

## **MENINGO-ENCEPHALITES DE L'ADULTE NON IMMUNODEPRIME**

**Michel Wolff, Romain Sonnevile**

*Service de Réanimation Médicale et des Maladies Infectieuses, Hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, Université Paris Diderot, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris Cedex 18*

Courriel : [michel.wolff@aphp.fr](mailto:michel.wolff@aphp.fr)

### **1. Définition**

La méningo-encéphalite (ME) se définit comme un processus inflammatoire du cerveau, le plus souvent secondaire à une infection, ou plus rarement à un processus dysimmunitaire. Cette définition purement physiopathologique est cependant peu utile d'un point de vue clinique. En 2013, un consortium international a proposé une définition clinique avec un critère majeur obligatoire, à savoir la présence d'une dysfonction cérébrale aiguë se traduisant par une encéphalopathie, une confusion ou des troubles du comportement durant au moins 24 heures et à l'existence d'au moins 3 critères mineurs suivants : 1) fièvre  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ou épisode fébrile dans les 72 heures encadrant l'admission ; 2) convulsions ; 3) déficit neurologique central ; 4) LCR anormal  $> 4$  leucocytes/ $\text{mm}^3$  ; 5) anomalies parenchymateuses en neuroimagerie compatibles avec une encéphalite ; 6) anomalies électroencéphalographiques non expliquées par un autre mécanisme (1). Cette définition est peu spécifique car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, auto-immunes, inflammatoires, métaboliques ou néoplasiques. L'encéphalite est dite « confirmée » en présence d'une des 3 situations suivantes : 1) mise en évidence d'une inflammation du parenchyme cérébral à la biopsie, celle-ci étant rarement réalisée) ; 2) mise en évidence d'un microorganisme potentiellement responsable d'encéphalite aiguë (PCR dans LCR, sérologies) ; 3) mise en

évidence d'un contexte dysimmunitaire pourvoyeur de manifestations encéphalitiques. On parle d'encéphalite « possible » si seulement deux critères mineurs sont réunis. Une encéphalite infectieuse sans modifications du LCR est aussi possible, quoique rare (atteinte inflammatoire isolée du tronc cérébral par exemple). Stricto sensu, les méningites purulentes sont aussi des ME mais sortent du cadre de cet exposé.

## **2. Épidémiologie et étiologie**

L'incidence des encéphalites toutes causes confondues est estimée à 6-8 cas / 100000 / an aux USA et semble stable sur les 15 dernières années (2). L'incidence de l'encéphalite à HSV-1 est en légère augmentation, mais reste une pathologie rare, voisine de 1 cas/100000/an.

Trois grandes études prospectives multicentriques dont une Nord-américaine et deux Européennes ont permis de mieux cerner l'épidémiologie des encéphalites aiguës. Le « California Encephalitis Project » a inclus 1570 patients (dont 58% avaient nécessité l'admission en réanimation) mais une étiologie n'a été retrouvée que dans 37% des cas. Les 3 principaux microorganismes étaient Herpès simplex virus 1(HSV1), les entérovirus et *Mycoplasma pneumoniae*. Cette étude fut la première à donner une photographie moderne de l'épidémiologie des encéphalites en pays industrialisé et à tenter de classer les tableaux cliniques et radiologiques en fonction des grands cadres étiologiques. Elle a également été la première à souligner le rôle important des étiologies non infectieuses, notamment dysimmunitaires (encéphalite aiguë disséminée, encéphalites à auto-anticorps) (3). Dans une étude menée en 2007 sur 253 patients, hospitalisés sur le territoire français métropolitain et dont 118 (47%) l'étaient dans un service de réanimation (4), le pourcentage de causes identifiées est de 52%. L'encéphalite à HSV-1 vient au premier plan, représentant 22% de l'ensemble des patients, suivie par le virus varicelle zona (VZV) et *Mycobacterium tuberculosis* (8% chacun). Le suivi à 3 ans des survivants de cette cohorte française montre

que 61% des malades récupèrent sans séquelle mais seulement 42% parmi les patients atteints de ME herpétique (5). Dans une étude prospective multicentrique menée chez l'adulte au Royaume-Uni, une étiologie infectieuse était retrouvée dans 42% des cas, une étiologie dysimmunitaire identifiée dans 21% des cas et dans 37% des cas, l'étiologie restait indéterminée (6). Les causes infectieuses les plus fréquemment retrouvées étaient là encore HSV-1, suivi par le VZV et *Mycobacterium tuberculosis*. Les étiologies d'encéphalites principalement rencontrées en Europe sont résumées dans le tableau 1.

Les études portant exclusivement sur les formes les plus sévères requérant la réanimation sont rares. Dans une étude rétrospective menée dans un centre à l'Hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris chez 279 patients, 3 grandes catégories de ME étaient décrites : celles dues à des infections (53%) essentiellement la tuberculose, HSV1, VZV et *Listeria*, les causes dysimmunitaires (15%) et les ME sans étiologie retrouvée (32%). Il convient de souligner que la comparaison de deux périodes, 1991-2001 et 2002-2012 fait apparaître une diminution des causes infectieuses (58 à 48%) et une augmentation des causes dysimmunitaires (10 à 21%) (7). Une autre étude menée à la Mayo Clinic chez 103 patients retrouve un pourcentage voisin de ME dysimmunitaires (8). Cette catégorie étiologique d'encéphalite doit donc être prise en compte systématiquement dans la stratégie diagnostique devant tout tableau d'encéphalite aiguë d'étiologie indéterminée. Ces études permettent enfin de disposer de données concernant le pronostic des formes graves de ME. Ainsi, dans l'étude française, 25% des patients avaient à J90 un score de Rankin modifié à 4-6, se traduisant par des séquelles sévères ou le décès. Les paramètres initiaux associés à un mauvais pronostic étaient le coma, une pneumonie d'inhalation, une hypothermie spontanée, l'hyperprotéinorachie et un retard à l'admission en réanimation (7). Dans l'étude nord-américaine, les facteurs associés à la mortalité étaient le sexe masculin, l'œdème cérébral, un état de mal épileptique et l'existence d'une thrombopénie (8).

### 3. Démarche pour le diagnostic

Elle comporte les éléments suivants : 1) La connaissance des diagnostics les plus fréquents; 2) les conditions épidémiologiques : voyages (lieu et durée), contacts avec des animaux (léchage, morsures), piqûres d'insecte... ; 3) le mode de début et la durée d'évolution des signes d'encéphalite ; 4) la nature de l'atteinte neurologique évaluée par l'analyse des signes cliniques qui peuvent orienter vers telle ou telle étiologie (tableau 3) ; 5) les données de l'imagerie, tomodensitométrie (TDM) et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM) ; 6) les anomalies du LCR ; 7) l'existence et la nature d'éventuels signes extra-neurologiques, respiratoires, cutanés, hépatiques qui peuvent eux aussi orienter vers certaines causes ; 8) l'utilisation d'outils microbiologiques, avec au premier rang les PCR (sang / LCR) et les examens immunologiques (auto-anticorps sang/LCR). Le recours à la biopsie cérébrale est rarement nécessaire et nécessite, outre l'absence de contre-indication, l'existence de lésions cérébrales accessible(s). La prise en charge des ME a récemment fait l'objet d'une actualisation des recommandations de pratique clinique publiées en 2004 par l' « Infectious Diseases Society of America » (IDSA) (1,9).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est en effet actuellement considérée comme l'examen neuroradiologique le plus sensible pour le diagnostic de ME infectieuse, pourvu que soient réalisées les séquences indispensables à une évaluation précise des lésions : T1 avec et sans injection de gadolinium, T2, T2\*, FLAIR, séquence en diffusion. Plusieurs publications montrent que des lésions non encore visibles en TDM le sont en IRM et que des lésions non encore visibles en séquences « standard » d'IRM le sont avec le FLAIR ou la diffusion. L'association de lésions temporales, insulaires et du cingulum évoquent avant tout HSV-1 (10). L'atteinte des noyaux gris centraux bilatérale est associée à certains virus respiratoires

(11). L'atteinte temporale isolée peut se rencontrer dans d'autres cas : VZV, entérovirus, EBV, HHV6, West Nile virus (1). Le diagnostic d'encéphalite aiguë démyélinisante (*Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM*) est le plus souvent évoqué en IRM (12, 13).

#### **4. Méningoencéphalites infectieuses**

##### **4.1. Méningo-encéphalite herpétique**

Il convient de toujours de prendre en compte cette étiologie car HSV1 est la première cause de ME aiguë sporadique grave de l'adulte et contrairement à beaucoup d'autres agents infectieux responsables de ME, HSV1 peut être traité efficacement. Il a été montré une relation entre la précocité du traitement antiviral par acyclovir et le pronostic. Les facteurs associés à un traitement tardif sont un tableau atypique et le retard à la réalisation de l'imagerie (14). La ME typique est une maladie aiguë, survenant chez des individus sans terrain particulier. Le LCR est inflammatoire avec des lymphocytes, une protéinorachie voisine de 1 g/L et une glyccorrachie normale. La TDM est généralement le premier examen d'imagerie effectué dans le cadre de l'urgence. Elle objective des hypodensités temporales uni- ou bilatérales avec des prises de contraste irrégulières en leur sein. Il peut exister des hyperdensités spontanées, témoins de lésions hémorragiques. Le diagnostic peut être plus difficile devant une forme non typique qui survient dans un contexte particulier : sujet âgé, après radiothérapie ou chimiothérapie, après neurochirurgie, chez des transplantés d'organe solide ou des patients sous inhibiteurs du TNF-alpha; signes frustes ou absence de fièvre (15% des patients); LCR pauci-cellulaire, avec moins de 10 éléments/mm<sup>3</sup> (15% des patients); TDM normale surtout si le patient est vu tôt (33% des patients avant j7) (15).

La PCR dans le LCR est le standard du diagnostic avec, par rapport à la biopsie cérébrale, une sensibilité et une spécificité de 98 et 94%, une valeur prédictive positive de 95% et une valeur prédictive négative de 95% (16). La PCR peut manquer de sensibilité quand elle est effectuée

à la phase initiale de la maladie. En pratique, en cas de PCR négative et si l'IRM ne montre pas de lésions temporales, il convient d'arrêter l'acyclovir. S'il existe des lésions temporales, il est recommandé de poursuivre l'acyclovir, de refaire une PCR après 3 jours et de discuter l'arrêt du traitement si celle-ci est toujours négative. La posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures soit 30mg/kg/j est celle utilisée dans les 2 essais pivots sur la ME herpétique et de manière habituelle en pratique clinique. Les niveaux de sensibilité des souches et les concentrations atteintes dans le LCR ne suggèrent pas un bénéfice potentiel d'une augmentation des doses. L'utilisation d'une posologie supérieure, par exemple 15mg/kg/8h doit faire craindre l'apparition d'une précipitation urinaire de cristaux et d'une insuffisance rénale. La durée de traitement était de 10 jours dans les 2 essais pivots. Les arguments pour allonger la durée de traitement sont : la persistance de PCR positive au-delà de 10 jours chez certains malades, l'existence de rechutes lors de traitements d'une durée de 10 jours, essentiellement décrites chez des nouveau-nés. Certains auteurs recommandent de refaire une PCR à j10 entre j10 et j14 et de poursuivre le traitement pendant 21 jours si celle-ci est toujours positive. La bonne tolérance de l'acyclovir permet de proposer un traitement de 21 jours à tous les patients. L'un des meilleurs signes de la persistance de la réplication virale est l'absence (si l'on a pu éliminer la responsabilité d'une infection nosocomiale) de retour à l'apyrexie. Dans ce cas, et surtout si la PCR est toujours positive, il peut être envisagé d'associer l'acyclovir à une autre molécule de famille différente, en pratique le foscarnet. Cette stratégie n'est cependant validée par aucune étude clinique. L'intérêt et l'innocuité des corticoïdes n'ont pas été sérieusement évalués.

#### **4.2. Encéphalite à VZV**

L'encéphalite à VZV survient le plus souvent chez des patients âgés et fréquemment porteurs de comorbidités ou immunodéprimés. Le LCR peut être franchement inflammatoire avec une

médiane de 150 éléments/mm<sup>3</sup> et il existe une hypoglycorrhachie dans 40% des cas (4). Une éruption vésiculeuse de type zona peut être associée, mais elle est absente dans plus d'un tiers des cas. Dans une série de 30 patients, en majorité des adultes, 19 étaient immunocompétents. De manière inattendue, 37% des patients n'avaient pas de rash. Lorsqu'il est présent, le délai moyen entre le rash et les premiers signes neurologiques est de 4 mois, ce qui présuppose un mécanisme autre que l'agression virale directe. De fait, les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les ME à VZV sont en fait le plus souvent des « vasculopathies », avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux. Les infarctus intéressent préférentiellement la substance blanche ou la jonction substance blanche-substance grise. Il est intéressant de constater que la PCR est souvent négative (2/3 des patients), le meilleur examen étant la recherche d'IgG anti VZV dans le sérum et le LCR. L'acyclovir est utilisée à la dose 10-15 mg/kg pendant 14 jours. Les corticoïdes pourraient être utiles en cas d'évolution défavorable (17).

#### **4.3. Tuberculose neuro-méningée**

La tuberculose neuro-méningée est une cause fréquente de méningo-encéphalite dans les pays occidentaux. Outre la présence d'un terrain favorisant, le diagnostic de tuberculose neuro-méningée doit être suspecté sur les données suivantes : 1) notion de contagé récent ; 2) installation des symptômes neurologiques sur plus de 5 jours ; 3) signes cliniques extra-neurologiques, en particulier pulmonaires ; 4) paralysie de nerfs crâniens ; 5) signes d'atteinte médullaire (paraplégie, rétention d'urines) ; 6) hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ; 7) anomalies à l'imagerie (voir infra), au mieux détectées par l'IRM cérébral. Les autres signes neurologiques habituels sont un syndrome méningé, des signes focaux à type d'hémiplégie (15%) ou atteinte des paires crâniennes (30-50%), associés à des troubles de la conscience (30-60%), cause habituelle du transfert de ces malades en

réanimation. Les convulsions sont présentes dans moins de 5% des cas chez l'adulte. Le LCR est clair et comporte les anomalies caractéristiques suivantes : de quelques dizaines à quelques centaines de lymphocytes par mm<sup>3</sup>, une hypoglycorachie (quasi constante, 95% des cas) et une protéinorachie souvent supérieure à 1 g/l (18,19). Dans la plupart des séries, le pourcentage de positivité de l'examen direct du LCR (recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants, BAAR) est faible. La sensibilité de l'examen direct peut être améliorée par l'examen répété de plusieurs millilitres (5 à 8 ml) de LCR. La recherche de BAAR doit également se faire à partir de sites extra-neurologiques, notamment pulmonaires, sur prélèvements biologiques ou tissulaires. La réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection est indispensable à l'admission car elle peut aider à réunir des arguments en faveur de l'origine tuberculeuse d'une méningite lymphocytaire : prises de contraste (80%) prédominant dans les citernes de la base, la scissure sylvienne ou la convexité, dilatation ventriculaire (75% des cas), signes d'infarctus par vascularite (10%), tuberculomes (30%). Cependant, l'absence de ces anomalies ne permet pas d'exclure le diagnostic. La PCR dans le LCR peut être utile, à la fois pour le diagnostic de tuberculose, à condition que la probabilité prétest soit élevée, et pour celui d'une éventuelle résistance aux antituberculeux. Le traitement antituberculeux, souvent débuté sur une présomption diagnostique, comporte une quadruple association (isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide) aux posologies habituelles pendant 2 mois, puis une bithérapie pour une durée totale de 9 mois. Une étude randomisée publiée en 2004 suggère que l'adjonction de corticoïdes (dexaméthasone) au traitement antituberculeux permet une réduction importante de la mortalité (19). Cette étude ne retrouvait néanmoins pas de bénéfice en termes de diminution des séquelles neurologiques chez les survivants. Le traitement par dexaméthasone semble aussi associé à une diminution de certains effets secondaires au traitement antituberculeux, notamment les hépatites. Malgré les réserves indiquées plus haut, les corticoïdes sont actuellement recommandés dans les



méningites tuberculeuses selon un protocole dépendant du score de Glasgow à l'admission et de l'existence ou non de signes focaux (en pratique, traitement initial par dexaméthasone : 0,4 mg/kg IVL si score de Glasgow < 15 à l'admission, puis décroissance progressive).

#### **4.4. Les autres causes infectieuses**

- Virus : EBV, myxovirus (quelques cas rapportés au cours de l'épidémie H1N1), HSV2 (le plus souvent responsable de méningites sans signes de gravité), HHV6 (le traitement est le ganciclovir), les adénovirus et bien sûr les entérovirus rarement en cause dans des ME menant à la réanimation. Des observations d'encéphalite rougeoleuse, à distinguer de la pan-encéphalite subaiguë sclérosante, ont été récemment rapportées.

Dans la majorité des cas, il n'existe pas de traitement spécifique.

- Bactéries : parmi celles potentiellement, mais rarement, responsables de ME figurent : *M. pneumoniae*, *Chlamydia* sp, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*, *Ehrlichia chaffeensis*. Le diagnostic est généralement obtenu par PCR et le traitement peut comporter une cycline ou une fluoroquinolone.

- Les virus émergents et les méningo-encéphalites « exotiques » : Les infections virales sont dites émergentes lorsqu'elles touchent des hôtes nouveaux ou surviennent dans des zones géographiques nouvelles ou sont causées par des agents jusque-là non reconnus comme pathogènes. La popularisation des voyages lointains et peut être les modifications climatiques rendent nécessaires la connaissance et la prise en charge des ME dues à des micro-organismes dits « exotiques ». La lecture des traités spécialisés et des recommandations de l'IDSA (9) permet de situer pour les grandes zones géographiques, les principaux agents infectieux qu'il convient de rechercher.

#### **5. Méningo-encéphalites dysimmunitaires**

### **5.1. L'encéphalomyélite aiguë disséminée (« Acute disseminated encephalomyelitis », « ADEM »)**

Il s'agit d'une ME comportant des symptômes neurologiques aigus multifocaux par atteinte démyélinisante du SNC en IRM. Elle survient le plus souvent après une infection banale d'allure virale, ou beaucoup plus rarement après une vaccination. Le délai entre le facteur déclenchant et les premiers signes neurologiques est d'environ 8 jours (12). Le tableau est souvent très proche de celui d'une ME aiguë associant fièvre, troubles de la conscience, convulsions, des signes de localisation. Le LCR est inflammatoire, le plus souvent lymphocytaire, mais avec parfois une majorité de polynucléaires neutrophiles, une protéinorachie < à 1g/l et une glycorachie normale. L'IRM est la clé du diagnostic et elle permet de juger de l'étendue des lésions multifocales ou extensives de la substance blanche. Une atteinte médullaire peut s'associer à l'encéphalite, réalisant un tableau d'encéphalomyélite. La substance grise profonde ou corticale peut aussi être touchée. Il est important de faire le diagnostic car le traitement repose sur les corticoïdes à fortes doses (en pratique methylprednisolone 1g/j 5 jours de suite) et les échanges plasmatiques en cas de forme réfractaire aux corticoïdes (1).

### **5.2. Encéphalites à anticorps anti-NMDA récepteur et autres encéphalites auto-immunes**

L'identification d'encéphalites associées à des anticorps dirigés contre la surface des cellules et contre des protéines synaptiques, bien que récente, a déjà eu un impact important en neurologie et en réanimation (20, 21). Les antigènes cibles sont des récepteurs et des protéines qui ont des rôles importants dans la transmission et la plasticité synaptique, notamment les récepteurs au glutamate NMDA et AMPA, le récepteur GABA-B, et le récepteur de la glycine. Les syndromes résultant de ces réponses immunitaires sont importants car ils peuvent affecter les enfants et les jeunes adultes, sont sévères et prolongés, se produisent avec ou sans contexte

paranéoplasique associé, et répondent au traitement immunomodulateur (corticoïdes, et immunoglobulines polyvalentes ou échanges plasmatiques).

Depuis sa découverte en 2007, l'encéphalite associée à des anticorps dirigés contre le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est devenue une entité bien caractérisée sur le plan clinique et biologique. La plupart des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR développent une maladie en plusieurs étapes associant manifestations psychiatriques, troubles de mémoire, convulsions tonico-cloniques généralisées ou partielles complexes, mouvements anormaux (dyskinésies bucco-faciales notamment), manifestations neurovégétatives et une atteinte respiratoire (hypoventilation centrale). La maladie touche principalement les jeunes femmes, se produit parfois dans un contexte paranéoplasique. Des hypersignaux sont souvent présents à l'IRM, notamment dans les lobes temporaux, mais l'IRM est normale dans 45% des cas. Le LCR est anormal, avec présence de lymphocytes, une possible hyperprotéïnorachie et parfois des bandes oligoclonales. La présence d'une tumeur (généralement un tératome de l'ovaire) dépend de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, et semble plus fréquente chez les femmes noires âgées de plus de 18 ans. Les patients traités par résection de la tumeur et immunothérapie (corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques) ont une évolution meilleure et ont moins souvent besoin d'immunothérapie deuxième ligne (cyclophosphamide ou rituximab) que les patients sans tumeur retrouvée qui reçoivent une immunothérapie initiale similaire.

## **6. Stratégie diagnostique**

Lors de l'enquête nationale, la société de pathologie infectieuse de Langue Française (SPILF) a proposé une stratégie de demande de PCR/dosages d'anticorps en 3 étapes (4). La 1<sup>ère</sup> étape comporte les agents les plus fréquents, HSV1, HSV2 et VZV pour les virus, *M. pneumoniae* pour les bactéries. En cas de négativité, une seconde étape consisterait à rechercher les agents

suivants : pour les virus : entérovirus, CMV (exceptionnel), EBV, adénovirus, HHV6. en remarquant qu'il s'agit de causes très rares de ME graves chez les sujets immunocompétents ; pour les bactéries : *Chlamydia* sp, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*. Là encore, il s'agit d'infections bien rares, du moins dans leur expression encéphalitique. Enfin, dans une 3<sup>ème</sup> étape, seraient recherchés, selon le contexte, les micro-organismes suivants : - virus : *M. influenzae*, Para-influenzae, West Nile virus, Toscana, virus de l'encéphalite à tiques, rage, arbovirus divers, Nipah, Hendra...- bactéries : Rickettsies, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia shaffeensii*. Outre les PCR et les recherches d'anticorps dans le sérum et le LCR, il, pourra être utile, selon le contexte d'effectuer d'autres recherches : cultures virales à partir de prélèvements respiratoires, pharyngés ou de selles, PCR sur ces mêmes prélèvements ou sur des biopsies cutanées ou à partir du sang total. La stratégie proposée par l'IDSA (1) et le consortium international (9) est assez voisine. Toutes les recommandations mettent en outre l'accent sur le rôle primordial de l'IRM pour guider les examens et un éventuel traitement étiologique.

## **7. Traitement symptomatique**

Le traitement des crises convulsives et la prévention des récurrences font appel aux antiépileptiques conventionnels. Le bénéfice des anticonvulsivants en prévention primaire n'est pas démontré et donc non recommandé. Une étude récente a montré que trois facteurs étaient indépendamment associés à un état de mal épileptique survenant dans les premières 48h chez les malades admis en réanimation pour ME : des lésions corticales en imagerie, un coma et la présence de défaillances d'organes autres que neurologiques. En outre, l'état de mal épileptique réfractaire est associé à un mauvais pronostic (Sonneville R et coll. manuscrit soumis). Une hypertension intracrânienne symptomatique est fréquente et associée à un risque d'évolution défavorable. Le maintien d'une pression de perfusion cérébrale adéquate est un

objectif essentiel à la phase initiale. Outre l'obtention d'un état hémodynamique satisfaisant, des mesures simples de réduction de la pression intracrânienne doivent être considérées systématiquement, incluant surélévation de la tête à plus de 30°, sédation, ventilation mécanique en normocapnie. Les autres mesures comportent une surveillance régulière de la natrémie et de la diurèse pour dépister et traiter une anti diurèse inappropriée, le contrôle de la température avec pour objectif une normothermie dans les formes avec hypertension intracrânienne sévère, la correction de l'hyperglycémie excessive par insulinothérapie intraveineuse. Des données récentes observationnelles chez l'enfant suggèrent qu'une neuroréanimation basée sur une mesure de la pression intracrânienne (avec des objectifs de pression intracrânienne < 20 mmHg et de pression de perfusion cérébrale supérieure à 50 mmHg) puisse être bénéfique sur le pronostic neurologique (22).

## Références

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA and International Encephalitis C: Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013, 57(8):1114-28.
2. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J and Sejvar J: Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*, 2014, 82(5):443-51.
3. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cosen CK, Schuster FL, Christie LJ, and Tureen JH. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2016, 43(12):1565-77.
4. Mailles A, Stahl JP, Steering C and Investigators G: Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009, 49(12):1838-47.
5. Mailles A, De Broucker T, Costanzo P, Martinez-Almoyna L, Vaillant V, Stahl JP, Steering C and Investigators G: Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clin Infect Dis* 2012,54(10):1455-64.
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS and Group UKHPAAoES: Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*,2010, 10(12):835-44.

7. Sonnevile R, Gault N, de Montmollin E, Klein IF, Mariotte E, Chemam S, Tubach F, Mourvillier B, Timsit JF, Wolff M and Bouadma L: Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol* 2015,22(1):6-16.
8. Thakur KT, Motta M, Asemota AO, Kirsch HL, Benavides DR, Schneider EB, McArthur JC, Geocadin RG and Venkatesan A: Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology* 2013,81(9):793-800,.
9. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM and Whitley RJ: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 39(9):1267-84, 2004.
10. Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, Xia D, Messenger S, Whitley R and Venkatesan A: Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015,60(9):1377-83.
11. Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, Messenger S, Preas CP, Shahkarami M and Venkatesan A: Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2013 56(6):825-32.
12. Sonnevile R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, Legriel S, Bolgert F, Regnier B and Wolff M: Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 2008, 34(3):528-32.
13. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T and Wolff M: Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 2009,58(5):321-8.
14. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, Rozenberg F, Raschilas F, Blas M, Georges H, Chaffaut C and Yazdanpanah Y: Factors associated with delay to acyclovir

- administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009,15(6):560-4.
15. Sabah M, Mulcahy J and Zenan A: [Herpes simplex encephalitis]. *Praxis (Bern 1994)* 2012, 101(22):1437-40.
16. Lakeman FD, Koga J and Whitley RJ: Detection of antigen to herpes simplex virus in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1987,155(6):1172-8.
17. Gilden DH, Cohrs RJ and Mahalingam R: VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology* 2005, 64(1):21-5,
18. Thwaites GE and Tran TH: Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005,4(3):160-70,.
19. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH and Farrar JJ: Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004,351(17):1741-51,.
20. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F and Dalmau J: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet neurology* 2013, 12(2):157-65.
21. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR and Balice-Gordon R: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet neurology* 2011,10(1):63-74,.



22. Kumar R, Singhi S, Singhi P, Muralidharan J, Bansal A, and Bahtti A. Randomized control trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infection in children. *Crit Care Med* 2014; (8):1775-87

**Tableau 1 : Etiologies des méningo-encéphalites à liquide clair dans 2 études prospectives multicentriques réalisées en Europe**

Micro-organismes	Etude multicentrique française (4) (253 patients)	Etude multicentrique anglaise (6) (203 patients)
HSV1/HSV2	55	38
VZV	20	10
EBV	3	1
CMV	3	-
HHV6	3	1
Entérovirus	2	3
<i>Influenza A et B</i>	1	2
<i>Parainfluenza</i>	-	-
West Nile virus	1	-
Adénovirus	-	-
Toscana	-	-
Encéphalite à tiques	3	-
Métapneumovirus	-	-
Virus respiratoire syncytial	-	-
Rotavirus	-	-
Rougeole	-	1
<i>Listeria</i>	13	1
<i>M. tuberculosis</i>	20	10
<i>M. pneumoniae</i>	2	-
<i>Chlamydia sp</i>	-	-
<i>Bartonella sp</i>	-	-
<i>Rickettsia sp</i>	1	-
<i>Brucella sp</i>	-	-
<i>Tropheryma whippelii</i>	-	-
Auto-immune	-	42
Pas de cause retrouvée	122	75

**Tableau 2 : orientation devant une méningo-encéphalite d'étiologie indéterminée en fonction des signes cliniques**

Signes cliniques	Principales étiologies virales ou bactériennes
Hépatite	<i>Coxiella burnetii</i>
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, West Nile virus, <i>Bartonella</i> sp, <i>M. tuberculosis</i>
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV6, West Nile virus, rubéole, entérovirus, <i>M. pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , arboviroses
Signes respiratoires	Influenza A, adenovirus, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i> .
Rétinite	West Nile virus
Ataxie cérébelleuse	VZV (enfants), EBV, oreillons, <i>Tropheryma whipplei</i> ,
Anomalies des paires crâniennes	HSV1, EBV, <i>Listeria monocytogenes</i> ,  <i>M. tuberculosis</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> ,
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	<i>T. whipplei</i>
Paralysie pseudo-poliomyélitique	Encéphalite japonaise, West Nile virus, encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV1, West Nile virus, enterovirus 71, <i>L. monocytogenes</i>
Patients < 30 ans avec troubles de conscience, mouvements anormaux, convulsions, dysautonomie.	Encéphalite auto-immune