

Recommendations/Recommandations

## Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

### *Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte*

J.P. Stahl<sup>a,\*</sup>, P. Azouvi<sup>b</sup>, F. Bruneel<sup>c</sup>, T. De Broucker<sup>d</sup>, X. Duval<sup>e</sup>, B. Fantin<sup>f</sup>, N. Girard<sup>g</sup>,  
J.L. Herrmann<sup>h</sup>, J. Honnorat<sup>i</sup>, M. Lecuit<sup>j,k</sup>, A. Mailles<sup>l</sup>,  
L. Martinez-Almoyna<sup>m</sup>, P. Morand<sup>n</sup>, L. Piroth<sup>o</sup>, P. Tattevin<sup>p</sup>, The reviewing group<sup>2</sup>

<sup>a</sup> Infectiologie, université et CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

<sup>b</sup> Réhabilitation neurologique, centre hospitalier de Garches, 92380 Garches, France

<sup>c</sup> Service de réanimation, centre hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

<sup>d</sup> Neurologie, centre hospitalier de Saint-Denis, 93200 Saint-Denis, France

<sup>e</sup> Thérapeutique, CHU Bichat, 75018 Paris, France

<sup>f</sup> IAME, UMR 1137, Inserm, médecine interne, hôpital Beaujon, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, 75013 Paris, France

<sup>g</sup> Neuroradiologie, hôpital La Timone, 13385 Marseille, France

<sup>h</sup> Microbiologie, hôpital Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>i</sup> Neurologie, hôpital neurologique, CHU de Lyon, 69002 Lyon, France

<sup>j</sup> Unité de biologie des infections, institut Pasteur, CNR et CCOMS Listeria, Inserm U1117, 75015 Paris, France

<sup>k</sup> Department of infectious diseases and tropical medicine, institut imagine, Paris Descartes university, Sorbonne Paris Cité, Necker-Enfants-Malades university hospital, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

<sup>l</sup> Direction des maladies infectieuses, santé publique, 94415 Saint-Maurice, France

<sup>m</sup> Neurologie, hôpital Nord, 13015 Marseille, France

<sup>n</sup> Virologie, université et CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

<sup>o</sup> Infectiologie, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France

<sup>p</sup> Infectiologie, CHU de Rennes, 35000 Rennes, France

Received 18 January 2017; accepted 19 January 2017

Available online 12 April 2017

The literature analysis group included the following individuals:

Anne Bertrand (Radiology, Pitié-Salpêtrière, Paris), Anne Boucher (Infectious diseases, CHU de Lille), Rodolphe Buzélé (Internal medicine, Paris), Yoan Crabol (Internal medicine, CH Vannes-Auray), Pierre Fillatre (Infectious diseases, CHU de Rennes), Tiphaine Goulenok (Internal medicine, Paris).

These Clinical Practice Guidelines were drafted under the supervision of the French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF), in partnership with the following scientific societies:

- National educational association for teaching therapeutics (French acronym APNET);
- French Society of Internal Medicine (French acronym SNFMI);
- French Federation of Neurology (French acronym FFN);
- French Intensive Care Society (French acronym SRLF);
- French Society of Anesthesia and Intensive Care (French acronym SFAR);
- French Society of Microbiology (French acronym SFM);
- French Society of Neuroradiology (French acronym SFNR);
- French Society of Physical and Rehabilitation Medicine (French acronym SOFMER);
- French Society of Neurology (French acronym SFN).

\* Corresponding author.

E-mail address: [jpstahl@chu-grenoble.fr](mailto:jpstahl@chu-grenoble.fr) (J.P. Stahl).

<sup>1</sup> Members of the European study Group for the Infections of the Brain (ESGIB).

<sup>2</sup> The Reviewing group includes: F. Bourdain, D. Boutolleau, E. Denes, A. Friggeri, A. Lefort Des Youzès, S. Legriél, N. Lemaitre, J. Poissy, R. Sonnevile, C. Tranchant, V. Zarrouk.

### English version

The SPILF Guidelines Committee commissioned a scientific committee to define questions that should be asked when

Level 1: non-infectious causes account for 22% of indicative signs of infectious encephalitis.

Level 1: autoimmune encephalitis patients usually present with subacute symptoms of limbic encephalitis or acute disseminated encephalomyelitis. Diagnosis relies on anti-synaptic or anti-cellular onconeural antibody tests for autoimmune encephalitis, and on brain and spine MRI for acute disseminated encephalomyelitis.

Level 1: systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and Hashimoto's encephalopathy are the most frequent alternative non-infectious diagnoses.

Level 2: a brain biopsy may be useful to diagnose encephalitis of unknown origin with a negative outcome.

#### 4.7.2.2. Recommendations

Grade A: an MRI must be performed to diagnose acute disseminated encephalomyelitis.

Grade A: autoimmune encephalitis diagnosis by serum and CSF onconeural antibody and systemic disease detection must be performed when confronted with limbic encephalitis or encephalitis of unknown origin.

Grade A: for persistent encephalitis of unknown origin, a brain biopsy must be discussed at multidisciplinary meetings. It should always include non-fixed samples (microbiology) and fixed samples (pathology).

Grade A: when the decision has been taken to perform a biopsy, the microbiologist must be notified to ensure pre-analysis quality of microbiological samples.

Grade A: analyses must always include a neuropathological examination performed on formalin-fixed samples, study of tissue and vascular changes, presence of inflammation and pathogen (bacteria, virus, parasites, and fungi on standard staining and immunohistochemistry) or tumor (including lymphoma).

### Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of competing interest.

### Version française

Le comité des recommandations de la SPILF a chargé un comité scientifique de définir les questions à se poser lors de la prise en charge de patients atteints d'encéphalites infectieuses et de répondre à ces questions au vu de la littérature scientifique.

## 5. Q1 : Quand évoquer une encéphalite infectieuse aiguë et comment la confirmer ?

### 5.1. Le syndrome clinique

#### 5.1.1. 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.

#### 5.1.2. 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.

### 5.2. Le syndrome biologique

#### 5.2.1. Argumentaire

Niveau 1 : il n'y a pas de résultats biologiques sanguins évocateurs d'encéphalite, mais les résultats biologiques peuvent orienter le diagnostic étiologique et sont nécessaires au diagnostic différentiel.

Niveau 1 : une primo-infection par le VIH peut se manifester par une encéphalite.

#### 5.2.2. Recommandations

Grade A : deux paires d'hémocultures doivent être prélevées avant toute antibiothérapie.

Une numération avec formule sanguine, un ionogramme sanguin, une glycémie (concomitante de la PL), un dosage de la CRP, un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines), une évaluation de l'hémostase et un dosage des CPK sont nécessaires.

Grade A : une sérologie VIH combinée (détection simultanée des anticorps VIH1 et 2 et de l'antigène P24) 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.

### 5.3. Le liquide cébrospinal (LCS)

#### 5.3.1. Argumentaire

Niveau 1 : la quantité de LCS à prélever doit être suffisante pour permettre de réaliser des explorations diagnostiques.

Niveau 1 : la cellularité du LCS est anormale si > 4 éléments nucléés/mm<sup>3</sup> sont présents.

Niveau 1 : le rapport d'un leucocyte pour 800 globules rouges traduit une ponction traumatique ou une hémorragie méningée.

Niveau 1 : on parle d'hypoglycorachie chez l'adulte lorsque la glycorachie est < 40 % de la glycémie simultanée.

#### 5.3.2. Recommandations

Grade A : la quantité de LCS à prélever doit être d'au moins 120 gouttes (1 goutte équivaut environ à 50 mL) : 20 gouttes (1 mL) pour la biochimie et 80 à 100 gouttes (4 à 5 mL) pour la microbiologie et virologie. Il faut conserver une partie du LCS (à +4 puis si possible -80 °C) pour les compléments d'investigations biologiques (dont le diagnostic de tuberculose).

Grade A : l'examen doit comporter en urgence une cytologie, les dosages des protéines totales, du glucose, et du lactate ; ainsi que des examens microbiologiques.

Grade A : la mesure de la glycorachie doit être impérativement associée à une mesure de la glycémie concomitante, capillaire par dextro ou au mieux veineuse.

Grade A : le LCS doit faire l'objet d'un examen bactériologique standard (avec notamment examen direct après coloration de Gram et mise en culture).

Grade A : les PCR HSV, VZV et entérovirus sont impératives.

Grade A : la recherche de BK doit être mise en route en cas de négativité des PCR précédentes ou de très forte suspicion (clinique ou épidémiologique).

## 5.4. L'imagerie

### 5.4.1. Argumentaire

Niveau 1 : l'IRM cérébrale, si l'état du patient l'autorise et si elle est accessible sans délai, est d'un apport diagnostique nettement supérieur à la tomodensitométrie.

### 5.4.2. Recommandations

Grade A : si elle est possible, l'IRM cérébrale est l'imagerie à réaliser en première intention.

Grade A : l'IRM doit comporter les séquences FLAIR, diffusion, T2\*, T1 sans et avec gadolinium ainsi que des séquences vasculaires veineuses et artérielles.

Grade A : si l'IRM est impossible en urgence, une tomodensitométrie cérébrale (TDM) doit être réalisée immédiatement (sans et avec injection).

Grade A : en cas de troubles de la vigilance, de signes de localisation déficitaires ou de crises épileptiques focales ou généralisées, il faut réaliser immédiatement une imagerie cérébrale pour éliminer une contre-indication à la ponction lombaire. Cette ponction lombaire est ensuite une urgence en raison de la possibilité d'une méningite à pyogène.

Grade A : en cas d'impossibilité de pratiquer une ponction lombaire, il est recommandé d'appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses.

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.

## 6. Q2 : Quelle conduite initiale (premières 48 heures) ?

### 6.1. Où hospitaliser un patient ayant une encéphalite confirmée ou suspectée ?

#### 6.1.1. Argumentaire

Niveau 1 : les encéphalites sont de gravité variable, et sont grevées d'une morbi-mortalité élevée.

Niveau 1 : la gravité est neurologique (coma, convulsions, état de mal épileptique [EME]...), mais peut aussi concerner d'autres organes (défaillances respiratoire, rénale, hémodynamique, etc.). La vitesse et l'amplitude de la

détérioration de l'état neurologique dans les premières heures sont imprévisibles.

#### 6.1.2. Recommandations

Grade B : les patients doivent être hospitalisés dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies, et si possible bénéficiant d'une unité de surveillance continue (USC).

Grade B : doivent être initialement hospitalisés en réanimation/USC les patients :

- ayant un score de Glasgow (GCS)  $\leq 13$  ; ou
- ayant fait plus d'une crise convulsive, a fortiori un EME ; ou
- nécessitant une intubation pour ventilation ou protection des voies aériennes ; ou
- présentant une détresse respiratoire (souvent sur pneumonie d'inhalation) ; ou
- présentant une autre défaillance d'organe (choc, insuffisance rénale... ) ; ou
- présentant des troubles du comportement incompatibles avec un maintien en secteur conventionnel (agitation majeure, etc.).

## 6.2. Traitements anti-infectieux

### 6.2.1. Argumentaire

Niveau 1 : après réalisation de la ponction lombaire et en présence d'un examen microscopique négatif, la gravité potentielle de l'encéphalite justifie la mise en route en urgence d'un traitement anti-infectieux probabiliste.

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).

Niveau 1 : en France métropolitaine, HSV, VZV, *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes* sont les 4 microorganismes le plus souvent responsables d'encéphalites chez l'adulte non infecté par le VIH.

Niveau 2 : l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la forte dose (15 mg/kg/8 h) d'aciclovir en traitement empirique fait intervenir principalement : (i) une possible meilleure efficacité en cas d'encéphalite à VZV ; (ii) un sur-risque de toxicité (rénale et/ou neurologique), (iii) qui sera limité dans le temps ( $\leq 48$  h) dans les cas d'encéphalites non liées au VZV ; (iv) le ratio du nombre de personnes qui seront exposées au risque (toutes les suspicions, même faibles) vs le nombre de réelles encéphalites à VZV qui vont peut-être bénéficier de ce choix de posologie élevée. Ce ratio est faible (5 % des encéphalites, toutes causes confondues, y compris sans étiologie identifiée). À ce stade, le rapport bénéfice/risque de l'ajout d'un aminoside apparaît défavorable.

#### 6.2.2. Recommandations

Grade A : en l'absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique), le traitement initial associe aciclovir à dose active sur le HSV (10 mg/kg toutes les 8 heures, pour cette dose recommandation de grade B) et l'amoxicilline (200 mg/kg/j en

4 perfusions au moins, ou en administration continue), sous couvert d'une réévaluation systématique à 48 h.

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 A : dans les rares cas où l'examen microscopique du LCS est positif (bacilles à Gram positif évoquant une listériose, bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) évoquant une tuberculose), un traitement étiologique doit être débuté.

Grade A : si le LCS est trouble, donc évocateur de méningite bactérienne, appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires.

Grade A : le résultat des PCR HSV, VZV et entérovirus doit être connu en 48 heures. Un contact doit être pris avec le microbiologiste dans les premières 48 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.

Grade B : le traitement doit être systématiquement réévalué à 48 heures avec les résultats disponibles des hémocultures, de la culture du LCS, des PCR HSV/VZV et entérovirus dans le LCS et de l'imagerie :

- si la PCR HSV est positive : arrêt de l'amoxicilline et poursuite de l'aciclovir à 10 mg/kg toutes les 8 heures ;
- si la PCR VZV est positive : arrêt de l'amoxicilline et poursuite de l'aciclovir, à la dose de 15 mg/kg toutes les 8 heures ;
- si les PCR HSV et VZV sont négatives et la culture positive à *Listeria* ou une autre bactérie (LCS ou hémoculture) : arrêt de l'aciclovir, poursuite de l'amoxicilline et adjonction de la gentamicine (voir Q3) si *Listeria*, traitement spécifique pour les autres bactéries ;
- à ce stade, si l'ensemble de ces résultats est négatif, poursuite de l'aciclovir jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCS prélevé au moins 4 jours après le début des signes neurologiques), et arrêt de l'amoxicilline ;
- en cas de prise d'antibiotique avant la PL ou de contexte évocateur de listériose, poursuite de l'amoxicilline (cf. Q4) ;
- si la PCR entérovirus dans le LCS est positive, arrêt de l'aciclovir et de l'amoxicilline.

Grade C : en présence d'arguments cliniques, paracliniques ou épidémiologiques très évocateurs d'un agent infectieux spécifique autre que ceux évoqués ci-dessus, le diagnostic biologique et l'éventuel traitement de cet agent infectieux doivent être proposés immédiatement.

Grade C : à ce stade, il n'y a pas d'indication à l'adjonction d'une corticothérapie en dehors d'une tuberculose prouvée ou

fortement suspectée (cf. supra : indications de l'initiation d'un traitement antituberculeux).

### 6.3. Traitements symptomatiques, traitements adjuvants, chirurgie (S'appliquant à Q2, Q3 et Q4)

#### 6.3.1. Argumentaire

Niveau 1 : les encéphalites sont responsables d'une souffrance cérébrale.

Niveau 1 : 30 % des patients avec encéphalite présentent des convulsions.

Niveau 1 : les encéphalites peuvent se compliquer de coma et/ou d'état de mal épileptique (EME) convulsif ou non convulsif.

Niveau 1 : les encéphalites peuvent se compliquer d'une hypertension intracrânienne (HTIC), d'un saignement, de nécrose, de vasculopathies et d'un œdème cérébral.

Niveau 4 : il n'existe pas de recommandations spécifiques quant à la prise en charge de l'HTIC au cours des encéphalites.

Niveau 4 : il n'y a pas de recommandation spécifique pour la prise en charge des convulsions à la phase aiguë des encéphalites.

Niveau 4 : il n'y a pas d'étude spécifique concernant l'évaluation de l'osmothérapie (par soluté salé hypertonique, mannitol, corticothérapie ou glycérol) au cours des encéphalites.

Niveau 2 : il y a peu de données concernant l'intérêt de l'hypothermie thérapeutique au cours des encéphalites (en dehors d'un EME associé, cf. infra).

Niveau 3 : en cas d'HTIC réfractaire au traitement médical, la craniectomie de décompression a pu être utilisée ponctuellement avec des résultats satisfaisants.

Niveau 3 : par analogie avec les traumatismes crâniens graves, la prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique est recommandée pour le pronostic immédiat des encéphalites.

#### 6.3.2. Recommandations

Grade A : en cas de troubles de la conscience évolutifs, le patient doit être intubé et sédaté (neuroprotection, protection des voies aériennes), et un EEG doit être pratiqué en urgence.

Grade B : tout patient ayant une encéphalite, a fortiori dans une forme grave, doit bénéficier de mesures symptomatiques de neuroprotection (ou contrôle des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique [ACSOS]) au même titre que toute agression cérébrale aiguë (Tableau 1).

Les objectifs suivants doivent être atteints (Tableau 1) :

- PaO<sub>2</sub> normale ;
- normotension artérielle ;
- contrôle de la température (cf. Tableau 1) ;
- normocapnie ;
- pas d'anémie profonde ;
- normoglycémie ;
- natrémie normale.

Grade A : en cas de convulsion(s) ou d'EME, un traitement anticonvulsivant doit être débuté selon les recommandations nationales/internationales, sans spécificité particulière en

Tableau 1  
Prévention des agressions cérébrales systémiques d'origine secondaires (ACSOS).

Objectifs	Remarques
Maintenir une PaO <sub>2</sub> normale	PaO <sub>2</sub> entre 80 et 100 mmHg ou SpO <sub>2</sub> > 95 %
Pas d'hypotension artérielle	PAM > 65 mmHg
Normocapnie	PaCO <sub>2</sub> entre 35 et 40 mmHg
Pas d'anémie profonde	Maintenir une hémoglobine ≥ 8 g/dL
Contrôle de la température	Si température bien tolérée (pas de crises convulsives, ni de coma, ni d'HTIC) : respect de l'hyperthermie Si EME : normothermie ciblée (37-38 °C) Si EME réfractaire ou super-réfractaire malgré une anesthésie générale : hypothermie ciblée (32-35 °C)
Normoglycémie	Pas d'hyperglycémie > 10 mmol/L (1,8 g/L) et pas d'hypoglycémie
Natrémie normale	Pas d'hyponatémie. Viser natrémie à 145 mmol/L

rapport avec l'encéphalite. Un monitoring EEG (au mieux continu) doit être mis en œuvre en cas d'EME réfractaire.

Grade B : une sédation est indiquée en cas de recours à l'intubation. Elle repose le plus souvent sur des hypnotiques ayant une activité anti-convulsivante (midazolam, propofol) associés à des morphiniques (à visée antalgique). Initialement une sédation par propofol (demi-vie courte) est préférable pour pouvoir réévaluer rapidement le patient au plan neurologique selon les mécanismes des troubles de la conscience.

L'indication de la sédation ne doit pas être différente de celle des autres contextes cliniques de souffrance neurologique.

Grade C : en traitement de sauvetage (si aggravation neurologique engageant immédiatement le pronostic vital), un traitement par mannitol peut être envisagé, notamment en attendant les résultats de l'imagerie.

Grade C : la mesure de la pression intra crânienne n'est pas recommandée en routine, mais peut être proposée dans les cas les plus graves.

Grade C : en cas d'HTIC réfractaire, la craniectomie de décompression peut être discutée de façon multidisciplinaire au cas par cas.

Grade D : en prophylaxie primaire, un traitement anti-convulsivant systématique n'est pas recommandé en cas d'encéphalite ; mais peut se discuter en présence de lésions corticales à l'imagerie cérébrale.

#### 6.4. Surveillance clinique d'un patient ayant une encéphalite prouvée ou suspectée

##### 6.4.1. Argumentaire

Niveau 1 : dans les premières 48 heures, le tableau clinique peut s'aggraver, notamment au plan neurologique, et d'autres défaillances d'organes peuvent survenir.

##### 6.4.2. Recommandations

Grade A : un patient ayant une encéphalite doit être régulièrement surveillé : paramètres neurologiques (conscience, vigilance, apparition de signe focal, score de GCS, pupilles, convulsions, etc.) et autres constantes vitales. L'EEG est un des éléments de la surveillance.

Grade B : le doppler transcrânien répété peut être utile pour évaluer le retentissement circulatoire d'une hyperpression intracrânienne et adapter la prise en charge neuro-réanimatoire.

#### 7. Q3 : Diagnostic déjà fait à 48H, quelle CAT ?

##### 7.1. Encéphalite herpétique chez l'adulte immunocompétent

###### 7.1.1. Molécules

###### 7.1.1.1. Argumentaires

Niveau 1 : l'encéphalite à HSV est associée à une mortalité de 5 à 20 % et à des séquelles neurologiques importantes chez une partie des survivants.

Niveau 1 : l'aciclovir diminue la mortalité et les séquelles de l'encéphalite à HSV. Les séquelles neurologiques, comportementales et cognitives restent fréquentes et parfois graves.

###### 7.1.1.2. Recommandations

Grade A : l'aciclovir IV est le traitement de référence de l'encéphalite à HSV.

###### 7.1.2. Doses et durée

###### 7.1.2.1. Argumentaires

Niveau 1 : les deux études princeps ont montré la supériorité de l'aciclovir à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours (vs vidarabine).

Niveau 3 : des rapports de cas ultérieurs suggèrent des durées plus prolongées (jusqu'à 21 jours) pour diminuer le risque de rechute.

Niveau 2 : l'aciclovir possède une toxicité potentielle rénale et neurologique centrale, favorisée par un surdosage, une perfusion trop rapide, une concentration du soluté de perfusion trop élevée, l'association à d'autres néphrotoxiques, et un âge élevé.

Niveau 3 : le lien entre la cinétique de négativation sous traitement de la PCR HSV dans le LCS et le pronostic n'est pas documenté dans la littérature.

Niveau 4 : il n'y a pas de données solides liant la positivité de la PCR HSV dans le LCS à la fin du traitement à l'évolution favorable ou défavorable de l'encéphalite.

###### 7.1.2.2. Recommandations

Grade A : la dose d'aciclovir dans le traitement de l'encéphalite à HSV de l'adulte est de 10 mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures.

Grade B : en cas d'encéphalite herpétique prouvée par la positivité de la PCR initiale, le contrôle systématique de la PCR HSV dans le LCS à la fin du traitement n'est pas recommandé si l'évolution est favorable.

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 : modalités d'administration : perfusion d'au moins 1 heure et concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/mL ; limiter les traitements néphrotoxiques associés, réhydratation correcte ; ajustement de la dose à la fonction rénale.

Grade C : en cas d'évolution clinique non favorable à la fin du traitement de 14 jours, une ponction lombaire avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCS doit être réalisée. La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par aciclovir à 21 jours.

L'exploration d'une résistance à l'aciclovir et des paramètres pharmacocinétiques (dosages de l'aciclovir dans le sang et le LCS) doit être discutée collégialement.

### 7.1.3. Délai d'initiation du traitement

#### 7.1.3.1. Argumentaire

Niveau 2 : le retard d'initiation du traitement par aciclovir IV est un facteur pronostique indépendant d'évolution défavorable des encéphalites à HSV.

#### 7.1.3.2. Recommandations

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).

Grade B : si la suspicion clinique de l'encéphalite à HSV est forte, mais non confirmée sur le premier LCS, le traitement par aciclovir doit être poursuivi, dans l'attente d'une deuxième PCR HSV réalisée sur un LCS prélevé au moins 4 jours après le début des signes neurologiques.

### 7.1.4. Autres traitements

#### 7.1.4.1. Argumentaire

Niveau 3 : dans l'attente des résultats des essais prospectifs randomisés en cours, il n'y a pas à ce jour d'étude de haut niveau de preuve en faveur ou en défaveur de l'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'encéphalite à HSV.

Niveau 1 : les concentrations d'aciclovir obtenues dans le LCS et le cerveau après administration de valaciclovir oral ne sont pas au niveau thérapeutique.

Niveau 1 : une étude randomisée a démontré qu'il n'y avait pas d'intérêt à poursuivre un traitement anti-HSV par valaciclovir pendant 3 mois au décours d'une encéphalite herpétique chez l'adulte.

#### 7.1.4.2. Recommandations

Grade A : à l'issue du traitement par aciclovir IV, il n'y a pas lieu de prolonger le traitement par le valaciclovir oral.

Grade D : la corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée à ce jour dans le traitement de l'encéphalite herpétique.

## 7.2. Encéphalite à VZV chez l'adulte immunocompétent

### 7.2.1. Molécules

#### 7.2.1.1. Argumentaire

Niveau 3 : l'encéphalite à VZV est associée à une mortalité élevée et à des séquelles neurologiques importantes.

Niveau 3 : l'aciclovir diminue la mortalité et les séquelles neurologiques de l'encéphalite à VZV.

### 7.2.1.2. Recommandations

Grade A : l'aciclovir IV est le traitement de référence de l'encéphalite à VZV.

### 7.2.2. Doses et durée

#### 7.2.2.1. Argumentaire

Niveau 1 : le VZV est moins sensible in vitro à l'aciclovir que l'HSV.

Niveau 3 : il n'existe pas de données dans la littérature évaluant la durée optimale de traitement de l'encéphalite à VZV par aciclovir.

Niveau 3 : foscarnet, ganciclovir, et cidofovir ont été proposés dans le traitement de seconde intention de l'encéphalite à VZV chez l'immunodéprimé, sans preuve formelle de leur intérêt. Il n'y a pas de données sur leur utilisation chez l'adulte immunocompétent.

Niveau 2 : les encéphalites à VZV peuvent se compliquer de vasculopathies cérébrales.

Dans ces formes, la corticothérapie adjuvante pourrait avoir un rationnel physiopathologique, mais les études cliniques sont rares et peu convaincantes.

#### 7.2.2.2. Recommandations

Grade B : la dose d'aciclovir dans le traitement de l'encéphalite à VZV est de 15 mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures.

Grade B : la durée recommandée de traitement de l'encéphalite à VZV est de 14 jours.

Grade C : le foscarnet pourrait être utilisé en seconde intention dans les encéphalites à VZV (échec, intolérance, résistance à l'aciclovir).

Grade D : la corticothérapie adjuvante (systématique) n'est pas recommandée dans le traitement de l'encéphalite à VZV.

## 7.3. Encéphalite à *Listeria monocytogenes* chez l'adulte immunocompétent

### 7.3.1. Molécules, doses, durées

#### 7.3.1.1. Argumentaire

Niveau 2 : les encéphalites listériennes ont une létalité d'au moins 30 % en France. Elles surviennent le plus souvent chez des patients présentant une ou plusieurs comorbidités et/ou âgés de plus de 65 ans. Néanmoins, des cas en l'absence de ces 2 situations sont possibles.

Niveau 2 : l'amoxicilline est le pivot du traitement de l'encéphalite listérienne. Il n'y a pas d'études de haut niveau de preuve démontrant la supériorité de l'efficacité de l'amoxicilline comparée à celle d'autres antibiotiques ou à une association.

Niveau 2 ou 3 : il n'y a pas d'étude clinique de haut niveau de preuve justifiant l'utilisation de la gentamicine en association avec l'amoxicilline.

Niveau 1 : l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a une activité bactéricide in vitro sur *Listeria monocytogenes*.

Niveau 2 : l'association amoxicilline-gentamicine est considérée, sur la base d'études observationnelles et des données microbiologiques in vitro, comme le traitement de référence de la listériose neuroméningée documentée.

### 7.3.1.2. Recommandations

Grade A : le traitement recommandé de l'encéphalite listérienne documentée est l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j 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 triméthoprimé/sulfaméthoxazole à forte dose (6 à 9 ampoules (1 ampoule = 80 mg/400 mg) par jour en 3 injections iv) doit être administrée pendant 21 jours.

## 7.4. Encéphalite tuberculeuse de l'adulte immunocompétent

### 7.4.1. Molécules, doses, durées

#### 7.4.1.1. Argumentaire

Niveau 2 : l'encéphalite tuberculeuse est de mauvais pronostic. Les patients les plus à risque sont les patients infectés par le VIH, ceux recevant des immunosuppresseurs, les patients âgés de plus de 75 ans, les patients présentant un cancer, une hémopathie, et les patients originaires de pays à forte incidence.

Niveau 2 : il n'existe pas d'études de haut niveau de preuve sur la durée du traitement antituberculeux dans l'encéphalite tuberculeuse.

Niveau 1 : l'encéphalite tuberculeuse peut se compliquer d'atteintes vasculaires, notamment de la base du crâne, d'hydrocéphalie, de tuberculome/abcès, voire de compressions médullaires. L'adjonction systématique de corticoïdes a montré son efficacité en termes de réduction de la létalité.

#### 7.4.1.2. Recommandations

Grade A : en l'absence de résistance, la trithérapie anti-tuberculeuse par isoniazide (I) (5 mg/kg) – rifampicine (R) (10 mg/kg) – pyrazinamide (P) (30 mg/kg sans dépasser 2 g) est le traitement de référence pour une durée de 2 mois, suivie d'une bithérapie par IR pour une durée totale de 12 mois (cf. tableau pour posologies).

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 dans le traitement de la tuberculose neuroméningée. La dose initiale quotidienne est de 0,3 à 0,4 mg/kg/j de dexaméthasone par voie intraveineuse en fonction de la gravité initiale. Une décroissance sur 8 semaines est débutée dès la fin de la première semaine (Tableau 2).

Grade C : la neurochirurgie doit être discutée sans attendre en cas d'hydrocéphalie, de tuberculome/abcès ou de compression médullaire.

Grade C : il n'y a pas lieu de réaliser une ponction lombaire de contrôle systématique en cas d'évolution clinique favorable.

Grade C : il n'y a pas lieu de réaliser une imagerie de contrôle systématique en cas d'évolution clinique favorable.

Grade C : la surveillance biologique du traitement est identique à celle recommandée dans le traitement des autres localisations de tuberculose.

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

### 8.1. Faut-il poursuivre l'aciclovir si la PCR HSV est négative ?

#### 8.1.1. Argumentaire

Niveau 1 : si la première PCR HSV est négative, la probabilité d'encéphalite herpétique est très faible.

Niveau 1 : la PCR HSV sur le LCS peut être négative les 4 premiers jours suivant l'apparition des signes neurologiques d'une encéphalite herpétique.

Niveau 1 : la valeur prédictive positive (VPP) de la PCR HSV est de 95 % et la valeur prédictive négative (VPN) est de 98 %.

#### 8.1.2. Recommandations

Grade A : on peut écarter le diagnostic de MEH sur la négativité de la PCR HSV obtenue sur une deuxième ponction lombaire réalisée à partir du 4ème jour d'apparition des signes neurologiques. Dans ce cas, l'aciclovir doit être maintenu jusqu'au résultat de cette seconde PCR.

### 8.2. Faut-il poursuivre l'aciclovir si la PCR VZV est négative ?

#### 8.2.1. Argumentaire

Niveau 1 : les manifestations neurologiques de VZV ne sont pas toujours liées à la présence du virus, elles peuvent être liées à une réaction immuno-inflammatoire.

Niveau 1 : les méthodes de détection de la sécrétion intrathécale d'anticorps VZV ne sont pas standardisées. Elles doivent toujours être effectuées sur un sérum et un LCS prélevés avec un intervalle de moins de 24 h. Dans les encéphalites à VZV, la sécrétion intrathécale d'anticorps anti-VZV peut être présente dès la première semaine après le début des symptômes.

Niveau 1 : une PCR réalisée dans les 3 à 4 premiers jours suivant le début des signes neurologiques peut être faussement négative.

Niveau 1 : une vascularite cérébrale est souvent le support physiopathologique.

#### 8.2.2. Recommandations

Grade A : en cas de suspicion clinique (éruption vésiculeuse et/ou atteinte de nerfs crâniens) et/ou d'IRM évocatrice, il convient, en cas de négativité de la première PCR, de la renouveler sur un second prélèvement au 4ème jour de la symptomatologie et de 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.

Tableau 2

Corticothérapie par dexaméthasone intraveineuse puis par voie orale au cours de la tuberculose neuroméningée.

	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.

### 8.3. Faut-il poursuivre l'amoxicilline ?

#### 8.3.1. Argumentaire

Niveau 1 : une vraie exposition à risque (consommation d'un produit notablement contaminé), ou à très haut risque de l'être est un facteur de risque de listériose.

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.

Niveau 1 : la sensibilité de la PCR *Listeria* dépend des amorces utilisées. La performance de la PCR 16s est faible.

Niveau 2 : une PCR en temps réel spécifique, amplifiant le gène *hly* codant pour la listeriolyse O de *L. monocytogenes* dans le LCS, peut être utilisée dans le diagnostic positif de neurolistériose.

Niveau 1 : la sensibilité de cette PCR est de 58 % et sa spécificité de 100 %.

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) : 4 % des neurolistérioses surviennent chez des sujets jeunes et présumés immunocompétents ;
- des hémocultures et cultures du LCS négatives ;
- une PCR *hly* négative.

Niveau 1 : la rhombencéphalite n'est pas plus fréquente au cours de la neurolistériose que chez les patients pour lesquels un traitement présomptif de neurolistériose est prescrit mais le diagnostic n'est pas confirmé. Elle ne doit donc pas être considérée comme particulièrement évocatrice de neurolistériose.

Niveau 1 : il n'y a pas de tableau neuroradiologique évocateur de neurolistériose à l'heure actuelle.

#### 8.3.2. 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.

### 8.4. Faut-il instaurer ou poursuivre un traitement antituberculeux d'épreuve après 48 h ?

#### 8.4.1. Argumentaire

Niveau 1 : le contexte épidémiologique est un élément fondamental dans l'appréciation du risque de tuberculose.

Niveau 1 : une protéinorachie élevée (> 1 g/L) est en faveur du diagnostic d'infection bactérienne, la plus fréquente étant *Listeria*, la seconde étant le BK.

Niveau 1 : le diagnostic direct rapide de tuberculose par l'examen microscopique du LCS est rarement positif.

Niveau 1 : la PCR-temps réel pour la tuberculose a une valeur prédictive négative de 84 %.

Niveau 1 : la sensibilité et la spécificité des tests IGRA sériques est de 78 et 61 % respectivement.

Niveau 1 : la sensibilité et la spécificité des tests IGRA dans le LCS est de 77 et 88 % respectivement.

Niveau 1 : la sensibilité de la recherche microbiologique de BK (examen direct et culture) augmente avec le volume de LCS prélevé.

#### 8.4.2. 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 A : la PCR-temps réel doit être réalisé sur des échantillons dont le volume reçu est au minimum de 2 mL, et qui devront être centrifugés avant d'être testés.

Grade D : il n'est pas recommandé de demander les tests IGRA dans le sang pour le diagnostic de méningite et d'encéphalite tuberculeuse.

Grade D : il n'est pas recommandé de demander les tests IGRA dans le LCS pour le diagnostic de méningite et d'encéphalite tuberculeuse.

### 8.5. Faut-il instaurer un traitement par corticoïdes en cas de diagnostic non fait à 48H ?

#### 8.5.1. Argumentaire

Niveau 1 : il n'y a pas d'étude à ce jour qui permette de valider la prescription de corticoïdes dans les encéphalites d'étiologie inconnue.

### 8.5.2. 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.

## 8.6. Faut-il instaurer un traitement d'épreuve par doxycycline ?

### 8.6.1. Argumentaire

Niveau 1 : les bactéries à développement intracellulaire représentent, en France, 2 % des étiologies identifiées dans les encéphalites présumées infectieuses, celles à spirochètes 1,5 % (Tréponèmes, Borrelia).

### 8.6.2. Recommandations

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.

## 8.7. Poursuite de l'investigation diagnostique

### 8.7.1. Investigations infectieuses

#### 8.7.1.1. Argumentaire

Niveau 1 : 80 % des causes d'encéphalites identifiées en 2007 en France sont des maladies à transmission interhumaine.

Niveau 1 : l'exposition à risque n'est pas synonyme d'exposition avérée ni d'infection.

Niveau 1 : le bénéfice clinique des nouvelles méthodes moléculaires (PCR multiplexe syndromique et/ou séquençage de nouvelle génération) dont certaines sont déjà disponibles en pratique ne sont pas encore bien évaluées dans cette situation.

#### 8.7.1.2. Recommandations

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 et les données biologiques.

### 8.7.2. Investigations non infectieuses

#### 8.7.2.1. Argumentaire

Niveau 1 : les causes non infectieuses représentent 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. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps onco-neuronaux anti-synaptiques ou anti-cellulaires pour les premières, et sur l'IRM cérébrale et médullaire pour le diagnostic d'ADEM.

Niveau 1 : le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot-Sjögren, l'encéphalite cortico-sensible de Hashimoto sont les autres diagnostics non infectieux alternatifs les plus fréquents.

Niveau 2 : une biopsie cérébrale peut être utile au diagnostic d'une encéphalite de cause indéterminée d'évolution défavorable.

#### 8.7.2.2. 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.

Grade A : en cas d'encéphalite non résolutive d'étiologie indéterminée, la biopsie cérébrale doit être envisagée au sein d'une réunion multidisciplinaire. Elle comprendra systématiquement des prélèvements non fixés (microbiologie) et des prélèvements fixés (anatomopathologie).

Grade A : en cas de décision de biopsie, le microbiologiste doit être prévenu afin de garantir la qualité pré-analytique des prélèvements destinés à la microbiologie.

Grade A : les analyses doivent comprendre systématiquement un examen neuropathologique sur prélèvements fixés dans du formol : étude des modifications tissulaires et vasculaires, présence d'une inflammation et d'agent pathogène (bactéries, virus, parasites et champignons sur les colorations standards et immunohistochimie) ou de tumeur (y compris un lymphome).

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

# **Recommandation SPILF 2017**

## **Encéphalites infectieuses**

### **aiguës de l'adulte**

Jeu de diapositives réalisées par le comité  
des référentiels de la SPILF  
7 avril 2017

# Sociétés savantes partenaires



- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)
- Société Nationale Française de Médecine interne (SNFMI)
- Fédération française de Neurologie (FFN)
- Société de réanimation de langue française (SRLF)
- Société française d'anesthésie réanimation (SFAR)
- Société Française de microbiologie (SFM)
- Société française de neuroradiologie (SFNR)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER)

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La clinique**
  - ✓ Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du SNC associé à la fièvre
  - ✓ La fièvre doit être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient ou des proches.

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie sanguine**
  - ✓ Deux paires d'hémocultures avant toute antibiothérapie
  - ✓ Numération avec formule sanguine avec plaquettes, ionogramme sanguin, glycémie (concomitante de la PL), CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines, bilan d'hémostase et CPK
  - ✓ Sérologie VIH indispensable  
En cas de suspicion de primo-infection VIH, PCR ARN VIH (charge virale)

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (1)**
  - ✓ LCS au moins 120 gouttes (environ 50 microL/goutte)
    - 20 gouttes pour biochimie
    - 80 à 100 gouttes pour cytologie, microbiologie et virologie
    - Conserver une partie du LCS (si possible - 80° C) pour compléments d'investigations (dont le diagnostic de tuberculose)
  - ✓ En urgence : cytologie, protéinorachie, glycorachie, lactates et microbiologie.
  - ✓ Glycorachie impérativement associée à une glycémie concomitante, veineuse ou à défaut capillaire par dextro.

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (2)**
  - ✓ Examen bactériologique standard
  - ✓ PCR HSV, VZV et entérovirus impératives
  - ✓ Recherche de BK si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion clinique ou épidémiologique

## **Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer**

- **Ponction lombaire contre-indiquée avant l'imagerie (à faire en urgence) si :**
  - ✓ Troubles de la vigilance
  - ✓ Signes de localisation déficitaires
  - ✓ Crises épileptiques focales ou généralisées
- **Si ponction lombaire impossible, appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses**

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **L'imagerie**
- ✓ IRM cérébrale en urgence en première intention
  - avec séquences FLAIR
  - diffusion, T2\*, T1 sans et avec gadolinium
  - séquences vasculaires veineuses et artérielles
- ✓ Seulement si IRM impossible, tomodensitométrie cérébrale (TDM) sans et avec injection

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Hospitalisation**
- ✓ Dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies, et si possible avec une unité de surveillance continue (USC).
- ✓ En réanimation/soins intensifs si :
  - Score de Glasgow (GCS)  $\leq 13$  **ou**
  - Plus d'une crise convulsive, ou état de mal **ou**
  - Détresse respiratoire ou une autre défaillance d'organe **ou**
  - Troubles du comportement incompatibles avec le secteur conventionnel.

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (1)**
  - ✓ A débiter en urgence
  - ✓ Absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique),
    - Acyclovir : 10 mg/kg IV toutes les 8 heures **et**
    - Amoxicilline : 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions, ou en administration continue
    - Réévaluation systématique à 48h.
  - ✓ Si vésicules cutanées ou signes de vasculopathie à l'imagerie
    - Acyclovir : 15 mg/kg IV toutes les 8 heures.

## Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (2)**
  - ✓ Si LCS trouble : appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires
  - ✓ Si examen microscopique du LCS positif : débiter un traitement étiologique.

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (3)**
- ✓ Dans les premières 48 heures :
  - Contact avec le microbiologiste
  - Résultats PCR HSV, VZV et entérovirus doivent être connus
  - Traitement anti tuberculeux (en plus du traitement par acyclovir + amoxicilline) seulement si :
    - Présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie **ou**
    - Présence de BAAR ou PCR temps réel positive

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux systématiquement réévalués dans les 48 heures avec les résultats disponibles**
- ✓ Si PCR HSV positive : arrêt amoxicilline et poursuite acyclovir (10 mg/kg/8 heures)
- ✓ Si PCR VZV positive : arrêt amoxicilline et augmentation acyclovir (15 mg/kg/8 heures)
- ✓ Si PCR entérovirus positive, arrêt acyclovir et amoxicilline.
- ✓ Si culture positive à *Listeria* : arrêt acyclovir, poursuite amoxicilline et ajout de gentamicine (5 mg/kg en une dose unique quotidienne)

## Conduite initiale (premières 48 h)

- **Si tout est négatif à 48 heures :**
  - ✓ Poursuite acyclovir jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCS **au moins 4 jours après le début des signes neurologiques**) **et**
  - ✓ Arrêt amoxicilline, sauf si prise d'antibiotique avant la PL ou contexte évocateur de listériose
- **Pas de corticothérapie** sauf si tuberculose prouvée ou fortement suspectée
- **Pas de traitement anticonvulsivant en prophylaxie primaire** (à discuter si lésions corticales)

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- Encéphalites HSV (1)
  - ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
    - **Pas de place pour l'acyclovir per os, ni pour le valacyclovir**
  - ✓ Dose acyclovir : 10 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
    - Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
    - Limiter les traitements néphrotoxiques associés
    - Réhydratation correcte
  - ✓ Durée de traitement :
    - 14 jours chez l'adulte immunocompétent
    - 21 jours si immunodépression
  - ✓ Si évolution favorable : pas de contrôle de LCS.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- **Encéphalites HSV (2)**

- ✓ En cas d'évolution clinique non favorable à la fin du traitement de 14 jours
  - Une ponction lombaire avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCS doit être réalisée
  - La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par acyclovir à 21 jours.
  - La recherche d'une résistance à l'acyclovir et l'exploration des paramètres pharmacocinétiques (dosages d'acyclovir dans le sang et le LCS) sont à discuter collégalement.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- **Encéphalites à VZV**
- ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
  - **Pas de place pour l'acyclovir per os, ni pour le valacyclovir**
- ✓ Dose acyclovir : 15 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
  - Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
  - Limiter les traitements néphrotoxiques associés
  - Réhydratation correcte
- ✓ Durée de traitement : 14 jours
- ✓ Foscarnet = seconde intention si échec, intolérance, ou résistance à l'acyclovir
- ✓ Pas de corticothérapie systématique

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite à *Listeria***
- ✓ Traitement recommandé
  - Amoxicilline à 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions par 24 h ou en continu, pendant 21 jours
  - Gentamicine 5mg/kg/j en dose unique quotidienne, pendant au maximum 5 jours
- ✓ Si contre-indication à l'amoxicilline, triméthoprime/sulfaméthoxazole à forte dose : 6 à 9 ampoules de 80mg/400mg par jour, en 3 injections, pendant 21 jours en IV.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite tuberculeuse (1)**
- ✓ Jusqu'aux résultats de l'antibiogramme
  - Isoniazide (I) (5mg/kg/j)
  - Rifampicine (R) (10 mg/kg/j)
  - Pyrazinamide (P) (30 mg/kg/j sans dépasser 2 g)
  - Ethambutol (E) (20 mg/kg/j)
- ✓ Arrêt de l'éthambutol si souche sensible à l'isoniazide
- ✓ Durée initiale de 2 mois
- ✓ Puis bithérapie par IR pour une durée totale de 12 mois

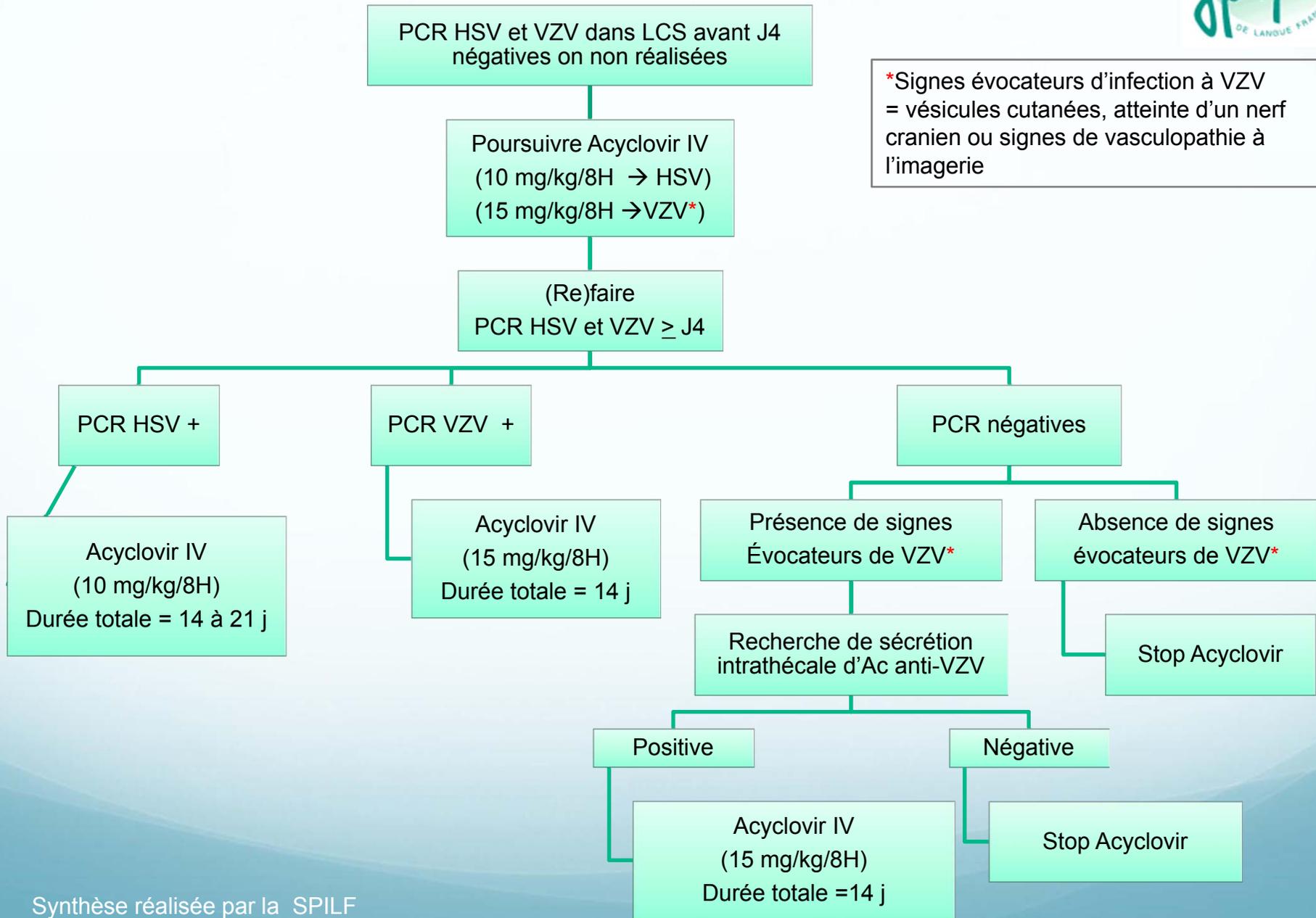
# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- Encéphalite tuberculeuse (2)
- ✓ Adjonction systématique de dexaméthasone :
  - 0,3 à 0,4 mg/kg/jour par voie intraveineuse, en fonction de la gravité initiale
  - Décroissance sur 8 semaines dès la fin de la première semaine
- ✓ La neurochirurgie doit être discutée sans attendre en cas d'hydrocéphalie, de tuberculome/abcès ou de compression médullaire.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite tuberculeuse (3)**
  - ✓ La surveillance biologique du traitement est identique à celle recommandée dans le traitement des autres localisations de tuberculose
  - ✓ En cas d'évolution clinique favorable
    - Pas de ponction lombaire de contrôle
    - Pas d'imagerie de contrôle

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



## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il poursuivre l'amoxicilline ?**
- ✓ **OUI** : en cas d'éléments cliniques en faveur d'une listériose, même en l'absence de documentation microbiologique
- ✓ **NON** : en l'absence d'éléments cliniques en faveur de listériose, l'amoxicilline peut être arrêtée si prélèvements microbiologiques négatifs.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il instaurer ou poursuivre une quadrithérapie antituberculeuse d'épreuve après 48h ? (1)**
- ✓ **OUI** : si le tableau clinique, biologique et l'imagerie sont en faveur d'un diagnostic de tuberculose, même en cas d'examen microscopique et de PCR négatifs
  - La PCR-Temps réel doit être réalisée sur des échantillons dont le volume reçu est au minimum de 2 ml (40 gouttes), et qui devront être centrifugés avant d'être testés
  - La PCR-Temps réel négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de tuberculose
  - Les tests interféron (IGRA) dans le sang et le LCS ne sont pas recommandés

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il instaurer un traitement par corticoïdes en cas de diagnostic non fait à 48h ?**
- ✓ **Non sauf si :**
  - Méningo-encéphalite tuberculeuse suspectée ou prouvée,
  - Décision après concertation multidisciplinaire.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- Faut-il instaurer un traitement d'épreuve par doxycycline ?
- ✓ A discuter si suspicion d'encéphalite à bactéries intracellulaires et en l'absence d'argument pour une des 4 étiologies les plus fréquentes.

# CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (1)**
- ✓ 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 et les données biologiques.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (2)**
  - ✓ Une IRM est indispensable pour faire le diagnostic d'ADEM.
  - ✓ Si encéphalite limbique ou de cause indéterminée
    - ✓ Recherche d'encéphalite auto-immune par détection d'anticorps onco-neuronaux sériques et du LCS
    - ✓ Recherche de maladie systémique.

# CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (3)**
  - ✓ **Biopsie cérébrale**
    - Si encéphalite non résolutive d'étiologie indéterminée,
    - Après réunion multidisciplinaire.
    - Comprenant systématiquement des prélèvements non fixés (microbiologie) et fixés (anatomopathologie).

# **Recommandation SPILF 2017**

## **Encéphalites infectieuses**

### **aiguës de l'adulte**

Jeu de diapositives réalisées par le comité  
des référentiels de la SPILF  
7 avril 2017

# Sociétés savantes partenaires



- Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET)
- Société Nationale Française de Médecine interne (SNFMI)
- Fédération française de Neurologie (FFN)
- Société de réanimation de langue française (SRLF)
- Société française d'anesthésie réanimation (SFAR)
- Société Française de microbiologie (SFM)
- Société française de neuroradiologie (SFNR)
- Société française de médecine physique et de réadaptation (SOFMER)

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La clinique**

- ✓ Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du SNC associé à la fièvre
- ✓ La fièvre doit être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient ou des proches.

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie sanguine**
  - ✓ Deux paires d'hémocultures avant toute antibiothérapie
  - ✓ Numération avec formule sanguine avec plaquettes, ionogramme sanguin, glycémie (concomitante de la PL), CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines, bilan d'hémostase et CPK
  - ✓ Sérologie VIH indispensable  
En cas de suspicion de primo-infection VIH, PCR ARN VIH (charge virale)

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (1)**
  - ✓ LCS au moins 120 gouttes (environ 50 microL/goutte)
    - 20 gouttes pour biochimie
    - 80 à 100 gouttes pour cytologie, microbiologie et virologie
    - Conserver une partie du LCS (si possible - 80° C) pour compléments d'investigations (dont le diagnostic de tuberculose)
  - ✓ En urgence : cytologie, protéinorachie, glycorachie, lactates et microbiologie.
  - ✓ Glycorachie impérativement associée à une glycémie concomitante, veineuse ou à défaut capillaire par dextro.

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **La biologie du LCS (2)**
  - ✓ Examen bactériologique standard
  - ✓ PCR HSV, VZV et entérovirus impératives
  - ✓ Recherche de BK si négativité des PCR précédentes ou très forte suspicion clinique ou épidémiologique

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **Ponction lombaire contre-indiquée avant l'imagerie (à faire en urgence) si :**
  - ✓ Troubles de la vigilance
  - ✓ Signes de localisation déficitaires
  - ✓ Crises épileptiques focales ou généralisées
- **Si ponction lombaire impossible, appliquer les recommandations de thérapeutique initiale des méningites bactériennes ET des encéphalites infectieuses**

# Evoquer une encéphalite infectieuse aiguë et la confirmer

- **L'imagerie**
- ✓ IRM cérébrale en urgence en première intention
  - avec séquences FLAIR
  - diffusion, T2\*, T1 sans et avec gadolinium
  - séquences vasculaires veineuses et artérielles
- ✓ Seulement si IRM impossible, tomodensitométrie cérébrale (TDM) sans et avec injection

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Hospitalisation**
  - ✓ Dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies, et si possible avec une unité de surveillance continue (USC).
  - ✓ En réanimation/soins intensifs si :
    - Score de Glasgow (GCS)  $\leq 13$  **ou**
    - Plus d'une crise convulsive, ou état de mal **ou**
    - Détresse respiratoire ou une autre défaillance d'organe **ou**
    - Troubles du comportement incompatibles avec le secteur conventionnel.

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (1)**
  - ✓ A débiter en urgence
  - ✓ Absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique),
    - Acyclovir : 10 mg/kg IV toutes les 8 heures **et**
    - Amoxicilline : 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions, ou en administration continue
    - Réévaluation systématique à 48h.
  - ✓ Si vésicules cutanées ou signes de vasculopathie à l'imagerie
    - Acyclovir : 15 mg/kg IV toutes les 8 heures.

## Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (2)**
  - ✓ Si LCS trouble : appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires
  - ✓ Si examen microscopique du LCS positif : débiter un traitement étiologique.

# Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux (3)**
- ✓ Dans les premières 48 heures :
  - Contact avec le microbiologiste
  - Résultats PCR HSV, VZV et entérovirus doivent être connus
  - Traitement anti tuberculeux (en plus du traitement par acyclovir + amoxicilline) seulement si :
    - Présence d'éléments fortement évocateurs : terrain, anamnèse, caractéristiques du LCS, localisations extra neurologiques, imagerie **ou**
    - Présence de BAAR ou PCR temps réel positive

## Conduite initiale (premières 48 h)

- **Traitements anti-infectieux systématiquement réévalués dans les 48 heures avec les résultats disponibles**
- ✓ Si PCR HSV positive : arrêt amoxicilline et poursuite acyclovir (10 mg/kg/8 heures)
- ✓ Si PCR VZV positive : arrêt amoxicilline et augmentation acyclovir (15 mg/kg/8 heures)
- ✓ Si PCR entérovirus positive, arrêt acyclovir et amoxicilline.
- ✓ Si culture positive à *Listeria* : arrêt acyclovir, poursuite amoxicilline et ajout de gentamicine (5 mg/kg en une dose unique quotidienne)

## Conduite initiale (premières 48 h)

- **Si tout est négatif à 48 heures :**
  - ✓ Poursuite acyclovir jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCS **au moins 4 jours après le début des signes neurologiques**) **et**
  - ✓ Arrêt amoxicilline, sauf si prise d'antibiotique avant la PL ou contexte évocateur de listériose
- **Pas de corticothérapie** sauf si tuberculose prouvée ou fortement suspectée
- **Pas de traitement anticonvulsivant en prophylaxie primaire** (à discuter si lésions corticales)

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- Encéphalites HSV (1)
  - ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
    - **Pas de place pour l'acyclovir per os, ni pour le valacyclovir**
  - ✓ Dose acyclovir : 10 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
    - Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
    - Limiter les traitements néphrotoxiques associés
    - Réhydratation correcte
  - ✓ Durée de traitement :
    - 14 jours chez l'adulte immunocompétent
    - 21 jours si immunodépression
  - ✓ Si évolution favorable : pas de contrôle de LCS.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- **Encéphalites HSV (2)**

- ✓ En cas d'évolution clinique non favorable à la fin du traitement de 14 jours
  - Une ponction lombaire avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCS doit être réalisée
  - La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par acyclovir à 21 jours.
  - La recherche d'une résistance à l'acyclovir et l'exploration des paramètres pharmacocinétiques (dosages d'acyclovir dans le sang et le LCS) sont à discuter collégalement.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h



- **Encéphalites à VZV**
- ✓ Acyclovir IV = traitement de référence
  - **Pas de place pour l'acyclovir per os, ni pour le valacyclovir**
- ✓ Dose acyclovir : 15 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures
  - Concentration finale du soluté de perfusion < 5 mg/ml
  - Limiter les traitements néphrotoxiques associés
  - Réhydratation correcte
- ✓ Durée de traitement : 14 jours
- ✓ Foscarnet = seconde intention si échec, intolérance, ou résistance à l'acyclovir
- ✓ Pas de corticothérapie systématique

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite à *Listeria***
- ✓ Traitement recommandé
  - Amoxicilline à 200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions par 24 h ou en continu, pendant 21 jours
  - Gentamicine 5mg/kg/j en dose unique quotidienne, pendant au maximum 5 jours
- ✓ Si contre-indication à l'amoxicilline, triméthoprim/sulfaméthoxazole à forte dose : 6 à 9 ampoules de 80mg/400mg par jour, en 3 injections, pendant 21 jours en IV.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite tuberculeuse (1)**
- ✓ Jusqu'aux résultats de l'antibiogramme
  - Isoniazide (I) (5mg/kg/j)
  - Rifampicine (R) (10 mg/kg/j)
  - Pyrazinamide (P) (30 mg/kg/j sans dépasser 2 g)
  - Ethambutol (E) (20 mg/kg/j)
- ✓ Arrêt de l'éthambutol si souche sensible à l'isoniazide
- ✓ Durée initiale de 2 mois
- ✓ Puis bithérapie par IR pour une durée totale de 12 mois

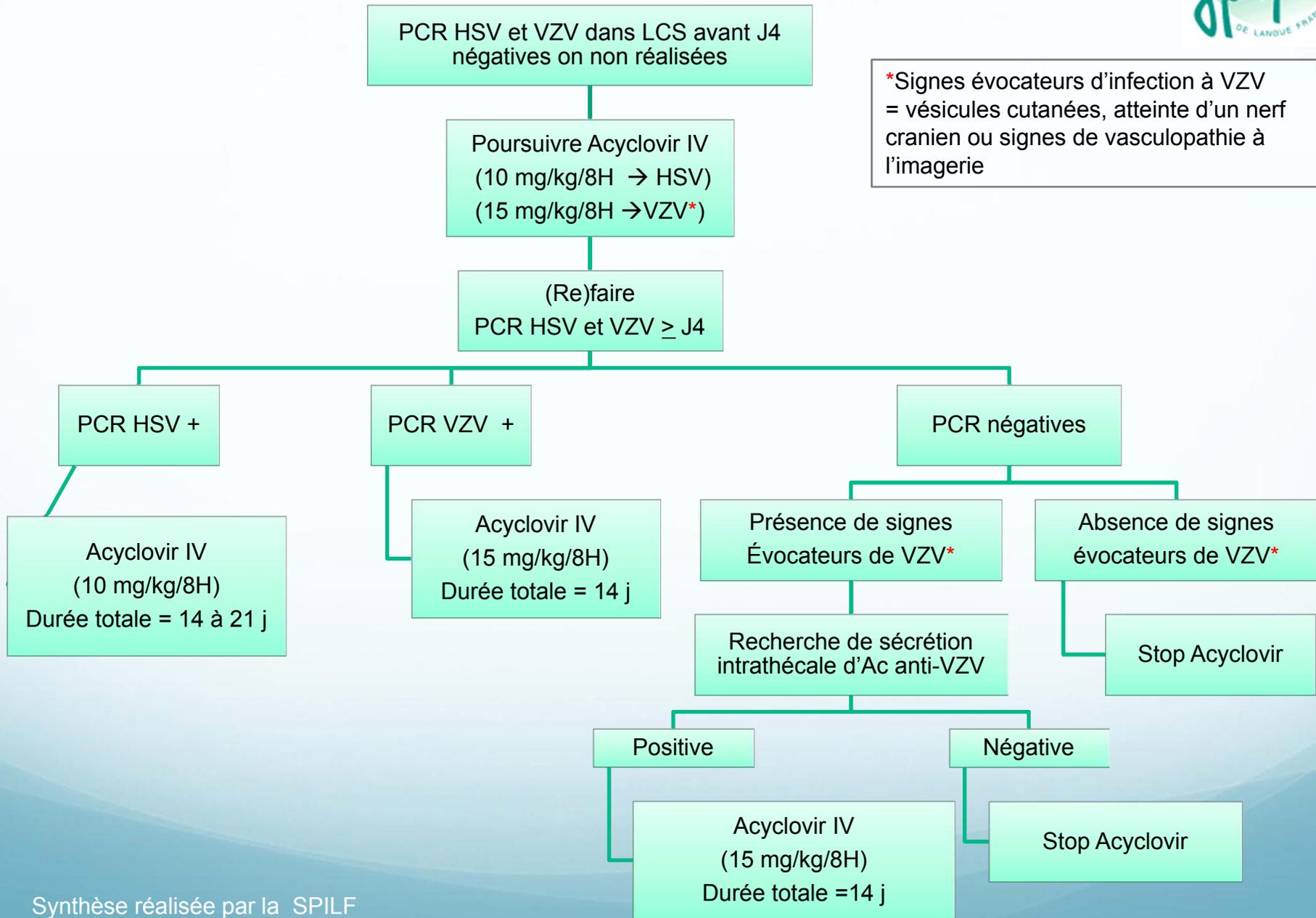
# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- Encéphalite tuberculeuse (2)
- ✓ Adjonction systématique de dexaméthasone :
  - 0,3 à 0,4 mg/kg/jour par voie intraveineuse, en fonction de la gravité initiale
  - Décroissance sur 8 semaines dès la fin de la première semaine
- ✓ La neurochirurgie doit être discutée sans attendre en cas d'hydrocéphalie, de tuberculome/abcès ou de compression médullaire.

# CAT si diagnostic déjà fait à 48 h

- **Encéphalite tuberculeuse (3)**
  - ✓ La surveillance biologique du traitement est identique à celle recommandée dans le traitement des autres localisations de tuberculose
  - ✓ En cas d'évolution clinique favorable
    - Pas de ponction lombaire de contrôle
    - Pas d'imagerie de contrôle

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



## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il poursuivre l'amoxicilline ?**
- ✓ **OUI** : en cas d'éléments cliniques en faveur d'une listériose, même en l'absence de documentation microbiologique
- ✓ **NON** : en l'absence d'éléments cliniques en faveur de listériose, l'amoxicilline peut être arrêtée si prélèvements microbiologiques négatifs.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il instaurer ou poursuivre une quadrithérapie antituberculeuse d'épreuve après 48h ? (1)**
- ✓ **OUI** : si le tableau clinique, biologique et l'imagerie sont en faveur d'un diagnostic de tuberculose, même en cas d'examen microscopique et de PCR négatifs
  - La PCR-Temps réel doit être réalisée sur des échantillons dont le volume reçu est au minimum de 2 ml (40 gouttes), et qui devront être centrifugés avant d'être testés
  - La PCR-Temps réel négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de tuberculose
  - Les tests interféron (IGRA) dans le sang et le LCS ne sont pas recommandés

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Faut-il instaurer un traitement par corticoïdes en cas de diagnostic non fait à 48h ?**
- ✓ **Non sauf si :**
  - Méningo-encéphalite tuberculeuse suspectée ou prouvée,
  - Décision après concertation multidisciplinaire.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- Faut-il instaurer un traitement d'épreuve par doxycycline ?
- ✓ A discuter si suspicion d'encéphalite à bactéries intracellulaires et en l'absence d'argument pour une des 4 étiologies les plus fréquentes.

# CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (1)**
- ✓ 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 et les données biologiques.

## CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (2)**
  - ✓ Une IRM est indispensable pour faire le diagnostic d'ADEM.
  - ✓ Si encéphalite limbique ou de cause indéterminée
    - ✓ Recherche d'encéphalite auto-immune par détection d'anticorps onco-neuronaux sériques et du LCS
    - ✓ Recherche de maladie systémique.

# CAT si diagnostic non fait à 48 h

- **Poursuite de l'investigation diagnostique (3)**
  - ✓ **Biopsie cérébrale**
    - Si encéphalite non résolutive d'étiologie indéterminée,
    - Après réunion multidisciplinaire.
    - Comprenant systématiquement des prélèvements non fixés (microbiologie) et fixés (anatomopathologie).