



Encéphalites infectieuses aiguës de l'adulte

Recommandations SPILF 2017

XXIV^{ème} JRPI

Anne BOUCHER- CH Tourcoing

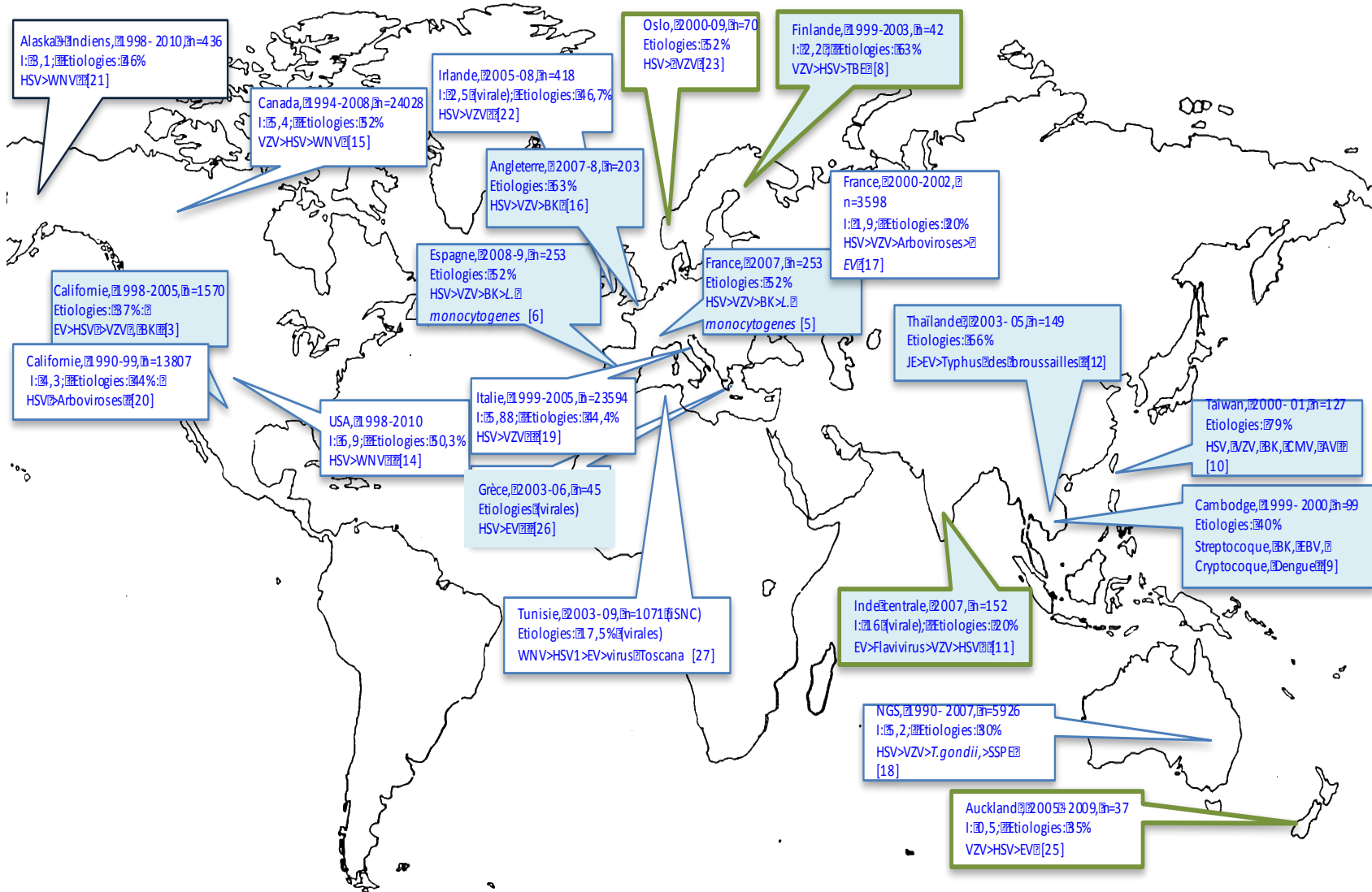
Comité scientifique multidisciplinaire: Ph.Azouvi; T. De Broucker; F.Bruneel; X.Duval; B. Fantin; N.Girard; J.L Hermann; J.Honnorat; M. Lecuit; A.Mailles; L.Martinez-Almoyna; P.Morand; L.Piroth; J.P Stahl; P.Tattevin

Bibliographes: A.Bertrand, A.Boucher, R.Buzelé, Y.Crabol, P.Fillastre, T.Goulenok

Epidémiologie des encéphalites infectieuses (Q5)

Bibliographie:

- 25 études, publiées entre 2000 et 2015
- Prospectives et rétrospectives (codes ICD)
- 21 dans pays à climats tempérés, 4 dans pays tropicaux
- 45 à 20 028 patients inclus
- 18 études incluant des enfants, 10 des patients immunodéprimés



Incidence des encéphalites infectieuses

❖ **Pays à climat tempéré, I: 0,5 à 7,3 cas/100 000 hab/an**

❖ **France, I: 1,9 cas/100 000hab/an (**

- Etude rétrospective de 2000 à 2002, 3598 patients inclus dont enfants, patients immunodéprimés exclus

❖ **Incidence plus élevée aux âges extrêmes de la vie et en cas d'immunodépression**

Complications

- ❖ **Létalité:** 4,1% (Alaska) à 36% (Inde centrale rurale) selon les études
- ❖ **Epilepsie:** 30 % des encéphalites sont associées à des convulsions
- ❖ **Autres:** coma, état de mal épileptique, saignements cérébraux, nécrose cérébrale, vasculopathie, œdème cérébral, HTIC
- ❖ **Séquelles:** 30 à 40%

Etiologies infectieuses nombreuses

❖ **Virus:** agents les plus fréquents

- **HSV, VZV, EV +++:** agents les plus fréquemment retrouvés dans les études
- Arboviroses dans certaines régions
- Causes rares ou émergentes: **rage**, virus *Influenza* / **Nipah**, *Hendra*, **VSB1** (découvert en 2014)

❖ **Bactéries:**

- ***Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes***
- Bactéries pourvoyeuses d'abcès cérébraux: *Nocardia*, *Brucella*
- Bactéries intracellulaires: 2% des étiologies identifiées en France: *Mycoplasma pneumoniae*
- Spirochètes (*Borrelia*, *Treponema*): 1,5% des étiologies

❖ **Champignons et parasites:** plus rarement (10 à 100 cas décrits)

- Amibes: *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*, *Acanthamoeba* spp
- Nématodes: *Bayliascaris procyonis*

Étiologies infectieuses

❖ Une étiologie souvent inconnue:

- Étiologie retrouvée dans moins de 50% des cas

❖ Principales étiologies en France métropolitaine: (immunocompétent)

- HSV (22%) > VZV (8%) > Mycobacterium tuberculosis (8%) > *Listeria monocytogenes* (5%)
 - étude prospective française sur 253 patients en 2007

Virus les plus fréquents en France

❖ HSV:

- Incidence : 2 à 4 cas/ millions d'hab/an; Létalité: 5 a 20%
- Encéphalite à HSV: trigger d'encéphalites auto-immunes ?

❖ VZV:

- Pas d'éruption cutanée associée dans 55% des cas; Immunodéprimés ++
- **Atteintes neuro-vasculaires associées**: ventriculites, vascularites des gros vaisseaux , vascularites des petits vaisseaux

❖ EV:

- Méningites: enfants, été et automne ++ , MAIS encéphalites sévères (3% des formes neurologiques)
- **EV 71**: épidémies en Asie du Sud-Est et Pacifique depuis 1997: rhombencéphalites

Bactéries les plus fréquentes en France

❖ *Mycobacterium tuberculosis*:

- 1^{er} cause d'encéphalite bactérienne dans plusieurs études
- Létalité élevée : 30% dans étude française prospective
- FDR: VIH, ttt immunosuppresseurs, >75 ans, cancer, hémopathie, pays à haute incidence
 - Etude française: FDR épidémiologique (60%); atcd de tuberculose (20%)

❖ *Listeria monocytogenes*:

- Atteinte neurologique: 31% des cas de listériose mondiaux
- Etude française: 58% de rhombencéphalites mais non pathognomonique
- Létalité: 46% dans étude française prospective
- FDR: comorbidités, immunodépression, cancer, âge > 65ans.
 - Mais au moins 4% des cas surviendraient chez des sujets jeunes immunocompétents

Orientation étiologique

❖ Terrain

- **Immunodépression**: VIH, TTT immunosuppresseur...: HHV6, CMV, *Cryptococcus* sp, virus JC...
- Rare cas de transmission **par transplantation/ transfusion**: rage, LCMV, WNV
- Non vacciné , age, grossesse, comorbidités

❖ Activités

- Baignades, activités sexuelles

❖ Animaux (contact direct ou environnement souillé par les déjections)

❖ Expositions alimentaires

❖ Saisonnalité

❖ Voyages

❖ Piqures par vecteurs

En 2007 en France, 80% des causes identifiées étaient des maladies à transmission interhumaine

Spécificités régionales : VECTEURS

❖ Asie : **Virus de l'encéphalite japonaise** (*Flavivirus*)

- Méta-analyse (24 pays); I moyenne: 1,8/100 000hab/an; 75% d'enfants
- Revue de la littérature: 55 cas recensés chez voyageurs, expatriés ou militaires de 1973-2008: I: 1,5cas/an; **risque <0,2 cas/ million voyageurs américains**

❖ Europe de l'Est, du Nord, Russie: **Virus de l'encéphalite à tiques européenne** (*Flavivirus*): augmentation des cas

- Atteinte neurologique: 20 à 30% des cas symptomatiques
- **France** : 42 cas recensées depuis 2000, Alsace Lorraine ++

❖ Amérique du Nord: *Alphavirus, Bunyavirus, Flavivirus*: **West Nile virus**

- Atteinte neurologique < 1% cas: âge et immunodépression ++
- Endémique aux USA depuis 1999
- **France**: 7 cas humains dont 3 formes neuro-invasives dans le Var en 2003; 1 cas humain dans le Languedoc Roussillon en 2015

Etiologies non infectieuses

Encéphalites à médiation immune

- 21% des encéphalites dans la cohorte prospective anglaise
- ❖ **Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM):** encéphalites post infectieuses et post vaccinale
 - 5 à 16% d'encéphalites post-infectieuses et 0,1 à 3% d'encéphalites post-immunisation retrouvées dans 4 études rétrospectives
- ❖ **Encéphalites limbiques avec anticorps onco-neuronaux:** Ac anti-synaptiques (anti NDMA, antiVKGc) ou anti-cellulaires (Anti-Hu): atteinte paranéoplasique
- ❖ **Encéphalites dans le cadre de maladies auto-immunes systémiques:** LES, syndrome de Gougerot Sjögren, Maladie de Hashimoto

Conclusion

- ❖ **Diagnostic difficile:** étiologie retrouvée dans moins de 50% des cas
- ❖ **Epidémiologie en constante évolution**
 - Révèle l'émergence et/ou la dispersion de nouveaux agents pathogènes: modifications environnementales et socio-économiques
- ❖ **En France:** HSV, VSV, *Mycobacterium tuberculosis*
Listeria monocytogenes
- ❖ **Des causes non infectieuses:** auto-immunes

Q1: Quand évoquer une encéphalite
aigue et comment la confirmer?



Q1: Le syndrome clinique

- **Symptômes et signes de dysfonctionnement du SNC**
 - Troubles de la vigilance (obnubilation à coma)
 - Troubles du comportement (agitation, agressivité, torpeur...)
 - Troubles mnésiques antérogrades
 - Signes neurologiques focaux
 - Crises épileptiques
- **Fièvre** : à rechercher dans les jours précédents
- Les signes méningés peuvent être absents

Tout syndrome neurologique central fébrile doit faire évoquer une encéphalite infectieuse: Grade A

Q1: Le syndrome biologique

- Hémocultures : 2 paires avant toute antibiothérapie: **Grade A**
- NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, PAL, bilan d'hémostase, CPK: **Grade A**
- Sérologie VIH $\pm$ CV VIH si suspicion de PI: **Grade A**

Q1: Le liquide cérébro-spinal

- LCS: **Grade A**

- 120 gouttes minimum: 20 biochimie, 80 microbiologie, cytologie et virologie, 20 à conserver (+4, -80°)
- Examen bactériologique standard avec Gram et culture
- Lactates
- **PCR HSV, VZV, EV systématiques: disponible dans les 48h**
- **Recherche de BK par culture et PCR** si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion (clinique ou épidémiologie)

Q1: L'imagerie

- Indispensable en urgence: **Grade A**
 - **IRM cérébrale en 1^{er} intention** : séquences Flair, Diffusion, T2, T1 sans et avec Gadolinium, séquences vasculaires veineuses et artérielles
 - **TDM cérébrale sans/avec injection**, si IRM impossible
- Imagerie avant PL: **Grade A**
 - Troubles de conscience, déficits neurologiques focaux, crises convulsives focales/généralisées.

En cas d'impossibilité de réaliser une PL: appliquer les recommandations thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses

Q1: L'EEG

- Pour le diagnostic initial: **Grade B**
 - Orienter vers une encéphalite, détecter des anomalies épileptiques en l'absence de convulsions, guider la thérapeutique
- Pour le suivi: **Grade B**
 - Evaluer des modifications de l'état neurologique
 - A répéter en cas de persistance ou d'apparition de troubles de la vigilance ou de mouvements anormaux;

Q2: Quelle conduite initiale (H0-H48)?



Q2: Hospitalisation

- Dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies, et si possible avec **une unité de surveillance continue (USC): Grade B**
- En réanimation/ USC si: Grade B
 - Score de Glasgow ≤ 13
 - > 1 crise convulsive ou état de mal
 - Détresse respiratoire (PNP d'inhalation) ou troubles de conscience nécessitant une IOT
 - Autre défaillance d'organe
 - Troubles du comportement incompatibles avec le secteur conventionnel (agitation ++)

Q2: Traitements anti-infectieux

- ❖ En l'absence d'orientation étiologique initiale **EN URGENCE, après PL: Grade A**
 - **Aciclovir 10mg/kg/8H** (Grade B) + **Amoxicilline 200mg/kg/J** 4 perfusions ou continu

- ❖ PCR VZV + ou vésicules cutanées ou signes de vasculopathie à l'imagerie: Grade A
 - Augmenter **Aciclovir 15mg/kg /8h**

- ❖ Elements fortement évocateurs d'une tuberculose (terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extraneurologiques, imagerie) OU BAAR / PCR temps réel +dans LCS: Grade B
 - **Traitement antituberculeux** + Aciclovir + Amoxicilline

- ❖ LCS trouble: Grade A
 - Recommandations **méningites bactériennes communautaires**

Q2: Traitements adjuvants

- Contrôle des ACSOS: **Grade B**
- IOT et sédation: **Grade A**
 - Troubles de la conscience évolutifs
- Traitement anticonvulsivant:
 - Crises convulsives ou état de mal épileptique: **Grade A**
 - Non systématique en prophylaxie primaire mais à discuter si lésions corticales vues à l'imagerie cérébrale: **Grade D**
- Pas de corticothérapie: **Grade C**
 - Sauf si tuberculose prouvée ou fortement suspectée

Table 1

Prevention of secondary brain damage of systemic origin (SBDSO).

Objectives	Comments
Normal PaO ₂	PaO ₂ between 80 and 100 mmHg or SpO ₂ > 95%
No arterial hypotension	mBP > 65 mmHg
Normocapnia	PaCO ₂ between 35 and 40 mmHg
No severe anemia	Hemoglobin ≥ 8 g/dL
Temperature control	If the fever is well-tolerated (no seizures, coma, nor intracranial hypertension): maintaining hyperthermia is possible If status epilepticus: targeted normothermia (37-38 °C) In case of refractory or super-refractory status epilepticus despite general anesthesia: targeted lower temperature management (32-35 °C)
Normoglycemia	No hyperglycemia > 10 mmol/L (1.8 g/L) and no hypoglycemia
Normal natremia	No hyponatremia. Aim for natremia at 145 mmol/L

Q3: Diagnostic déjà fait à 48h, quelle conduite à tenir?



Q3: Encéphalite à HSV

- Aciclovir **IV** 10mg/kg/8h sur 1h, hydratation ++, arrêt Amoxicilline: **Grade A**
 - En urgence: **idéalement dans les 6h après admission à l'hôpital: Grade A**
- Durée : **14jours** chez immunocompétent vs **21j** chez immunodéprimé: **Grade C**
 - Pas de relai par Valaciclovir PO (3 mois) selon une étude randomisée: **Grade A**
- Si évolution non favorable à la fin du traitement: Grade C
 - Contrôle de **la PCR HSV sur LCS** et recherche **d'auto-anticorps dans LCS**.
 - Discuter collégialement une **recherche de résistance à l'Aciclovir et dosage Aciclovir sang et LCS**
 - La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger l'Aciclovir 21 jours
- Pas de corticothérapie adjuvante mais essais en cours: **Grade D**

Q3: Encéphalite à VZV

- Aciclovir IV **15mg/kg/8h sur 1h**, arrêt Amoxicilline: **Grade B**
- Durée: **14jours**: **Grade B**
- Alternative: Foscarnet, possible en cas d'échec, intolérance ou résistance à l'Aciclovir: **Grade C**
- Pas de corticothérapie systématique: **Grade D**

Q3: Encéphalite à EV

- Arrêt de toutes les thérapeutiques, **Grade B**

Q3: Encéphalite à *Listeria monocytogenes*

- Amoxicilline 200mg/kg/j en 4 perfusions minimum ou en continu sur 24h; **21journs**: **Grade A**
- ET Gentamycine 5mg/kg/j en 1 dose par jour; **5 jours maximum** (recommandations AFSSAPS aminosides): **Grade C**
- Alternative: association Triméthoprime-sulfaméthoxazole 6 à 9 ampoules de 80-400mg/j en 3 injections; **21 jours**, si CI Amoxicilline: **Grade A**

Q3: Encéphalite à *Mycobacterium tuberculosis*

- Quadrithérapie initiale: Isoniazide 5mg/kg/j, Rifampicine 10mg/kg/j, Pyrazinamide 30mg/kg/j sans dépasser 2g, Ethambutol 20mg/kg/j, arrêt Ethambutol si souche sensible
 - relai à 2 mois par bithérapie Isoniazide et Rifampicine
 - durée totale: 12 mois: Grade A
- Corticothérapie (Dexamethasone) systématique: **Grade A**

Table 2

Corticoid therapy with IV dexamethasone followed by oral therapy during central nervous system tuberculosis.

	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
Grade I (GCS score 15)	0.3 mg/kg IV route	0.2 mg/kg IV route	0.1 mg/kg IV route	3 mg Oral route	2 mg Oral route	1 mg Oral route	Discontinuation	–
Grade II (GCS score 11-14) and Grade III (GCS score < 11)	0.4 mg/kg IV route	0.3 mg/kg IV route	0.2 mg/kg IV route	0.1 mg/kg IV route	4 mg Oral route	3 mg Oral route	2 mg Oral route	1 mg Oral route

W: week; IV: intravenous.

Q3: Encéphalite à *Mycobacterium tuberculosis*

- Discuter neurochirurgie en urgence: **Grade C**
 - Si hydrocéphalie
 - Si tuberculome/abcès
 - Si compression médullaire
- Surveillance biologique identique à celle recommandée dans le traitement des autres localisations de tuberculose: **Grade C**
- En cas d'évolution clinique favorable: **Grade C**
 - Pas de PL de contrôle
 - Pas de d'imagerie de contrôle

Q4: Diagnostic non fait à 48h, quelle conduite à tenir?



Q4: Poursuite de l'Aciclovir ?

❖ PCR HSV négative: Grade A

- **PCR HSV** à recontrôler à partir du 4^{ème} jour d'apparition des signes neurologiques
 - VPN PCR >98%, VPP: 95%

❖ PCR VZV négative: Grade A

- **PCR VZV** à recontrôler à partir du 4^{ème} jour si symptomatologie (éruption vésiculeuse, atteinte d'un nerf crânien) et/ou IRM (signes de vasculopathie) évocatrice
- **Rechercher une sécrétion intrathécale d'anticorps anti-VZV** (sérum et LCS)

- Poursuite Aciclovir dans l'attente des résultats

Q4: Poursuite de l'Amoxicilline ?

❖ Culture du LCS négative: **Grade A**

- **Amoxicilline** à poursuivre même en l'absence de documentation bactériologique, seulement si
 - éléments en faveur d'une listériose OU
 - antibiothérapie préalable
- **PCR *Listeria* temps réel (gène hly)** possible: Se 58%, Spe 100%
 - PCR hly -, cultures LCS et hémocultures -, pas de FDR de *Listeria*: probabilité de Listériose très faible

Q4: Instauration ou poursuite d'un traitement antituberculeux d'épreuve ?

- **Quadrithérapie antituberculeuse d'épreuve** recommandée : **Grade A**
 - Si le tableau clinique, biologique et imagerie en faveur d'un diagnostic de tuberculose
 - même si examen microscopique (BAAR au direct) et PCR négatifs
- **PCR-temps réel:**
 - V minimum de LCS 2ml (40 gouttes), centrifuger avant test: **Grade A**
 - Une PCR-temps réel négative n'élimine pas diagnostic: **Grade A**
 - VPN: 84%
- Tests IGRA dans le sang et le LCS non recommandés: **Grade D**

Q4: Instauration d'une corticothérapie ?

- Pas de corticothérapie en cas d'encéphalite d'étiologie indéterminée: **Grade D**
- RCP pour la prescription de corticoïdes ou d'immunoglobulines: **Grade B**

Q4: Instauration d'un traitement d'épreuve par Doxycycline ?

- Doxycycline en traitement d'épreuve
 - A discuter en fonction de la suspicion épidémiologique si: **Grade C**
 - suspicion d'encéphalites à bactéries intracellulaires OU
 - en l'absence d'argument pour une des 4 étiologies les plus fréquentes

Q4: Poursuite de l'investigation diagnostique

❖ Investigations infectieuses: Grade A

- A orienter selon le terrain, les expositions, la saison, les voyages, les signes extra-neurologiques et biologiques

❖ Investigations non infectieuses: Grade A

- IRM cérébrale $\pm$ médulaire: suspicion d'ADEM
- Anticorps onco-neuronaux sériques et du LCS et anticorps des maladie auto-immune systémique: encéphalite limbique ou de cause indéterminée
- Biopsie cérébrale: si encéphalite non résolutive d'étiologie indéterminée
 - Après réunion multidisciplinaire
 - Prélèvements non fixés (microbiologie) et fixés dans formol (neuropathologie)