antoine GUILLON, merci pour m'avoir proposé ce sujet puis accepté de co-encadrer cette thèse. Merci pour tes conseils et ton aide tout au long de ce travail. Nos échanges, au lit du malade aussi bien qu'autour de projets de recherche, ont été une véritable source d'apprentissage et d'enrichissement au cours de tout mon internat.

À Madame la Docteure Sophie JACQUIER, tu m'as fait profiter de ton expertise, de ta rigueur mais aussi de ton humanisme depuis mes premiers jours en réanimation. Je suis honorée que tu aies accepté de juger cette thèse. Je garde des souvenirs impérissables de nos gardes dynamiques au cours desquelles tu m'as beaucoup appris. Au-delà de ça, je te remercie pour avoir toujours prêté une oreille attentive et apporté ton soutien.

À Madame la Docteure Marion LACASSE, merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu le privilège de bénéficier de ton enseignement et de ta passion pour les Maladies Infectieuses au cours d'un semestre. C'est un honneur que tu juges ce travail aujourd'hui. Je t'adresse un grand merci également pour ton écoute bienveillante et tous tes conseils avisés.

J'exprime également toute ma gratitude à Dre Emeline LAURENT, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler à de multiples reprises et notamment sur cette thèse. Tu m'as accompagnée à mes débuts en Santé Publique, m'as donné mes premières armes et m'as beaucoup enrichie sur les plans professionnel et humain. Merci pour ton enthousiasme et ta bienveillance.

Merci à Christophe GABORIT pour sa participation à cette thèse avec tout son travail sur les bases de données.

Je remercie aussi Dre Agnès CAILLE pour m'avoir permis d'intégrer la grande équipe de la Santé Publique puis de poursuivre un parcours dans lequel je m'accomplis.

Je tiens également à remercier Pr Pierre-François DEQUIN et Pr Stephan EHRMANN pour leur écoute, leur bienveillance tout au long de mon parcours et leur soutien.

Merci aux médecins, équipes de soin rencontrées au cours de mon internat pour leurs accueils et leurs enseignements : aux services de Médecine Intensive Réanimation de Tours, d'Orléans et de Chartres, de Neurologie de Tours, de Médecine Intensive Réanimation neurologique de la Pitié-Salpêtrière, de Maladies Infectieuses de Tours, du SIMEES de Tours et du Service Santé Universitaire de Tours.

Et enfin, aux externes avec qui j'ai pu avoir l'occasion d'évoluer au cours de l'internat, merci pour votre motivation, votre intérêt et votre travail.

À mes parents, pour avoir été là pour moi pendant toutes ces années et pour votre patience. Vous m'avez toujours soutenue dans mes choix tout au long de mon parcours académique (qui ne fait que commencer, qui sait). Vous avez été une source de motivation et de réconfort pour moi. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

À mes sœurs, merci pour vos conseils et pour tous vos encouragements à poursuivre et atteindre mes objectifs. Je vous suis reconnaissante pour votre patience et pour m'avoir toujours -à peu près- supportée ces 32 dernières années.

À Cyrielle et à Hugo. Je ne pourrais pas rêver d'amis plus fabuleux. Merci pour toute votre aide, votre soutien infailible... Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, indispensables, à Paris, à Rennes ou à l'autre bout du monde. C'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Aux indétrôlables membres de la Flexy bande : Florine, Enora, Mand', Thomas, Gaspard, Laurène, Anne, Léa, Elsa. Voilà 15, voire plus de 20 ans pour certaines, qu'on évolue ensemble, qu'on s'accompagne. Merci les amis d'être vous !

À Victor, merci pour l'amour flou passé de la vie actuelle.

Merci à Camille et Magali pour votre amitié qui m'est chère et pour votre soutien depuis de nombreuses années déjà.

Un grand merci aux amis que le hasard de la médecine nous a fait nous rencontrer mais dont les liens se tissent bien plus largement aujourd'hui :

À Juliette Pocket et nos soirées autour d'un verre de vin (rouge plutôt tannique),

À Yoann, pour toutes nos aventures à Tours, Paris (ou bien plus loin !), passées et à venir,

À SebSeb, pour ton amitié et ton soutien depuis le 1^{er} jour,

À la solaire Clairou(loulou), pour cette précieuse amitié qui se prolonge bien au-delà du semestre partagé,

À Guillaume et Inès parce que vous êtes le sang de la veine,

À mes camarades MIR, Mélanie, Fanny et Piotr, pour être là depuis le début de l'aventure.

Merci à tous mes co-internes de Santé Publique : Raphaël, Laurène, Marie et Sarah, pour m'avoir accueillie parmi eux et pour ces amitiés qui se créent. Un merci particulier à Clément pour m'avoir fait découvrir cette belle spécialité et m'avoir accompagnée.

À mes anciennes co-externes, Anne-Sophie et Charlotte, devenues des amies et aussi des médecins incroyables.

À mes anciens co-internes, merci pour tous les moments de rires, de soutien, de boulot et de détente aussi : la team réa COVID Orléans, la team Mal Inf avec Yaya MNA et Camille G., le trio de la Réa Méd avec Kimkim B. et Roro C., et mon binôme de Réa Neuro, Mathilde P.

Et enfin, merci Djamel pour m'avoir nourrie à n'importe quelle heure de la journée, sur place ou à emporter.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.



RÉSUMÉ

Titre : Incidence et devenir à long terme des encéphalites herpétiques hospitalisées en France

Introduction : La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une maladie rare mais grave avec des pronostics vitaux et fonctionnels défavorables, conduisant la majorité des patients en services de Médecine Intensive Réanimation (MIR). Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes sur la MEH au niveau national en France utilisant des bases de données réelles. Cette étude avait pour objectifs de décrire l'incidence, les caractéristiques cliniques et le devenir des patients hospitalisés pour MEH en France.

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective exhaustive sur tous les patients hospitalisés pour MEH en France entre 2015 et 2022 en utilisant les bases de données nationales hospitalières. Les cas de MEH ont été sélectionnés grâce à un algorithme de la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) validé sur deux centres français (valeur prédictive positive = 82,2%). L'incidence, les caractéristiques des patients (comorbidités, comitialité, les soins de supports de réanimation) et des séjours ont été décrites. La mortalité à court (séjour index) et à long (6 mois) termes a été rapportée, ainsi que les réhospitalisations dans les 6 mois.

Résultats : Au total, 1425 patients avec une MEH ont été inclus (âge médian 67[54-77] ans, sex-ratio H/F 1,07), soit une incidence hospitalière annuelle moyenne de 2,3[2,1-2,5]/1 000 000 d'habitants. Un séjour en MIR a été retrouvé pour 51,2 % des patients (n=730, âge médian et sex-ratio similaires à ceux des patients non-MIR), dont 59,0 % étaient ventilés mécaniquement. La surveillance neurologique invasive ainsi que la présence d'une neurochirurgie (craniectomie) pendant le séjour en réanimation étaient exceptionnelles. La mortalité globale lors du séjour index était de 14,3 % (n=204), jusqu'à 17,9 % pour les patients de MIR. Dans les 6 mois, parmi les survivants, 10,1 % ont été réhospitalisés en lien avec la MEH. À 6 mois, 16,5 % des patients étaient décédés (n=235), 20,8 % des patients de MIR.

Conclusion : En France, l'incidence annuelle des hospitalisations pour MEH était de 2,3 pour 1 000 000 d'habitants avec 16,5 % de mortalité à 6 mois. La moitié de ces patients ont été hospitalisés en MIR, soulignant le rôle essentiel des réanimateurs dans la gestion de cette maladie. Les bases de données médico-administratives nationales sont particulièrement fiables pour l'analyse épidémiologique de la MEH et pourraient donc être utilisées comme outil efficient pour la surveillance de cette maladie rare.

Mots-clés : Herpès simplex virus, encéphalite, réanimation, épidémiologie, incidence, mortalité, devenir

ABSTRACT

Title: Incidence and long-term outcomes of herpes simplex encephalitis hospitalised in France

Background: Herpes simplex encephalitis (HSE) is a rare but severe disease with significant unfavourable vital and functional prognoses, leading most of the patients to be admitted in intensive care units (ICUs). There are no recent epidemiological data on HSE at a national level using real-life databases, especially in France. This study aimed to report the incidence, the clinical characteristics and outcomes of the patients with HSE.

Methods: We conducted a comprehensive retrospective cohort study on all patients hospitalised for HSE in France between 2015 and 2022 using national hospital discharge databases. HSE were selected through an International Classification of Diseases (ICD-10) algorithm validated on two French centres (predictive positive value=82.2%). Incidence, socio-demographic and clinical characteristics (including comorbidities, presence of seizure, stays' features, intensive care supports) were described. The short- (first stay) and long-term (6-month) outcomes were reported, in terms of mortality and rehospitalisations.

Results: A total of 1,425 HSE patients were included over the period (median age 67 [54-77] years old, M/F sex ratio 1.07), giving a mean yearly hospital incidence of 2.3 [2.1-2.5] per 1,000,000 inhabitants. An admission in ICU was required for 51.2% of the patients (n=730, median age and sex ratio similar for ICU and non-ICU patients), of whom 59.0% were mechanically ventilated. Invasive neurological monitoring and neurosurgery (craniectomy) and during ICU stay were exceptional. The overall mortality during the first stay was 14.3% (n=204), up to 17.9% for ICU patients. Within 6 months, among the survivors, 10.1% had at least one rehospitalisation related to the HSE. At 6 months, 16.5% of the overall patients had died in hospital (n=235), 20.8% for ICU patients.

Conclusion: In France, the yearly incidence of hospitalisations for HSE was 2.3 per 1,000,000 inhabitants with 16.5% 6-month mortality. Half of the patients with HSE were hospitalised in ICU, emphasizing the critical role of intensivists in the management of this disease. National medico-administrative databases are particularly reliable for the epidemiological analysis of HSE and could therefore be used as a cost-effective tool for surveillance of this rare disease.

Key words: Herpes simplex, encephalitis, intensive care, epidemiology, incidence, mortality, outcomes

PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS

- **7^e Journée de la Recherche Biomédicale**, 18 décembre 2023, Tours
Poster
- **Congrès EMOIS (Information médicale)**, 4 et 5 avril 2024, Lille
Poster
- **25^{es} Journées Nationales d'Infectiologie**, 12, 13 et 14 juin 2024, Deauville
Soumission pour poster, poster affiché et discuté en session, communication orale

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	16
MÉTHODES.....	18
Design de l'étude.....	18
Base de données.....	18
Sélection des patients	18
Variables d'intérêt	19
Analyses statistiques.....	19
Dispositions éthiques et réglementaires	19
RÉSULTATS.....	21
Population de l'étude : incidence	21
Caractéristiques des patients et des séjours	21
Devenir des patients.....	22
DISCUSSION.....	25
CONCLUSIONS.....	29
RÉFÉRENCES.....	30
ANNEXES.....	33
Annexe 1 : Étude de validation	33
Annexe 2 : Définition des comorbidités.....	34
Annexe 3 : Index de comorbidité de Charlson	40
Annexe 4 : Index de gravité simplifié.....	41
Annexe 5 : Soins de supports	42
Annexe 6 : Répartition de l'âge dans la population d'étude.....	43
Annexe 7 : Article scientifique en soumission.....	44

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN Acide DésoxriboNucléique

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10e révision

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

EER : Épuration Extra-Rénale

GCS : Glasgow Coma Scale

HSV : Herpes Simplex Virus

IC : Intervalle de Confiance

ICC : Index de Comorbidité de Charlson

IGS : Index de Gravité Simplifié

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MEH : Méningo-encéphalite herpétique

MIR : Médecine Intensive Réanimation

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEP : Pression Expiratoire Positive

PIC : Pression IntraCrânienne

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RNIPH : Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine

RSS : Résumé Standardisé de Sortie

RUM : Résumé d'Unité Médicale

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

VM : Ventilation mécanique

VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Le virus de l'herpès simplex (HSV) est la cause la plus fréquemment identifiée d'encéphalite infectieuse sporadique en France et dans le monde (1,2). La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une maladie grave grevée d'une importante morbi-mortalité (3,4). Elle est associée à des symptômes sévères en phase aiguë, tels que des encéphalopathies, des convulsions, des déficits neurologiques focaux, et entraîne des séquelles neurologiques permanentes.

Des études monocentriques antérieures suggèrent que 40 à 70 % des patients atteints de MEH nécessitent une admission en Médecine Intensive Réanimation (MIR) (3–5). Des critères d'admission en réanimation ont été proposés par des experts, incluant notamment la présence d'un score ≤ 13 sur l'échelle de Glasgow (GCS), de convulsions et/ou de défaillance d'un organe non neurologique (6).

Sans traitement, le pronostic de la MEH est extrêmement sévère avec un taux de mortalité d'environ 70 % (7). Un diagnostic précoce par détection de l'ADN viral par PCR spécifique dans le liquide céphalo-rachidien (disponible en routine depuis le début des années 2000), associé à un traitement antiviral actif intraveineux par aciclovir à forte dose, a significativement amélioré le pronostic des patients (8–12). Cependant, même chez les patients traités par aciclovir, les taux de mortalité par MEH restent élevés, allant de 5 à 15 % (3–6,13–15), et l'HSV demeure l'agent microbiologique le plus commun parmi les patients décédés d'encéphalite infectieuse (2). Les déficits fonctionnels et handicaps séquellaires demeurent également fréquents, survenant environ chez les trois quarts des patients (3,4).

Le fardeau global de la MEH est difficile à estimer car les quelques études existantes ont pour la plupart été réalisées avant l'utilisation systématique de la PCR diagnostique (3,16).

Par exemple, une incidence annuelle de 1 à 2,2 cas pour 1 000 000 d'habitants a été estimée dans une cohorte suédoise au cours des années 90 (16) et un taux de mortalité à 6 mois de 15 % a été observé dans une étude française de 1991 à 1998 (n= 93 adultes) (3). Plus récemment, une incidence de $6,4 \pm 0,4$ cas pour 1 000 000 d'adultes par an a été estimée dans une cohorte nationale des États-Unis (2002-2014), avec un taux de mortalité hospitalière de 7,7 % (5).

En France, Jouan et al. ont montré une incidence annuelle de 12 cas pour 1 000 000 d'habitants en région Centre-Val de Loire (2,5 millions d'habitants, 2010-2013) en utilisant les bases de données médico-administratives hospitalières (14,17). L'étude a décrit un taux de mortalité hospitalière (mortalité à court terme) de 5,5 % (11,9 % en MIR) dans cette population (14). Une récente et large étude rétrospective multicentrique portant sur des patients hospitalisés en MIR pour MEH a observé un taux de mortalité à 3 mois de 17 % (avec un pronostic fonctionnel défavorable pour les deux tiers des survivants) (18).

À ce jour, ni l'incidence ni la mortalité de la MEH ne sont connues en France, faute de données épidémiologiques contemporaines au niveau national utilisant des bases de données réelles. Ce travail avait pour but de réaliser une étude de cohorte nationale exhaustive afin de mettre à jour les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients hospitalisés en France pour MEH, tout en faisant un focus sur les patients de MIR compte tenu des spécificités de cette population. En objectifs secondaires, nous avons décrit le devenir à long terme (6 mois) des patients atteints de MEH en termes de réhospitalisations liées à l'encéphalite et de mortalité hospitalière.

MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE

Une étude de cohorte longitudinale rétrospective multicentrique a été réalisée, à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), base de données médico-administrative hospitalière nationale.

BASE DE DONNÉES

Le PMSI fournit les données médicales et administratives de chaque séjour hospitalier en France, dans le secteur public ou privé, disponibles sur le portail national de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Chaque diagnostic est codé à l'aide de la Classification internationale des maladies, 10e révision (CIM-10), et chaque procédure est codée à l'aide de la classification française standardisée des procédures, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Les séjours sont reliés aux patients grâce à un numéro anonyme unique, permettant le suivi des séjours hospitaliers consécutifs pour chaque patient.

SÉLECTION DES PATIENTS

Les patients inclus dans l'étude ont été tous les adultes (≥ 15 ans) hospitalisés dans un établissement français de soins aigus (médecine-chirurgie-obstétrique, MCO), quelle que soit l'unité médicale, entre le 1er janvier 2015 et le 30 juin 2022, avec un diagnostic de MEH au cours de leur séjour hospitalier.

Le diagnostic de MEH a été identifié dans le PMSI par la présence du code diagnostique spécifique de la MEH dans la CIM-10 (B00.4) en tant que diagnostic principal du résumé standardisé de sortie (RSS).

L'identification de la MEH dans le PMSI a été préalablement évaluée par une étude de validation dans 2 hôpitaux régionaux ($n=101$, tous les cas détectés dans le PMSI entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2022), par des analyses de sensibilité. L'algorithme choisi a donné une performance de valeur prédictive positive (VPP) à 82,2 [IC_{95%} : 70,8-89,8] % (Annexe 1, Tableau supplémentaire 1).

VARIABLES D'INTÉRÊT

Les caractéristiques et les présentations cliniques des patients ont été prises en compte pour le premier séjour (début de la MEH) pendant la période d'inclusion (si plusieurs séjours).

Les caractéristiques des patients ont été décrites sur les plans sociodémographiques (âge, sexe), de comorbidités (Annexe 2), d'Index de Comorbidité de Charlson (ICC, selon le PMSI) (Annexe 3, Tableau supplémentaire 2) (19–21). Les présentations cliniques ont été rapportées : comitialité (y compris état de mal épileptique) identifiée grâce au code diagnostique d'épilepsie de la CIM-10 (G40.x), admission en MIR, durées de séjour en MIR et totales. Pour les patients admis en MIR, l'Index de Gravité Simplifié II (IGS II) (Annexe 4, Tableau supplémentaire 3) ainsi que les soins de support de réanimation et spécifiques de neuro-réanimation ont été recueillis (Annexe 5).

Concernant le critère de jugement principal, le devenir à court terme a été défini comme le décès pendant le séjour en MIR et pendant l'hospitalisation (quelles que soient les unités médicales).

Les critères de jugement secondaires étaient le devenir à long terme, 6 mois après le début de la MEH, définis comme les décès hospitaliers et les réhospitalisations liées à la MEH (déterminées par la présence d'au moins un code diagnostique CIM-10 pour la MEH B00.4 ou encéphalite, myélite et encéphalomyélite G040, G048, G049).

ANALYSES STATISTIQUES

Les variables ont été décrites en termes de médianes $\pm$ intervalles interquartiles (Q1-Q3) pour les variables quantitatives, en termes de nombres et de fréquences pour les variables catégorielles.

Des courbes de Kaplan Meier ont été réalisées jusqu'à 6 mois après le début de la MEH pour décrire la survie de l'ensemble des patients, ainsi que des patients en MIR versus non-MIR.

Aucun test statistique n'a été réalisé, considérant que la population incluse était exhaustive.

DISPOSITIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective entrant dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) en relation avec la méthodologie de recherche MR-005.

Le Centre Hospitalier Universitaire de Tours a signé une déclaration de conformité avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour l'exploitation de la base de données du PMSI (déclaration MR-005 numéro 2205437 v 0 du 22 août 2018).

L'information des patients était en accord avec les principes mentionnés dans le paragraphe 2.5 de la délibération n° 2018-256 (7 juin 2018).

Le protocole était en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29ème (Tokyo 1975), 35ème (Venise 1983), 41ème (Hong Kong 1989), 48ème (Somerset West 1996), 52ème (Edinburg 2000), 53ème (Washington 2002), 55ème (Tokyo), 59ème (Seoul) et révisée lors de la 64ème Assemblée Médicale Mondiale (Fortaleza, Brésil, Octobre 2013).

RÉSULTATS

POPULATION DE L'ÉTUDE : INCIDENCE

Entre le 1er janvier 2015 et le 30 juin 2022, 1 425 patients ont été retrouvés et inclus dans l'étude. Compte tenu de la VPP de notre algorithme, le nombre de patients hospitalisés pour MEH en France a été estimé à 1 171 [IC_{95%} : 1 037-1 280] sur la période d'étude, soit une incidence annuelle moyenne de 2,3 [2,1-2,5] pour 1 000 000 d'habitants.

Parmi eux, plus de la moitié (51,2 %, n = 730) ont été admis en MIR au cours de leur hospitalisation (Tableau 1).

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES SÉJOURS

L'âge médian de l'ensemble de la population était de 67 [54-77] ans (Tableau 1) (Annexe 6, Figure supplémentaire 1). Le sex-ratio H/F était de 1,07 (736/689), similaire pour les patients de MIR et non-MIR, respectivement 1,10 (382/348) et 1,04 (354/341). Les patients de MIR présentaient plus de comorbidités que les patients non-MIR, notamment concernant l'éthylisme chronique (11,6 % versus 5,5 %), les maladies cardiovasculaires chroniques (52,5 % versus 42,7 %) et les maladies hépatiques chroniques (6,7 % versus 2,7 %). Une plus grande proportion de patients en MIR avait un score CCI ≥ 1 (30,5 % versus 27,3 %). Une comitatalité est survenue chez 23,8 % des patients, plus fréquemment chez les patients de MIR (29,9 % versus 17,4 %).

La durée médiane globale du séjour était de 21 [13-31] jours ; plus longue pour les patients de MIR (24 [16-40] jours, dont 8 [4-19] jours en MIR) que pour les patients non-MIR (16 [10-23] jours).

Concernant spécifiquement les patients de MIR, l'IGS II médian était de 42,5 [30-57]. La majorité de ces patients ont nécessité une ventilation mécanique invasive (59,0 %, durée médiane de 7 [2-16] jours) et plus d'un tiers (36,0 %) ont eu besoin d'un support vasopresseur. Une épuration extra-rénale a été pratiquée chez 4,1 % des patients. Un monitoring de pression intra-crânienne (PIC) a été effectué pour 3,0 % des patients (durée médiane de 8 [2-12] jours), tandis qu'une dérivation ventriculaire externe et une craniectomie décompressive ont eu lieu respectivement pour 0,7 % et 1,5 % des patients.

DEVENIR DES PATIENTS

Au total, 14,3 % (n=204) des patients sont décédés au cours de leur hospitalisation et soins initiaux, plus fréquemment pour les patients de MIR (17,9 %, dont 13,1 % pendant le séjour en MIR) que pour les patients non-MIR (10,5 %) (Tableau 1 et Figure 1). Pendant la pandémie COVID-19, le taux de mortalité hospitalière annuel a augmenté : respectivement 19,7 % et 18,8 % pour les années 2020 et 2021.

La mortalité hospitalière globale à 6 mois de la MEH en France était de 16,5 %.

Dans les 6 mois suivant la MEH, 31 décès supplémentaires sont survenus (2,2 % de la population globale, 2,5 % des survivants), un peu plus pour les patients de MIR (global 2,9 %, survivants 3,5 %, n=21) que pour les patients non-MIR (global 1,4 %, survivants 1,6 %, n=10). Les principaux diagnostics liés aux décès des patients étaient les cancers (n=6), les encéphalites, myélites et encéphalomyélites (n=3), les causes cardiovasculaires (n=3), le SARS-CoV-2 (n=3), les autres infections respiratoires (n=2) et le choc septique (n=2).

La moitié des décès sont survenus au cours du premier mois suivant le début de la MEH dans les deux groupes, et les décès se sont prolongés sur une période plus longue pour les patients de MIR (Figure 2).

Les patients décédés n'ayant pas été hospitalisés en MIR étaient plus âgés (âge médian de 84 ans) et présentaient plus de comorbidités (61,6 % avaient une maladie cardiovasculaire, 24,7 % avaient une maladie neurologique, 16,4 % avaient un cancer, 11,0 % avaient une maladie pulmonaire et 9,6 % avaient une maladie rénale), par rapport à l'ensemble de la population étudiée.

Parmi les survivants, 10,1 % ont eu au moins une réhospitalisation en lien avec la MEH au cours des 6 mois de suivi, sans différence entre les groupes MIR et non-MIR.

Tableau 1 : Caractéristiques et devenir des patients hospitalisés avec un diagnostic de méningo-encéphalite herpétique (MEH) entre le 1er janvier 2015 et le 30 juin 2022.

MIR, médecine intensive réanimation ; Q1-Q3, quartile 1-quartile 3 ; ICC, index de comorbidité de Charlson ; IGS II, index de gravité simplifié ; VM, Ventilation Mécanique ; EER, épuration extra-rénale ; PIC, pression intracrânienne.

*Données disponibles pour n=624 patients (réanimation : n=476 ; soins intensifs/continus : n=148)

	Total (n=1425)		Patients MIR (n=730; 51,2%)		Patients non-MIR (n=695; 48,8%)	
	n	%	n	%	n	%
Âge (années, médiane [Q1-Q3])	67 [54-77]		66 [55-74]		68 [52-80]	
Sexe ratio (H/F)	736/689		382/348		354/341	
Comorbidités						
Éthylisme chronique	123	8,6	85	11,6	38	5,5
Cancer	146	10,2	81	11,1	65	9,4
Maladie cardiovasculaire chronique	680	47,7	383	52,5	297	42,7
Maladie hépatique chronique	68	4,8	49	6,7	19	2,7
Maladie pulmonaire chronique	86	6,0	55	7,5	31	4,5
Maladie rénale chronique	91	6,4	45	6,2	46	6,6
Diabète	221	15,5	125	17,1	96	13,8
Immunodépression	62	4,4	39	5,3	23	3,3
Maladie neurologique	142	10,0	59	8,1	83	11,9
dont épilepsie	36	2,5	17	2,3	19	2,7
Index de Comorbidité de Charlson						
ICC = 0	1012	71,1	507	69,4	505	72,7
ICC = 1 or 2	259	18,2	140	19,2	119	17,1
ICC ≥ 3	154	10,8	83	11,4	71	10,2
Comitativité	339	23,8	218	29,9	121	17,4
IGS II (médiane [Q1-Q3])			42,5 [30-57]*			
Soins de support de réanimation						
VM ; durée (jours, médiane [Q1-Q3])			431; 7 [2-16]	59,0		
Vasopresseurs			263	36,0		
EER			30	4,1		
Soins de support de neuroréanimation et neurochirurgie						
Monitorage de PIC ; durée (jours, médiane [Q1-Q3])			22; 8 [2-12]	3,0		
Dérivation ventriculaire externe			5	0,7		
Craniectomie décompressive			11	1,5		
Durée de séjour (jours, médiane [Q1-Q3])						
Total	21 [13-31]		24 [16-40]		16 [10-23]	
En MIR			8 [4-19]			
Décès au cours de l'hospitalisation						
Total	204	14,3	131	17,9	73	10,5
En MIR			96	13,1		
Réhospitalisations dans les 6 mois (% parmi les survivants/total)	123	10,1/8,6	60	10,0/8,2	63	10,1/9,1
Décès dans les 6 mois (% parmi les survivants/total)	31	2,5/2,2	21	3,5/2,9	10	1,6/1,4

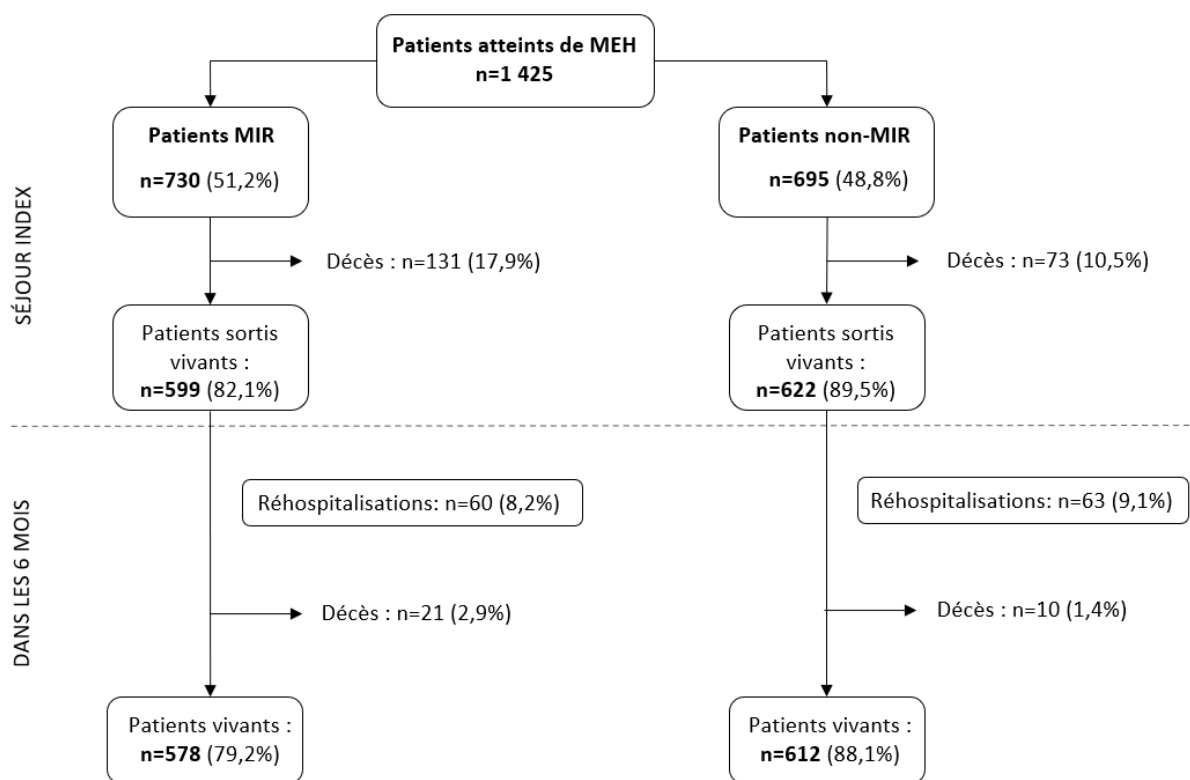


Figure 1 : Diagramme de flux des patients hospitalisés avec un diagnostic de méningo-encéphalite herpétique (MEH) entre le 1er janvier 2015 et le 30 juin 2022.

MIR, médecine intensive réanimation

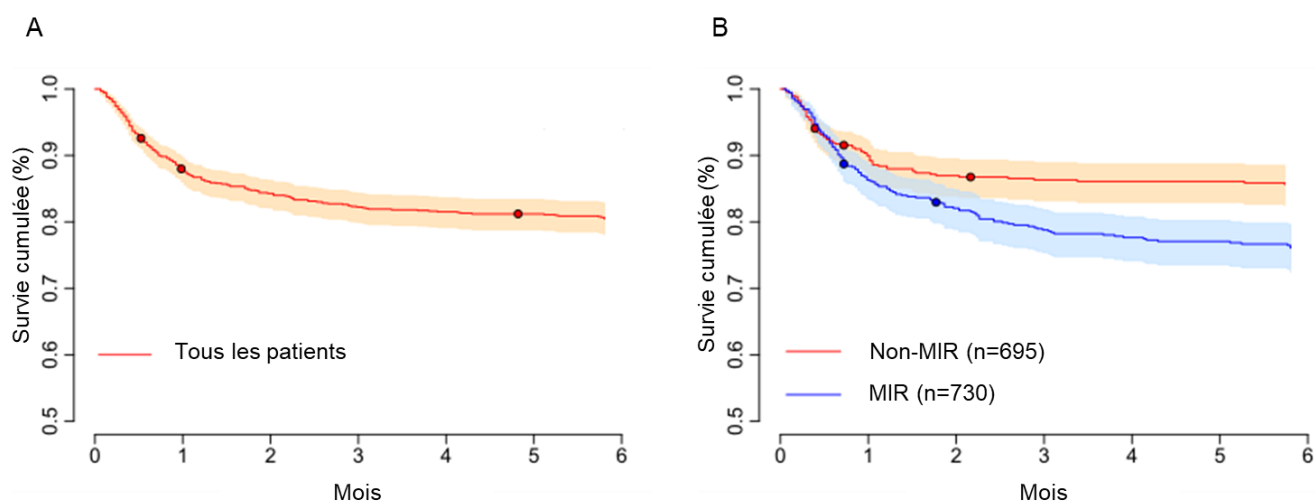


Figure 2 : Courbes de survie représentant les décès hospitaliers dans les 6 mois suivant l'apparition de méningo-encéphalite herpétique (MEH), pour A : tous les patients ; B : patients non-MIR versus MIR.

Points = taux de censure (par ordre d'apparition : 10%, 20%, 30%)

DISCUSSION

Dans cette première étude nationale française de la MEH, l'incidence annuelle a été estimée à 2,3 [2,1-2,5] hospitalisations pour MEH pour 1 000 000 d'habitants en France. La moitié des patients ont été hospitalisés en MIR et la mortalité hospitalière globale à 6 mois de la MEH en France était de 16,5%.

Ce résultat concorde avec l'incidence annuelle de 2,5 à 6,4 cas pour 1 000 000 décrite dans les cohortes précédentes, qui comprenaient toutes des enfants, population pour laquelle l'incidence de la MEH est plus élevée (5,16). Une telle variabilité peut également s'expliquer par des différences dans les périodes d'étude (avant ou après l'implémentation en routine du test PCR pour le diagnostic de la MEH), dans les méthodes d'estimation, dans la sélection des patients ou par une différence effective dans les incidences de l'infection en termes de temps et de lieu.

Notre objectif était de rapporter le résultat le plus précis et le plus fiable pour étudier le parcours de soin des cas, durant l'hospitalisation et dans les six mois suivants. Pour ce faire, nous avons réalisé au préalable une étude de validation de l'algorithme de définition pour la sélection des patients, et avons obtenu une VPP satisfaisante de 82,2 %, supérieure au seuil acceptable établi pour l'utilisation dans les études épidémiologiques ($VPP \geq 75\%$) (22). Les analyses de sensibilité de l'algorithme CIM-10 ont permis de sélectionner une définition de cas en fonction des paramètres de performance et de l'objectif de l'étude. Nous avons choisi de promouvoir une VPP plus élevée, même si moins sensible, afin de maximiser les cas vrais positifs, de décrire avec précision et fiabilité le parcours de soins des patients hospitalisés pour MEH en France et donc ne pas risquer de mêler trop de cas faux positifs. Ce résultat de performance a permis de donner une estimation pertinente de l'incidence de la MEH à partir de la base de données, même si elle est peut-être légèrement sous-estimée. La dernière étude épidémiologique sur la MEH en France a constaté une incidence annuelle de 12 cas pour 1 000 000 d'habitants dans une région de 2,5 millions d'habitants (14). La différence avec notre estimation peut être due à un algorithme de définition plus strict (B00.4 uniquement comme diagnostic principal du résumé standardisé de sortie) et au cadre temporel et spatial plus large de notre étude avec des données nationales exhaustives sur une période plus longue.

Dans notre étude, la MEH a atteint une population relativement âgée, avec 50 % des patients ayant 67 ans et plus et 75 % ayant 54 ans et plus. Des résultats similaires ont été rapportés dans des travaux antérieurs menés dans des pays ayant une démographie semblable à celle de la France (5,13,16). Bien qu'il n'y ait pas de différence nette dans l'âge médian entre les groupes MIR et non-MIR, la répartition par âge a tendance à être plus dispersée pour les patients non-MIR (Annexe 6). En effet, les patients plus jeunes correspondent généralement à une population moins fragile et sont donc moins susceptibles de nécessiter des soins de réanimation. A l'inverse, les patients plus âgés peuvent présenter un terrain plus fragile pour

lequel ils ne tireraient pas de bénéfice de soins intensifs lourds (et sont donc moins susceptibles d'être admis en MIR). La maladie était également répartie entre les sexes, comme décrit dans les précédentes publications (5,12,13,16). Aucun facteur de risque n'a pu être identifié parmi les comorbidités, avec des proportions relativement faibles pour chaque maladie chronique, et une grande majorité des patients avaient un CCI à 0.

La fréquence élevée (51,2 %) d'admission de patients avec une MEH en MIR retrouvée est en accord avec les études précédentes (d'un tiers à la moitié des patients) (14,23). Cette population spécifique était plus comorbide que les patients non-MIR ; probablement parce que les patients atteints de maladies chroniques sont plus à risque de présenter des décompensations dans le cadre d'un événement aigu, et donc de nécessiter des soins de réanimation. Cette différence était particulièrement marquée pour les maladies cardiovasculaires, l'abus d'alcool et les maladies hépatiques. Les décompensations cardiaques sont en effet bien connues dans le cadre d'événements intercurrents comme les infections. Une proportion significative d'abus chroniques d'alcool (13,0 %) a également été décrite récemment dans une cohorte française de réanimation (18). Nous n'avons trouvé aucune explication évidente à la prévalence plus élevée de maladie hépatique chronique chez les patients de MIR, autre qu'un lien potentiel avec l'abus d'alcool.

La fréquence de survenue d'une comitialité était élevée chez l'ensemble des patients (23,8 %) confirmant sa place prépondérante bien connue dans les différents signes cliniques de la MEH, de 20,8 à 63 % dans la littérature (3,5,12,24). Comme attendu, étant donné que les convulsions et l'état de mal épileptique font partie des principales raisons pour une admission en MIR, leur fréquence était plus élevée pour les patients de MIR (29,9 %) ; ce résultat étant cohérent avec les études antérieures (14,18).

Les patients de MIR présentaient un IGS II médian de 42,5 [30,0-57,0], correspondant à une mortalité prédite significative de 28,5-30,6 %. Une grande majorité des patients ont nécessité une ventilation mécanique invasive (59,0 %), technique de suppléance fortement associée à la mortalité (5,18). Des proportions similaires ont été retrouvées dans les précédentes publications : 62,0 % pour la cohorte française de réanimation du groupe d'étude ENCEPHALITICA (18) et 71,7 % pour la cohorte monocentrique de réanimation de Jouan et al. (n = 14) (14). Les principaux motifs d'admission en MIR pour la MEH étant les troubles de la vigilance et l'état de mal épileptique, deux affections nécessitant une ventilation invasive, ces résultats s'expliquent aisément. Plus d'un tiers des patients de MIR étaient traités avec des amines vasopressives (36,0 %) ; deux fois plus que ce qui est décrit par Jaquet et al. (17,0%) (18). La proportion significative que nous avons montrée pourrait être en lien avec une étiologie septique (due à la MEH ou à une complication) ou à des facteurs plus généraux tels que la prise de médicaments hypotenseurs (par exemple des médicaments sédatifs). Le recours à l'épuration extra-rénale n'a pas été fréquemment retrouvé, ce qui suggère que l'insuffisance rénale sévère, qu'elle soit d'origine septique ou liée au traitement par aciclovir, ne constitue pas un problème majeur pour les patients avec une MEH. Les

soins de neuro-réanimation et la neurochirurgie sont demeurées des mesures exceptionnelles, conformément à ce qui est décrit dans la littérature (18). L'encéphalite virale, en particulier la MEH, est connue pour provoquer un œdème cérébral sévère ainsi qu'une nécrose hémorragique entraînant une augmentation de la PIC. Cependant, seules quelques monitorages de PIC ont été rapportés dans notre étude, ce qui peut être le reflet qu'aucune recommandation spécifique n'est disponible pour l'encéphalite. De même, il n'existe aucune recommandation sur la prise en charge chirurgicale des patients atteints de MEH ni aucune preuve de l'efficacité de l'hémi-craniectomie décompressive. Le recours à cette technique chirurgicale reste encore exceptionnel pour la prise en charge des MEH sévères en France (14).

Le taux global de mortalité hospitalière était de 14,3 % lors du premier séjour (séjour index), taux supérieur à ce qui était attendu en comparaison avec les précédents travaux (de 4 à 11 % depuis le début des années 2000 selon les études) (5,12–14). Le taux global de mortalité hospitalière à 6 mois était de 16,5 %, également plus élevé qu'attendu (taux de mortalité à 6 mois et à 1 an allant de 8 à 14 % selon les études) (5,16). Le premier facteur explicatif est l'inclusion des enfants dans les publications précédentes, contrairement à notre étude. Une autre explication pourrait être la pandémie de COVID-19 (incluse dans la période d'étude) qui aurait pu modifier le parcours de soins et/ou le pronostic des patients atteints de MEH, comme décrit pour d'autres maladies aiguës et chroniques (25,26). En effet, dans notre étude, les taux de mortalité hospitalière annuels ont été plus élevés pendant la pandémie (respectivement 19,7 % et 18,8 % pour les années 2020 et 2021).

Conformément à ce qui était attendu, les taux de mortalité des patients de MIR étaient plus élevés que ceux des patients non-MIR lors du séjour index (17,9 %). La majorité des décès sont survenus au cours du séjour en MIR et non après (services d'aval), ce qui souligne l'importance capitale de la prise en charge initiale. La mortalité à 6 mois était également plus élevée pour les patients de MIR (20,8 %) et les décès se répartissaient sur une période plus longue. Ces données sur la MEH corroborent les études mettant en évidence une majoration de fragilité associée à un pronostic moins favorable à long terme pour les patients de MIR, notamment chez les personnes âgées (17,27,28).

Parmi l'ensemble des survivants, 10,1 % des patients ont eu une réhospitalisation en lien avec la MEH dans les 6 mois, soulignant une fois le poids important de la maladie. Le système de classification de la CIM-10 ne permet pas de discriminer des diagnostics plus précis que MEH (n=102) et « encéphalite, myélite, encéphalomyélite » (n=21). Une récente et large étude de cohorte rétrospective aux États-Unis a pu montrer un taux de réadmission hospitalière à 60 jours de 23,7 % ; dont une cause sur six était neurologique (29).

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, des erreurs de codage peuvent survenir ; cependant le code B00.4 pour la MEH est précis et spécifique, évitant ainsi d'éventuels malentendus. Sa précision a d'ailleurs été mise en évidence dans une étude française comparant les résultats obtenus à partir d'un travail de cohorte prospective aux résultats obtenus à partir des bases de données médico-administratives hospitalières (30). Par ailleurs, nous avons réalisé une étude de validation afin de définir l'algorithme de définition des cas de MEH avec une étude de sensibilité de la performance en termes de VPP, en choisissant la plus élevée (82,2%) quitte à sous-estimer l'incidence mesurée. Deuxièmement, nous avons considéré que la VPP pourrait être biaisée en raison de la faible incidence de la MEH. Dans ce cas, ce biais aurait entraîné une sous-estimation de la VPP et donc de l'estimation de l'incidence, donnant ainsi une performance de l'algorithme meilleure que celle estimée. Nous avons ainsi pu cibler avec une bonne précision tous les patients atteints de MEH pour étudier le parcours de cas réels, en minimisant les faux positifs. Troisièmement, étant donné que tous les patients de notre étude de validation ont été recrutés sur le critère d'avoir un code B00.4 dans la base de données, nous n'avons pu calculer d'indicateurs de performance tels que la sensibilité, la spécificité ni les rapports de vraisemblance. Quatrièmement, d'autres limites, déjà abordées dans la littérature, existent et sont inhérentes aux bases de données hospitalières (en lien principalement avec leur objectif financier). Par exemple, certaines comorbidités sans incitation financière, comme l'abus d'alcool, peuvent être sous-codées (31). Aussi, la base de données du PMSI ne contient pas de données cliniques qui auraient pu être d'intérêt pour le sujet, pour décrire la population et les prises en charges ainsi que pour mettre en évidence des facteurs associés au devenir. Enfin, le design rétrospectif de l'étude constituait également une limite.

Cependant, les bases de données médico-administratives nationales sont particulièrement adaptées à l'analyse épidémiologique et à la surveillance des maladies aiguës à faible incidence avec prise en charge hospitalière, comme la MEH. En effet, leur utilité en tant qu'outil efficient pour la surveillance de routine et en vie réelle a été démontrée à plusieurs reprises (31,32). En perspective, il pourrait être pertinent de relier les données médico-administratives aux données cliniques telles que celles stockées dans les entrepôts de données cliniques hospitalières, en cours d'introduction dans de nombreux hôpitaux en France. Des informations supplémentaires pourraient être collectées comme le délai entre symptômes et hospitalisation, le délai entre hospitalisation et traitement, la durée de traitement, la présence d'une corticothérapie ou encore les résultats des examens complémentaires. Cela pourrait fournir une validation externe de la définition de cas, incluant les dossiers médicaux comme référence (résultat PCR par exemple) et permettre d'étudier les facteurs cliniques associés aux devenirs des patients.

CONCLUSIONS

En France, l'incidence des hospitalisations pour MEH est de 2,3 pour 1 000 000 d'habitants avec 16,5 % de mortalité hospitalière à 6 mois. La moitié des patients atteints de MEH sont hospitalisés en MIR, ce qui souligne le rôle essentiel des réanimateurs dans la gestion de cette maladie. Les bases de données médico-administratives nationales sont particulièrement adaptées à l'analyse épidémiologique de la MEH et pourraient donc être utilisées comme un outil efficient pour sa surveillance de routine en vie réelle.

RÉFÉRENCES

1. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Médecine Mal Infect.* mai 2017;47(3):221-35.
2. Mailles A, Argemi X, Biron C, Fillatre P, De Broucker T, Buzelé R, et al. Changing profile of encephalitis: Results of a 4-year study in France. *Infect Dis Now.* févr 2022;52(1):1-6.
3. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* août 2002;35(3):254-60.
4. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijdicks EFM, Aksamit AJ, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol.* févr 2016;263(2):277-89.
5. Modi S, Mahajan A, Dharaiya D, Varelas P, Mitsias P. Burden of herpes simplex virus encephalitis in the United States. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1204-8.
6. Stahl JP, Mailles A, De BROUCKER T, the Steering Committee and Investigators Group. Herpes simplex encephalitis and management of acyclovir in encephalitis patients in France. *Epidemiol Infect.* févr 2012;140(2):372-81.
7. Whitley R, Soong S, Dolin R, Galasso G, Ch'ien L, Alford C. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med.* 1977;
8. Sköldenberg B, Alestig K, Burman L, Forkman A, Lövgren K, Norrby R, et al. ACYCLOVIR VERSUS VIDARABINE IN HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS. *The Lancet.* sept 1984;324(8405):707-11.
9. Powell K, Anderson N, Frith R, Croxson M. Non-invasive diagnosis of herpes simplex encephalitis. *The Lancet.* févr 1990;335(8685):357-8.
10. Aurelius E, Johansson B, Staland A, Forsgren M, Aurelius E, Skoldenberg B. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *The Lancet.* janv 1991;337(8735):189-92.
11. Rozenberg F, Lebon P. Amplification and characterization of herpesvirus DNA in cerebrospinal fluid from patients with acute encephalitis. *J Clin Microbiol.* nov 1991;29(11):2412-7.
12. Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Results of a Multinational Study Suggest the Need for Rapid Diagnosis and Early Antiviral Treatment at the Onset of Herpetic Meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2015;59(6):3084-9.
13. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, Polo JM, Berciano J. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurol Sci.* oct 2013;34(10):1879-81.

14. Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Crit Care*. déc 2015;19(1):345.
15. Cag Y, Erdem H, Leib S, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study. *Clin Microbiol Infect*. juin 2016;22(6):568.e9-568.e17.
16. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes Simplex Encephalitis in Sweden, 1990-2001: Incidence, Morbidity, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2007;45(7):875-80.
17. Guillon A, Hermetet C, Barker KA, Jouan Y, Gaborit C, Ehrmann S, et al. Long-term survival of elderly patients after intensive care unit admission for acute respiratory infection: a population-based, propensity score-matched cohort study. *Crit Care*. déc 2020;24(1):384.
18. ENCEPHALITICA study group, Jaquet P, de Montmollin E, Dupuis C, Sazio C, Conrad M, et al. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. août 2019;45(8):1103-11.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
20. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. nov 1994;47(11):1245-51.
21. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2011;173(6):676-82.
22. Colin C. RAPPORT FINAL DU PROJET CLARTE. Rapp Final 2013 Version 20 13122013. déc 2013;
23. Oud L. Herpes Simplex Virus Encephalitis: Patterns of Epidemiology and Outcomes of Patients Admitted to the Intensive Care Unit in Texas, 2008 - 2016. *J Clin Med Res*. 2019;11(12):773-9.
24. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, 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 Infect Dis*. déc 2010;10(12):835-44.
25. Smith M, Vaughan Sarrazin M, Wang X, Nordby P, Yu M, DeLonay AJ, et al. Risk from delayed or missed care and NON-COVID -19 outcomes for older patients with chronic conditions during the pandemic. *J Am Geriatr Soc*. mai 2022;70(5):1314-24.
26. Clodfelder C, Cooper S, Edwards J, Kraemer J, Ryznar R, LaPorta A, et al. Delayed care in myocardial infarction and ischemic stroke patients during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med*. avr 2022;54:326.e1-326.e4.
27. Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Teixeira N, Hassen-Khodja C, Gaborit C, Salmon-Gandonnière C, et al. Healthcare trajectories before and after critical illness: population-based insight on diverse patients clusters. *Ann Intensive Care*. déc 2019;9(1):126.

28. Detsky ME, Harhay MO, Bayard DF, Delman AM, Buehler AE, Kent SA, et al. Six-Month Morbidity and Mortality among Intensive Care Unit Patients Receiving Life-Sustaining Therapy. A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. oct 2017;14(10):1562-70.
29. Hansen MA, Hasbun R. US Hospitalizations and 60-Day Readmission Rates Associated With Herpes Simplex Virus Encephalitis: Analysis of All Cause Readmissions and Encephalopathy Associated Readmissions. *Clin Infect Dis*. 9 avr 2022;74(7):1174-82.
30. Bernard S, Mailles A, Stahl JP. Epidemiology of infectious encephalitis, differences between a prospective study and hospital discharge data. *Epidemiol Infect*. nov 2013;141(11):2256-68.
31. Guillon A, Laurent E, Duclos A, Godillon L, Dequin PF, Agrinier N, et al. Case fatality inequalities of critically ill COVID-19 patients according to patient-, hospital- and region-related factors: a French nationwide study. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):127.
32. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, Rusch E, Astagneau P. Quality assessment of hospital discharge database for routine surveillance of hip and knee arthroplasty-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol*. juin 2014;

ANNEXES

ANNEXE 1 : ÉTUDE DE VALIDATION

Une étude de validation de cas a été réalisée sur tous les patients (≥ 15 ans) hospitalisés dans deux grands hôpitaux publics français entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2022, avec un code diagnostic B00.4, quelle que soit sa position dans la base PMSI : diagnostics principal ou associé dans le résumé standardisé de sortie (RSS) ou dans le résumé de l'unité médicale (RUM).

Dans un premier temps, nous avons évalué la fiabilité de cet algorithme global en vérifiant cliniquement le diagnostic de MEH dans les dossiers médicaux des patients (en aveugle de la position du code B00.4 dans les résumés du PMSI). Le diagnostic était validé devant une PCR HSV positive dans le LCR associés à des signes d'encéphalite (définis par un état mental altéré depuis plus de 24h avec au moins deux critères parmi : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dans les 72h, comitialité, symptôme neurologique focal, méningite (leucorachie $\geq 5/\text{mm}^3$, imagerie cérébrale compatible, anomalie à l'électroencéphalogramme compatible). La majorité des cas faux positifs étaient des erreurs de codage d'encéphalites causée par d'autres germes que le HSV (principalement le virus varicelle-zona). Dans un second temps, nous avons effectué une analyse de sensibilité pour quatre autres algorithmes, qui consistait en des sous-sélections parmi l'algorithme global.

Tableau supplémentaire 1 : Indicateurs de performance pour la sélection des patients atteints de méningo-encéphalite herpétique (MEH) selon la position du code B00.4 de la CIM-10 (données PMSI).

PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; CIM-10, Classification internationale des maladies, 10^e révision ; VPP, valeur prédictive positive ; IC, intervalle de confiance ; MIR, médecine intensive réanimation.

Code PMSI B00.4 (CIM-10)	Vrais positifs	Faux positifs	VPP [95% IC]
Quelle que soit sa position	66	35	65,3%
Diagnostic principal du RSS	37	8	82,2% [70,8-89,8]
Diagnostic principal d'au moins 1 RUM	45	11	80,4% [70,9-87,3]
Diagnostic principal d'un RUM ou du RSS avec au moins 1 séjour en MIR	39	16	70,9% [61,7-78,6]
Diagnostic principal du RSS ou diagnostic associé d'un RUM si le diagnostic principal est épilepsie	55	16	77,5% [70,2-83,4]

ANNEXE 2 : DÉFINITION DES COMORBIDITÉS

A - ABUS D'ALCOOL CHRONIQUES

F10 - Troubles mentaux et comportementaux dus à la consommation d'alcool
E52 - Carence en niacine [pellagre]
G62.1 - Polyneuropathie alcoolique
I42.6 - Cardiomyopathie alcoolique
K29.2 - Gastrite alcoolique
K70.x - Maladie alcoolique du foie
T51.x - Effet toxique de l'alcool
Z50.2 - Réadaptation alcoolique
Z71.4 - Conseil et surveillance en matière d'abus d'alcool
Z72.1 - Consommation d'alcool

B-CANCERS

1 - CANCER : TOUTE MALIGNITÉ, Y COMPRIS LE LYMPHOME ET LA LEUCÉMIE
C00.x à C75.x - Tumeurs malignes, déclarées ou présumées primitives, de localisations spécifiées, à l'exclusion des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés
C76.x - Tumeur maligne de localisations autres et mal définies
C80.x - Tumeur maligne, sans précision de siège
C81.x à C96.x - Tumeurs malignes, déclarées ou présumées primitives, des tissus lymphoïdes, hématopoïétiques et apparentés
C97.x - Tumeurs malignes à sièges multiples indépendants (primitifs)

2 - TUMEUR SOLIDE MÉTASTATIQUE
C77.x - Tumeur maligne secondaire et non précisée des ganglions lymphatiques
C78.x - Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
C79.x - Tumeur maligne secondaire de sièges autres et non précisés

C - MALADIE CARDIOVASCULAIRE

1 - CARDIAQUE ISCHÉMIQUE
I20.x - Angine de poitrine
I25.x - Cardiopathie ischémique chronique
Z95.5 - Présence d'implant et de greffon d'angioplastie coronarienne

2 - CARDIAQUE, ARYTHMIE
I44.1 - Bloc auriculo-ventriculaire, deuxième degré
I44.2 - Bloc auriculo-ventriculaire complet
I44.3 - Bloc auriculo-ventriculaire autre et sans précision
I45.6 - Syndrome de pré-excitation
I45.9 - Trouble de la conduction, sans précision
I47.x - Tachycardie paroxystique
I49.x - Autres arythmies cardiaques

R00.0 - Tachycardie, sans précision
R00.1 - Bradycardie, sans précision
R00.8 - Anomalies du rythme cardiaque, autres et non précisées
Z95.0 - Présence d'appareils électroniques cardiaques

3 - FIBRILLATION AURICULAIRE

I48.x - Fibrillation et flutter auriculaires

4 - INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

I11.0 - Cardiopathie hypertensive avec insuffisance cardiaque (congestive)
I13.0 - Maladie cardiaque et rénale hypertensive avec insuffisance cardiaque (congestive)
I13.2 - Maladie cardiaque et rénale hypertensive avec insuffisance cardiaque (congestive) et insuffisance rénale
I42.0 - Cardiomyopathie dilatée
I42.5 - Autres cardiomyopathies restrictives, Cardiomyopathie constrictive.
I42.6 - Cardiomyopathie alcoolique
I42.7 - Cardiomyopathie due à des médicaments et à d'autres agents externes
I42.8 - Autres cardiomyopathies
I42.9 - Cardiomyopathie, sans précision ; Cardiomyopathie.
I43.x - Cardiomyopathie dans les maladies classées ailleurs

5 - MALADIE VALVULAIRE

I05.x - Maladies rhumatismales de la valvule mitrale
I06.x - Maladies rhumatismales de la valvule aortique
I07.x - Maladies rhumatismales de la valvule tricuspide
I08.x - Maladies valvulaires multiples
I34.x - Affections non rhumatismales de la valve mitrale
I35.x - Affections valvulaires aortiques non rhumatismales
I36.x - Affections non rhumatismales de la valve tricuspide
I37.x - Troubles valvulaires pulmonaires
I38.x - Endocardite, valvule, sans précision
I39.x - Endocardite et troubles des valvules cardiaques dans les maladies classées ailleurs
Q23.0 - Sténose congénitale de la valve aortique
Q23.1 - Insuffisance congénitale de la valve aortique
Q23.2 - Sténose mitrale congénitale
Q23.3 - Insuffisance mitrale congénitale
Z95.2 - Présence de valvule cardiaque prothétique
Z95.3 - Présence de valvule cardiaque xénogénique
Z95.4 - Présence d'un autre remplacement valvulaire cardiaque

6 - MALADIE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE

I70.x - Athérosclérose
I70.1 - Anévrisme de l'aorte thoracique, sans mention de rupture
I70.4 - Anévrisme de l'aorte abdominale, sans mention de rupture
I70.6 - Anévrisme de l'aorte thoraco-abdominale, sans mention de rupture
I70.9 - Anévrisme de l'aorte de siège non précisé, sans mention de rupture
I73.1 - Thromboangéite oblitérante [Buerger]
I73.8 - Autres maladies vasculaires périphériques précisées
I73.9 - Maladie vasculaire périphérique, sans précision
I79.0 - Troubles des artères, des artérioles et des capillaires lors de maladies classées ailleurs

K55.1 - Troubles vasculaires chroniques de l'intestin
K55.8 - Autres troubles vasculaires de l'intestin
K55.9 - Trouble vasculaire de l'intestin, sans précision
Z95.8 - Présence d'autres implants et greffons cardiaques et vasculaires
Z95.9 - Présence d'implant et de greffon cardiaque et vasculaire, sans précision

7 - HYPERTENSION

I10.x - Hypertension essentielle (primaire)
I11.x - Cardiopathie hypertensive
I12.x - Maladie rénale hypertensive
I13.x - Maladie cardiaque et rénale hypertensive
I15.x - Hypertension secondaire

D - MALADIE DU FOIE

B18.x - Hépatite virale chronique
I85.x - Varices œsophagiennes
I86.4 - Varices gastriques
I98.2 - Varices œsophagiennes sans saignement dans les maladies classées ailleurs
K70.x - Maladie alcoolique du foie
K71.1 - Maladie hépatique toxique avec nécrose hépatique
K71.3 - Maladie hépatique toxique avec hépatite chronique persistante
K71.4 - Maladie hépatique toxique avec hépatite lobulaire chronique
K71.5 - Maladie hépatique toxique avec hépatite chronique active
K71.7 - Maladie hépatique toxique avec fibrose et cirrhose du foie
K72.x - Insuffisance hépatique, non classée ailleurs
K73.x - Hépatite chronique, non classée ailleurs
K74.x - Fibrose et cirrhose du foie
K76.x - Autres maladies du foie
Z94.4 - Statut de transplantation hépatique

E – MALADIE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

1 - MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE

J43.x - Emphysème
J44.x - Autre maladie pulmonaire obstructive chronique

2 - TROUBLES DE LA CIRCULATION PULMONAIRE

I27.x - Hypertension pulmonaire primitive
I28.8 - Autres maladies précisées des vaisseaux pulmonaires
I28.9 - Maladie des vaisseaux pulmonaires, sans précision

3 - INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

J96.1 - Insuffisance respiratoire chronique

F - INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

1 - DIALYSE

Z99.2 - Dépendance à la dialyse rénale

Z49.1 - Dialyse extracorporelle

Z49.2 - Autres dialyses

2 - INSUFFISANCE RÉNALE

I12.0 - Insuffisance rénale hypertensive avec insuffisance rénale

I13.1 - Maladie cardiaque et rénale hypertensive avec insuffisance cardiaque (congestive)

N18.1 - Maladie rénale chronique, stade 1

N18.2 - Maladie rénale chronique, stade 2

N18.3 - Maladie rénale chronique, stade 3

N18.4 - Maladie rénale chronique, stade 4

N18.5 - Maladie rénale chronique, stade 5

N18.9 - Maladie rénale chronique, sans précision

N19.x - Insuffisance rénale, sans précision

G - DIABÈTE

E10.0 à E10.9 - Diabète sucré insulino-dépendant

E11.0 à E11.9 - Diabète sucré non insulino-dépendant

E12.0 à E12.9 - Diabète sucré lié à la malnutrition

E13.0 à E13.9 - Autre diabète sucré précisé

E14.0 à E14.9 - Diabète sucré, sans précision

H – IMMUNODÉPRESSION

1 - ORGANE GREFFÉ

Z94.0 - Statut de transplantation rénale

Z94.1 - Statut de transplantation cardiaque

Z94.2 - Statut de transplantation pulmonaire

Z94.3 - Statut de transplantation cardiaque et pulmonaire

Z94.4 - Statut de transplantation hépatique

2 – DÉFICITS IMMUNITAIRES

D80.x - Immunodéficience avec déficit prédominant de production d'anticorps

D81.x - Déficits immunitaires combinés

D82.x - Immunodéficience associée à d'autres anomalies majeures

D83.x - Déficit immunitaire variable commun

D84.x - Autres déficits immunitaires

B24.x - Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sans précision

I - MALADIE NEUROLOGIQUE

1 - PSYCHOSES

- F20.x - Schizophrénie
- F22.x - Troubles délirants persistants
- F23.x - Troubles psychotiques aigus et transitoires
- F24.x - Trouble délirant induit
- F25.x - Troubles schizo-affectifs
- F28.x - Autres troubles psychotiques non organiques
- F29.x - Psychose non organique, non précisée
- F30.2 - Manie avec symptômes psychotiques
- F31.2 - Trouble affectif bipolaire, épisode maniaque en cours avec symptômes psychotiques
- F31.5 - Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques

2 - TROUBLES DE L'HUMEUR

- F20.4 - Dépression post-schizophrénique
- F31.3 - Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou modérée
- F31.4 - Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques
- F31.5 - Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques
- F32.x - Épisode dépressif
- F33.x - Trouble dépressif récurrent
- F34.1 - Dysthymie
- F41.2 - Trouble mixte anxieux et dépressif
- F43.2 - Troubles de l'adaptation

3 - MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

- F00.x - Démence dans la maladie d'Alzheimer
- F01.x - Démence vasculaire
- F02.x - Démence dans d'autres maladies classées ailleurs
- F03.x - Démence, sans précision
- G10 - Chorée de Huntington
- G11.x - Ataxie héréditaire
- G12.x - Amyotrophie musculaire spinale et syndromes associés
- G20 - Maladie de Parkinson
- G23.x - Autres maladies dégénératives des noyaux gris centraux
- G30.x - Maladie d'Alzheimer d'apparition précoce
- G31.x - Autres maladies dégénératives du système nerveux, non classées ailleurs

4 - MALADIE CÉRÉBROVASCULAIRE

- G45.x - Accidents ischémiques cérébraux transitoires et syndromes associés
- G46.x - Syndromes vasculaires cérébraux dans les maladies cérébrovasculaires
- I69.x - Séquelles de maladies cérébrovasculaires

5 – HÉMIPLÉGIE, PARAPLÉGIE OU SYNDROME PARALYTIQUE

- G04.1 - Paraplégie spastique tropicale
- G11.4 - Paraplégie spastique héréditaire
- G80.1 - Paralysie cérébrale diplégique spastique
- G80.2 - Paralysie cérébrale hémiplegique spastique
- G81.x - Hémiplegie
- G82.x - Paraplégie et tétraplégie

G83.0 - Diplégie des membres supérieurs
G83.1 - Monoplégie du membre inférieur
G83.2 - Monoplégie du membre supérieur
G83.3 - Monoplégie, sans précision
G83.4 - Syndrome de la queue de cheval
G83.9 - Syndrome paralytique, sans précision

6 - MALADIES DÉMYÉLINISANTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

G35 - Sclérose en plaques
G36.x - Autres affections démyélinisantes aiguës disséminées
G37.x - Autres affections démyélinisantes du système nerveux central

7- CONDITIONS ÉPISODIQUES ET PAROXYSTIQUES

G40.x - Épilepsie
G41.x - État de mal épileptique
G43.x - Migraine

ANNEXE 3 : INDEX DE COMORBIDITÉ DE CHARLSON

L'ICC d'un patient est établi à partir des codes diagnostiques spécifiques de la CIM-10 correspondant aux affections décrites dans le tableau ci-dessous, sur les hospitalisations des deux années précédentes.

Tableau supplémentaire 2 : Index de comorbidité de Charlson (ICC)

AOMI, Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; SIDA, Syndrome d'immunodéficience acquise

Comorbidités	Points
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
AOMI	1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplegie)	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcère gastro-duodénal	1
Maladie hépatique légère	1
Diabète sans complication	1
Hémiplegie	2
Maladie rénale modérée à sévère	2
Diabète avec complications	2
Tumeur solide sans métastase	2
Leucémie	2
Lymphome, myélome	2
Maladie hépatique modérée à sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6

ANNEXE 4 : INDEX DE GRAVITÉ SIMPLIFIÉ

Tableau supplémentaire 3 : Index de gravité simplifié (IGS II)

PAS, Pression artérielle systolique ; VM, Ventilation mécanique ; SIDA, Syndrome d'immunodéficience acquise

IGS II	0 point	Points pour valeurs anormales				
Âge (années)	< 40	50-59 7 points	60-69 12 points	70-74 15 points	75-79 16 points	≥ 80 18 points
Fréquence cardiaque (bpm)	70-119	40-69 2 points	120-159 4 points	≥ 160 7 points	< 40 11 points	
PAS (mmHg)	100-199	≥ 200 2 points	70-99 5 points	< 70 13 points		
Température (°C)	< 39	≥ 39 3 points				
Si VM : P_aO₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200 6 points	100-199 9 points	< 100 11 points		
Diurèse (L/jour)	≥ 1	0,5-0,9 4 points	<0,5 11 points			
Urémie (mmol/L)	< 10	10-29,9 6 points	≥ 30 10 points			
Leucocytémie (/mm ³)	1-19,9	≥ 20 3 points	< 1.0 12 points			
Kaliémie (mmol/L)	3-4.9	< 3 ou ≥ 5 3 points				
Natrémie (mmol/L)	125-144	≥ 145 1 point	< 125 5 points			
Bicarbonatémie (mmol/L)	≥ 20	15-19 3 points	< 15 6 points			
Bilirubinémie (μmol/L)	< 68.4	68,4-102,5 4 points	≥ 102,6 9 points			
Échelle de Glasgow	14-15	11-13 5 points	9-10 7 points	6-8 13 points	< 6 26 points	
Maladie chronique		Cancer métastatique 9 points	Hémopathie maligne 10 points		SIDA 17 points	
Type d'admission	Chirurgicale programmée	Médicale 6 points	Chirurgicale non programmée 8 points			

ANNEXE 5 : SOINS DE SUPPORTS

Nous avons collecté les différents soins de support de réanimation au sein de tous les séjours hospitaliers publics et privés du PMSI selon la terminologie des actes en vigueur (codes de la CCAM - listés ci-dessous).

A – SOINS DE SUPPORTS DE RÉANIMATION

1 - VENTILATION MÉCANIQUE

GELD004 – Intubation trachéale

GLLD004 - Ventilation mécanique intra-trachéale avec pression expiratoire positive et finale (PEP) supérieure à 6 et/ou FiO2 supérieure à 60 %, avec technique de position couchée alternée, par 24 heures

GLLD008 - Ventilation mécanique intra-trachéale avec pression expiratoire positive et finale (PEP) supérieure à 6 et/ou FiO2 supérieure à 60 %, par 24 heures

GLLD015 - Ventilation mécanique intra-trachéale avec pression expiratoire positive et finale (PEP) inférieure ou égale à 6 et FiO2 inférieure ou égale à 60%, par 24 heures

2 - ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

JVJF002 - Épuration extra-rénale par hémodialyse, hémodiafiltration ou hémofiltration discontinue pour insuffisance rénale aiguë, par 24 heures

JVJF005 - Épuration extra-rénale par hémodialyse, hémodiafiltration ou hémofiltration continue en cas d'insuffisance rénale aiguë, par 24 heures

3 - VASOPRESSEURS

EQLF001 - Injection intraveineuse continue de dobutamine ou de dopamine à un débit inférieur à 8 microgrammes par kilogramme par minute [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], ou de dopexamine en dehors de la période néonatale, par 24 heures

EQLF003 - Injection intraveineuse continue de dobutamine ou de dopamine à un débit supérieur à 8 microgrammes par kilogramme par minute [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], d'adrénaline ou de noradrénaline en dehors de la période néonatale, par 24 heures

B - SOINS DE SUPPORTS DE NEUORÉANIMATION

1 - SURVEILLANCE DE LA PRESSION INTRACRÂNIENNE

ABQP001 - Surveillance continue de la pression intracrânienne, par 24 heures

ABLB001 - Pose d'un cathéter ventriculaire cérébral par approche transcrânienne, avec mesure instantanée de la pression intracrânienne et tests dynamiques

ABLB002 - Mise en place d'un capteur de pression intracrânienne ventriculaire, par approche transcrânienne

ABLB003 - Mise en place d'un capteur de pression intracrânienne extra-ventriculaire, par approche transcrânienne

2 - DÉRIVATION VENTRICULAIRE EXTERNE

ABCB001 - Pontage externe du liquide céphalo-rachidien ventriculaire ou sous-dural, par voie transcrânienne

3 - CRANIECTOMIE DÉCOMPRESSIVE

LAF900 - Craniectomie décompressive

ANNEXE 6 : RÉPARTITION DE L'ÂGE DANS LA POPULATION D'ÉTUDE

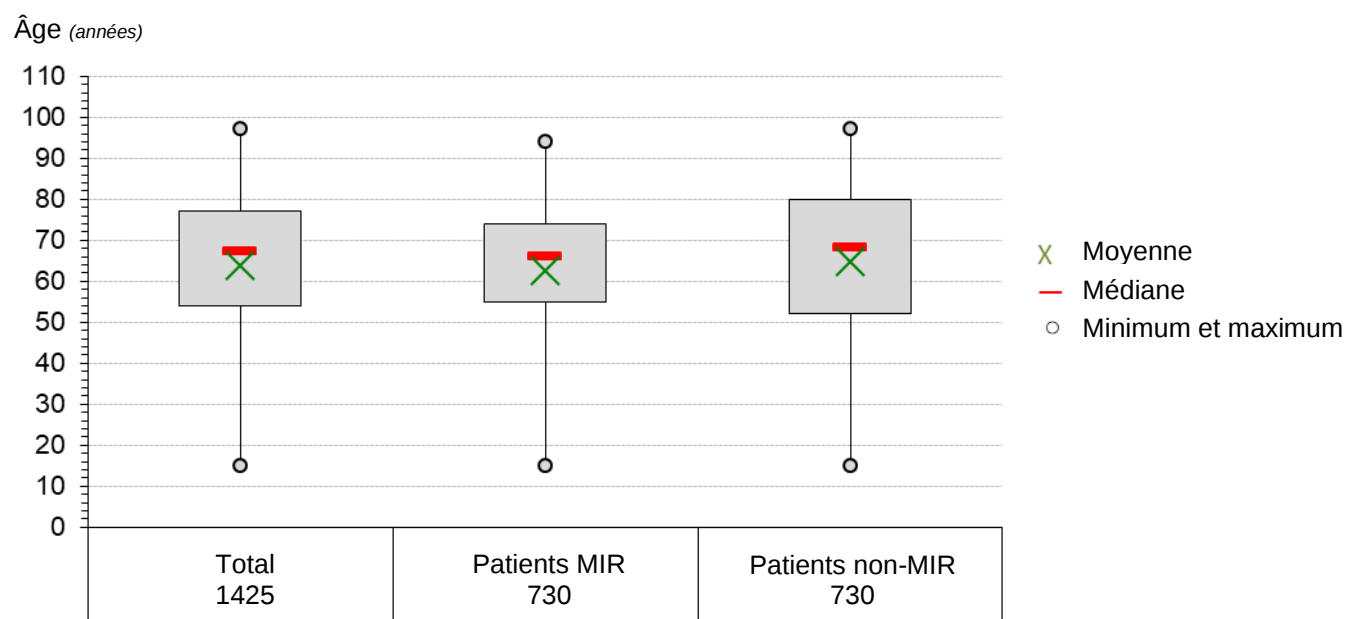


Figure supplémentaire 1 : Répartition par âge de la population d'étude : patients globaux et par groupe (total, patients de MIR et patients non-MIR).
MIR, médecine intensive réanimation

Vu, Pr Leslie GRAMMATICO-GUILLON
La co-directrice de thèse,
À Tours, le 12/01/2024



Vu, Pr Antoine GUILLON
Le co-directeur de thèse,
À Tours, le 12/01/2024



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
À Tours, le

SAUVAGE Ambre

73 pages – 8 tableaux – 6 figures

HerpEpi : Incidence et devenir à long terme de l'encéphalite herpétique en France

Introduction : La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une maladie rare mais grave avec des pronostics vitaux et fonctionnels défavorables, conduisant la majorité des patients en services de Médecine Intensive Réanimation (MIR). Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes sur la MEH au niveau national en France utilisant des bases de données réelles. Cette étude avait pour objectifs de décrire l'incidence, les caractéristiques cliniques et le devenir des patients hospitalisés pour MEH en France.

Méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective exhaustive sur tous les patients hospitalisés pour MEH en France entre 2015 et 2022 en utilisant les bases de données nationales hospitalières. Les cas de MEH ont été sélectionnés grâce à un algorithme de la 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) validé sur deux centres français (valeur prédictive positive = 82,2%). L'incidence, les caractéristiques des patients (comorbidités, comitialité, les soins de supports de réanimation) et des séjours ont été décrites. La mortalité à court (séjour index) et à long (6 mois) termes a été rapportée, ainsi que les réhospitalisations dans les 6 mois.

Résultats : Au total, 1425 patients avec une MEH ont été inclus (âge médian 67[54-77] ans, sex-ratio H/F 1,07), soit une incidence hospitalière annuelle moyenne de 2,3[2,1-2,5]/1 000 000 d'habitants. Un séjour en MIR a été retrouvé pour 51,2 % des patients (n=730, âge médian et sex-ratio similaires à ceux des patients non-MIR), dont 59,0 % étaient ventilés mécaniquement. La surveillance neurologique invasive ainsi que la présence d'une neurochirurgie (craniectomie) pendant le séjour en réanimation étaient exceptionnelles. La mortalité globale lors du séjour index était de 14,3 % (n=204), jusqu'à 17,9 % pour les patients de MIR. Dans les 6 mois, parmi les survivants, 10,1 % ont été réhospitalisés en lien avec la MEH. À 6 mois, 16,5 % des patients étaient décédés (n=235), 20,8 % des patients de MIR.

Conclusion : En France, l'incidence annuelle des hospitalisations pour MEH était de 2,3 pour 1 000 000 d'habitants avec 16,5 % de mortalité à 6 mois. La moitié de ces patients ont été hospitalisés en MIR, soulignant le rôle essentiel des réanimateurs dans la gestion de cette maladie. Les bases de données médico-administratives nationales sont particulièrement fiables pour l'analyse épidémiologique de la MEH et pourraient donc être utilisées comme outil efficient pour la surveillance de cette maladie rare.

Mots-clés : Herpès simplex, encéphalite, réanimation, épidémiologie, incidence, mortalité, devenir

Jury :

Présidente du jury :

Directeur·ice·s de thèse

Membres du jury :

Professeure Catherine GAUDY-GRAFFIN

Professeure Leslie GRAMMATICO-GUILLON

Professeur Antoine GUILLON

Docteure Sophie JACQUIER

Docteure Marion LACASSE

Date de soutenance : 15 mars 2024