

Encéphalites

Dr Anne Boucher

Service des Maladies Infectieuses et
Tropicales- CH DRON

DUACAI





Recommandations

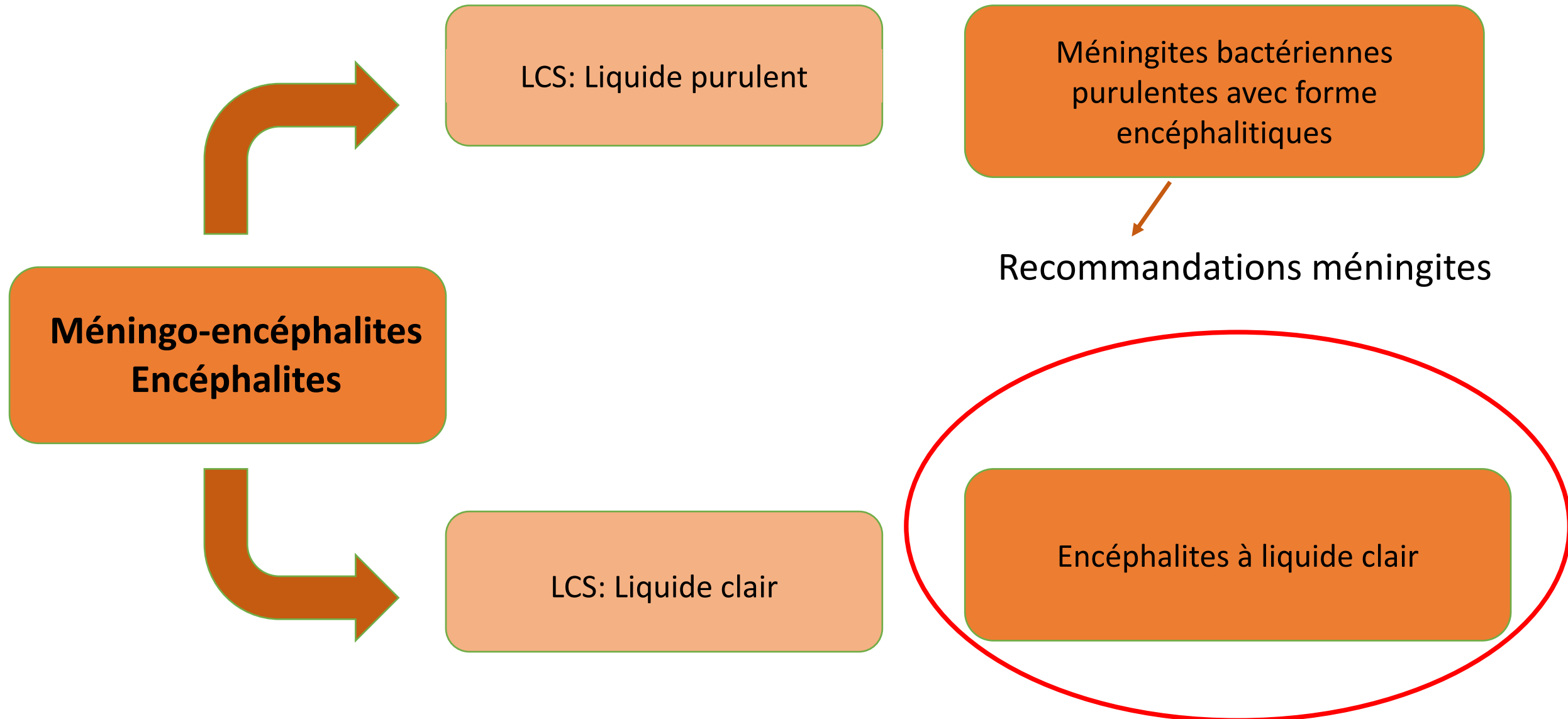
❖ Recommandation SPILF 2017:

- Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults (2017). *Med Mal Inf* 2017;47(3):179-94
- Diaporama de la SPILF sur INFECTIOLOGIE.com

❖ Recommandations Européennes :

- En cours

Définition



LCS: Liquide purulent

Méningites bactériennes
purulentes avec forme
encéphalitiques

Recommandations méningites

Méningo-encéphalites
Encéphalites

LCS: Liquide clair

Encéphalites à liquide clair

Encéphalites à liquide clair

- **Symptômes et signes de dysfonctionnement du SNC**
 - Troubles de la vigilance (obnubilation à coma)
 - Troubles du comportement (agitation, agressivité, torpeur, troubles psychiatriques...)
 - Troubles mnésiques antérogrades
 - Signes neurologiques focaux: moteurs, sensoriels, langage, TC...
 - Crises épileptiques

- **Fièvre** : à rechercher dans les jours précédents:
 - Absente dans 19% cas cohorte ENCEIF (SPILF) (*Mailles et al, Infect Dis Now, 2022*)

- Les signes méningés peuvent être absents

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

Epidémiologie

Incidence

- ❖ **Pays à climat tempéré, I: 1,5 à 7.3 cas/100 000 hab/an**
- ❖ **France, I: 1,9 cas/100 000hab/an :**
 - Etude rétrospective 2000-2002, 3598 patients inclus dont enfants, patients VIH exclus
- ❖ Incidence plus élevée aux âges extrêmes de la vie et en cas d'immunodépression

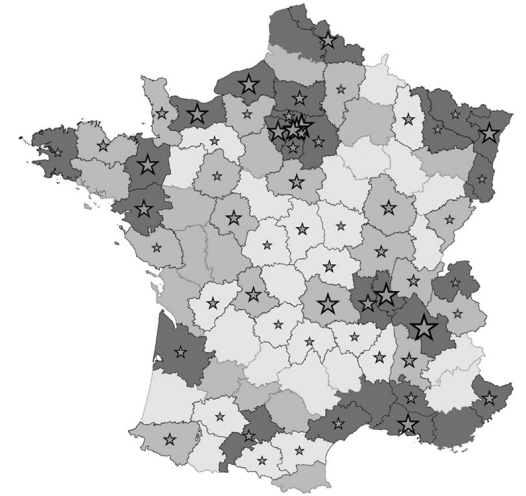
Etiologie inconnue fréquente

- Revue littérature:

- **> 50%** des cas dans 73% des études (Boucher et al, Méd Mal infect, 2017)

- Etudes prospectives Françaises:

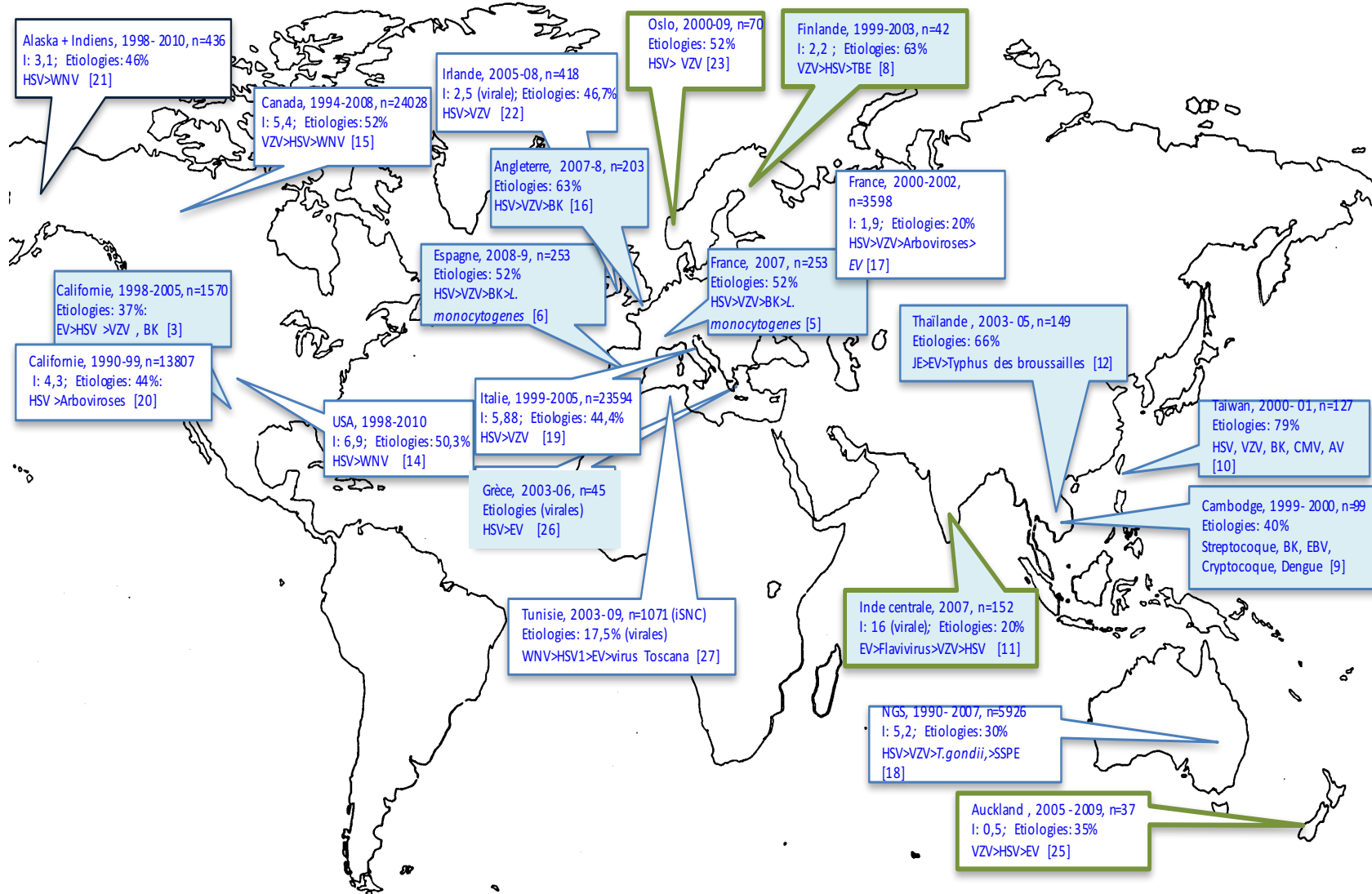
- **48%** des cas en 2007: 253 patients, adultes et enfants, 106 hôpitaux (Mailles et al, CID 2009)
- **34%** des cas en 2016-2019 : cohorte ENCEIF: 494 patients, adultes, 62 hôpitaux (Mailles et al, Infect Dis Now, 2022)



Mailles et al, CID 2019

Cohorte ENCEIF

- 61% hommes, ½ \geq 65 ans
- 12% Idep (exclut VIH)
- 14% voyageurs

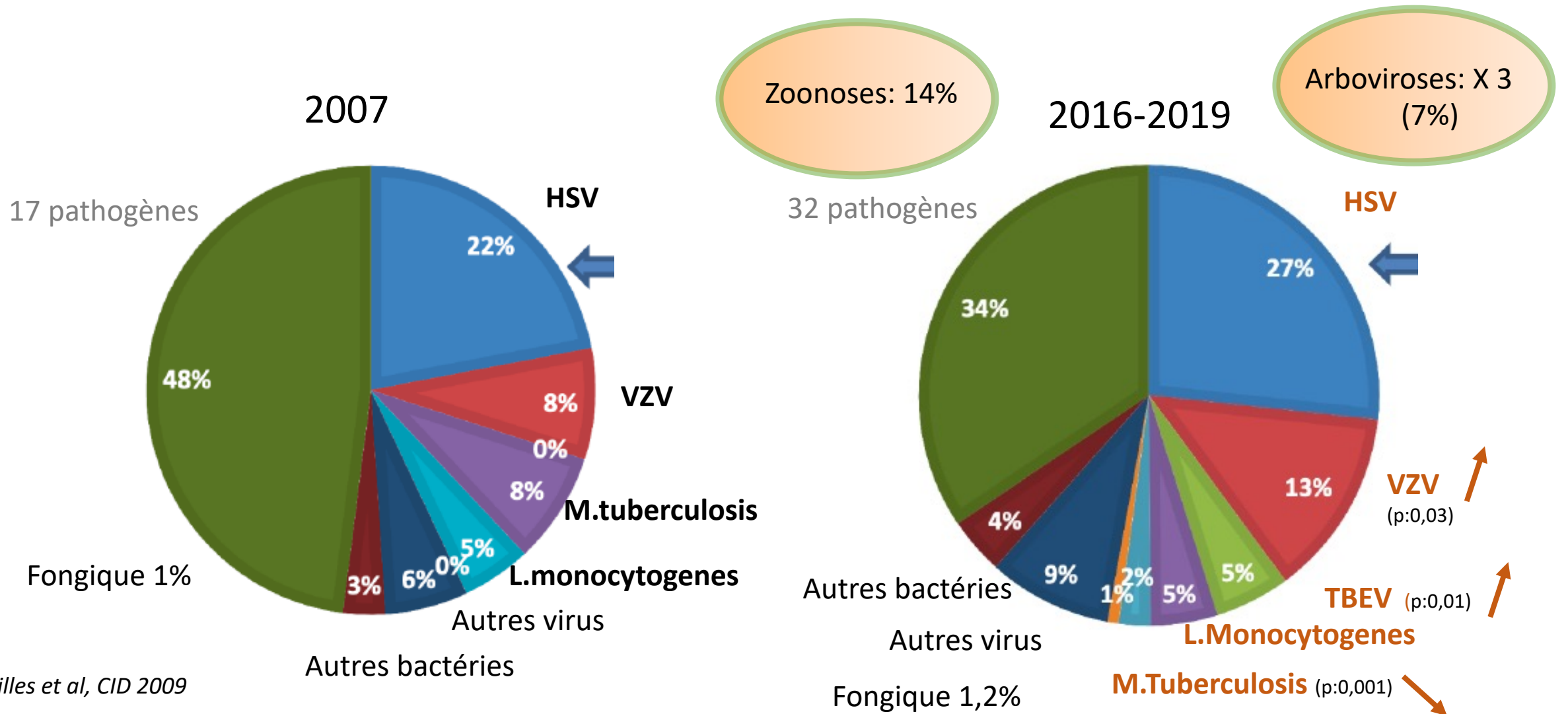


Difficultés diagnostiques



1. Une grande diversité de pathogènes et une épidémiologie en constante évolution
2. Des pathogènes émergents
3. Un manque de sensibilité et spécificité des tests diagnostiques
4. Des étiologies non infectieuses

1. Evolution épidémiologique



1. Grande diversité de pathogènes

❖ **Virus:** agents les plus fréquents

- **HSV, VZV, EV +++:** agents les plus fréquemment retrouvés dans les études
- EBV, CMV, HHV6
- Arboviroses : **JEV (encéphalite japonaise), TBEV, WNV, Virus Toscana**, Dengue, Chikungunya, Zika
- Causes rares ou émergentes: **rage**, virus *Influenza* / **Nipah, Hendra, VSB1** , VHE, Rougeole

❖ **Bactéries:**

- ***Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes***
- Bactéries pourvoyeuses d'abcès cérébraux: *Nocardia, Brucella*
- Bactéries intracellulaires: *Mycoplasme pneumoniae, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Rickettsia*
- Spirochètes : *Borrelia, Treponema:*

1,5%

2 %

❖ **Champignons et parasites:** plus rarement

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

Orientation étiologique

❖ Terrain

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

❖ Activités

- Baignades, activités sexuelles

❖ Expositions alimentaires: VHE, Listeria

❖ Saisonnalité

❖ Animaux : *Leptospira*, *Bartonella*...

Zoonoses

❖ Voyages

❖ Piqures par vecteurs

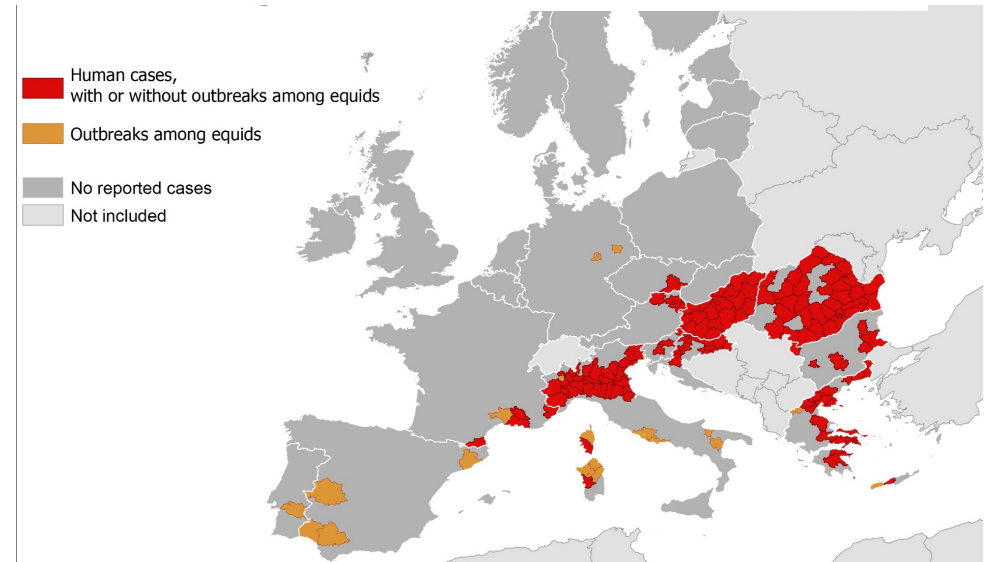
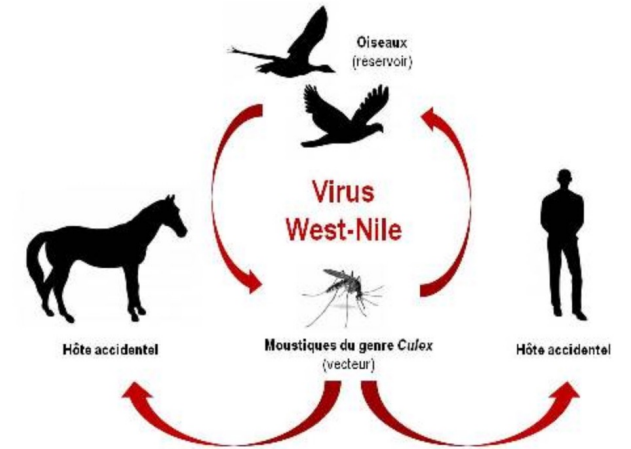
Arboviroses

2. Des pathogènes émergents en France

❖ West Nile Virus

- Découvert en Ouganda en 1937
- Flavivirus
- Endémique aux USA depuis 1999 : 1^{er} arbovirose responsable d'infections neurologiques
- **1^{er} cas humain en France en 2003**: 39 cas décrits depuis (2003-2019)
- Formes plus graves: Idep et âge élevé
- Cas par transfusion et transplantation d'organes
- Saisonnalité: juillet à septembre
- **< 1% atteinte neurologiques** (méningites, encéphalites, myélites) ; létalité: 12%

Lindsey et al, CDC 2012

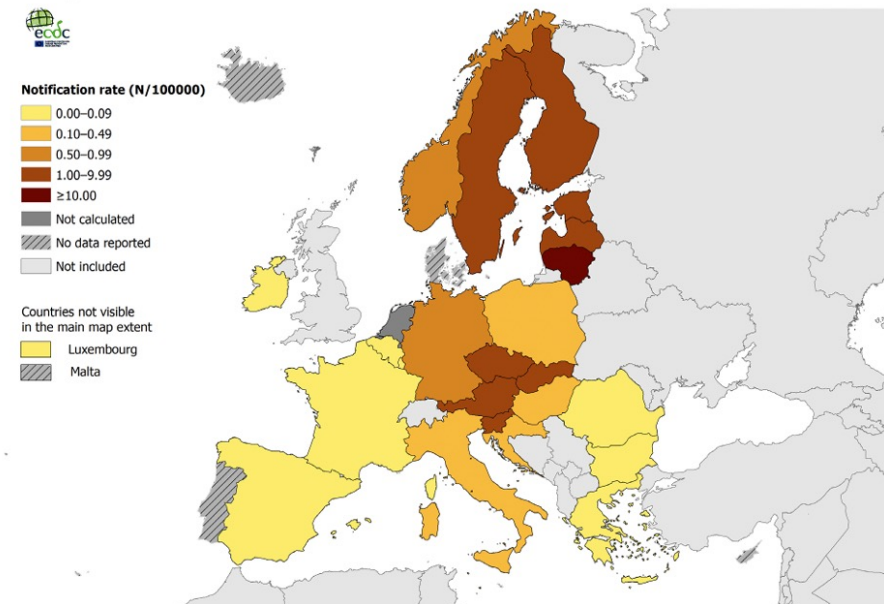


2. Des pathogènes émergents en France

❖ Virus de l'encéphalite à tiques européenne (TBEV)

- Flavivirus, 3 sous-types (virus européen, extrême-orient et sibérien)
- Transmis par les **tiques Ixodes** ou **ingestion lait cru** de ruminants contaminés: avril-nov ++
- Clinique
 - Atteinte biphasique: Sd grippal, intervalle libre qq jours puis signes neurologiques (baisse âge)
 - **Atteinte neurologique**: 20 à 30% des cas symptomatiques: paralysies flasques aiguës, myélites, méningites et encéphalites
 - < 1% décès ; 40% troubles cognitifs à moyen terme: ++ avec âge
- Vaccin disponible
- Déclaration obligatoire depuis mai 2021

Figure 1. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2020



- Europe de l'Est, du Nord, Russie ++
- France: Alsace-Lorraine ++: 20 cas/an
- Augmentation des cas dans pays endémiques et augmentation des zones à risque

Diagnostic

Conduite à tenir en urgence

Biologie

- Hémocultures : 2 paires avant toute antibiothérapie:
- NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, PAL, bilan d'hémostase, CPK:
- Sérologie VIH \pm CV VIH



Ponction lombaire (PL)

PL Contre-indiqué

- Infection cutanée étendue du site de ponction
- Instabilité HD ou respiratoire
- Troubles de l'hémostase

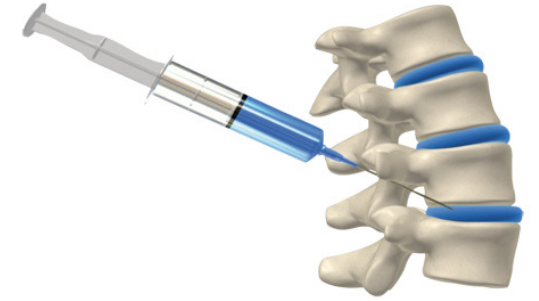
- Signes de localisation
- Crises convulsives focales et récentes
- Signes d'engagement cérébral
- Crises convulsives persistantes

Imagerie cérébrale avant PL

Recommandations thérapeutiques initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses



LCS



- 120 gouttes minimum: 20 biochimie, 80 à 100 microbiologie, cytologie et virologie, 20 à conserver (+4, -80°)
- Examen bactériologique standard avec Gram et culture
- Lactates
- **PCR HSV, VZV, EV systématiques** : résultats en 48h
- **Recherche de BK par culture et PCR** si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion (clinique ou épidémiologie)
- **Autres PCR** possibles en fonction du contexte clinique et/ou épidémiologique en 2nd intention: CMV, HHV6...

❖ LCS anormal

- Cellularité > 4 éléments /mm³
- Protéïnorachie > 0,4g/l
- Glycorachie/glycémie < 0,4

❖ LCS normal dans 5% des cas

Lactates LCS: > 3,4mmol/l :
Se: 70%; Spe 91,5%

Table 4

Clinical and biological variables associated with a bacterial etiology assessed by univariate analysis ($n = 57$) and final logistic regression model ($n = 57$).
Variables cliniques et biologiques associées à une étiologie bactérienne, évaluées par analyse univariée ($n = 57$) et modèle final de régression logistique ($n = 57$).

Variable	Bacterial etiology ($n = 10$)	Non-bacterial etiology ($n = 47$)	Univariate analysis	Multivariate analysis, final logistic regression model	
			<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age, years	55 (36–73)	21 (11)	0.45		
Male gender	8 (80)	29 (62)	0.46		
Clinical presentation					
Seizures (any time)	1 (10)	13 (28)	0.42		
Seizure on admission	1 (10)	11 (23)	0.67		
Focal neurological signs	5 (50)	16 (34)	0.34		
Behavioral disorders	9 (90)	45 (96)	0.44		
Memory disorders	7 (70)	35 (74)	0.8		
Speech disorders	1 (10)	9 (19)	0.67		
Imaging abnormality	6 (60)	25 (53)	0.74		
CSF on admission					
WBC, cell/ml	158 (49–269)	77 (53–102)	0.02	1 (0.99–1.01)	0.98
Protein level, g/L	2.4 (0.8–4.1)	0.9 (0.7–1.2)	0.0005	1.4 (0.35–5.46)	0.65
Glucose level, mmol/L	3.1 (1.3–5)	4.1 (3.7–4.4)	0.07		
Lactate level, mmol/L	5.6 (3.5–7.8)	2.1 (1.9–2.4)	7.10–9	2.7 (1.1–6.4)	0.03

CI: confidence interval; CSF: cerebrospinal fluid; OR: odds ratio. Data is represented as the number (%) of patients or mean value (range).

Maillet et al, Médecine et maladies infectieuses 2018

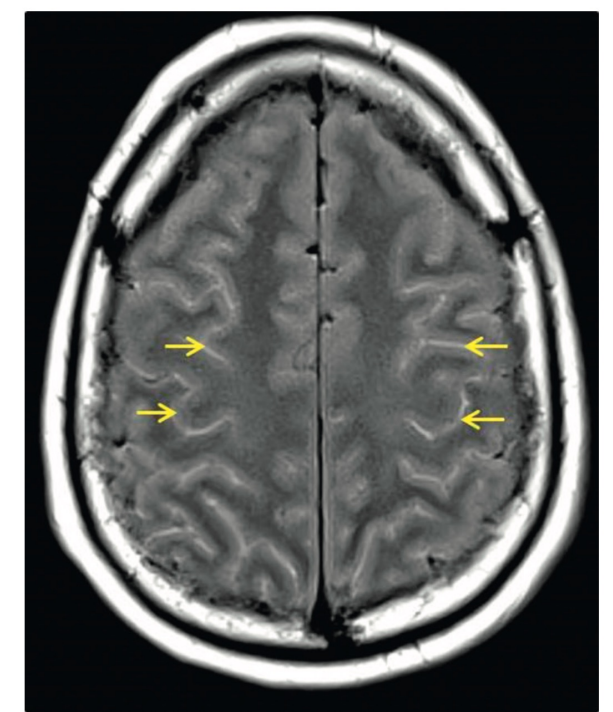
- PCR HSV: Se 98% et Spe 94%; VPN > 98% et VPP: 95%**
(Lakeman J Infect Dis 1995)
- PCR EV: Se 86-100%; Spe: 92-100% (SPILF 2008)**

Imagerie cérébrale

- 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

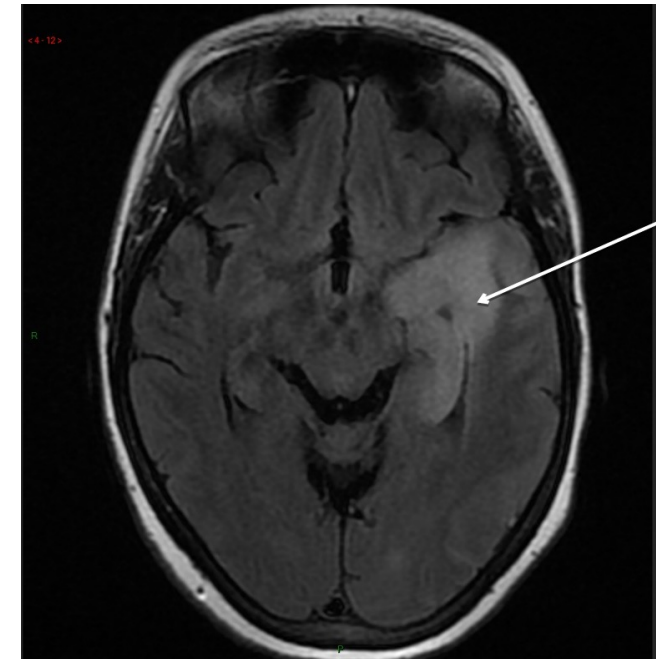
IRM: T2 FLAIR

- Méningite: hypersignaux diffus (T2 Flair) au sein sillons corticaux et PDC des léptomeninges (T1 gadolinium)



- Encéphalite: hypersignal (T2, T2-flair, Diffusion) et PDC (T1 gadolinium)
- IRM peut-être normale initialement

Encéphalite à HSV:
région temporale G



➤ Aide de l'imagerie:

- ❖ Signes de méningite +/- encéphalites
- ❖ **Localisation:** peut aider au diagnostic mais **non spécifique**
- ❖ **Complications:** hémorragies, nécrose corticale
- ❖ **Diagnostic différentiel:** abcès, TVP, LEMP

TDM

- Normale au début ++
- Anomalies tardives: hypodensités focales



Encéphalite à HSV:
région temporale G

EEG

- Pour le diagnostic initial: **Grade B**
 - Oriente vers une encéphalite: ondes lentes pointes ou pointes-ondes diffuses; aspect pseudo-périodique ou périodique
 - Détecte des anomalies épileptiques : foyer de ralentissement focal, décharges épileptiques: **1/3 de crises convulsives et état de mal épileptique**
 - Lésions non spécifiques mais pouvant orienter selon la localisation (HSV et zone temporale)
 - Diagnostic différentiel
- Pour le suivi: **Grade B**



Trace lent avec ondes lentes périodiques diffuses

- Dans les 3h en cas d'EME ou de troubles de conscience

Conduite à tenir initiale (H0-H48)

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 ++)

Traitement probabiliste initial

LCS: Liquide purulent/trouble



Recommandations
méningites bactériennes
communautaires

- PCR VZV + LCS
- Vésicules cutanées
- Nerf crânien atteint
- Signes vasculopathie à l'imagerie

Majoration Aciclovir
15mg/kg/8h

LCS: Liquide clair
Méningite lymphocytaire

EN URGENCE



Aciclovir 10mg/kg/8H +
Amoxicilline 200mg/kg/J 4
perfusions ou continu

- BAAR / PCR + LCS
- Elements fortement évocateurs: terrain, anamnèse, LCS, loc extraneurologiques, imagerie

Ajout traitement
antituberculeux

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
 - Augmentation probable mortalité dans encéphalites à Listeria
- **Pas de gentamycine en probabiliste** (risque rénal et neurologique)

en cours

PHRC: Dex-Enceph

- Evaluation Dexaméthasone 10mg/6h 4j dans encéphalites à HSV
- ECR multicentrique ouverte prospective
- Données animales et études rétrospectives en faveur
 - Diminuer séquelles
 - Diminuer risque encéphalite AI

Contrôle des ACSOS

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

Conduite à tenir à H48

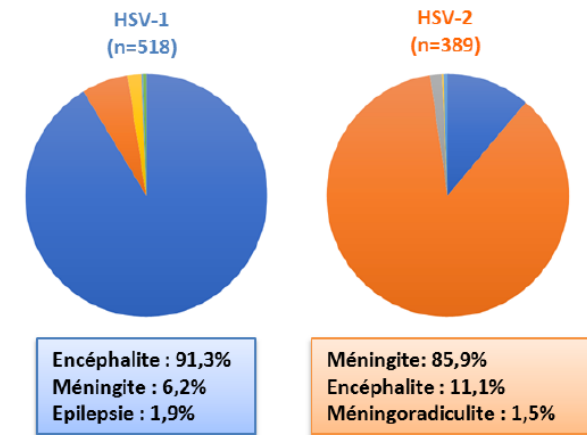
Résultats des PCR dans les 48 premières heures



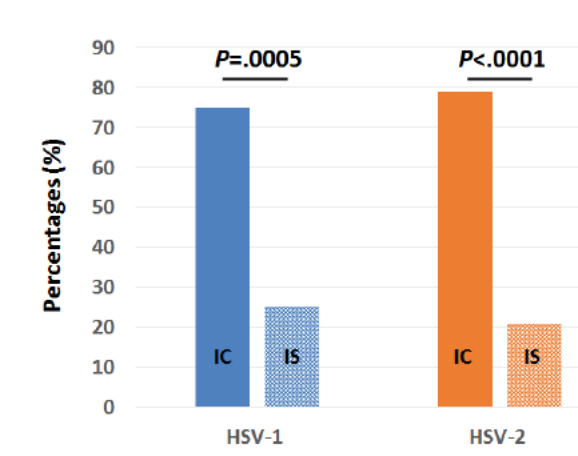
1/ Diagnostic fait à H48

PCR HSV + : Encéphalite à HSV:

- Incidence: 2 à 6 cas/million d'habitants
- Létalité: 15-20% avec traitement et 70% sans; 50% séquelles
- Terrain:
 - 30% enfants, < 5ans (PI ++)
 - 70% adulte, > 50 ans ++ (2/3 réactivation)
 - pas lié sexe ou à l'immunodépression
- Prédispositions génétiques ?: défaut de immunité innée (production **IFNs**) et mutations gènes **voie TLR3** (Rozenberg and al, Pathol Biol 2013)
- Clinique: lésions nécrotiques
 - **lobe temporaux ++**(troubles comportement, mnésiques, aphasie, crises convulsives temporales)
- LCS:
 - **atteinte lymphocytaire** (100 éléments en moyenne) ; protéinorachie modérée, normoglycorachie
 - pas de pleiocytose (< 5%) inf SNC HSV: **7,9%** (Erdem Int J Infect Dis, 2017)
- EEG: (Se 84%; Spe 32,5%) : décharges périodiques d'ondes lentes
- Imagerie: lésions fronto-temporales (partie interne) asymétriques



Etude RetroAlpha14-18
Communication orale JNI 2022;
Boutolleau et al, en prep



Conduite à tenir

- **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**
 - **Min 1hn adapté fct renale, C finale soluté perfusion < 5mg/ml, éviter ttt néphrotoxique associés**
- 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**.
 - LA positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger l'Aciclovir 21 jours
- Discuter **recherche de résistance à l'Aciclovir** (3 cas décrits littérature; *chepers and Al, JCV, 2014; Kakiuchi and al, JCM 2013; Karrash and al, J Neurol Sci, 2018*)
- Discuter **dosage Aciclovir sang et LCS**

PCR VZV + : Encéphalite à VZV:

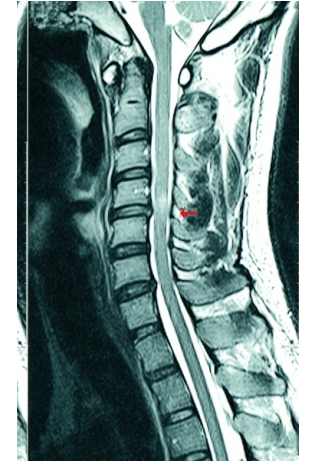
- Incidence: 1 à 2 cas/million de varicelle
 - 1^{er} cause d'encéphalite chez l'enfant (peu sévère)
- Létalité: 25%
- Terrain:
 - Fréquence et létalité plus élevées chez Idep
 - Suite à une varicelle ou un zona
- Clinique:
 - pas d'éruption cutanée dans 42% des cas cohorte ENCEIF
- **Atteintes neuro-vasculaires associées**:
 - ventriculites, vascularites unifocales des gros vaisseaux (AVC ishémiques), vascularites des petits vaisseaux (lésions démyélinisantes)
 - Responsable 1/3 infarctus cérébraux chez enfant ; survenue année qui suit varicelle (délai médian 4 mois)

Conduite à tenir

- **Aciclovir IV 15mg/kg/8h sur 1h**, arrêt Amoxicilline: **Grade B**
 - VZV moins sensible in vitro que HSV
- 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**
 - Rationnel physiopathologique en cas de vascularite mais études cliniques rares et peu convaincantes

PCR EV + : Encéphalite à EV:

- Famille Picornaviridae
- Terrain:
 - prédominance nouveau-né, nourrissons et enfants
 - été et automne ++
- Clinique:
 - Surtout méningites d'évolution favorable
 - **Encéphalites sévères:** 3% des formes neurologiques
- Bactériologie: PCR **écouvillon rectal**, nasopharyngé et LCS
- Epidémies sévères de certaines souches avec un neurotropisme: enfants +
- **EVA 71:** épidémies en Asie du Sud-Est et Pacifique depuis 1997,: **rhombencéphalites** r; +/- asso myocardite, **myélites aiguës flasques** (paralysie flasque), œdème pulmonaire
- **EVD68:** épidémies USA puis Europe, Asie depuis 2014: **myélites aiguës flasques** et atteintes respiratoires
- Traitement: **Arrêt de toutes les thérapeutiques, Grade B**



Neurolistériose (Bacille Gram+)

- Clinique: début progressif
 - 84% ME, 13% M, 3% E
 - **Rhombencéphalite**: NON spécifique et NON pathognomonique: 58% des formes en 2007 (*Mailles et al; Clin Infect Dis, 2009*) ; 17% Monalisa:
- Epidémiologie: 100 cas/an environ
 - Atteinte neurologique: 31% des cas de listériose mondiaux (*Maertens de Noordhout; Lancet Infect Dis. 2014*)
- Aliments à risque retrouvés dans 100% des cas
- FDR: comorbidités, immunodépression, cancer, âge > 65ans, Hémodialyse, Idep, maladies K du foie, alcool; grossesse
 - Mais au moins 4% des cas surviendraient chez des sujets jeunes immunocompétents
- Létalité élevée: 30% (46% 2007) ; Séquelles: 44%

Cohorte Monalisa

- Etude de cohorte nationale prospective, 2009-2014
- 818 cas: 14,3% infections materno-fœtales, 52,2% bactériémies, **30,8% (218 cas) neurolistériose**

Charlier et al, LID 2017

Characteristics*	Maternal (N=107)	Bacteremia (N=427)	Neuroinfection (N=252)
Age – years (no· evaluated)	30±5 (107)	73±14 (427)	67±16 (252)
Male gender – no· / no· evaluated (%)	-	246/427 (58)	152/252 (60)
Associated comorbidities (no· evaluated)	(107)	(427)	(252)
Median number of comorbidities	0 [0; 1]	3 [2; 5]	3 [1; 4]
Median number of immunosuppressive comorbidities [†]	0 [0 ;0]	2 [1; 4]	2 [1; 3]

Conduite à tenir



- Bactériologie:
 - LCS: formule **panachée** (purulente, lymphocytaire), hyperprotéinorachie, hypoglycorachie
 - LCS: ED **32% +** ; Culture **84% +** ; HC: **63+**
 - PCR LCS (gène hly): **63% +** (Ee 58%; Spe 100%) ; HC + 63%
- Pas de patient avec méningite lymphocytaire isolée sans encéphalite ou comorbidité associée

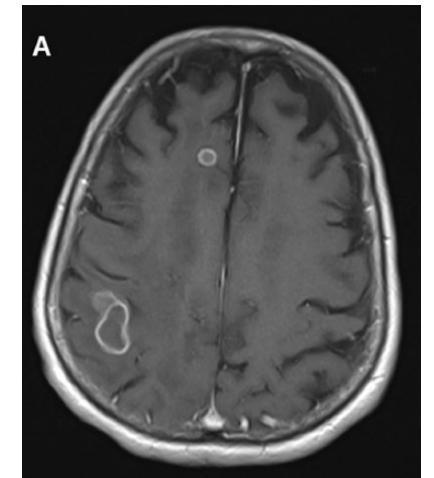
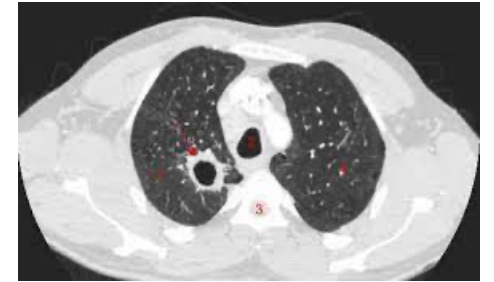
- Traitement :
 - **Amoxicilline 200mg/kg/j** en 4 perfusions minimum ou en continu sur 24h; **21jours: Grade A**
 - **ET Gentamycine 5mg/kg/j** en 1 dose par jour; **5 jours maximum** (recommandations AFSSAPS aminosides): **Grade C**
 - Cl amoxicilline: **Triméthoprime-sulfaméthoxazole 6 à 9 ampoules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

Tuberculose neuro-méningée

- Terrain A RISQUE: VIH, ttt Isupp, >75 ans, cancer, hémopathie, pays à haute incidence
 - Etude française 2007 : FDR épidémiologique (60%); atcd de tuberculose (20%) ; 100 cas/an France
- Létalité élevée : 30% étude 2007
- 1% des TB : **Méningites ++** > **Abcès cérébraux, myélites, épidurites, radiculites:**

- Clinique: hétérogène
 - Début progressif, syndrome méningé frustré, signes psychiatriques;; signes de focalisation neurologique; **atteinte basilaire**
- Atteintes extra-neurologiques: hyponatrémie (SIADH): **TDM thoracique**

- Complications: imagerie ++
 - ❖ **Tuberculomes** (7%) ; **hydrocéphalie** (25%)=> HTIC
 - ❖ **Vascularites**: fréquents infarctus cérébraux sur IRM systématiques (57%)
 - ❖ **Arachnoïdite**: optochiasmatique, spinale



Microbiologie

- LCS: lymphocytaire, hyperprotéinorachie, hypoglycorachie+, lactates élevés

Tests recommandés

PCR-temps réel (Grade A)

- **V minimum de LCS 2ml (40 gouttes): augmente Se**
- Une PCR négative n'élimine pas le diagnostic: **VPN: 84%**

Tests non recommandés

TABLE 3 | Comparison of conventional and novel diagnostic tests for tuberculous meningitis performed on CSF specimens.

Diagnostic test in CSF specimens	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Comments	References
Microbiological diagnosis Ziehl-Neelsen	10-40	100	Sensitivity substantially improved by meticulous microscopy of large volumes of CSF (>6 ml).	Bahr et al. (2019); Heemskerk et al. (2018)
Mycobacterial culture	50-60	100	Takes at least 2 weeks (and, in many cases, up to 6 weeks): clinicians cannot afford to wait for culture results before treating patients.	Bahr et al. (2019);
Nucleic acid amplification tests (NAATs) Xpert MTB/RIF	50-70	95-100	Good "rule in" test, but it does not appear to be adequate to rule out TBM. The requirements of trained laboratory staff and high costs. Requires further evaluation.	Jyothy et al. (2019); Slane and Unakal (2021)
LAMP	88-96	80-100		Modi et al. (2016); Siddiqi et al. (2019); Kwizera et al. (2019) Poplin et al. (2020)
Amplicor TB PCR test	~40	90-100		
MTD	86	99		Pormohammad et al. (2019)
Immune response-based diagnosis ADA	60-90	80-90	Variable results, cannot differentiate purulent meningitis from TBM.	Pormohammad et al. (2017); Ekermans et al. (2017)
CSF IGRAs	79% (95% CI: 0.71-0.85)	95% (95% CI: 0.88-0.98)	CSF IGRA is better at distinguishing ATB and has a higher ability to predict the location of <i>M. tuberculosis</i> infection, especially in TBM cases. Very few studies, small subject numbers. Furthermore, cut-off and incubation cell numbers across the studies were inconsistent.	Present

IGRA, interferon-gamma release assay; CSF, cerebrospinal fluid; LAMP, loop-mediated isothermal amplification; MTD, The Gen-probe amplified *M. tuberculosis* direct test; ADA, adenosine deaminase; ATB, active tuberculosis.

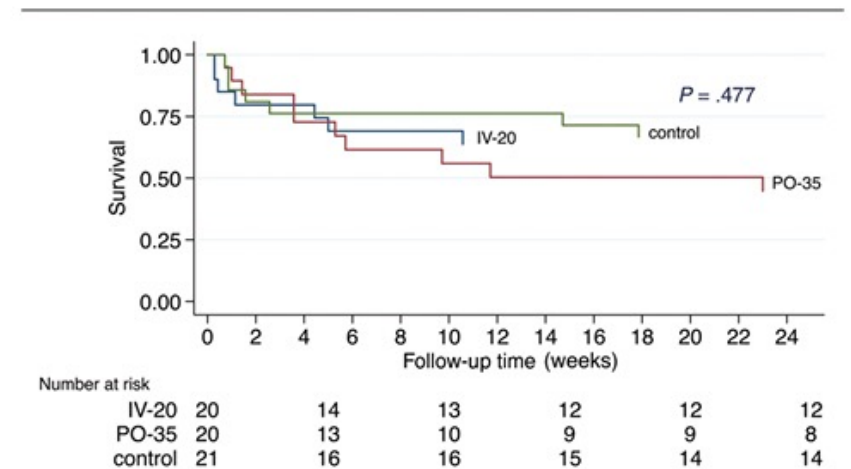
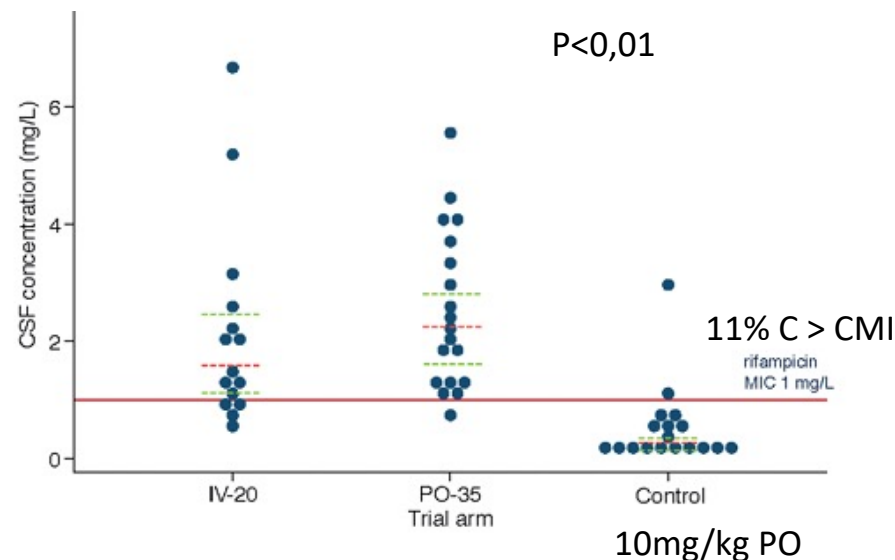
Traitement



- 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 puis relai à 2 mois par bithérapie Isoniazide et Rifampicine ; durée totale: 12 mois: **Grade A**
- Fluoroquinolones: alternative efficace, bonne diffusion LCS

Hautes de doses de Rifampicine ?

- ECR, ouvert, phase II; Uganda; 61 adultes (91% VIH)
- 3 groupes
Rifampicine + INH, PZA, ETH, Corticoïdes



- **Corticothérapie (Dexamethasone) systématique: Grade A:**
 - Réduction significative de la mortalité, doses adaptées interaction Rifampicine
 - Prévention des réactions paradoxales

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

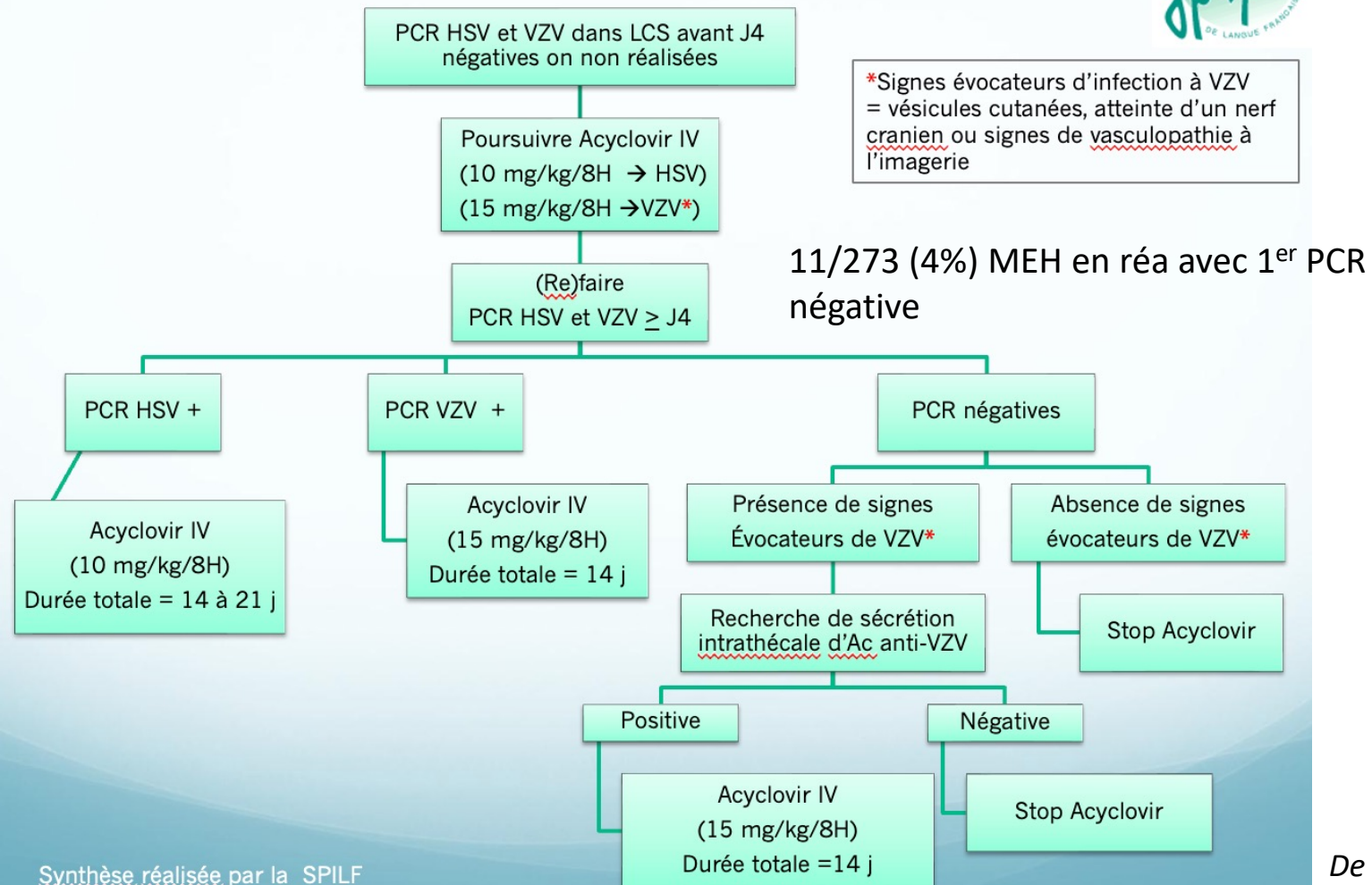
W: week; IV: intravenous.

- En cas d'évolution clinique favorable: **Grade C**
 - Pas de PL de contrôle
 - Pas de d'imagerie de contrôle

2/ Diagnostic non fait à H48

PCR négatives

Faut-il poursuivre l'acyclovir si PCR HSV et VZV négatives ?



Culture LCS négative

- ❖ **Amoxicilline à poursuivre** même en l'absence de documentation bactériologique, seulement si : **Grade A**
 - Éléments cliniques (rhombencéphalite...) en faveur d'une listériose OU
 - Antibiothérapie préalable

- ❖ **Quadrithérapie antituberculeuse d'épreuve** : **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

Traitement d'épreuve par Doxycycline ?

- A discuter en fonction de la suspicion épidémiologique si: **Grade C**
 - suspicion d'encéphalites à bactéries intracellulaires: **sérologies en 2nd intention** OU
 - en l'absence d'argument pour une des 4 étiologies les plus fréquentes
- *Mycoplasme pneumoniae, Coxiella burnettii, Bartonella henselae...*

Pas de diagnostic : l'apport d'autres tests

❖ Autres PCR virales:

- HHV6, CMV, EBV, SARS COV2, VHE
- Arboviroses et rage au CNR

❖ PCR hors LCS

- Arboviroses et sang
- SARS COV2 et nasal, EV et rectal....

❖ Sérologies sanguines Jo et J15

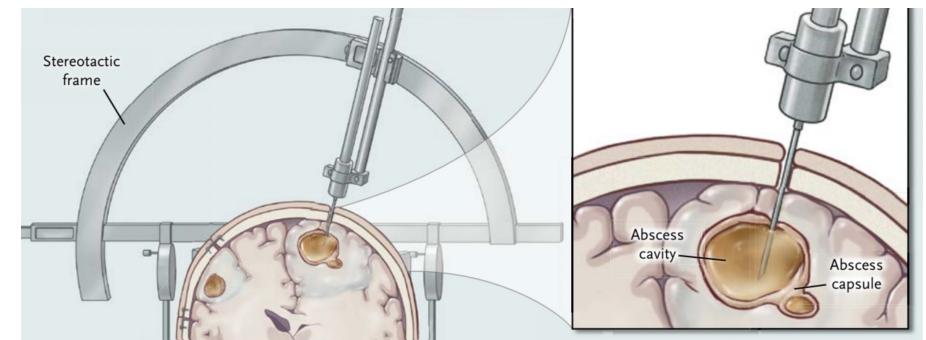
- Ex: *Mycoplasma pneumoniae*, Arboviroses

❖ IgM LCS et ratio IgG sérum/LCS (<20) (ELISA)

- VZV, JEV

❖ Biopsies cérébrales: gold standard, après RCP

- Prélèvements non fixés (microbiologie) et fixés dans formol (neuropathologie)



En 2nd intention



❖ Patients immunodéprimés

- PCR CMV, HHV6, EBV, JC virus, Toxoplasmose
- Ag cryptocoque et encre de chine
- Filamenteux (Aspergillose); Nocardia: transplantés ++

❖ Voyages

- Est France et Europe Est/ Nord: TBEV
- Sud France, Méditerranée :virus Toscana, Rickettsioses, WNV
- Asie: JEV, dengue, Chikungunya, virus Nipah
- Amérique du Nord: WNV, SLEV...

➤ **Virus de l'encéphalite japonaise** : 55 cas recensés chez voyageurs, de 1973-2008: **risque <0,2 cas/ million voyageurs américains** (Hills et al; Am J Trop Med Hyg, 2010)

❖ Exposition sexuelle

- PCR VIH, PCR et sérologie *Treponema pallidum*

❖ Exposition alimentaire

- Viande mal cuite: VHE (figatelli), Toxoplasmose, TBEV
- Lait non pasteurisé: TBEV, Brucella

❖ Autres selon terrain



FilmArray is Comprehensive

FilmArray detects 14 pathogens including bacteria, viruses and fungi—something no other diagnostic on the market can do.

ME Panel Menu

Bacteria

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae

Yeast

Cryptococcus neoformans/gattii

Viruses

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human parechovirus
Varicella zoster virus (VZV)

See how you can get faster results at BioFireDX.com.

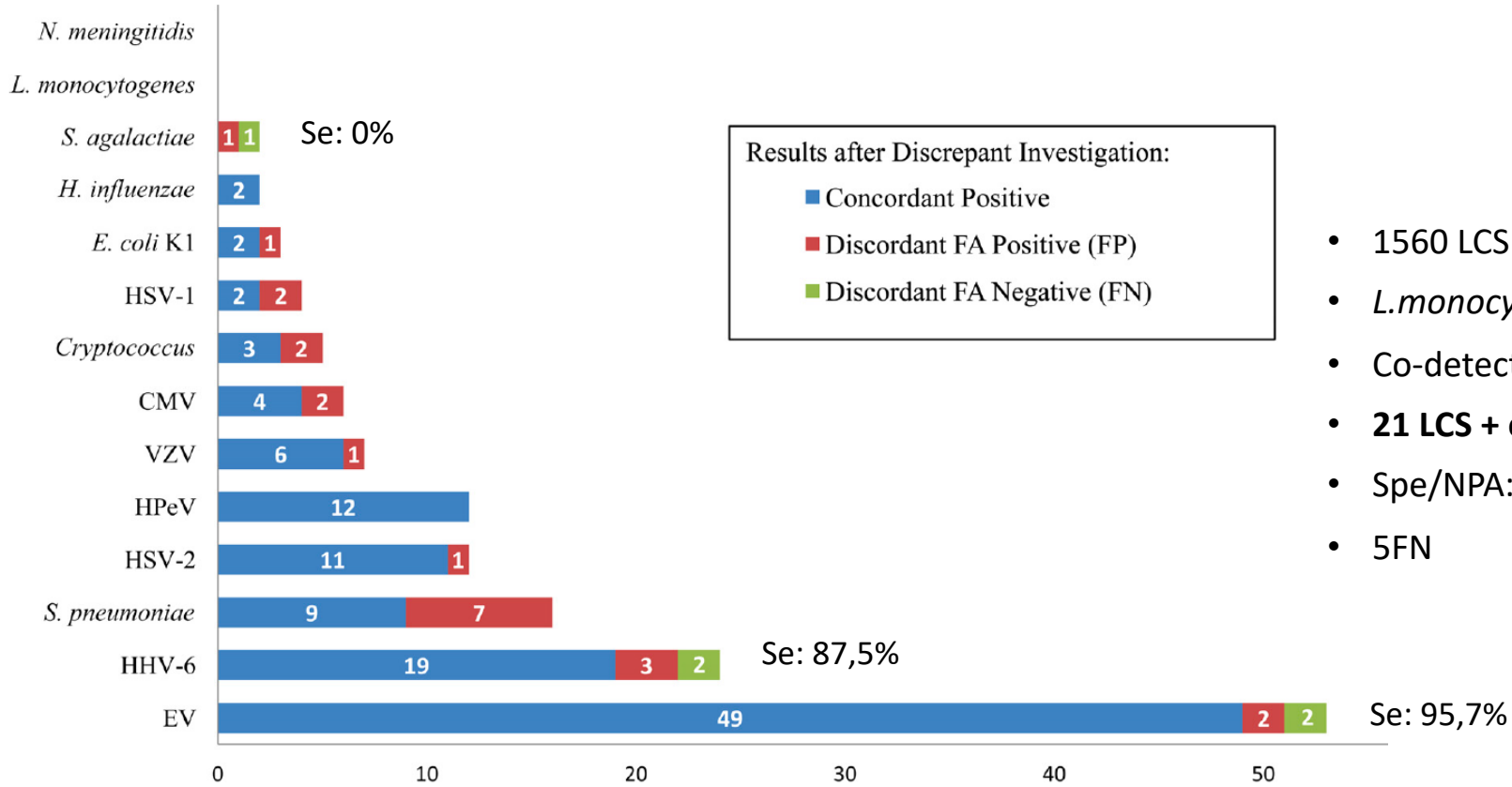
❖ PCR multiplex sur LCS

❖ Avantages:

- **Rapide: 1h**
- Facilité d'utilisation, faible V nécessaire (200ul)
- Sensible, spécifique
- **Non impacté par l'antibiothérapie**
- Screening large (manque de corrélation clinico-biologique des infections du SNC)

❖ Inconvénients :

- Nombreux pathogènes fréquents non couverts: TBEV, BK, EV non sous-type 1
- **Temporalités différentes selon les germes: HSV J4**
- **Rares FP:** contaminations, réactivations virales (VZV, CMV), intégration K (HHV6)
- **Rares FN:** difficultés extraction ADN/ARN (G+, Mycobactéries...), C en dessous des seuils de détections
- **Pas d'antibiogramme**
- **Coût**



Leber AL et al, J Clin Microbiol, 2016

- 1560 LCS : 8,7% PCR multiplex +
- *L.monocytogenes, N.meningitidis* non détectés
- Co-detection: 3,7% des LCS + (1 FP chaque échantillon)
- **21 LCS + en PCR multiplex uniquement, 22 FP**
- Spe/NPA: 99,2-100%
- 5FN



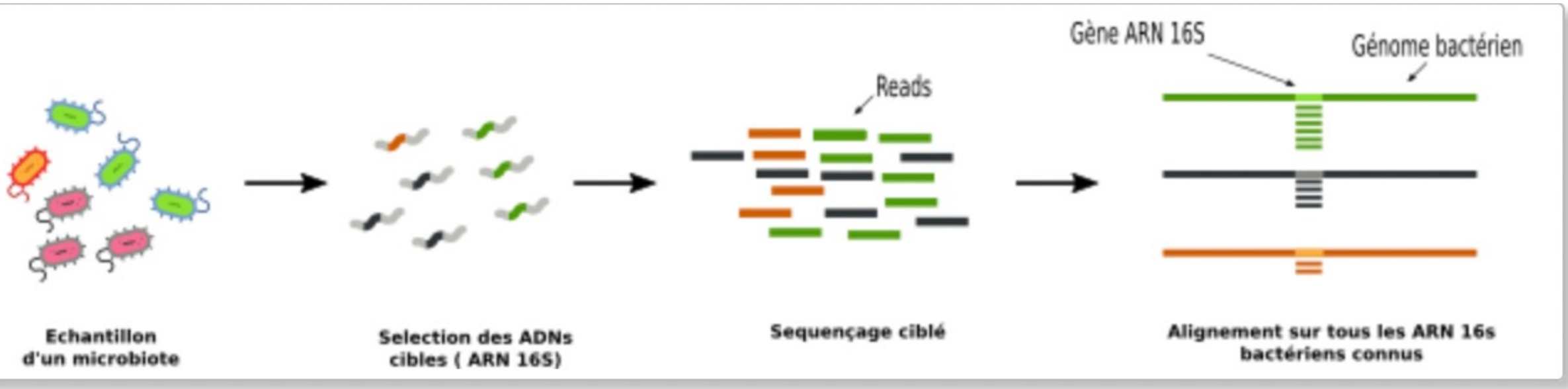
❖ ARNr 16s: Sanger OU NGS

❖ Avantages

- Bactéries non /difficilement cultivables
- **Antibiothérapie préalable**
- Possible détection nouveaux pathogènes
- Détection co-infections (métagénomique)

❖ Inconvénients:

- Limité aux bactéries (champignons: ITS)
- Sensibilité et spécificité modérées
- Lent > 72h
- Pas de quantification bactérienne
- Cout



❖ Métagénomique shotgun par NGS

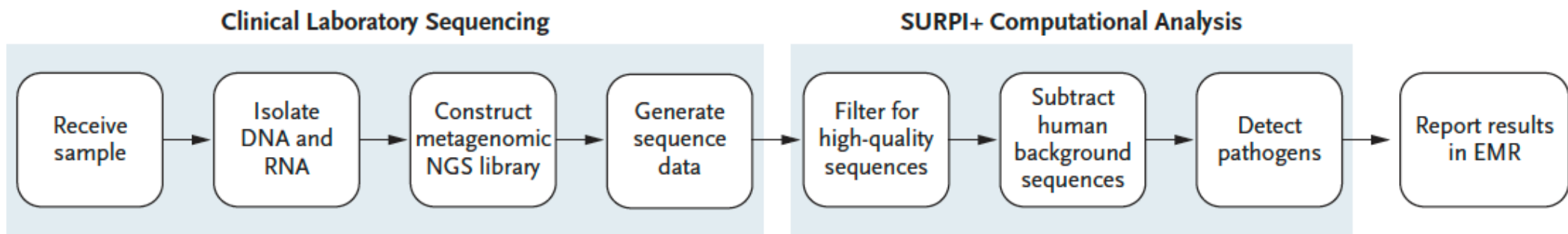
❖ Avantages:

- **Exhaustif**: séquence la totalité des acides nucléiques de l'échantillon
- **Détection nouveaux pathogènes**
- Détection co-infections
- Recherche gènes de résistance, analyse du génome complet..
- Quantification bactérienne
- Caractéristiques sur l'hôte

❖ Inconvénients:

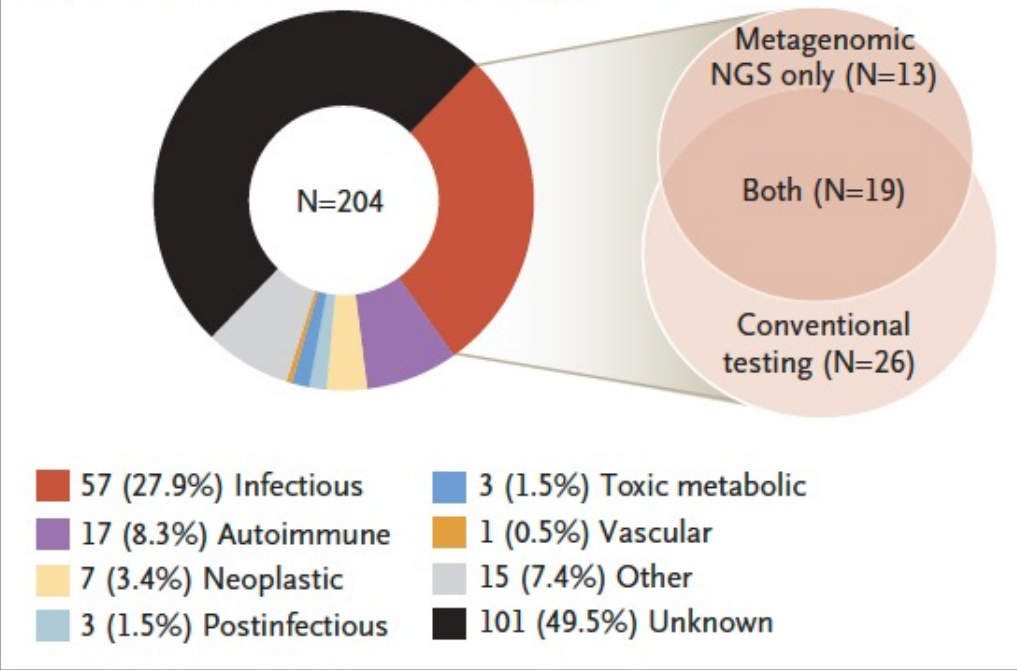
- Sensibilité modérée (forte C ADN humain, faible C pathogène)
- Spécificité modérée (contamination flore humaine ou environnement, réactivations VZV/CMV..)
- Lent (72h-1sem)
- Cout

C Protocol for Metagenomic NGS Assay

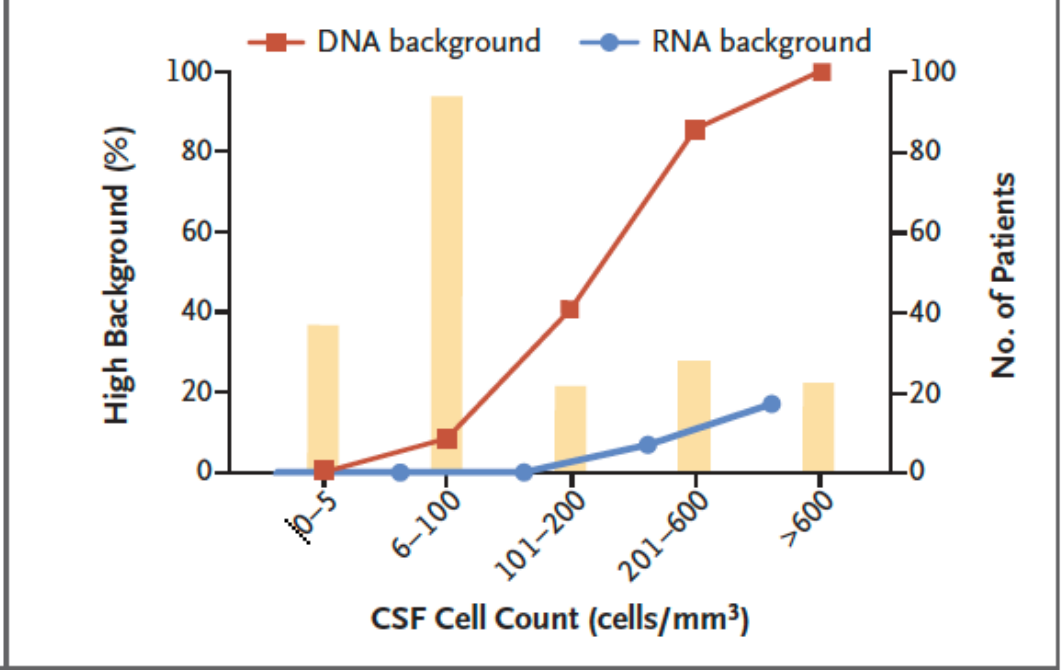


- Etude prospective multicentrique
- Méningites (34,3%) ,encéphalites (63,7%), myélites (2%)
- NGS+ isolé : modification pratique clinique 62% des cas

A Established Diagnoses in the Study Patients + 6%



B High DNA or RNA Background and CSF Cell Count



BRIEF REPORT

A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis

Bernd Hoffmann, D.V.M., Dennis Tappe, M.D., Dirk Höper, M.Sc.,

Christoph Hübner, D.V.M., Alexander B. Hoffmann, M.D., Christian M. Hees, M.D.

Pathogènes émergents

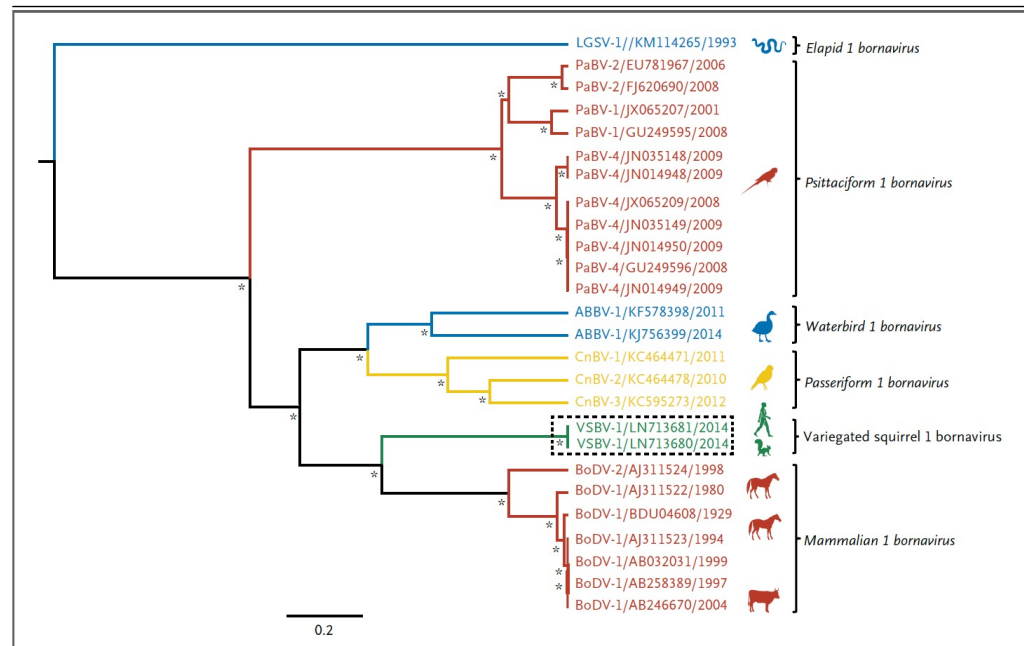
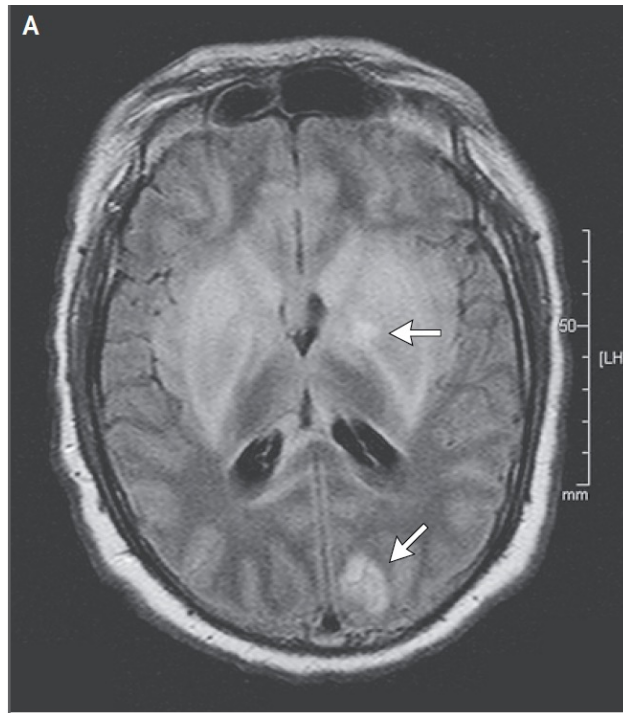


Figure 2. Phylogenetic Analysis of the Members of the Bornavirus Genus, Including the Putative Variegated Squirrel 1 Bornavirus (VSBV-1) Species.

Pas de diagnostic : penser aux DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS non infectieux

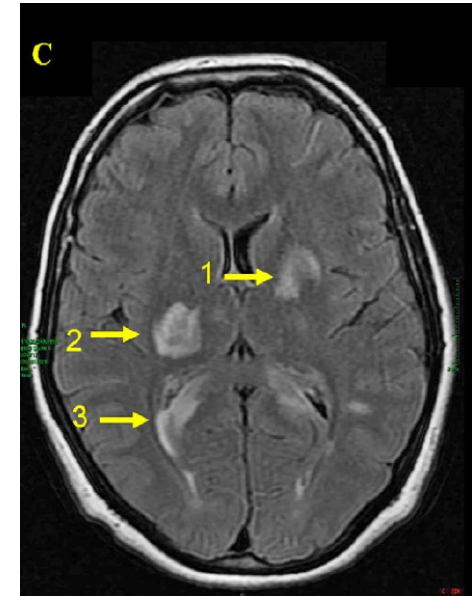
- ❖ **Encéphalomyélites aiguës disséminées (ADEM):** encéphalites post infectieuses et post vaccinales
 - 5 à 16% d'encéphalites post-infectieuses et 0,1 à 3% des encéphalites post-immunisation retrouvées dans 4 études prospectives
 - I: 0,4/100 000/an enfants
 - Virus +++ (GE, SARS-COV2, Rougeole...) ,bactéries (Mycoplasmes...) (<30j)
- ❖ **Encéphalites auto-immunes avec anticorps onco-neuronaux:**
 - 8-21% des encéphalites selon les études
- ❖ **Encéphalites dans le cadre de maladies auto-immunes systémiques:** LES, syndrome de Gougerot Sjögren, Maladie de Hashimoto

❖ ADEM

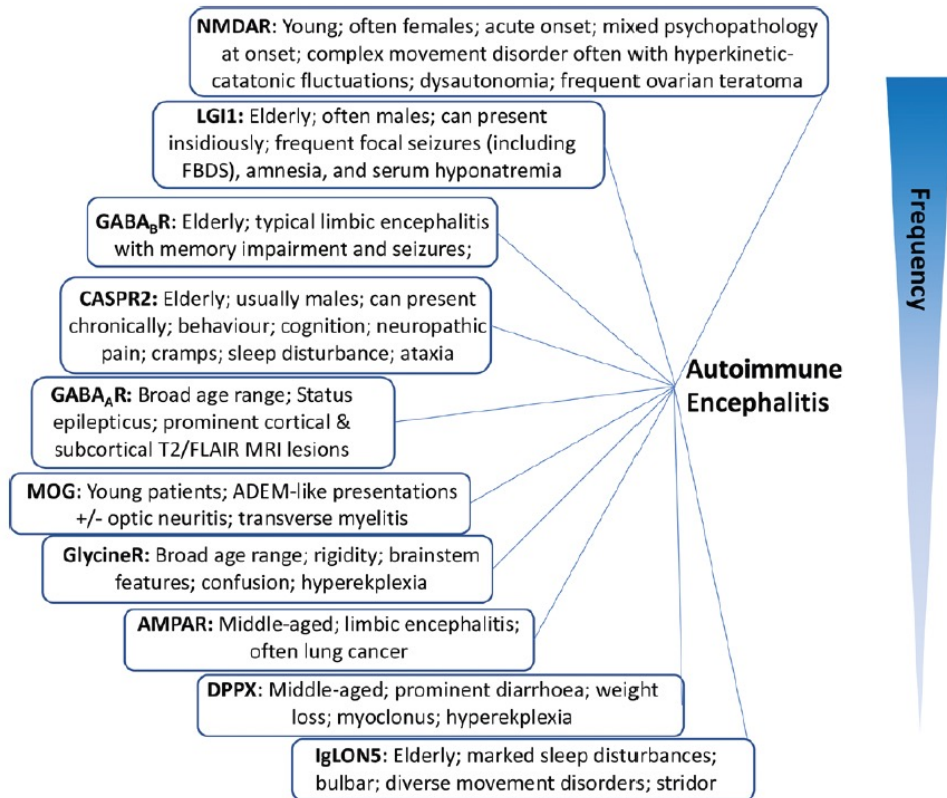
Tableau 2 Comparaison des ADEM et des encéphalites infectieuses, d'après [2,39,40].

	ADEM	Encéphalite infectieuse
Âge	Sujet jeune	Tout âge
Épisode infectieux avant signes neurologiques	Fréquent	Possible
Encéphalopathie	Oui	Oui
Crises convulsives	Possibles	Fréquentes
Fièvre	Possible	Fréquente
Signes focaux	Frequents	Fréquents
Atteinte médullaire	Possible 2% -43%	Rare
Atteinte périphérique	Possible 25% -45%	Rare ^a
Hyperleucocytose sanguine	Possible	Fréquente
LCR	Pléiocytose lymphocytaire (25% ++ PNN) Hyperprotéinorachie Cultures, PCR négatives Synthèse intrathécale Ig variable	Pléiocytose lymphocytaire Hyperprotéinorachie Cultures et PCR virales variables selon étiologie
IRM (T2/FLAIR)	Lésions multifocales de la SB du SNC ± atteinte SG profonde (noyaux gris, thalamus)	Lésion(s) focale(s) de la SG corticale et de la SB sous-jacente ± atteinte noyaux gris, tronc cérébral, cervelet
Anatomie pathologique	Inflammation périveineuse Démýélinisation	Inflammation périvasculaire Destruction neuronale

N: 19-33%



❖ Encéphalites AI avec anticorps onco-neuronaux



- I France: 1,4/ millions personnes année 2016 (IC95%: 2,9-3,4) vs 2,1 (IC95%: 1,7-2,4%) 2018

- Ag intracellulaires (Hu)
- Ag membranaires: canaux ioniques et autre protéines surface cellulaire (LGI1, CASPR2)
- Récepteurs synaptiques (anti-NDMA)
- Encéphalites AI séronégatives

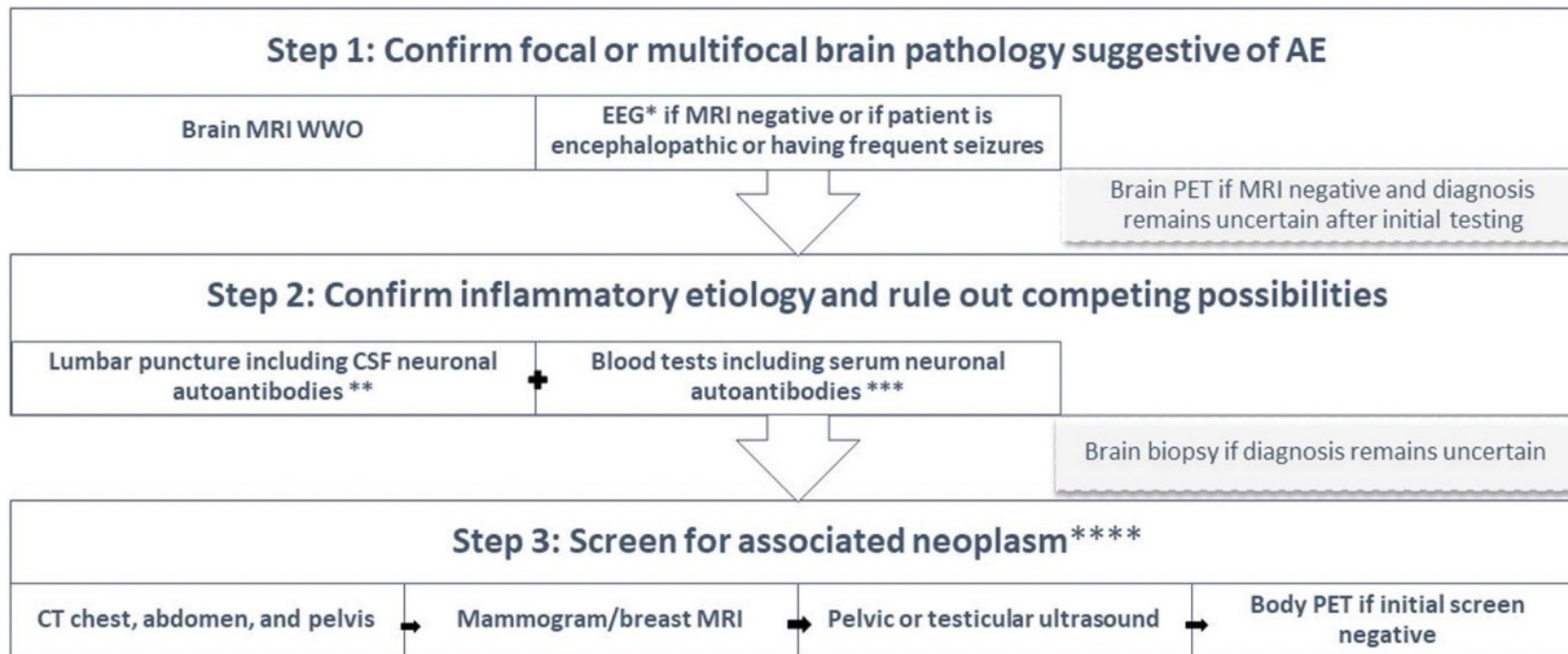
E Uy et al, Pract Neurol 2021

Anatomical classification

1. Limbic
2. Cortical/subcortical
3. Striatal
4. Diencephalic
5. Brainstem
6. Cerebellar
7. Encephalomyelitis
8. Meningoencephalitis
9. Combined

+/- atteinte SNP
+/- atteinte médullaire

1. Idiopathique
2. Paranéoplasique (11,3%)
3. Iatrogénique
4. Post-infectieuse



❖ LCR:

- 1/3 N
- Pleiocytose lymphocytaire, hyperprotéinorachie
- Index IgG augmentés
- Bandes oligoclonales intrathécales

❖ Encéphalites AI post-herpétiques

- Délai 1-2 mois
- 5-25% cas; enfants > adultes
- Ac onco-neuronaux: ++ **Anti-NDMA récepteurs**
- Traitement : immunothérapie

- Exposition « nouveaux » antigènes au système immunitaire 2nd destruction neuronale par HSV
- Mimétisme moléculaire HSV /NDMA-R ?

Pas de diagnostic : l'apport d'autres tests

- **En 2nd intention** en plus des explorations infectieuses
 - ❖ Ac onco-neuronaux sang et LCS
 - ❖ IRM cérébrale (ADEM)
 - ❖ **Bilan auto-immun**: AAN, ANCA, voie du complément, TSH
- Pas de corticothérapie en cas d'encéphalite d'étiologie indéterminée: **Grade D**
- RCP pour la prescription de corticoïdes ou d'immunoglobulines: **Grade B**

Pronostic

Létalité

- 8% cohorte ENCEIF 2016-2019 vs 10% cohorte 2007 (p:0,06)
- 11% sous-cohorte soins-intensifs (Fillatre et al, J Crit Care 2023)

Table 2
Etiology of 37 fatal encephalitis cases, ENCEIF cohort, France 2016–19.

Cause of encephalitis in deceased patients	n	%
Herpes simplex virus	12	32.4
Varicella-zoster virus	8	21.6
Listeria monocytogenes	3	8.1
Influenza virus	2	5.4
JC virus	2	5.4
Cryptococcus neoformans	1	2.7
Epstein-Barr virus	1	2.7
Unknown cause	8	21.6

Mailles et al, Infect Dis Now, 2022

Mailles et al, CID 2009

Table 5. Variables Associated with Death during Hospitalization with $P \leq .25$ in the Univariate Analysis ($n = 249$) and Final Logistic Regression Model ($n = 249$), France 2007

Variable	Surviving patients ^a ($n = 223$)	Dead patients ^a ($n = 26$)	Univariate analysis		Multivariate analysis, final logistic regression model	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age, years ^b	49 (0.1–89)	60 (22–86)	1.02 (1.00–1.04)	.03	1.2 (1.0–1.4)	.02
Cancer	8 (4)	6 (23)	8.2 (2.6–26.0)	<.001	17 (2.3–122.6)	.005
Immunosuppressive treatment before disease onset	3 (1)	2 (8)	4.6 (0.8–26.5)	.09	24 (1.3–426.0)	.03
Cardiac congestive failure	11 (5)	4 (15)	3.5 (1.0–12.0)	.04	...	
Chronic respiratory failure	4 (2)	2 (8)	4.6 (0.8–26.5)	.09	...	
Corticosteroid treatment before disease onset	8 (3)	3 (12)	3.1 (0.8–12.4)	.08	...	
History of systemic disease	77 (35)	6 (23)	0.6 (0.2–1.4)	.22	...	
Comorbidity	63 (28)	12 (46)	2.1 (0.9–4.8)	.08	...	
WBC count in CSF on admission, cell/mm ³	134 (109–159)	194 (41–348)	1.0 (0.9–1.0)	.18	...	
CSF protein level on admission, g/L	1.1 (0.18–5)	2.9 (0.25–25)	1.9 (1.4–2.6)	<.001	...	
Coma on admission	10 (4)	3 (12)	2.8 (0.7–11.0)	.13	...	
Speech disorders on admission	50 (22)	3 (12)	0.5 (0.1–1.6)	.21	...	
Sepsis on admission	3 (1)	4 (15)	13.6 (2.9–64.6)	<.001	...	
Septic shock on admission	1 (0.4)	1 (4)	8.9 (0.5–146)	.23	...	
Being hospitalized in ICU	98 (44)	16 (63)	2.0 (0.9–4.5)	.11	...	
Time receiving mechanical ventilation during hospital stay, % ^c	7 (0–85)	30 (0–100)	1.03 (1.01–1.04)	<.001	2.0 (1.4–3.0)	<.001
Normal thoracic x-ray film on admission	199 (90)	18 (72)	0.3 (0.1–0.7)	.01	...	
Altered mental status on day 5	143 (64)	20 (77)	4.8 (1.1–21.2)	.02	...	
Coma at day 5	7 (3)	10 (38)	17.1 (5.9–49.3)	<.001	16 (2.8–92.3)	.002
Decreased level of consciousness at day 5	38 (17)	13 (50)	4.8 (2.1–11.2)	<.001	...	
Seizures at day 5	12 (5)	6 (23)	5.5 (1.9–16.5)	.002	...	
Focal neurologic signs at day 5	64 (29)	13 (50)	3.6 (1.4–9.1)	.007	...	
Cranial nerve involvement at day 5	28 (13)	8 (31)	4.3 (1.6–11.6)	.004	...	
Sepsis at day 5	1 (0.4)	4 (15)	40.9 (4.4–382.2)	<.001	94 (4.9–1792.2)	.003
Septic shock at day 5	2 (0.9)	2 (8)	9.7 (1.3–72.4)	.03	...	
Causative agent of the encephalitis					...	
HSV	52 (23)	3 (12)	1		1	.01
VZV	16 (7)	3 (12)	3.1 (0.6–16.6)	.20	23.2 (1.9–285.5)	.01
Mycobacterium tuberculosis	12 (5)	6 (23)	7.4 (1.6–33.5)	.01	37.0 (3.3–411.7)	.003
Listeria monocytogenes	7 (3)	6 (23)	14.9 (3.0–73.2)	<.001	18.8 (1.6–214.7)	.02
Other agent identified	20 (9)	2 (8)	1.7 (0.3–10.6)	.60	5.7 (0.39–84.9)	.20
None identified	116 (52)	6 (23)	0.9 (0.2–3.7)	.88	0.17 (0.0–2.6)	.20

Méningoencéphalites en soins intensifs

Comparaison between intensive care unit (ICU), and non-ICU patients with infectious encephalitis.

Variables	No ICU admission (n = 288)	ICU admission (n = 198)	P-value
Causes of infectious encephalitis			
Herpes simplex virus	57 (19.8)	72 (36.4)	<0.001
Varicella-zona virus	45 (15.6)	20 (10.1)	0.105
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4 (1.4)	7 (3.5)	0.132
<i>Listeria monocytogenes</i>	10 (3.5)	12 (6.1)	0.189
Arboviruses	30 (10.4)	4 (2.0)	<0.001
- Tick borne encephalitis	24 (8.3)	1 (0.5)	<0.001
Enterovirus	3 (1.0)	3 (1.5)	0.691
Influenza virus	3 (1.0)	7 (3.5)	0.099
Miscellaneous *	29 (10)	12 (6)	0.118
Unknown aetiology	107 (37.2)	61 (30.8)	0.178

Fillatre et al, J Crit Care 2023

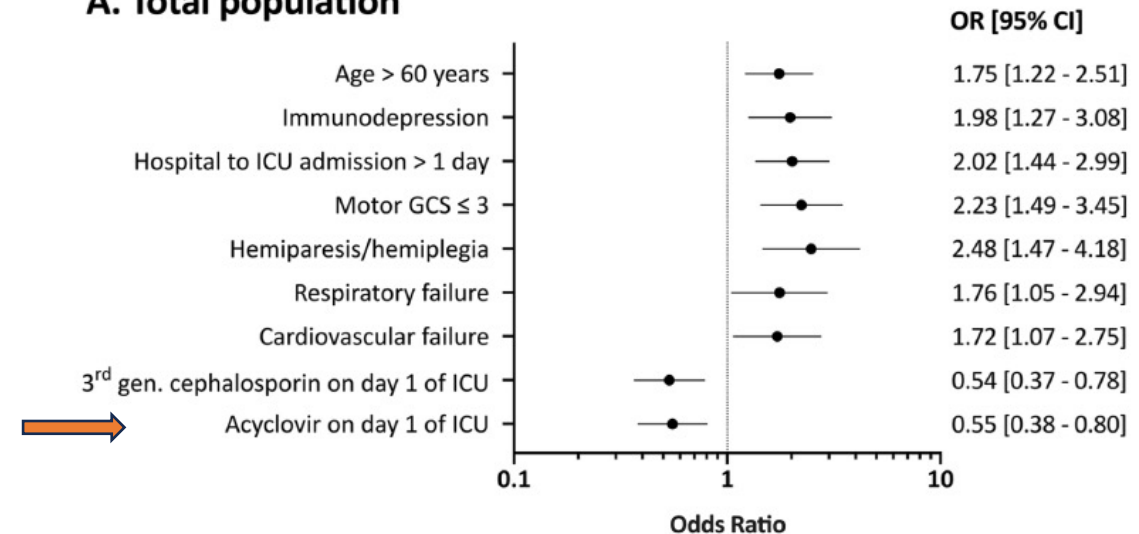
Cohorte ENCEIF

- Délai symptômes-hôpital MEH: 2 (0-3j)

Etude prospective multicentrique, 589 patients

- 23,7% encéphalites infectieuses

A. Total population



Sonneville et al, Intensive Care Med 2023

Complications

- ❖ **Epilepsie**: 30 % des cas
- ❖ **Vascularites cérébrales**: gros/petits vaisseaux; responsable d'infarctus cérébraux, d'hémorragies, de lésions démyélinisantes..
- ❖ Œdème cérébral, HTIC
- ❖ Nécrose cérébrale

Séquelles

- **30 à 40%** des patients
 - 0,5% état végétatif, 11,4% handicap sévère et 27% handicap modéré selon score Glasgow Outcome Scale dans cohorte ENCEIF
 - ❖ **Troubles cognitifs ++**: mémoire, attention/concentration, vitesse de traitement de l'information, et fonctions exécutives.
 - ❖ **Fatigabilité**, baisse globale d'activité
 - ❖ **Troubles psychiatriques** : dépression (14-66%), anxiété, modification du caractère et de la personnalité.
 - ❖ **Troubles neurologiques** : troubles de la marche, faiblesse musculaire, ataxie, crises d'épilepsie, mouvements anormaux, douleurs
-
- Etudes peu homogènes: patients, agent infectieux, durée suivi (</> 6mois), outils utilisés

Conclusion

- ❖ **Diagnostic difficile:** multiples pathogènes, manque de sensibilité et spécificité des tests
 - Raisonner selon le terrain
- ❖ **Epidémiologie en constante évolution**
 - Révèle l'émergence et/ou la dispersion de nouveaux agents pathogènes: modifications environnementales et socio-économiques
 - Nette augmentation des arboviroses en France: **WNV et Sud; TBEV et Est**
- ❖ **En France:**
 - ❖ **HSV, VSV, *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis* : Y PENSER TJS CAR TRAITEMENT URGENT**
- ❖ **Des causes non infectieuses fréquentes: **Auto-immunes****