

LES ENCEPHALITES

1/ Définition / intérêt de la question

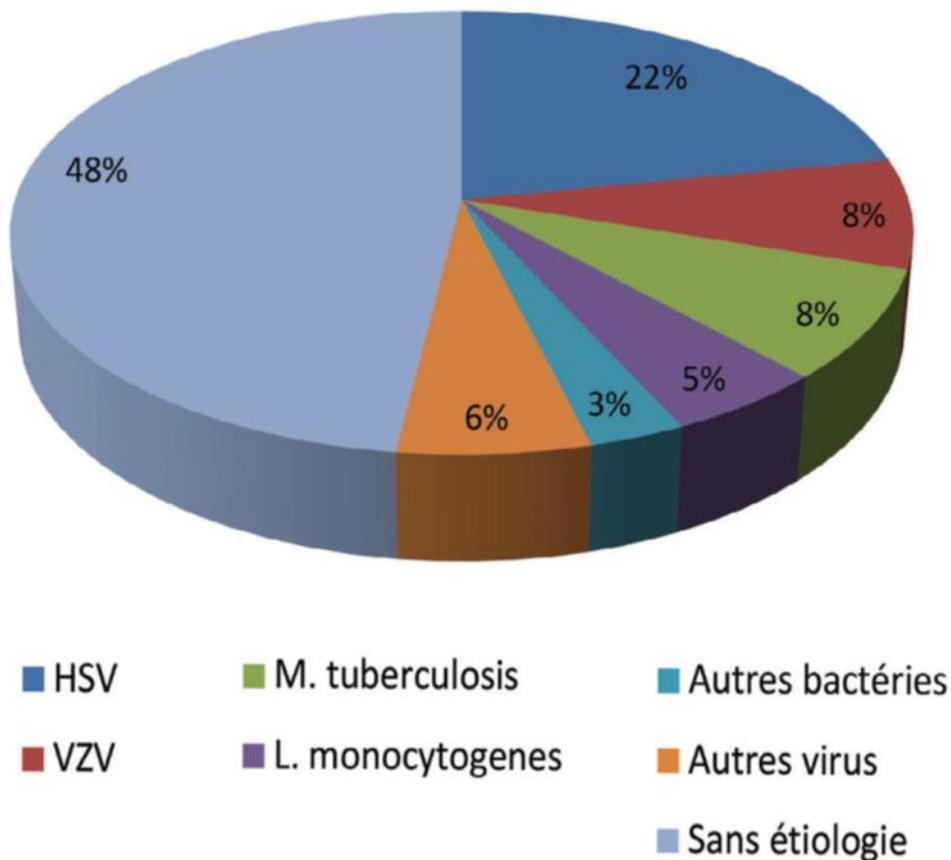
Encéphalite = inflammation du cerveau

- = altération de l'état mental durant > **24 heures** + signes d'inflammation du SNC:
 - Pléiocytose > 5 éléments/mm³
 - et/ou aspect IRM compatible
- Souvent causée / **infection virale** (virus de l'**herpès simplex** [HSV] 1+++)
 - Parfois **causes auto-immunes** (encéphalite à anticorps du récepteur N-méthyl D-aspartate (NMDAR)...).
- **Diagnostic = problème :**
 - Nombreuses causes possibles
 - Limites des tests diagnostiques,
 - Apparition de virus émergents.
- Analyse du **LCR +++**
- **Imagerie cérébrale ++++:**
- Signes d'encéphalite
- (-) diagnostics différentiels
- (-) contre indication à la PL
- **37-62%** des cas: cause **non identifiée** (gestion difficile)
- **Urgence thérapeutique (décès , séquelles)**

2/ Encéphalites infectieuses:

INTRODUCTION :

- **Grand nombre** d'agents pathogènes:
 - **Virus +++**
 - **Bactéries** (surtout intracellulaires) ..
- **Étiologie** reste svt **inconnue** (>50% des cas)
- Association d'une:
 - + Atteinte méningée+++ = **méningoencéphalite**
 - Pfs atteinte de la moelle = **encéphalomyélite**
- **Immunodépression +++:** (VIH systématiquement recherché...)



EPIDEMIOLOGIE :

- **6000 cas/an** d'encéphalite au Royaume-Uni
- **Encéphalites:**
 - **Épidémiques:**
 - Encéphalite japonaise, encéphalite à virus West Nile ...
 - **Cas sporadiques+++:** le + souvent difficiles à détecter et à investiguer.
- **Herpesviridae +++**
- **Répartition géographique** de certaines infections + **saisonnalité: arboviroses**
 - **Interrogatoire+++:**
 - Notion de voyage
 - Contact avec des animaux,
 - piqûres de moustiques ou de tiques,
 - maladies dans le communauté.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

Signes infectieux (Fièvre+++)

intensité en fonction du germe (+/-frissons, sueurs, myalgies..)

Syndrome encéphalitique (de façon diverse)

- **Troubles de la conscience:** de l'obnubilation légère au coma,
- **Crises épileptiques:**
 - partielles (simples ou complexes)
 - généralisées,
 - pouvant aller jusqu'à l'état de mal
- **Signes neurologiques focaux:**
 - déficit moteur (mono/hémiplégie),
 - paralysie d'1/ +eurs nerfs crâniens,
 - aphasie,
 - mouvements anormaux (tremblement, myoclonies)...
- **Syndrome confusionnel et des troubles comportementaux**
 - troubles **mnésiques antérogrades** marqués (oubli à mesure),
- **Troubles neurovégétatifs** : irrégularité du pouls, de la pression artérielle et de la température, en faveur d'une souffrance du tronc cérébral
- Souvent + signes méningés= **méningo- encéphalite**.
- association inconstante de la triade céphalées, vomissements et raideur méningée

1.1.1.Argumentaire

Niveau 1 : les symptômes et signes de dysfonctionnement du SNC les plus fréquents sont :

- des troubles de la vigilance (de l'obnubilation au coma) ;
- des troubles du comportement ;
- des crises épileptiques ;
- des signes neurologiques focaux.

Niveau 1 : les signes méningés peuvent être absents.

Niveau 1 : la fièvre est très fréquente mais peut être masquée par la prise d'antipyrétiques.

1.1.2.Recommandations

Grade A : la fièvre doit être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient ou des proches.

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

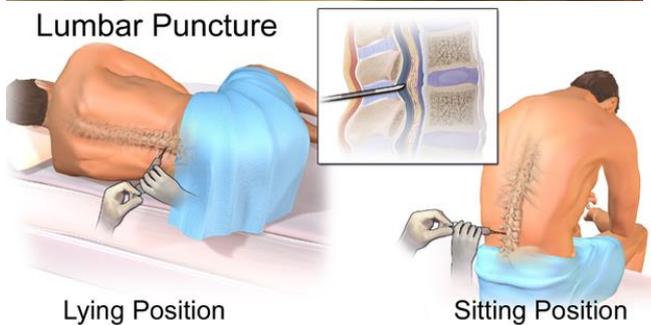
ETUDE DU LIQUIDE CEREBROSPINAL :

- Technique

- conditions d'asepsie stricte
 - à l'aide d'une aiguille à mandrin
 - au niveau du cul-de-sac lombaire au niveau de l'espace intervertébral **L4-L5** ou de l'espace immédiatement sus- ou sous-jacent,
 - malade en position assise courbé en avant ou couché sur le côté.
- **Analyse:**
 - **inspection** de l'aspect du LCS (l'aspect normal est « eau de roche »)
 - **analyse cytologique** (globules rouges et blancs avec identification des PNN et des lymphocytes):
 - cellularité du LCS est anormale si > 4 éléments nucléés/mm³ sont présents.
 - **analyse biochimique** (protéinorachie, glycorachie, chlorurorachie, lactates)
 - hypoglycorachie si glycorachie $< 40\%$ de la glycémie simultanée.
 - **analyse bactériologique**
 - **PCR HSV, VZV et entérovirus** impératives
 - **recherche de BK** mise en route en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion (clinique ou épidémiologique)

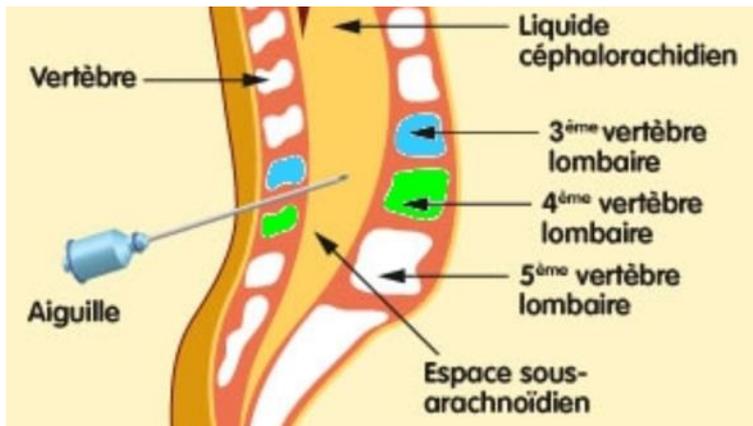


Lumbar Puncture



Lying Position

Sitting Position



- **Réalisation préalable d'une imagerie cérébrale** si :
 - Signes de focalisation neurologique ou d'HIC;
 - Troubles de la conscience (score de Glasgow ≤ 11)
 - crises épileptiques focales ou généralisées après l'âge de 5 ans (hémicorpoelles avant l'âge de 5 ans).
- Doit être **précédée d'un bilan biologique** :
 - bilan d'hémostase : contre-indication habituelle en cas de **TP < 50 %** ou **TCA ratio > 1,5** ;
 - numération plaquettaire : contre-indication habituelle en cas de **plaquettes < 50 000/mm³**
- en cas d'impossibilité de pratiquer une PL , il est recommandé d'appliquer les **recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses**

Dans l'encéphalite virale (les plus fréquentes), typiquement:

- Liquide **clair avec** :
 - **Pléocytose du LCR**
 - **À prédominance lymphocytaire** (souvent < 500/mm³) +++.
 - **hyperprotéinorachie** généralement modérée (< 1 g/L),

Glycorachie normale

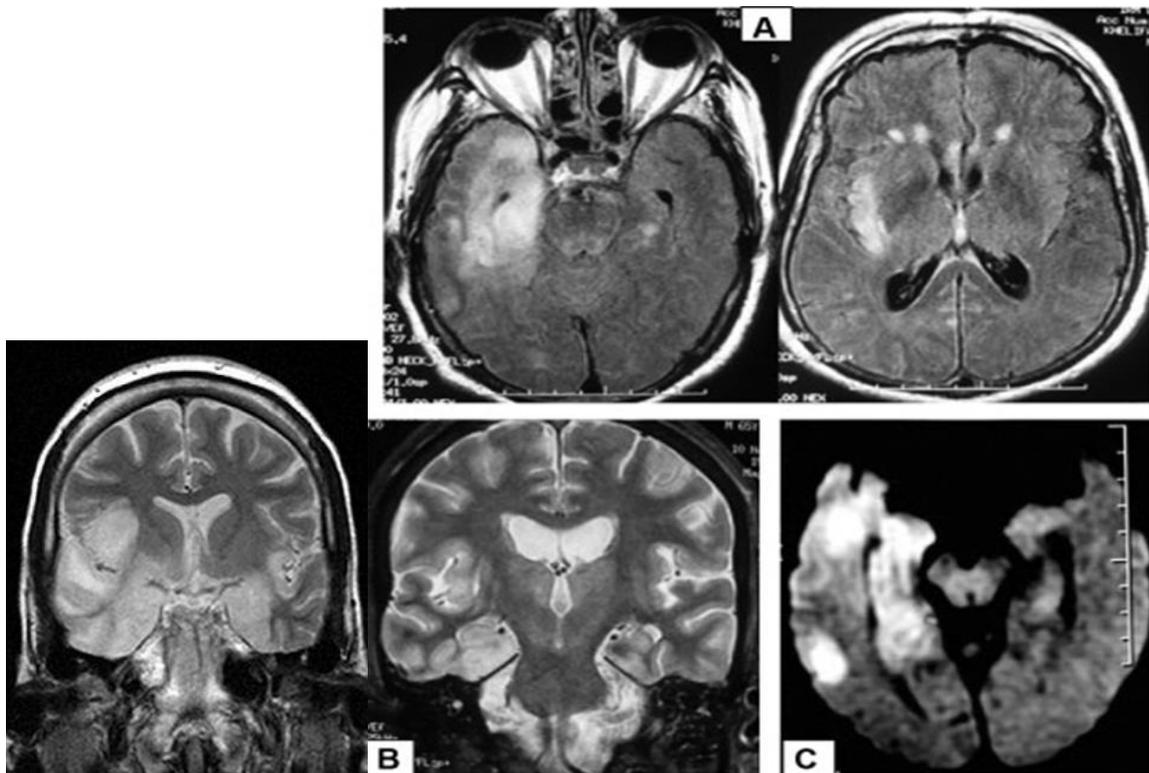
NB : Un LCS normal, y compris l'examen par PCR, en début de maladie n'exclut pas le diagnostic.

une seconde PCR sur LCS doit être réalisée au moins 4 jours après le début des signes neurologiques, en traitant +++ le patient jusqu'à obtention des résultats

L'IMAGERIE CÉRÉBRALE :

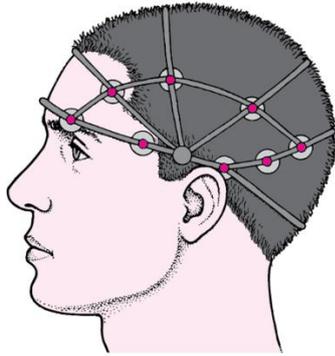
IRM cérébrale+++ (sans et avec injection de gadolinium) : meilleure sensibilité.

- **Lésions parenchymateuses:**
 - En **hypersignal T2 et T2-FLAIR**
 - Avec **prise de contraste**
 - Srt régions **temporales** et **frontales**
- **une IRM normale n'élimine pas le diagnostic**
- À défaut d'IRM: **scanner cérébral** (sans et avec injection de produit de contraste iodé)



EEG:

- Utile pour identifier et surveiller l'activité épileptique,
 - Tracé **ralenti** avec des **ondes lentes**, **pointes** ou **pointes-ondes** pouvant prendre un aspect **pseudo- périodique** ou **périodique**
 - **Sa normalité n'exclut pas le diagnostic d'encéphalite**



Herpesviridae

Virus herpes simplex= encéphalite herpétique (EH)

- **Urgence +++ diagnostique et thérapeutique**
- **Virus HSV le + fréquemment responsable d'encéphalites**
- Transmission **interhumaine stricte sans saisonnalité** démontrée
- Primo-infection persistance du virus à vie dans l'organisme (gonglion trigéminal + bulbe olfactif)
 - Encéphalite = complication **rare**:
 - immédiatement / Souvent récurrence de l'infection
- **Tout âge** (en dehors du NNE). âge moyen : **40 ans**
- Caractéristique principale: **nécrose extensive du cortex cérébral+++** (fortement évocatrice d'EH):
 - **Lobes temporaux+++**,
 - Pfs frontaux ou pariétaux.
- **Pronostic redoutable++++**.
 - Sans TRT: **mortalité (80 %) séquelles** lourdes
 - Sous TRT: mortalité notable, séquelles fréquentes.
- **Une méningo-encéphalite herpétique doit être évoquée devant :**
 - **toute céphalée fébrile ;**

- **toute confusion fébrile ;**
- **tout coma fébrile.**
- **TRT entrepris sans délai** sans attendre la confirmation du diagnostic

Encéphalites à Virus varicelle–zona (VZV)

- **Immunodéprimés +++**
- Deux formes:
 - **l'encéphalite survenant au cours d'une varicelle:** rare
 - **Guérison spontanée** sans séquelles++
 - **Adulte ++.**
 - **l'encéphalite survenant chez des sujets âgés ou immunodéprimé:**
 - **Sévères** et MEJ le pronostic vital
 - **Vasculopathie des gros ou des petits vaisseaux: AVC** (ischémiques + rarement hémorragiques).

Autres Herpesviridae :

- Encéphalites à **Virus Epstein–Barr (EBV)**
- Encéphalites à **Cytomégalovirus (CMV): Immunodéprimés ++**
- Encéphalites à **Human herpesvirus 6 (HHV6): transplantés**
- **Cercopithecine herpesvirus 1**

Autres virus: arbovirus (arthropod-borne virus)

- **Vecteurs (moustiques+++ , tiques , phlébotomes): répartition géographique+ saisonnalité**
 - **Encéphalite japonaise:** 70 000 cas chaque année en Asie
 - **Encéphalite à tiques :** >10 000 cas annuels en Europe Centrale et Russie.
 - **Virus West-Nile et Toscana ...**
- (-) TRT spécifique. **Prévention** /vaccination (encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques).

Autres virus: entérovirus

- Etiologie la + fréquente des méningites virales, + **rarement** de méningoencéphalites.
- **L'entérovirus A71+++**

- **rhombencéphalites** (touchant le bulbe rachidien),
- **Épidémies** d'entérovirus **A71** observées .

Encéphalite de la grippe

virus influenza (souches endémiques ou enzootiques telles que H5N1)

- Complication **rare** (comparées aux manifestations respiratoires)
- **Enfants++++** (peut toucher l'adulte).

SARS-COV- 2

- Tableaux cliniques et radiologiques variés
 - Association confirmée: si PCR SARS-CoV-2 (+) dans le LCR
 - Association probable: si PCR SARS-CoV-2 (+) dans un prélèvement extra-neurologique et en l'absence d'autre cause

Oreillons:

- Méningite bénigne spontanément favorable après quelques jours.
- **encéphalites ourliennes graves rares** (1/6000)

- Rougeole

- Devenue **très rare** (vaccination) : complications neurologiques avaient quasiment disparu
- **!! Épidémies** de rougeole sont survenues depuis **2008** (couverture vaccinale insuffisante)
- **(-)** TRT spécifique de ces encéphalites.

- Encéphalites du virus de la rage

- Encéphalite constamment et rapidement mortelle.
- Prévention /prophylaxie postexposition

- Virus de l'immunodéficience humaine

- Atteinte directe de l'encéphale par le VIH lui-même
- encéphalites opportunistes

- Virus JC: leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)

- Patients immunodéprimés

TRT / nouveaux anticorps monoclonaux (natalizumab, éfalizumab, rituximab)

*Méningo-encéphalites à *Listeria monocytogenes**

- *Listeria monocytogenes* = bacille à Gram positif intracellulaire facultatif.
- Transmission **digestive** (consommation de produits laitiers crus).
- Possible à tout âge, doit être particulièrement évoquée si:
 - **sujet âgé (>65ans)** ;
 - grossesse ;
 - **maladies chroniques** : diabète, alcoolisme, cancer, cirrhose ;
 - **immunodépression** : corticothérapie, chimiothérapie, greffe.
- **Tableau clinique** caractérisé par :
 - un début **progressif**
 - un **syndrome méningé** parfois **fruste**, avec **fièvre inconstante** ;
 - **Rhombencéphalite** par atteinte du tronc cérébral .
- LCS : typiquement **clair** (rarement purulent) avec:
 - **pléiocytose à prédominance lymphocytaire ou formule panachée**,
 - **hyperprotéinorachie** modérée,
 - **hypoglycorachie ou normoglycorachie** .

MENINGOENCÉPHALITE TUBERCULEUSE:

- Évoquée devant une méningo-encéphalite d'évolution progressive avec **hypoglycorachie**
- **Mauvais** pronostic
- Les patients les plus à risque sont:
 - les patients infectés par le VIH,
 - Sous immunosuppresseurs,
 - > 75 ans,
 - présentant un cancer, une hémopathie
 - patients originaires de pays à forte incidence.
- **Contexte épidémiologique+++**, notion de contagion, vaccination, TBC pulmonaire ou autre...
- LCS : typiquement **clair** (parfois trouble) avec:
- pléiocytose à prédominance **lymphocytaire**,

- **hyperprotéinorachie souvent > 1 g/L** (protéinorachie >1 g/L est en faveur d'infection bactérienne: Listeria, le BK)
- **hypoglycorachie** constante sauf au début de l'évolution.
- Diagnostic posé sur la positivité de la **culture du LCS/par PCR**.
- Imagerie cérébrale : **prise de contraste méningée** à la base du cerveau, **tuberculomes, infarctus cérébraux** (angéite cérébrale).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

TRT anti-infectieux :

- **TRT initial probabiliste en urgence** (dans les 6 heures qui suivent l'hospitalisation:
 - Aciclovir (10 mg/kg toutes les 8 heures) + amoxicilline (200 mg/kg/j en 4 perfusions au moins)
 - Si vésicules cutanées / vasculopathie à l'imagerie: aciclovir à 15 mg/kg toutes les 8 heures.
 - **TRT anti-tuberculeux** initié (avec aciclovir + amoxicilline) dans les 48 1^{ère} heures si :
 - Examen microscopique du LCS identifiant un BAAR, / PCR-temps réel positive
 - Éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra-neurologiques, imagerie.
- **à 48 heures** , résultats: hémocultures, culture du LCS, PCR HSV/VZV/ entérovirus dans le LCS
 - **Si PCR HSV (+)**: arrêt de l'amoxicilline et poursuite de l'aciclovir à 10 mg/kg toutes les 8 heures: 14 - 21 jours
 - **Si PCR VZV (+)** arrêt de l'amoxicilline et poursuite de l'aciclovir à 15 mg/kg toutes les 8 heures (14 jours).
 - **Si PCR HSV et VZV (-) et culture (+)** à Listeria / autre bactérie (LCS ou hémoculture) : arrêt de l'aciclovir
 - Listeria: poursuite de l'amoxicilline (pendant 21 jours) et (+) gentamicine: 5 mg/kg/j pendant 5 j.
 - TRT spécifique pour les autres bactéries;
 - **Si l'ensemble des résultats (-)** : aciclovir (jusqu'à 2^{ème} PCR sur LCS au moins 4 jours après le début des signes neurologiques) + arrêt de l'amoxicilline;
 - **Si PCR entérovirus (+)**, arrêt de l'aciclovir et de l'amoxicilline
 - Corticothérapie associée si tuberculose prouvée ou fortement suspectée.

TRT symptomatique.

ENCEPHALITE POST-INFECTIEUSE/ POST-VACCINALE :

- **Encéphalites** post-rougeole, rubéole, varicelle, oreillons, virus Epstein-Barr, CMV, virus de la grippe.....
- **Vaccins** anti-rabique, anti-rougeoleux, anti-rubéoleux, anti-grippal, anti-hépatite A ou B, anti-encéphalite japonaise ..
- Désignées svt sous le terme **d'encéphalomyélite aiguë disséminée: ADEM.**
- Délai: **2 à 30 jours** après l'infection ou la vaccination, (délais de 3 à 5 mois après vaccination possibles)
- **Symptômes:** rapides et de présentation variable:
 - Troubles de la conscience (jusqu'au coma), convulsions, signes focaux déficitaires, myélite...
 - fièvre inconstante
- **Enfants+++.**
- **Affections auto-immunes** (mimétisme moléculaire entre antigènes viraux ou vaccinaux et la myéline: lymphocytes T cytotoxiques dirigées contre les protéines myéliniques).
- **TRT immunomodulateurs** (corticoïdes et/ou immunoglobulines polyvalentes / échanges plasmatiques
- Formes récurrentes d'ADEM possibles avec pfs évolution vers une sclérose en plaques

3/ ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE:

- Maladies neurologiques **auto-immunes rares**, caractérisées /:
 - **Signes neurologiques centraux:**
 - **Aiguës** ou **subaiguës** (pfs +progressif)
 - Atteinte **limbique** fréquente
 - **+ Autoanticorps antineuronaux spécifiques** (contre des Pr de **surface membranaire**)
 - Définissent en fonction de la cible une forme d'encéphalite (caractéristiques cliniques et pronostiques qui lui sont propres)
 - indispensables à l'établissement du diagnostic.
- Présentation clinique:

- **fréquemment sévère**
- Grande variété sémiologique
- Évolution **monophasique** (!rechutes possibles)
- Souvent **idiopathiques**
 - pfs **tumeur s/s jascente.**
 - **Prodromes infectieux** fréquents (rôle possible d'agents infectieux dans le développement des encéphalites auto-immunes)
 - Facteurs **génétiques** également impliqués,
- TRT: **précoce**, adapté à la situation clinique et au type d'anticorps retrouvé
 - nécessité souvent d'un TRT **immunosuppresseur agressif.**

PRESENTATION CLINIQUE :

- **Syndrome limbique:**
 - **Troubles de la mémoire** antérograde +++++
 - **Crises épileptiques** à point de départ temporel interne (fréquentes, généralisation fréquente pfs état de mal)
 - **Troubles comportementaux**
- **Symptômes extra limbique**, fonction du type d'anticorps présent:
 - Syndrome cognitif frontal,
 - Crises dystoniques brachiofaciales (caractéristiques des anticorps anti-*leucine-rich glioma inactivated 1* [LGI1]),
 - Signes dysautonomiques,
 - Manifestations psychotiques: antirécepteur de N-méthyle-D-aspartate (NMDAR)++ ,
 - Dyskinésies orofaciales ou segmentaires.
 - Atteintes cérébelleuses rares: (anticorps anti-*contactin-associated protein 2*(CASPR2), anti-NMDAR.

LIQUIDE CEREBRO-SPINAL :

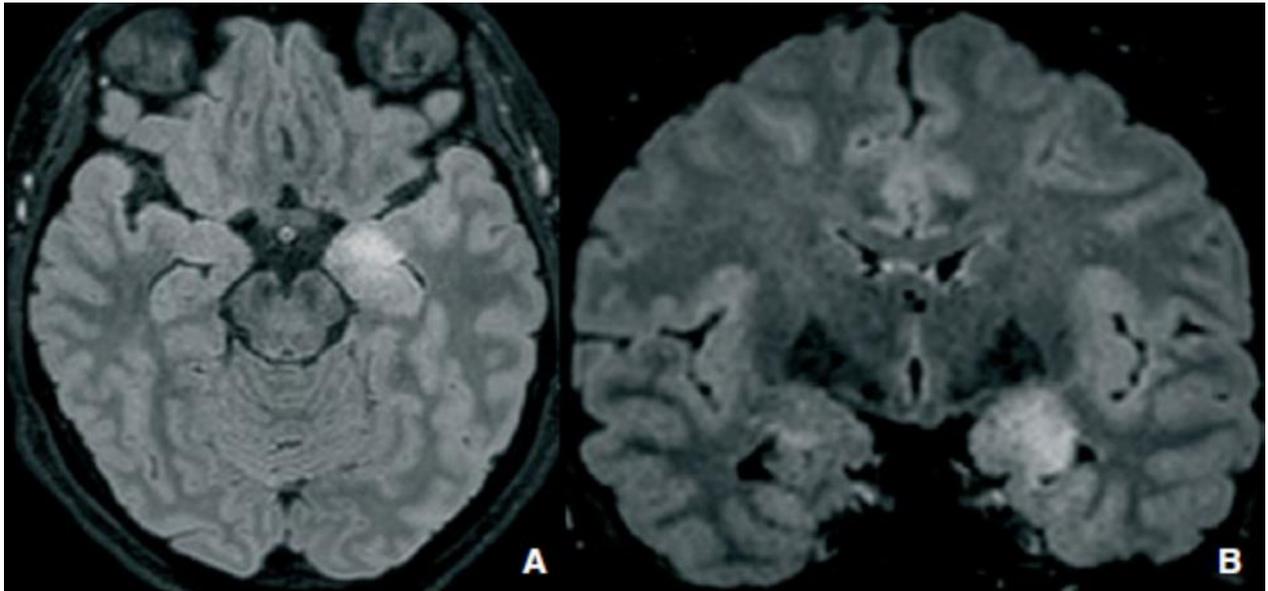
Liquide cérobrospinal (LCS)

- Signes **d'inflammation**: pléiocytose/bandes oligoclonales
 - Pfs normal: (-) pas le DGC
- Éliminer une cause infectieuse+++.

- Identifier l'**autoanticorps** impliqué et confirmer le diagnostic (dosages sanguins – fiables)

Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale

- **hypersignal temporo limbique** uni- ou bilatéral
- **souvent normale**
- Élimination des diagnostics différentiels (processus infiltratifs++)



L'EEG :

- Normal
- Ralentissement global, aspécifique
- Foyer lent temporal. ...
- anti-NMDAR: tracé **d'extreme delta brush**, : amplitudes ondes delta surmontées par des activités rapides habituellement de fréquence bêta

Autoanticorps antineuronaux

LCS +++

- Doit être confirmé / laboratoire de référence,

DIAGNOSTIC :

Diagnostic de certitude:

- Tableau clinique compatible (après exclusion des diagnostics différentiels)
- + **autoanticorps** caractérisé

Diagnostic d'encéphalite auto-immune séronégative

- (-) anticorps identifié,
- Critères cliniques remplis.

Diagnostics différentiels:

- Encéphalites **infectieuses...**
- **Gliomes** infiltrants de la région temporale interne

!!!!Recherche de tumeur sous-jacente

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : localisation ganglionnaire, pulmonaire, médiastinale, ou pelvienne.
- Une fois l'anticorps identifié, compléter les explorations .
- Si bilan (-) avec Ac fréquemment associé à des Tm (NMDAR, GABABR): répéter l'examen au (-) 1 fois après stabilisation clinique.
- Toute rechute après guérison initiale : !!!Tm sous-jacente.

PRISE EN CHARGE :

PEC **empirique**, adaptée à la situation clinique.

- **Traitement de 1ere ligne:**
 - **Immunoglobulines intraveineuses** (bonne tolérance, large spectre), 1^{ère} intension:

2 g/kg en 3 à 5 jours et répétée toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à stabilisation clinique

- **Corticoïdes:**
 - IV: 500 mg à 1 g/j d'équivalent prednisolone pendant 3 à 5 j
 - Relais par voie orale (1 mg/kg/j) pendant quelques mois puis décro progressivement.
- **Échanges plasmatiques:** formes graves PEC en réanimation.
- **TRT de seconde ligne: immunosuppresseurs:**

Si réponse insuffisante / rechute sous TRT de 1^{ère} ligne / en complément si tableau sévère

- **Rituximab / cyclophosphamide** par voie IV+++ :
 - Pfs associés d'emblée si forme sévère ou anticorps associés à un mauvais Pc
 - Risques: infection iatrogène + toxicité.
- **Autres immunosuppresseurs**
- **TRT de la tumeur:** une fois le tableau stabilisé.

- TRT de l'épilepsie
- PEC troubles comportementaux difficile (neuroleptiques: rôle aggravant).

REFERENCE :

- ***CHANTAL BERTHOLOM, Prise en charge des encéphalites, mise au point / formation, mars 2021***
- ***J.P. Stahl et al. Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte. Pratique Neurologique – FMC 2018;9:195–203***
- ***J. Bourgeois-Vionnet. Encéphalites auto-immunes. EMC – Neurologie. Volume 43 ,n°1 , janvier 2020 .***