

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES ENCÉPHALITES INFECTIEUSES DE L'ADULTE

2017



JILB

Dr Pierre Fillâtre
Service de réanimation polyvalente
CH St Brieuc

Les questions posées

- **Q1: Quand évoquer une encéphalite aiguë ?**
- **Q2: Quelle conduite à tenir (CAT) initiale (H0-H48) ?**
- **Q3: Diagnostic déjà fait à 48 h, quelle CAT ?**
- **Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?**
- Q5: Quelle épidémiologie ?
- Q6: Comment organiser la prise en charge post-hospitalière ?

Q1: QUAND ÉVOQUER UNE ENCÉPHALITE AIGUË ?

Q1: Quand évoquer une encéphalite aiguë ?



Le syndrome clinique

- Grade A Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du SNC associé à la fièvre doit faire évoquer une encéphalite infectieuse.

Le syndrome biologique

- Grade A Deux paires d'hémocultures doivent être prélevées avant toute antibiothérapie.
- Grade A Une sérologie VIH est indispensable. En cas de suspicion de primo-infection VIH, une recherche d'ARN viral dans le sang (charge virale) est recommandée en plus de la sérologie.

Le liquide cébrospinal (LCS)

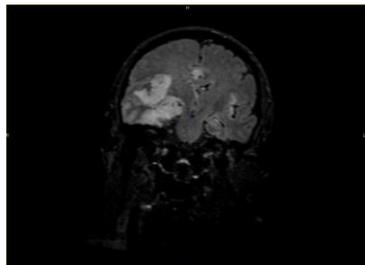
- Grade A La quantité de LCS à prélever doit être d'au moins **120 gouttes**
 - 20 gouttes (1mL) pour la biochimie, 80 à 100 gouttes (4 à 5 ml) pour la microbiologie et virologie
 - une partie du LCS (à +4 puis si possible -80°C) pour les compléments d'investigations (dont BK)
- Grade A Les PCR HSV, VZV et entérovirus sont impératives.

Q1: Quand évoquer une encéphalite aiguë ?

L'imagerie / explorations fonctionnelles

Recommandation

- Grade A **IRM cérébrale en première intention** (séquences FLAIR, diffusion, T2*, T1 sans et avec gado ainsi que des séquences vasculaires veineuses et artérielles). C'est l'**examen le plus pertinent** pour le diagnostic étiologique et les diagnostics différentiels. En cas d'impossibilité une TDM doit être réalisée (sans et avec injection).
- Grade A **Imagerie cérébrale pour éliminer une contre-indication à la ponction lombaire (cf reco méningite).**
- Grade A **En cas d'impossibilité de pratiquer une PL, il est recommandé d'appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites**
- Grade B **L'EEG peut être indiqué** pour explorer des crises convulsives ou un état de mal, et en cas de troubles de la vigilance.



Q2: QUELLE CONDUITE À TENIR INITIALE (H0-H48) ?

Données épidémiologiques françaises

Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study

Alexandra Mailles¹ and Jean-Paul Stahl,² on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group^a

¹Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, and ²Infectious Diseases Unit, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France

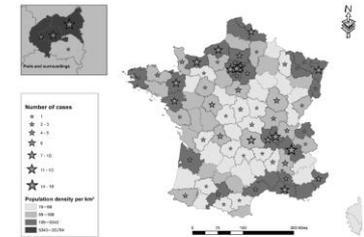


Figure 1. District of residence of patients with encephalitis, France 2007.

Table 3. Identified Etiologic Causes of Encephalitis, France, 2007 ($n = 131$) = 52%

Etiologic diagnosis	No. (%) of patients	No. of patients with confirmed cases	No. of patients with probable cases	No. of patients with possible cases
HSV	55 (42)	55	0	0
VZV	20 (15.2)	16	0	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20 (15.2)	13	3	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	13 (10)	11	1	1

108 (82%)

253 patients (47% de réanimation)
 Age moyen 50 ans (10% < 16 ans)
 Sexe ratio F/M = 2/3
 Durée de séjour médian 20 jours
 Décès 10%
 Convalescence ou long séjour 30%

Données épidémiologiques françaises

Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study

Alexandra Mailles¹ and Jean-Paul Stahl,² on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group^a

¹Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, and ²Infectious Diseases Unit, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France

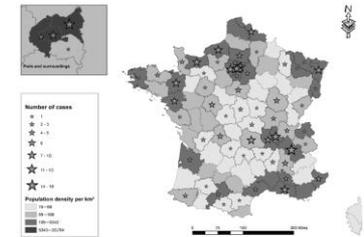


Figure 1. District of residence of patients with encephalitis, France 2007.

Cytomegalovirus	3 (2.3)	2	0	1	...
Epstein-Barr virus	3 (2.3)	1	2	0	...
Tick-borne encephalitis	3 (2.3)	0	1	2	...
Enterovirus	2 (1.5)	0	2	0	...
Toscana virus	2 (1.5)	1	1	0	1 Patient infected in Southeast France and 1 in Italy
Lyme disease	2 (1.5)	1	1	0	...
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (1.5)	0	2	0	...
<i>Rickettsia conorii</i>	1 (0.8)	0	1	0	...
<i>Francisella tularensis</i>	1 (0.8)	0	1	0	...
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.8)	0	1	0	...
Influenza A	1 (0.8)	0	1	0	...
West Nile virus	1 (0.8)	0	1	0	Patient infected in Egypt
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (0.8)	1	0	0	...

Q2: Quelle conduite à tenir initiale (H0-H48) ?

Traitements anti infectieux en l'absence d'orientation

Argumentaire

- Niveau 1 Après réalisation de la PL et en présence d'un examen microscopique négatif
- Niveau 2 Le choix des traitements prend en compte les **données épidémiologiques françaises** et les **éléments d'orientation cliniques** (anamnèse, notion de voyages, contages, exposition à des animaux, signes neurologiques et extra-neurologiques) **et biologiques** (particulièrement les résultats de la ponction lombaire).

AMOXICILLINE (200 mg/kg/j) + ACICLOVIR (10 mg/kg * 3/j)
Pas d'aminoside

Q2: Quelle conduite à tenir initiale (H0-H48) ?

Traitements anti infectieux si orientation

Recommandations

- Grade A **Si le LCS est trouble = recommandations méningites bactériennes communautaires.**
- Grade A **Dans les rares cas où l'examen microscopique du LCS est positif (BGP, BAAR), un traitement étiologique doit être débuté.** S'il y a des vésicules cutanées ou des signes de vasculopathie à l'imagerie, la posologie de l'aciclovir doit être augmentée à 15 mg/Kg toutes les 8 heures.
- Grade B **Un traitement anti tuberculeux ne sera initié (en plus du traitement par aciclovir + amoxicilline) dans les 48 premières heures que :**
 - devant un examen microscopique du LCS identifiant un BAAR, ou de PCR temps réel positive (Cf. Q3) ou
 - en présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie.

Q3: DIAGNOSTIC DÉJÀ FAIT À 48 H, QUELLE CAT ?

Q3: Diagnostic déjà fait à 48 h, quelle CAT ?

Encéphalite herpétique

- **Recommandations**
- Grade A La dose d'aciclovir est de **10 mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures**.
- Grade C La durée recommandée de traitement est de **14 jours chez l'adulte immunocompétent**.
- Grade C **Pour les patients immunodéprimés**, une durée de **21 jours** est recommandée.
- Grade C administration : **perfusion d'au moins 1 heure et concentration finale < 5 mg/ml**
- Grade A Dès lors que le diagnostic d'encéphalite à HSV est suspecté, **le traitement par aciclovir doit être initié rapidement** (idéalement dans les 6 heures suivant l'admission).

Littérature récente

Encéphalite à VZV

- 2^{ème} ou 3^{ème} étiologie en fréquence
 - Glaser CA, *Clin Infect Dis* 2003
 - Mailles A, *Clin Infect Dis* 2009
 - Granerod J, *Lancet Infect Dis* 2010
- Fréquent sans rash vésiculeux
 - De Broucker T, *Clin Microbiol Infect* 2012
 - Halling G, *J Infect Dis* 2014
- Encéphalite (>) vascularite > infarctus

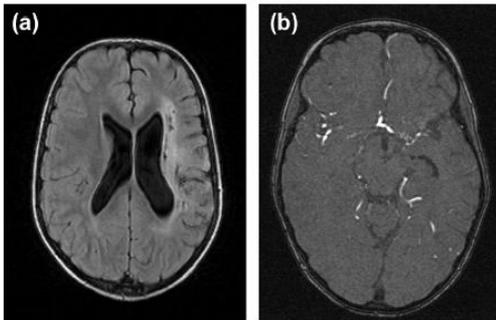
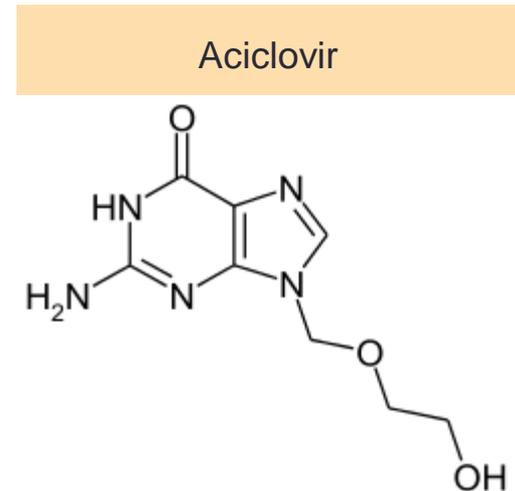


Figure 1 Patient with VZV infection and vasculitis.

Grahn A, *J Infect* 2015

- Moindre sensibilité in vitro du VZV à l'aciclovir mais données très pauvres chez le patient
 - CI_{50} 3 fois plus élevée sur HSV que sur VZV
 - Lycke J, *Antimicrobial Agents Chemother* 2003
 - Grahn A, *J Infect* 2015



Q3: Diagnostic déjà fait à 48 h, quelle CAT ?

Encéphalite à VZV

- **Recommandations**
- Grade A **L'aciclovir IV** est le traitement de référence de l'encéphalite à VZV.
- Grade B La dose d'aciclovir est de **15mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures**.
- Grade B La durée recommandée de traitement de l'encéphalite à VZV est de **14 jours**.

Littérature récente

Encéphalite à Listeria

2^{ème} cause bactérienne en France

Mailles A, *Clin Infect Dis* 2009

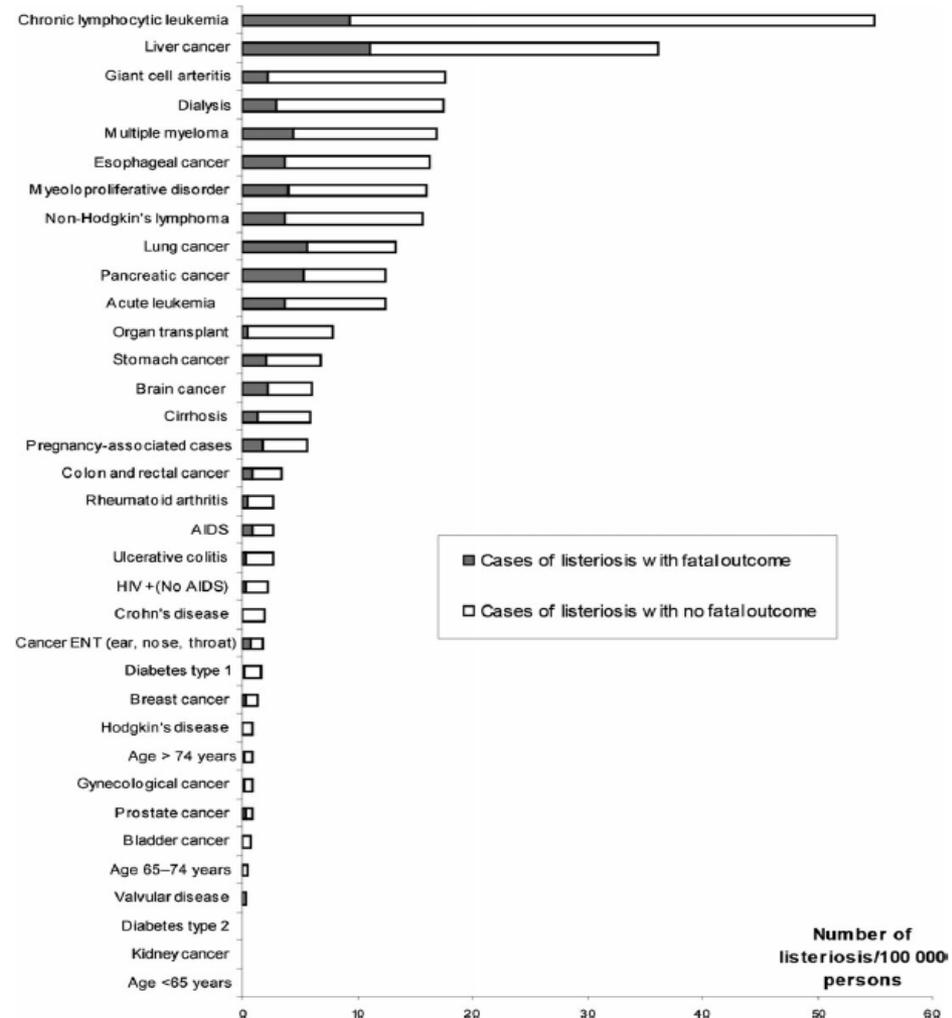
Impact des thérapeutiques?

- Étude rétrospective négative pour les aminosides
Oriol Mitjà, *J Antimicrob Chemother* 2009
- Etude prospective positive pour les aminosides, négative pour la dexaméthasone

	Odds ratio (95% CI)*	p value
3-month mortality for bacteraemia and neurolisteriosis (n=679)†		
Co-trimoxazole therapy	0.49 (0.26-0.92)	0.027
Aminoglycoside therapy	0.60 (0.38-0.94)	0.024
Active beta-lactam therapy‡	0.10 (0.04-0.26)	<0.0001
3-month mortality for neurolisteriosis (n=252)		
Adjunctive dexamethasone for meningitis	4.58 (1.50-13.98)	0.008

Table 3: Multivariable logistic regression analyses of factors associated with 3-month mortality for patients with bacteraemia and neurolisteriosis and with persisting neurological impairment for patients with neurolisteriosis

Charlier C, *Lancet Infect Dis* 2017



Goulet V, *Clin Infect Dis* 2012

Q3: Diagnostic déjà fait à 48 h, quelle CAT ?

Encéphalite à *Listeria*

- **Argumentaire**
- Niveau 2 Les encéphalites listériennes ont une létalité d'au moins 30% en France. **Elles surviennent le plus souvent chez des patients présentant 1 ou plusieurs comorbidités et/ou âgés de + de 65 ans.** Néanmoins, des cas en l'absence de ces 2 situations sont possibles.
- **Recommandations**
- Grade A Le traitement recommandé de l'encéphalite listérienne documentée est l'**amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/jour en 4 perfusions au moins ou en administration continue par 24 heures pendant 21 jours.**
- « Grade C » La **gentamicine 5 mg/kg/j en dose unique quotidienne pendant au maximum 5 jours** est recommandée en tant qu'antibiotique supplémentaire.
- Grade A **En cas de contre-indication** à l'amoxicilline (allergie grave prouvée), l'association **triméthoprim/sulfaméthoxazole** à forte dose doit être administrée pendant 21 jours.

Littérature récente

Encéphalite tuberculeuse

- Haut niveau de preuve pour la corticothérapie adjuvante chez le patient non infecté par le VIH
Thwaites GE, *NEJM* 2004

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults

Guy E. Thwaites, M.R.C.P., Nguyen Duc Bang, M.D., Nguyen Huy Dung, M.D., Hoang Thi Quy, M.D., Do Thi Tuong Oanh, M.D., Nguyen Thi Cam Thoa, M.D., Nguyen Quang Hien, M.D., Nguyen Tri Thuc, M.D., Nguyen Ngoc Hai, M.D., Nguyen Thi Ngoc Lan, Ph.D., Nguyen Ngoc Lan, M.D., Nguyen Hong Duc, M.D., Vu Ngoc Tuan, M.D., Cao Huu Hiep, M.D., Tran Thi Hong Chau, M.D., Pham Phuong Mai, M.D., Nguyen Thi Dung, M.D., Kasia Stepniewska, Ph.D., Nicholas J. White, F.R.C.P., Tran Tinh Hien, M.D., and Jeremy J. Farrar, F.R.C.P.

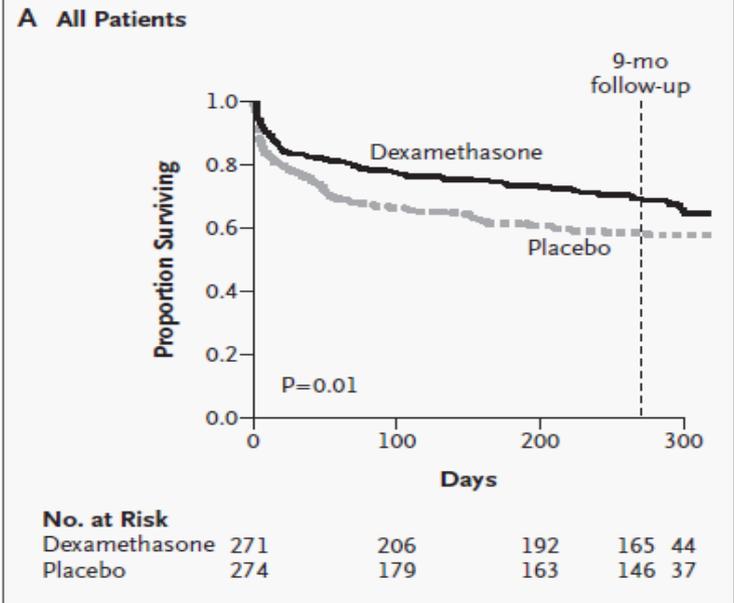


Figure 2. Kaplan–Meier Survival Estimates According to Treatment Group.

Littérature récente

Encéphalite tuberculeuse

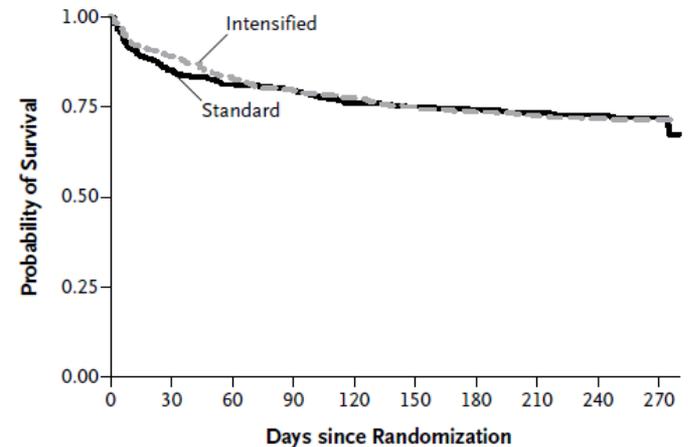
- Haut niveau de preuve pour la corticothérapie adjuvante chez le patient non infecté par le VIH
Thwaites GE, *NEJM* 2004
- Pas d'intérêt à intensifier le traitement classique (i.e posologie RMP 15 mg/kg + levoflo)
Heemskerk AD, *NEJM* 2016
- Pas d'études de haut niveau de preuve sur la durée du traitement antituberculeux

ORIGINAL ARTICLE

Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

A. Dorothee Heemskerk, M.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Nguyen T.H. Mai, Ph.D., Tran T.H. Chau, Ph.D., Nguyen H. Phu, Ph.D., Pham P. Loc, M.D., Nguyen V.V. Chau, Ph.D., Tran T. Hien, Ph.D., Nguyen H. Dung, Ph.D., Nguyen T.N. Lan, Ph.D., Nguyen H. Lan, M.D., Nguyen N. Lan, M.D., Le T. Phong, M.D., Nguyen N. Vien, M.D., Nguyen Q. Hien, M.D., Nguyen T.B. Yen, M.D., Dang T.M. Ha, Ph.D., Jeremy N. Day, F.R.C.P., Maxine Caws, Ph.D., Laura Merson, B.S., Tran T.V. Thinh, M.D., Marcel Wolbers, Ph.D., Guy E. Thwaites, F.R.C.P., and Jeremy J. Farrar, F.R.C.P.

A All Patients



No. at Risk

Standard	409	342	322	315	298	293	290	286	284	222
Intensified	408	353	328	313	305	295	288	283	379	225

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival According to Treatment Group and HIV Infection Status.

Q3: Diagnostic déjà fait à 48 h, quelle CAT ?

Encéphalite tuberculeuse

- **Recommandations**
- **Grade A trithérapie antituberculeuse par isoniazide (I) (5mg/kg) - rifampicine (R) (10 mg/kg) - pyrazinamide (P) (30 mg/kg) pour une durée de 2 mois, suivie d'une bithérapie par IR pour 12 mois au total**
- **L'éthambutol (E) (20 mg/kg) est ajouté au traitement initial dans l'attente de l'antibiogramme, car il protège de l'émergence de résistance si la souche s'avérait résistante à l'INH.**
- **Grade A** L'adjonction systématique de corticoïdes (dexaméthasone) est recommandée

Tableau II. Corticothérapie par dexaméthasone intraveineuse puis par voie orale au cours de la tuberculose neuro-méningée

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
Grade I (score de GCS 15)	0,3 mg/kg IV	0,2 mg/kg IV	0,1 mg/kg IV	3 mg PO	2 mg PO	1 mg PO	Arrêt	-
Grade II (GCS 11 à 14) et Grade III (GCS <11)	0,4 mg/kg IV	0,3 mg/kg IV	0,2 mg/kg IV	0,1 mg/kg IV	4 mg PO	3 mg PO	2 mg PO	1 mg PO

S : semaine ; IV : intraveineux ; PO : per os

Q4: DIAGNOSTIC NON FAIT À 48 H, QUELLE CAT ?

Prise en charge thérapeutique

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 1 Faut-il poursuivre l'aciclovir si PCR HSV - ?

- **Probabilité pré-test?**

- Clinique

- Pas de signes discriminants
 - Troubles de conscience 90%
 - Confusion 76-81%
 - Convulsion 33-55%

- LCS

- 83-237 EN/mm³, 4-12% de PNN
 - 2% des cas avec majorité PNN (max 69%)
 - <10 EN/mm³ pour 15% des patients
 - Protéinorachie rarement > 1g/L (25%)

- IRM

- Exceptionnellement normal (5%), précoce
 - Lésions surtout temporales, unilatérales

Sili U, *J Clin Virol* 2014

Raschilas F, *Clin Infect Dis* 2002

Poissy J, *Clin Microbiol Infect* 2009

Chow FC, *Clin Infect Dis* 2015

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 1 Faut-il poursuivre l'aciclovir si PCR HSV - ?

• Probabilité pré-test?

• Clinique

Pas de signes discriminants
Troubles de conscience 90%
Confusion 76-81%
Convulsion 33-55%

• LCS

83-237 EN/mm³, 4-12% de PNN
2% des cas avec majorité PNN (max 69%)
<10 EN/mm³ pour 15% des patients
Protéinorachie rarement > 1g/L (25%)

• IRM

Exceptionnellement normal (5%), précoce
Lésions surtout temporales, unilatérales

Sili U, *J Clin Virol* 2014
Raschilas F, *Clin Infect Dis* 2002
Poissy J, *Clin Microbiol Infect* 2009
Chow FC, *Clin Infect Dis* 2015

• Valeur du test?

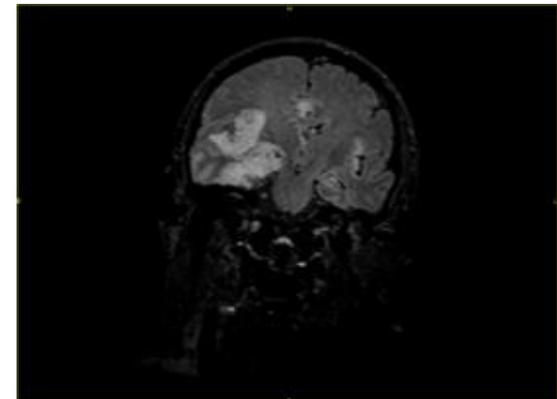
- Se 98% comparativement à la biopsie cérébrale
- Se 74% à J0 du début des signes
- + souvent négatif si EN < 10/mm³ (mais pas que)
- Exceptionnellement décrit après J4

Lakeman FD, *J Infect Dis*. 1995
De Tiège X, *Clin Infect Dis* 2003

• Mais ça reste exceptionnel +++

- 55/55 avec 1^{ère} PCR +
- Dont 27/55 sur PL avant J2

Mailles A, *Clin Infect Dis* 2009



Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 1 Faut-il poursuivre l'aciclovir si la PCR HSV est négative ?

- **Recommandations**

Grade A Le diagnostic peut être MEH écarté sur la négativité de la PCR HSV obtenue sur **2^{ème} PL à partir de 4^{ème} jour d'apparition des signes neurologiques**. Dans ce cas, l'aciclovir doit être maintenu jusqu'au résultat de cette seconde PCR.

Littérature récente

4 – 2 Faut-il poursuivre l'aciclovir si PCR VZV - ?

- Outils diagnostiques
 - Sensibilité de la PCR VZV \approx 66 - 80%
Gregoire SM, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006
De Broucker T, *Clin Microbiol Infect* 2012

- Recherche intrathécale des AC anti VZV ++
 - Chronologie d'apparition des AC

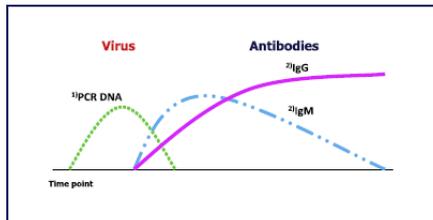


Figure 3 Virological diagnostics of VZV CNS infections.

Grahn A, *J Infect* 2015

- Série de 28 vascularites à VZV
 - 30% de PCR+ vs. 100% de sérologie+
Nagel MA, *Neurology* 2008

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 2 Faut-il poursuivre l'aciclovir si la PCR VZV est négative ?

- **Recommandations**
- Grade A En cas de suspicion clinique et/ou d'IRM évocatrice, **renouveler sur une 2^{nde} PL à J4** et maintenir l'aciclovir à la même posologie dans l'attente du résultat de celle-ci.
- Grade A **La PCR VZV négative dans le LCS doit faire rechercher une sécrétion intrathécale d'anticorps anti VZV**, si la symptomatologie (éruption vésiculeuse, et/ou atteinte d'un nerf crânien) et/ou l'IRM sont évocatrices.

Littérature récente

4 – 3 Faut-il poursuivre l'amoxicilline pour la suspicion de Listeriose neuroméningée?

- **Probabilité pré-test?**

- Clinique

- Pas de signes discriminants

- Raideur méningée 65%

- GCS moyen 12 +/- 3

- Rhombencéphalite 17%

- LCS

- 310-660 EN/mm³, panaché 65% de PNN

- hypoglycorrachie inconstante

- examen direct + 14 – 32%

- culture + 42 – 84%

- PCR *Listeria* 58 – 63%

- Autres

- Hémocultures + 63%



Reynaud L, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007

Le Monnier A, *J Clin Microbiol* 2011

Charlier C, *Lancet Infect Dis* 2017

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 3 Faut-il poursuivre l'amoxicilline pour la suspicion de Listeriose neuroméningée?

- **Argumentaire**
- Niveau 1 L'exposition à un aliment démontré contaminé renforce la probabilité de neurolistériose.
- Niveau 1 Une **immunodépression** est un facteur de risque de listériose. Mais 4% des neurolistérioses surviennent chez des sujets jeunes et présumés immunocompétents
- Niveau 1 Les arguments en défaveur d'une listériose (probabilité très faible en présence de ces trois facteurs) sont :
 - l'absence de facteur de risque (immunosuppression, cancer, âge > 65 ans) ;
 - des hémocultures et cultures du LCS négatives ;
 - une PCR *hly* négative.

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 3 Faut-il poursuivre l'amoxicilline pour la suspicion de Listeriose neuroméningée?

- **Recommandations**
- Grade A **En cas d'éléments en faveur d'une listériose, il est nécessaire de poursuivre un traitement par amoxicilline**, même en l'absence de documentation microbiologique.
- Grade A **En l'absence d'éléments en faveur de listériose, l'amoxicilline peut être arrêtée en cas de négativité des prélèvements à visée microbiologique.**

Littérature récente

4 – 4 Faut-il instaurer un traitement anti BK?

Facteurs de risque principaux

- Zone d'endémie
- Immunodépression
- Alcoolisme

Bidstrup C, *Scand J Infect Dis* 2002

Thwaites G, *J Infect.* 2009

Retard thérapeutique = pronostic

Lu CH, *Infection* 2001

Sheu J-J, *Am J Med Sci* 2009

Brancusi F, *Future Microbiol* 2012

Valeur des outils diagnostiques ?

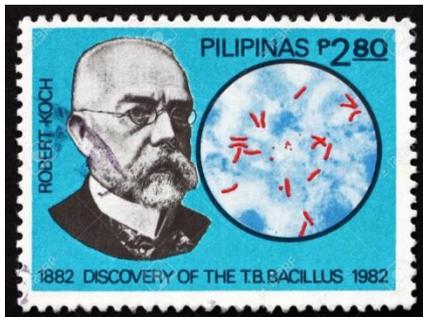
- Se examen microscopique direct 27 – 58%
- Très faible rentabilité diagnostique de l'ADA
- Se PCR BK 57 – 81%

Thwaites GE, *J Clin Microbiol* 2004

Erdem H, *Clin Microbiol Infect* 2014

Xu H-B, *Int J Tuberc Lung Dis* 2010

Denkinger CM, *Eur Respir J* 2014



Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 4 Faut-il instaurer ou poursuivre un traitement antituberculeux d'épreuve après 48h ?

- **Recommandations**
- Grade A Il est recommandé d'instaurer un **traitement d'épreuve anti tuberculeux si le tableau clinique, biologique et l'imagerie sont à ce stade en faveur d'un diagnostic de tuberculose, même en cas d'examen microscopique et de PCR négatifs**
- Grade A **La PCR-Temps réel négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de tuberculose**
- Grade D **Il n'est pas recommandé de demander les tests IGRA dans le sang pour le diagnostic de méningite et d'encéphalite tuberculeuse**

Littérature récente

4 – 5 Faut-il instaurer un traitement corticoïde?

Effet non spécifique sur la réduction de l'oedème

Nakano A, *Eur Neurol* 2003

Place définie dans

- L'ADEM
- Encéphalite auto-immune
- Vascularite
- La tuberculose

Thwaites GE, *NEJM* 2004

Menge T, *Arch Neurol* 2005

Howard CM, *Chest* 2014

Häusler M, *J Neurol Sci* 2002

Etude non randomisée positive dans les MHE

Kamei S, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005

- Etude randomisée en cours...

Littérature récente

4 – 5 Faut-il instaurer un traitement corticoïde?

Effet non spécifique sur la réduction de l'oedème

Nakano A, *Eur Neurol* 2003

Place définie dans

- L'ADEM
- Encéphalite auto-immune
- Vascularite
- La tuberculose

Thwaites GE, *NEJM* 2004

Menge T, *Arch Neurol* 2005

Howard CM, *Chest* 2014

Häusler M, *J Neurol Sci* 2002

Etude non randomisée positive dans les MHE

Kamei S, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005

- Etude randomisée en cours...

4 – 6 Faut-il instaurer un traitement par doxycycline?

Aucune étude sur administration empirique

Mais spectre large intracellulaire => zoonose

- *Rickettsia*
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma*
- typhus-associated encephalitis
- *Brucella*
- *Bartonella henselae*
- *Tropheryma whipplei*
- *Ehrlichia* encephalitis
- Lyme neuroborreliosis

Silpapojakul K, *Arch Intern Med.* 1991

Ferrante MA, *Clin Infect Dis* 1993

Bitnun A, *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003

Masalha R, *J Neurol.* 1998

Riestra-Castañeda R, *Arch Med Res.* 1996

Erdem H, *Antimicrob Agents Chemother.* 2012

Genizi J, *Brain Dev.* 2007

Fenollar F, *J Infect.* 2014

Dumler JS, *Annu Rev Med.* 1998

Bremell D, *Eur J Neurol* 2014

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 5 Faut-il instaurer un traitement par corticoïdes en cas de diagnostic non fait à 48H ?

Recommandations

- Grade D En dehors du cas particulier de la **méningo-encéphalite tuberculeuse suspectée ou prouvée**, il n'y a pas lieu d'instaurer *systématiquement* une corticothérapie dans le cadre de la prise en charge d'une encéphalite de cause indéterminée.
- Grade B La prescription de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines doit donner lieu à **une concertation multidisciplinaire**.

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 – 5 Faut-il instaurer un traitement par corticoïdes en cas de diagnostic non fait à 48H ?

Recommandations

- Grade D En dehors du cas particulier de la **méningo-encéphalite tuberculeuse suspectée ou prouvée**, il n'y a pas lieu d'instaurer *systématiquement* une corticothérapie dans le cadre de la prise en charge d'une encéphalite de cause indéterminée.
- Grade B La prescription de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines doit donner lieu à **une concertation multidisciplinaire**.

4 – 6 Faut-il instaurer un traitement d'épreuve par doxycycline ?

Recommandation

- Grade C En l'absence d'argument pour une des 4 étiologies les plus fréquentes ou en cas de **suspicion d'encéphalite à bactéries intracellulaires**, un traitement d'épreuve par doxycycline peut être discuté en fonction de la suspicion épidémiologique.

Q4: DIAGNOSTIC NON FAIT À 48 H, QUELLE CAT ?

Poursuite du bilan étiologique

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 - 7 Poursuite de l'investigation diagnostique

4 – 7 – 1 Investigations infectieuses

Recommandation

- Grade A Les investigations infectieuses complémentaires doivent être orientées par
 - l'âge
 - le terrain
 - les expositions professionnelles ou de loisir
 - la saison
 - les voyages
 - les signes extra-neurologiques (hépatite, éruption...)
 - les données biologiques

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 - 7 Poursuite de l'investigation diagnostique

4 - 7 - 1 Investigations infectieuses

Recommandation

- Grade A Les investigations infectieuses complémentaires doivent être orientées par

- l'âge
- le terrain
- les expositions professionnelles ou de loisir
- la saison
- les voyages
- les signes extra-neurologiques
- les données biologiques



Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 - 7 Poursuite de l'investigation diagnostique

4 - 7 - 1 Investigations infectieuses

Recommandation



Les causes rares doivent être recherchées d'emblée...

avec discernement
Surtout si impact thérapeutique !

- les signes extra-neurologiques
- les données biologiques





2 causes non infectieuses

Encéphalite anti-NMDA

- La plus documentée
- Triade 1- troubles psychiatriques, 2- convulsions, 3- troubles de conscience
- LCS:
 - Pléïocytose 82-90% des cas
 - Protéïnorachie généralement < 1g/L
 - AC sur LCS (beaucoup plus spécifique que sur sérum)
- IRM souvent normale 75%

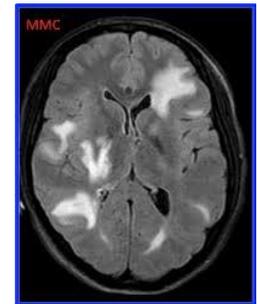
Dalmau J, *Lancet Neurol* 2008

Viaccoz A, *Neurology* 2014

De Montmollin E, *Am J Respir Crit Care Med*. 2017

ADEM

- 2-30 jours après infection virale ou bactérienne ou vaccination
- Clinique
 - Troubles de conscience
 - Signes de focalisation 77-85%
 - Convulsions 4-30 %
 - Fièvre 17-70%
- LCS
 - Normal dans 20% des cas
 - Protéïnorachie modérée 0,6-1,3 g/L, bande oligoclonale intrathécale fréquente
- IRM +++



Sonneville R, *J Infect*. 2009

Schwarz S, *Neurology* 2001

Sonneville R, *Intensive Care Med* 2008

Q4: Diagnostic non fait à 48 h, quelle CAT ?

4 - 7 Poursuite de l'investigation diagnostique

4 – 7 – 2 Investigations non infectieuses

Argumentaire

- Niveau 1 causes non infectieuses = 22% des causes des tableaux évocateurs d'encéphalites infectieuses.
- Niveau 1 Les encéphalites auto-immunes réalisent le plus souvent des tableaux subaigus d'encéphalites limbiques ou d'encéphalomyélite aiguë.
- Niveau 1 Le LED, le Goujerot-Sjögren, l'encéphalite d'Hashimoto sont les autres diagnostics non-infectieux alternatifs les plus fréquents.

Recommandations

- Grade A Une IRM est indispensable pour faire le diagnostic d'ADEM.
- Grade A La recherche d'encéphalite auto-immune par la détection d'anticorps onco-neuronaux sériques et du LCS et de maladie systémique doit être effectuée en cas d'encéphalite limbique ou d'encéphalite de cause indéterminée.

CONCLUSION



- Maladies graves & compliquées
- Potentiellement accessibles à des traitements **précoces**
- Difficultés
 - Rester 'pratique' dans un **contexte souvent mal documenté**
 - Placer le curseur 'juste au bon endroit' (cf. situations rares)
 - ⇒ Privilégier les mesures ayant un **impact, individuel ou collectif**
 - ⇒ Isolement, vaccination, prophylaxie entourage
 - ⇒ Arrêter les traitements empiriques



Pour une bonne pratique de la prise en charge diagnostique des encéphalites en France.

Janvier 2006

NIVEAU 1

Le diagnostic d'encéphalite étant porté, un premier niveau de recherche étiologique reposant sur la fréquence ou l'urgence thérapeutique doit être immédiatement mis en œuvre :

- Examen bactériologique standard du LCR
- Sérologie VIH rapide
- PCR LCR HSV 1 et 2, afin d'éliminer avec certitude une encéphalite à HSH. En cas de négativité de la première PCR, il faut en réaliser une deuxième au 4^{ème} jour au plus tard après le début des symptômes (7)
- PCR LCR VZV (9)
- PCR LCR *Mycoplasma pneumoniae* (complétée par les sérologies à J0 et J15) (9, 10, 11)

NIVEAU 2

En cas de négativité du premier niveau (en particulier HSV selon les spécifications ci-dessus), sur le LCR prélevé l'occasion de la deuxième PL destinée à éliminer définitivement HSV :

- PCR LCR pour
 - Entérovirus
 - CMV
 - EBV
 - Adénovirus
 - HHV6 (12, 13)
 - Chlamydia sp
 - Borrelia
 - Coxiella
 - Bartonella
 - Listeria (14)
- Sérologie LCR ou sérum TBE (15, 16)
- Mise en culture pour BK
- Anticorps anti-NMDA

NIVEAU 3

Il convient de conserver un échantillon du deuxième LCR afin de réaliser le troisième niveau diagnostic si les hypothèses précédentes s'avèrent négatives

- Rickettsies
- Influenza A et B (6, 17, 18, 19)
- Tropheryma
- Ehrlichia
- Parainfluenzae
- Rougeole (20)
- Rubéole (20)
- Oreillons
- West Nile (21)
- Toscana (22)
- Sérologie LCMV (23)
- PCR LCR virus JC
- Parechovirus (24)
- Cryptocoque examen direct du LCR