

MISE AU POINT / UPDATE

Méningites et encéphalites graves : prise en charge initiale en réanimation

Meningitis and encephalitis: initial management in intensive care

Michael Thy^{1,2*} • Augustin Gaudemer³ • Étienne de Montmollin^{1,4} • Lila Bouadma^{1,4} • Jean-François Timsit^{1,4}
Romain Sonnevile^{1,5}

Reçu le 9 décembre 2022 ; accepté le 19 mars 2023.
© SRLF 2023.

Résumé

Les méningites et les encéphalites sont des syndromes neurologiques graves associés à une morbi-mortalité élevée. Nous faisons le point sur la prise en charge en soins intensifs des patients adultes atteints de méningite et d'encéphalite graves, et soulignons l'importance d'une approche diagnostique multimodale précoce s'appuyant sur les progrès effectués dans le domaine de la biologie moléculaire et de la neuroimagerie, associée à un traitement probabiliste adapté et précoce.

Mots-clés : méningite, encéphalite, traitement, pronostic

Abstract

Meningitis and encephalitis are severe neurological syndromes associated with significant morbidity and mortality. We review the management of adult patients with meningitis and encephalitis in intensive care units, highlighting the importance of an early diagnostic multimodal approach in the ICU, with the help of advances in molecular biology and neuroimaging, which must lead to an early and appropriate probabilistic treatment.

Keywords: meningitis, encephalitis, treatment, prognosis

Introduction

Les méningites sont définies par une inflammation des espaces sous-arachnoïdiens, le plus souvent d'origine infectieuse, virale ou bactérienne. Les encéphalites sont définies par une inflammation du parenchyme cérébral, d'origine infectieuse ou dysimmune. Ces deux types de syndromes conduisent fréquemment les patients en réanimation, soit du fait de la présentation neurologique sévère initiale, soit du fait du sepsis qui les accompagne ou de complications secondaires. Les méningites et encéphalites graves sont associées à un pronostic sévère caractérisé par une mortalité précoce élevée et par des séquelles fonctionnelles, cognitives

et épileptiques chez les survivants. Cette revue fait le point sur le diagnostic et la prise en charge initiale des méningites et méningo-encéphalites graves de l'adulte en réanimation, d'origine infectieuse ou dysimmune.

Épidémiologie

L'incidence annuelle de la méningite bactérienne est estimée à trois cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux. La méningite virale est plus fréquente avec une incidence annuelle de 11 cas pour 100 000 personnes. Une étude américaine épidémiologique entre 2011 et 2014 sur 26 429 patients atteints de méningite ou d'encéphalite retrouvait que l'étiologie la plus fréquente

*Michael Thy

Service de Médecine Intensive Réanimation, AP-HP, Université Paris Cité
Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris, France

✉ michael.thy@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



était l'entérovirus (51,6 %), suivie par les étiologies inconnues (21,4 %), la méningite bactérienne (14,1 %), le virus de l'herpès simplex de type 1 et 2 (HSV) (8,3 %), les étiologies non infectieuses (3,5 %), fongiques (2,7 %), les arbovirus (1,1 %) et les autres virus (0,8 %) [1].

Les causes de méningite bactérienne chez l'adulte sont, par ordre de fréquence décroissante, le pneumocoque (50 % des cas chez l'adulte jeune, 70 % des cas au-delà de 40 ans), le méningocoque et, plus rarement, *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et le streptocoque du groupe B (5 à 10 % des cas environ pour chacune de ces trois bactéries). Parmi les formes graves, la méningite à pneumocoque est la plus fréquente.

L'incidence des encéphalites toutes causes confondues est estimée à 6–8 cas/100 000 habitants/an aux États-Unis et semble stable sur les 15 dernières années [2]. L'incidence de l'encéphalite à *Herpes simplex virus* de type 1 (HSV-1), qui est l'encéphalite infectieuse qui nécessite une prise en charge urgente en raison de sa gravité, reste une pathologie sporadique, rare, avec une incidence autour de 1 cas/100 000 habitants/an mais est en légère augmentation probablement avec l'augmentation des diagnostics réalisés avec l'apport des PCR multiplexes et l'augmentation de la proportion de patients immunodéprimés. En effet, parmi les patients immunodéprimés, les encéphalites sont en augmentation chez les patients transplantés d'organe solide mais en diminution chez les patients infectés par le VIH avec l'avènement d'antirétroviraux et l'élargissement des indications de traitement quel que soit le niveau de CD4 [3–5]. En réanimation, le pourcentage de causes identifiées est de l'ordre de 42-52 % avec l'encéphalite à HSV-1 au premier plan, représentant 22 % de l'ensemble des patients, suivie par le *virus varicelle zona* (VZV) et *Mycobacterium tuberculosis* (8 % chacun). Une étiologie dysimmune (encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), encéphalites à anticorps antineuronaux) est identifiée dans environ 15 à 21 % des cas, tout service confondu y compris en réanimation [3, 6, 7]. L'hypothèse dysimmune doit donc être prise en compte précocement et systématiquement dans la stratégie diagnostique devant un tableau d'encéphalite aiguë d'étiologie indéterminée.

Présentation clinique

Les algorithmes de suspicion de méningite et de suspicion d'encéphalite sont respectivement présentés sur la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#).

Méningites

La présentation clinique typique des méningites (céphalées, fièvre, raideur méningée) est souvent incomplète, y com-

Points clés

Diagnostic précoce

- Clinique
- Ponction lombaire et contre-indications
- Apport des PCR multiplexes
- Imagerie cérébrale

Prise en charge

- Admission en réanimation
- Traitement probabiliste
- Enquête étiologique infectieuse et non infectieuse
- Pronostication

pris dans les formes graves, et la ponction lombaire (PL) doit être systématiquement réalisée devant la moindre suspicion diagnostique. La présence d'un *Purpura fulminans* doit faire évoquer d'emblée une méningococcémie et conduire à l'initiation immédiate d'une antibiothérapie probabiliste par C3G, y compris en préhospitalier, idéalement après une paire d'hémocultures, celle-ci ne devant pas retarder la mise en route de ce traitement. Les facteurs de risque de méningite bactérienne, notamment à *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), sont liés à l'immunodépression de l'hôte (infection par le VIH, alcoolisme chronique, asplénie), à certaines conditions anatomiques (brèche ostéoméningée) [8, 9]. Par ailleurs, la responsabilité de *L. monocytogenes* au cours d'une méningite est particulièrement évoquée chez les malades de plus de 50 ans et/ou en cas de déficit de l'immunité cellulaire. Il n'existe pas de signe clinique véritablement suggestif de l'étiologie listérienne en dehors de la présentation présumée classique de la méningo-encéphalite listérienne avec rhombencéphalite et l'atteinte de paires crâniennes, qui est en fait très inconstante [10, 11].

L'œdème cérébral peut conduire à une élévation rapide de la pression intracrânienne et au décès par engagement cérébral. Certains signes neurologiques de gravité doivent être systématiquement recherchés : anomalies pupillaires (anisocorie, mydriase), déficit focal d'une paire crânienne ou d'un membre, réactions de décortication ou de décérébration.

Les signes de localisation peuvent être expliqués par une collection intracrânienne (empyème sous-dural ou abcès cérébral) détecté sur l'imagerie injectée (tomodensitométrie [TDM] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]) ou par un accident vasculaire ischémique par vascularite infectieuse, souvent observés au cours des méningites à *S. pneumoniae* [12].

En l'absence de manifestations épileptiques évidentes, un électroencéphalogramme (EEG) doit être systématiquement proposé chez les patients comateux pour éliminer un état de mal non convulsif [13]. Les signes focaux peuvent parfois être expliqués par un déficit postcritique dans le cadre d'une épilepsie partielle.

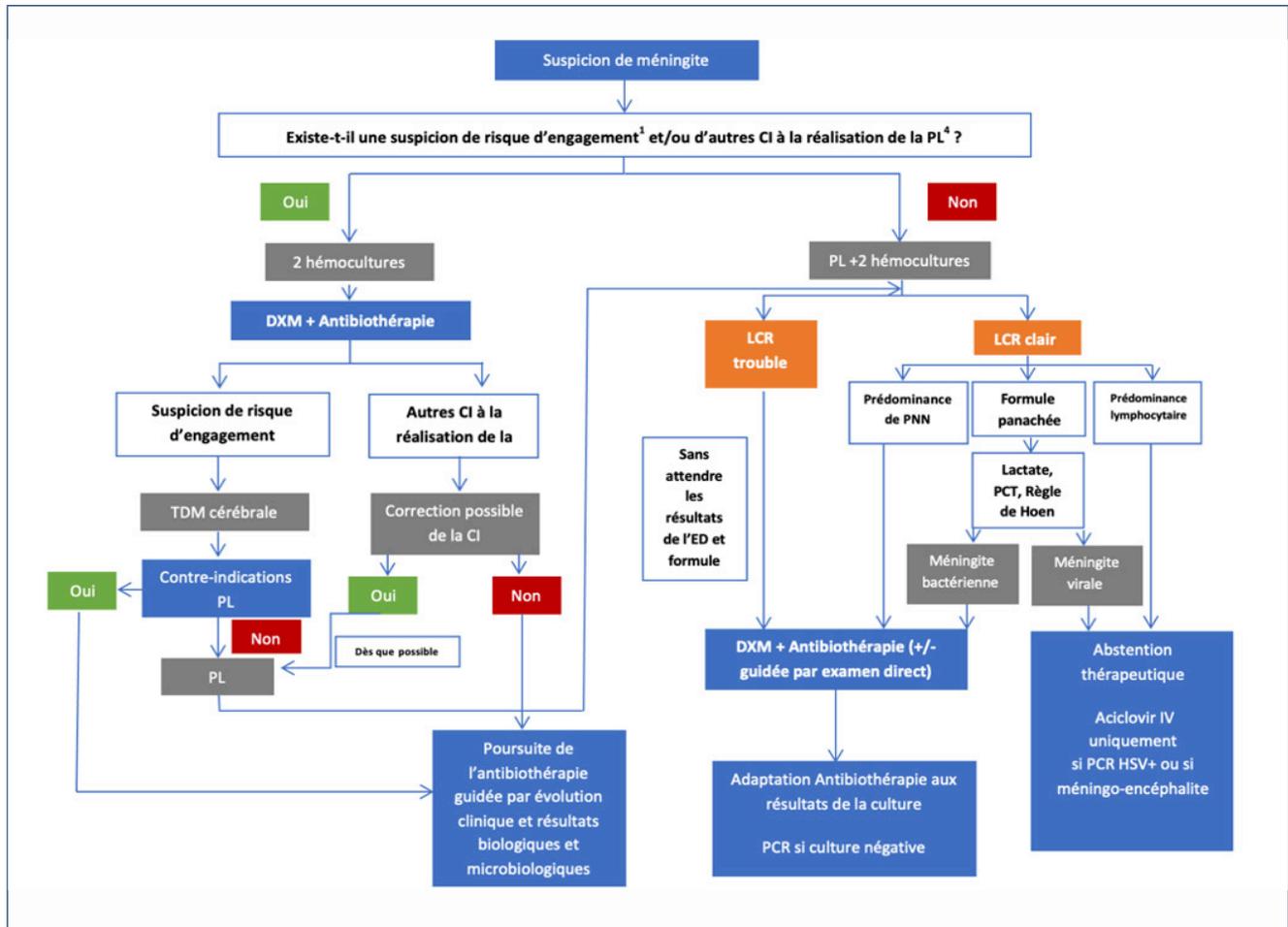


Figure 1 - Prise en charge d'une suspicion de méningite

Source : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [14]

1 - Suspensions de risque d'engagement cérébral :

- présence de signes cliniques focaux (déficit neurologique focal (sauf les atteintes de nerfs crâniens en dehors du III), crises épileptiques focales récentes, symptômes neurologiques centraux présents depuis plus de 4 jours) ;
- présence de symptômes et signes d'engagement cérébral : troubles de la vigilance et un ou plus des éléments suivants (anomalies pupillaires (mydriase fixée uni ou bilatérale), dysautonomie (hypertension artérielle et bradycardie, anomalies du rythme ventilatoire), opistotonos, aréactivité aux simulations, réactions de décortication ou de décébration) ;
- crises épileptiques non contrôlées.

2 - Autres CI à la PL : anomalie connue de l'hémostase, traitement anticoagulant à dose efficace, suspicion de trouble majeur de l'hémostase (saignement majeur), instabilité hémodynamique

CI : contre-indication ; PL : ponction lombaire, LCR : liquide céphalo-rachidien ; DXM : dexaméthasone

Encéphalites

La présentation clinique des encéphalites est caractérisée par un processus inflammatoire situé dans tout ou partie de l'encéphale. Cliniquement, le tableau est dominé par une dysfonction encéphalique (encéphalopathie allant de la confusion au coma, troubles du comportement)

persistant au moins 24 heures (critère majeur) et à l'existence d'au moins trois critères mineurs parmi les suivants [15] :

- Fièvre > 38°C ou épisode fébrile dans les 72 heures encadrant l'admission ;
- Convulsions *de novo* ;
- Déficit neurologique central (hémiparésie, diplopie) ;

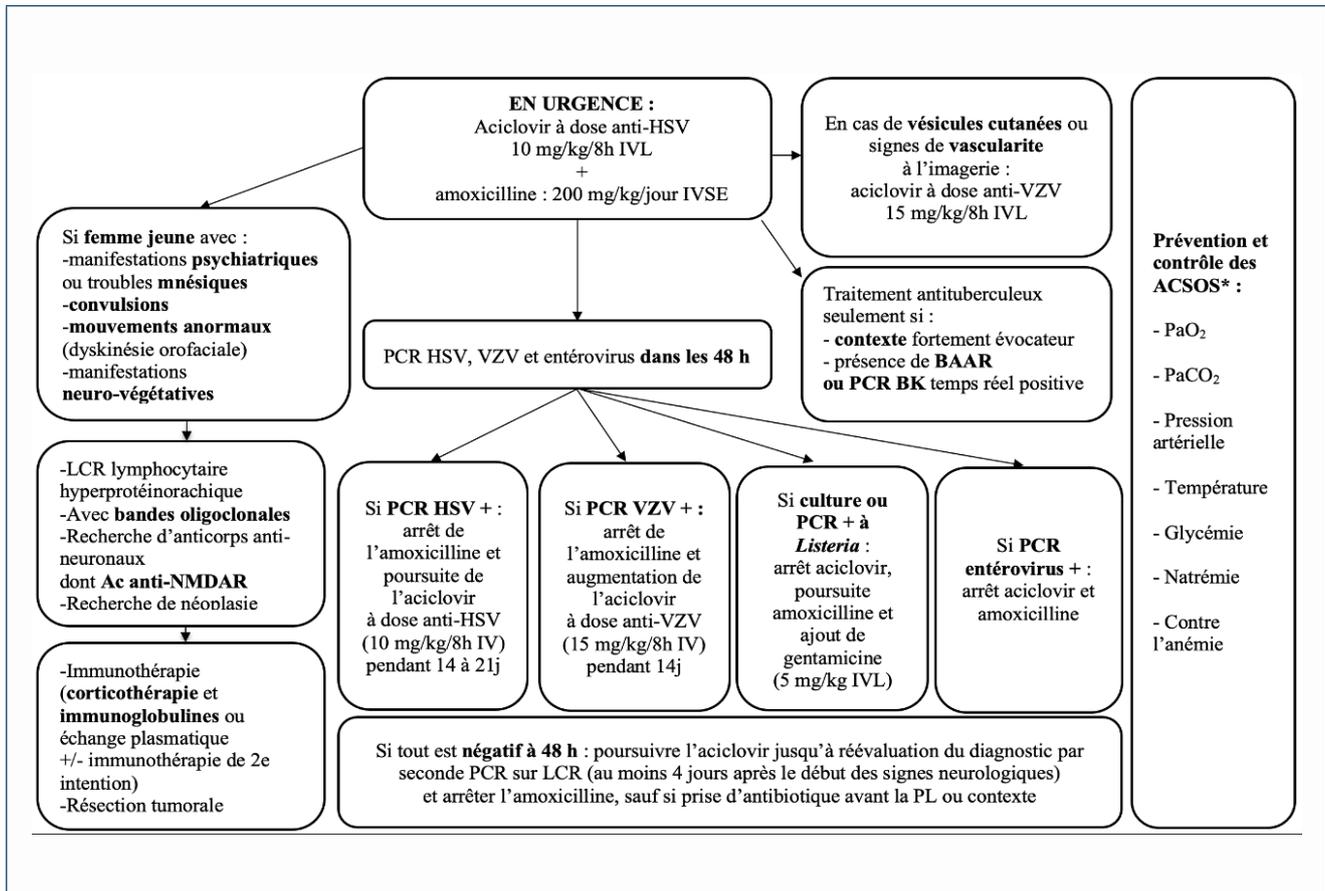


Figure 2 - Prise en charge d'une suspicion d'encéphalite

IV : intraveineux ; CI : contre-indications ; VZV : varicelle-zona virus ; HSV : herpès simplex virus ; PL : ponction lombaire ; ACSOS : Aggressions cérébrales secondaires d'origine systémique ; BAAR : bacille acido-alcool-résistant ; PCR BK : PCR Mycobacterium complex

- Liquide céphalorachidien (LCR) anormal > 4 leucocytes/mm³.
- Anomalies parenchymateuses en neuro-imagerie compatibles avec une encéphalite ;
- Anomalies électroencéphalographiques compatibles avec une encéphalite

Cette définition est peu spécifique car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, dysimmunes, inflammatoires, métaboliques ou néoplasiques. L'encéphalite est dite « confirmée » en présence d'une des trois situations suivantes :

- mise en évidence d'un pathogène pourvoyeur d'encéphalite aiguë (PCR dans le LCR, sérologies) ;
- mise en évidence d'un contexte dysimmunitaire potentiellement responsable de manifestations encéphalitiques ;
- mise en évidence d'une inflammation du parenchyme cérébral à la biopsie (rarement réalisée initialement en pratique).

On parle d'encéphalite « possible » si seulement deux critères mineurs sont réunis. Par ailleurs, une encéphalite infectieuse sans modifications du LCR est aussi possible, quoique rare (atteinte inflammatoire isolée du tronc cérébral, par exemple).

Stratégie diagnostique

Diagnostic biologique : la ponction lombaire

Tout symptôme ou signe de dysfonctionnement du système nerveux central (SNC) associé à de la fièvre doit faire discuter la réalisation d'une PL [16]. La fièvre doit également être recherchée dans les jours précédents par l'interrogatoire du patient ou des proches. En cas de suspicion de méningite, la PL doit être réalisée dans l'heure qui suit l'admission du patient aux urgences.

Une analyse biochimique, cytologique et microbiologique du LCR en urgence doit être réalisée avec le recueil d'au moins quatre tubes dont un congelé à -20 °C pour une

éventuelle biologie moléculaire (minimum 10 gouttes par tube). Les résultats doivent être disponibles dans l'heure grâce à une collaboration étroite avec le service de microbiologie. Dans le cas des méningites bactériennes, le LCR est trouble, avec la composition classique suivante : cellularité importante (plus de 1 000 polynucléaires/mm³), hypoglycorachie < 2,5 mmol/L, parfois indosable, et hyperprotéinorachie franche, volontiers supérieure à 1 g/L. Chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie avant les prélèvements, la coloration de Gram et les cultures de LCR sont positives dans 60 à 90 % des méningites à pneumocoques ou à méningocoques et les hémocultures dans deux tiers des cas. *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) peut être isolé à partir de lésions cutanées purpuriques (grattage ou biopsie).

Si l'examen direct est positif, il est possible d'ensemencer le LCR directement afin de réaliser l'antibiogramme et la détermination de concentrations minimales inhibitrices (CMI), si le *S. pneumoniae* est suspecté, pour l'amoxicilline, la céfotaxime et la ceftriaxone.

Par ailleurs, il faut prélever au moins une paire d'hémocultures en parallèle.

Si l'examen direct est négatif, la distinction entre méningite bactérienne ou virale est parfois délicate et au bénéfice du doute, surtout s'il existe des signes de gravité, les patients recevront une antibiothérapie probabiliste. S'il existe néanmoins une suspicion de méningite bactérienne, il est possible de réaliser une détection d'antigènes solubles par méthode rapide (test BinaxNOW[®]) du pneumocoque sur LCR, une PCR mono ou multiplexe sur LCR (méningocoque, pneumocoque si forte suspicion de méningite bactérienne ; entérovirus si faible suspicion bactérienne ; PCR méningocoque sur sang si forte suspicion) ou encore une biopsie cutanée en cas de purpura (PCR méningocoque, examen direct, culture). Une lactatorachie < 3,2 mmol/L et/ou une procalcitonine sérique < 0,25 ng/mL rendent une méningite bactérienne très peu probable [17, 18]. Concernant la *Listeria*, le LCR peut être macroscopiquement purulent, trouble ou clair selon la quantité de polynucléaires. La formule typique, dite « panachée » car comportant un pourcentage comparable de polynucléaires et de lymphocytes, n'est retrouvée que dans moins d'un quart des cas. La protéinorachie est souvent élevée en moyenne de 1,70 g/L et il existe une hypoglycorachie chez 30 % des malades.

Dans tous les cas, les techniques reposant sur la biologie moléculaire prennent le pas sur la détection des antigènes bactériens. Plusieurs études récentes font ainsi état de bons résultats obtenus avec des *polymerase chain reactions* (PCR) multiplexes permettant d'augmenter de manière significative le pourcentage de documentation, notamment chez les malades ayant déjà

reçu des antibiotiques [19]. Il en existe surtout deux panels disponibles dépistant les germes les plus fréquemment rencontrés dans les méningites et encéphalites :

- BioFire[®] Filmarray[®] Meningitis/Encephalitis Panel avec la détection de 14 germes différents : bactériens (*Escherichia coli* K1, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*), viraux (Cytomegalovirus (CMV), Entérovirus (EV), Herpes simplex virus 1 (HSV-1), Herpes simplex virus 2 (HSV-2), Human herpesvirus 6 (HHV-6), Human parechovirus (HPeV), VZV), et fongique pour *Cryptococcus spp* (*Cryptococcus neoformans/gattii*).
- Qiagen[®] QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis panel avec la détection de 15 germes différents, qui par rapport au BioFire[®] Filmarray[®] Meningitis/Encephalitis Panel, ne détecte pas le CMV mais ajoute la détection de deux germes bactériens supplémentaires : *Mycoplasma pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*.

Une récente étude rétrospective française comparant une première période d'avril 2014 à mars 2017 durant laquelle les dosages moléculaires utilisés pour la détection d'agents infectieux dans le LCR étaient réalisés en journée et une seconde période d'avril 2017 à mars 2019 avec une stratégie de PCR multiplex réalisée 24h/24 7j/7 basée sur BioFire[®] Filmarray[®] Meningitis/Encephalitis Panel (ME) [20]. Les auteurs ont constaté qu'un seuil systématique de leucocytes dans le LCR supérieur à 10/mm³ pour la réalisation de la PCR multiplex avait un impact négatif sur le taux d'hospitalisation, la durée du séjour, l'administration empirique d'antiviraux et l'administration empirique d'antibactériens. Une méta-analyse regroupant 3 059 patients issus de 8 études a souligné une précision diagnostique élevée du panel BioFire[®] FilmArray[®] ME mais avec des faux négatifs principalement pour le HSV 1 et 2 et pour *C. neoformans/C. gattii* [21].

Le séquençage métagénomique de nouvelle génération (mNGS) peut être utile, en particulier dans les cas de méningo-encéphalite d'origine inconnue après les tests conventionnels, et peut contribuer à la prise en charge du patient [22, 23]. Cependant, une étude récente a révélé une précision diagnostique modérée du mNGS [24].

Lors d'une enquête nationale, la SPILF a proposé une stratégie de demande de PCR/dosages d'anticorps en trois étapes [2]. Nous proposons une interprétation des résultats relatifs au LCR (Tableau 1) et un bilan diagnostique systématique pour guider le diagnostic étiologique des patients adultes suspectés d'encéphalite d'origine infectieuse (Figure 3).

Il ne faudra pas omettre la réalisation d'une sérologie VIH selon le contexte afin d'étayer les hypothèses diagnostiques.

La prise en charge des méningo-encéphalites a fait l'objet d'une actualisation des recommandations de

pratique clinique par l'IDSA [25] et de recommandations SPILF 2017 sur les encéphalites infectieuses aiguës de l'adulte [16]. La démarche diagnostique doit intégrer : la connaissance des diagnostics les plus fréquents ; l'âge, le terrain, les expositions professionnelles ou de loisir, les conditions épidémiologiques : voyages récents (lieu et durée), contacts avec des animaux (léchage, morsures), piqûres d'insectes, etc. ; le mode de début et la durée d'évolution des signes d'encéphalite ; la nature de l'atteinte neurologique évaluée par l'analyse des signes cliniques qui peuvent orienter vers une étiologie particulière (Tableau 2) ; les données de l'imagerie cérébrale : TDM mais surtout IRM ; les anomalies du LCR ; l'existence et la nature d'éventuels signes extraneurologiques, respiratoires, cutanés, hépatiques qui peuvent eux aussi orienter vers certaines causes ; l'utilisation d'outils microbiologiques, avec au premier rang les PCR (sang/LCR) et les examens immunologiques (auto-anticorps sang/LCR) ; les données de l'électroencéphalogramme (EEG).

En cas d'encéphalite limbique ou de cause indéterminée, il faut rechercher une encéphalite dysimmune par détection d'anticorps onco-neuronaux sériques et du LCR, ainsi qu'une maladie systémique.

Une biopsie cérébrale est réalisée en cas d'encéphalite non résolutive d'étiologie indéterminée, après réunion multidisciplinaire comprenant systématiquement des prélèvements non fixés (microbiologie) et fixés (anatomopathologie). En effet, devant une encéphalite d'étiologie indéterminée, la biopsie cérébrale a pu être associée à un rendement diagnostique élevé, à des modifications thérapeutiques et à un avantage en termes de survie après la biopsie. Ceci doit donc en faire discuter le rapport bénéfice/risque [26]. Le recours à la biopsie cérébrale est cependant rarement nécessaire et nécessite, outre l'absence de contre-indications, l'existence de lésions cérébrales accessibles.

Contre-indications à la PL et quand faut-il réaliser une imagerie cérébrale avant la PL ?

On note que la contre-indication en cas de crises épileptiques généralisées apparaît encore dans les recommandations françaises SPILF « Encéphalites » et a disparu des recommandations « Méningites » les plus récentes [16]. L'actualisation 2017 de la conférence de consensus SPILF 2008 ne contre-indique pas non plus la PL en cas de troubles de la conscience isolés. Cette

Tableau 1 - Interprétation des résultats relatifs au liquide céphalorachidien (LCR)

	Normal	Bactérien	Viral	Tuberculeux	Fongique
Pression d'ouverture	6-20 cmH ₂ O	20-50 cmH ₂ O	6-30 cmH ₂ O	20-40 cmH ₂ O	20-100 cmH ₂ O
Aspect	Clair	Trouble	Clair	Trouble/citrin	Clair/trouble
Cellularité	< 5/mm ³	Très élevé > 1 000/mm ³	Légèrement augmenté 10-1 000/mm ³	Légèrement augmenté 10-1 000/mm ³	Normal-élevé 0-1 000/mm ³
Différentiel	Lymphocytes	Neutrophiles	Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
Rapport LCR/glycémie	50-66%	Bas < 40 %	Normal	Faible-très faible < 30-40 %	Normal-bas
Protéïnorrhée	<0,45 g/l	>1 g/l	0,5-1 g/l	1-5 g/l	0,5-5 g/l

La quantité minimale de LCR à prélever doit être de 120 gouttes (1 goutte ≈ 50 µL) : 20 gouttes (≈ 1 mL) pour les tests biochimiques et 80 à 100 gouttes (≈ 4 à 5 mL) pour les tests microbiologiques et virologiques.

Le LCR doit être gardé (à +4°C puis, si possible, conservé à -80°C) pour des tests biologiques supplémentaires (y compris le test de diagnostic de la tuberculose).

Le taux de glucose dans le LCR doit impérativement être associé à une mesure de la glycémie concomitante.

recommandation est en partie liée à une étude avec comparaison historique menée au Danemark, suggérant que la suppression des troubles de la conscience et des crises d'épilepsie généralisées des contre-indications à la PL améliorerait le pronostic en permettant l'administration

plus précoce des antibiotiques [27]. Par ailleurs, une étude d'une cohorte néerlandaise a montré que seulement 47 malades (3 %) sur 1 533 avaient eu une aggravation post-PL et seulement deux (0,1 %) dans l'heure suivant celle-ci [28]. L'impossibilité de pratiquer une PL dans les

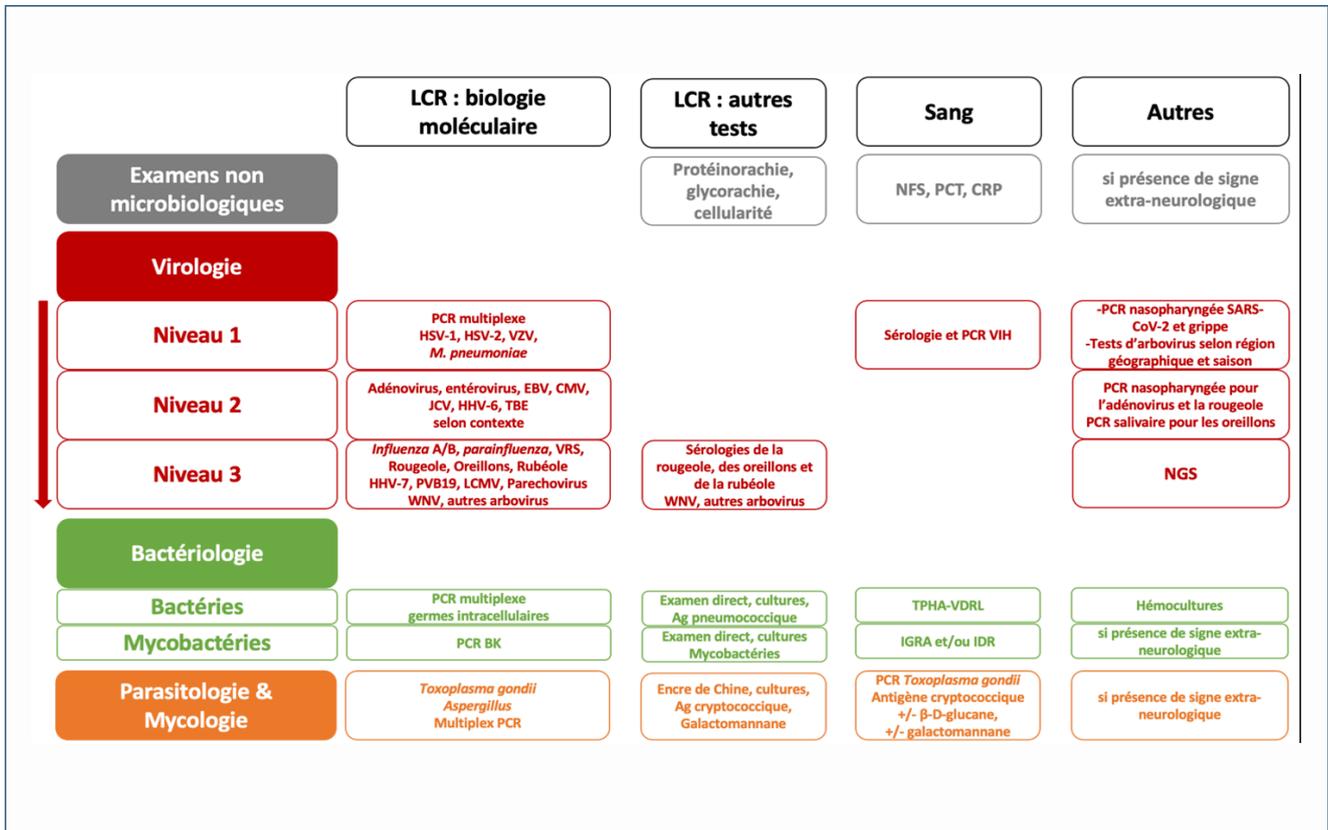


Figure 3 - Bilan diagnostique systématique des patients adultes suspects de méningite et/ou encéphalite d'origine infectieuse. Source : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française [2]

La première étape comporte les agents les plus fréquents : virus herpès simplex type 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) et virus varicelle-zona (VZV) pour les virus ; *M. pneumoniae* pour les bactéries.

En cas de négativité, une seconde étape consiste à rechercher les agents suivants :

- pour les virus : entérovirus, cytomégalo virus (CMV) (exceptionnel), virus d'Epstein-Barr (EBV), adénovirus, herpès virus humain type 6 (HHV-6), en remarquant qu'il s'agit de causes très rares de méningo-encéphalites graves chez les sujets immunocompétents ;
- pour les bactéries : *Chlamydia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*. En effet, il s'agit d'infections rares dans leur expression encéphalitique.

Enfin, dans une troisième étape, sont recherchés, selon le contexte, les micro-organismes suivants :

- virus : *Influenzae*, *Parainfluenzae*, *West Nile virus*, *Toscana*, virus de l'encéphalite à tiques, rage, arbovirus divers, *Nipah*, *Hendra*, etc. ;
- bactéries : *rickettsies*, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia shaffeensii*.

Outre les PCR et les recherches d'anticorps dans le sérum et le LCR, il pourra être utile, selon le contexte, d'effectuer d'autres recherches : cultures virales à partir de prélèvements respiratoires, pharyngés ou de selles ; PCR sur ces mêmes prélèvements ou sur des biopsies cutanées ou à partir du sang total.

NFS : numération formule sanguine ; PCT : procalcitonine ; CRP : C-reactive protéine ; PCR BK : PCR *Mycobacterium complex* ; NGS : next generation sequencing ; TBE : tick-borne encephalitis virus ; VRS : virus respiratoire syncytial ; WNV : West Nile virus ; LCMV : lymphocytic choriomeningitis virus

Tableau 2 - Orientation devant une méningo-encéphalite d'étiologie indéterminée en fonction des signes cliniques.

Signes cliniques	Principales étiologies virales ou bactériennes
Hépatite	<i>Coxiella burnetii</i>
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, <i>West Nile virus</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV-6, <i>West Nile virus</i> , rubéole, entérovirus, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , arboviroses
Signes respiratoires	<i>Influenza A</i> , adénovirus, <i>M. pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Rétinite	<i>West Nile virus</i>
Ataxie cérébelleuse	VZV (enfants), EBV, oreillons, <i>Tropheryma whipplei</i>
Anomalies des paires crâniennes	HSV-1, EBV, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i>
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	<i>T. whipplei</i>
Paralysie pseudo-poliomyélitique	Encéphalite japonaise, <i>West Nile virus</i> , encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV-1, <i>West Nile virus</i> , entérovirus 71, <i>L. monocytogenes</i>
Patients < 30 ans avec troubles de conscience, mouvements anormaux, convulsions, dysautonomie	Encéphalite dysimmune

LCMV : cytomégalovirus ; EBV : Epstein-Barr virus ; HHV : human herpes virus ; HSV : *herpes simplex virus* ; VZV : *virus varicelle zona*.

plus brefs délais impose la mise en route immédiate de la dexaméthasone et de l'antibiothérapie après réalisation d'une paire d'hémocultures. Au total, la PL reste donc contre-indiquée avant l'imagerie (à faire en urgence) s'il existe des signes de localisation déficitaires ou des crises épileptiques focales [16, 25].

Ces contre-indications sont regroupées au sein du **Tableau 3**.

Si la PL est impossible, appliquer les recommandations thérapeutiques initiales des méningites bactériennes et

des encéphalites infectieuses. La PL sera réalisée dès que possible après levée de la contre-indication.

Ponction lombaire

La PL de contrôle est non indiquée en cas d'évolution favorable. La réalisation d'une PL à 48 heures n'est pas recommandée systématiquement. En revanche, une PL de contrôle à 48–72 heures est recommandée :

- si pneumocoque avec CMI C3G > 0,5 mg/L ;
- si évolution clinique non favorable. Dans un tel cas,

Tableau 3 - Contre-indications à la ponction lombaire	
Générales	Neurologiques
Infection cutanée étendue du site de ponction	Situations évoquant un processus expansif intracrânien (lésion focale avec effet de masse et risque d'engagement cérébral)*:
Instabilité hémodynamique ou respiratoire	• Signes de localisation
Troubles de l'hémostase connus (coagulopathie dont hémophilie, plaquettes < 50 000/mm ³)	• Crises d'épilepsie focales et récentes et/ou persistantes
Traitement anticoagulant à dose efficace (héparine, antivitamines K ou anticoagulants oraux directs)	• Signes d'engagement cérébral (troubles de la vigilance associés à des anomalies pupillaires, dysautonomie, crises toniques postérieures, aréactivité et/ou réaction de décortication ou de décérébration)
Purpura, saignements spontanés évoquant une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	• Immunodépression sévère connue
*situations cliniques suivantes qui nécessitent la réalisation d'une imagerie cérébrale préalable afin d'éviter un engagement cérébral	

il est recommandé de réaliser au préalable une imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intracérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical, ainsi que de prélever un tube de LCR afin d'y mesurer l'antibiotique en cours d'utilisation ;

- si méningites autres que pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus spp* et *Listeria spp*.

Indications d'une imagerie cérébrale

Une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste est justifiée à la phase initiale pour la recherche d'une porte d'entrée (foyer ORL, par exemple), d'une brèche dure-mérienne ou de complications intracrâniennes (infarctus cérébral, hydrocéphalie, empyème et rarement thrombophlébite) [12].

Elle doit être réalisée en urgence en cas de signes évoquant un processus expansif intracrânien (lésion focale avec effet de masse et risque d'engagement cérébral) avant la réalisation de la PL (Tableau 3).

Il convient enfin de rappeler que toute méningite puriforme aseptique doit faire rechercher une infection paraméningée, un empyème, une thrombophlébite cérébrale ou un abcès cérébral, *a fortiori* s'il existe des signes neurologiques focaux ; dans ce dernier cas, l'imagerie aura été effectuée avant la PL.

L'imagerie cérébrale doit être réalisée pour des raisons microbiologiques en cas de méningite :

- bactérienne autre que pneumocoque ou méningocoque ;
- bactérienne chez un individu aux antécédents de traumatisme crânien ;
- à pneumocoque (chez enfant et adulte) ou à *Haemophilus spp* (adulte) et suspicion de brèche ostéo-durale ;
- à pneumocoque si associée à otite, sinusite ou mastoïdite ;
- à pneumocoque sans porte d'entrée retrouvée ;
- à pneumocoque chez l'enfant en particulier après 2 ans

L'imagerie de référence est l'IRM cérébrale en urgence en première intention avec au minimum des séquences, diffusion, susceptibilité magnétique ou à défaut T2*, FLAIR et T1 SE après injection de gadolinium [29]. Selon l'orientation clinique, on pourra rajouter des séquences angiographiques sans ou avec injection, notamment artérielles si suspicion de vascularite associée et/ou veineuse si suspicion de thrombose.

Lorsqu'indiquée en dehors de recherche de contre-indication à la PL, l'IRM ne doit pas la retarder. En effet, les anomalies liées à l'hypotension intracrâniennes sont rares – notamment dans les 2 jours qui suivent le geste – et bien connues, différenciables de lésions notamment infectieuses [30].

En effet, une PL peut se compliquer d'une brèche méningée, qui elle-même peut se compliquer d'une hypotension du LCR. Les anomalies en IRM de cette affection peuvent donc altérer l'interprétation neuroradiologique.

Cet examen est actuellement considéré comme l'examen neuroradiologique le plus sensible pour le diagnostic de méningo-encéphalite. Plusieurs publications soulignent l'intérêt de la séquence FLAIR après injection de chélates de gadolinium dans la détection des prises de contrastes méningées [31–34].

L'association de lésions temporales, insulaires et du cingulum évoque avant tout HSV-1 [35], *a fortiori* si unilatérales et hémorragiques [16]. Une illustration d'un cas typique est présentée sur la Figure 4. L'atteinte bilatérale des noyaux gris centraux est associée à certains virus respiratoires (*influenza A/B*, *parainfluenza*, *adenovirus*, *respiratory syncytial virus*) [35, 36]. L'atteinte temporelle isolée peut se rencontrer dans d'autres cas : *VZV*, *entérovirus*, *EBV*, *human herpesvirus type 6 (HHV-6)*, *West Nile virus* [25]. Le diagnostic d'encéphalite aiguë démyélinisante (*acute disseminated encephalomyelitis*

ou ADEM) est le plus souvent évoqué en IRM [36, 37]. Si l'IRM est impossible, une TDM cérébrale sans et avec injection peut être envisagée.

Stratégie thérapeutique initiale

Principes généraux de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie doit être administrée dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital. Elle doit être instaurée avant la PL en préhospitalier dans les deux situations suivantes :

- *Purpura fulminans* ;
- s'il existe une forte suspicion de méningite bactérienne et que l'hôpital est distant de plus de 90 minutes et qu'il y a une impossibilité de faire la PL ou en cas de contre-indication à la réalisation de la PL.

En cas d'encéphalite associée, le traitement anti-infectieux est à compléter en urgence (Figure 2) en

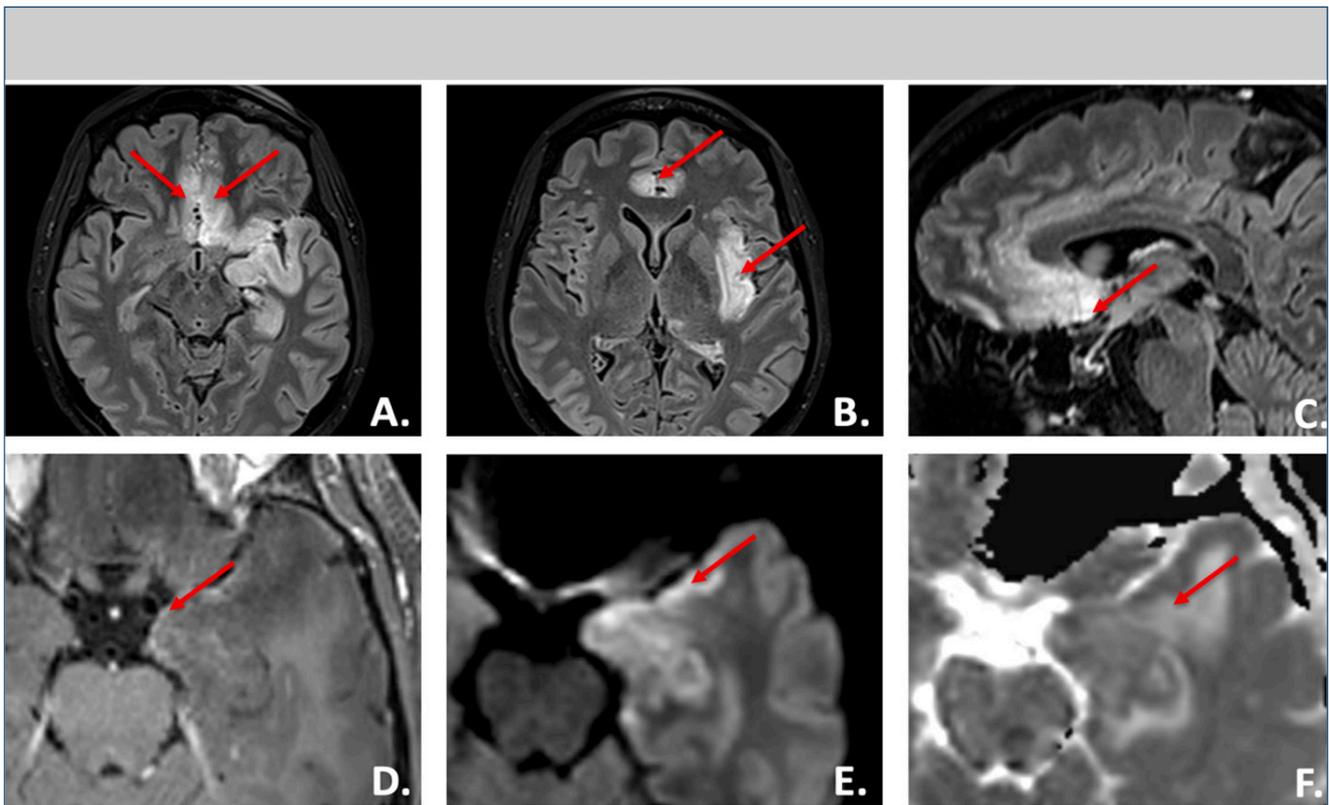


Figure 4 - IRM cérébrale d'une patiente de 55 ans, 6 jours après le diagnostic de méningo-encéphalite à HSV.

Les images FLAIR 3D (A, B et C) montrent une atteinte asymétrique du système limbique, avec un hypersignal et un épaississement cortical, impliquant le lobe temporal gauche (A), les zones fronto-basales bilatérales (A), l'insula gauche (B) et les deux gyri cingulaires (B et C).

La séquence T1 3D avec contraste (D) a révélé un réhaussement leptoméningé fin et linéaire.

Le DWI (E) et la cartographie ADC (F) montrent un hypersignal cortical avec un œdème cytotoxique.

l'absence d'orientation étiologique (clinique ou biologique) par aciclovir à dose anti HSV : 10 mg/kg IV toutes les 8 heures et amoxicilline : 200 mg/kg/jour IV en au moins 4 perfusions ou en administration continue. Une réévaluation systématique à 48 heures est nécessaire selon les premiers résultats et les posologies doivent être adaptées à la fonction rénale.

En cas de vésicules cutanées ou signes de vascularite à l'imagerie, il est recommandé d'instaurer un traitement anti-VZV par aciclovir 15 mg/kg IV toutes les 8 heures [38].

Si le LCR est trouble, il est recommandé d'appliquer les recommandations sur la prise en charge des méningites bactériennes communautaires. Si l'examen microbiologique du LCR est positif, il faut débiter un traitement étiologique spécifique [16, 25].

Dans les premières 48 heures, il convient de prendre contact avec le microbiologiste afin de connaître au plus tôt les résultats de PCR HSV-1 et HSV-2, VZV et entérovirus.

Un traitement antituberculeux (en plus du traitement par aciclovir à dose anti HSV + amoxicilline, par isoniazide (I) à 5 mg/kg/j IV ou PO + rifampicine (R) à 10 mg/kg/j IV ou PO+ éthambutol (E) à 20 mg/kg/j IV ou PO + pyrazinamide (P) à 30 mg/kg/j PO sans dépasser 2 g) avec une corticothérapie est à débiter seulement si [39] :

- présence d'éléments fortement évocateurs : terrain à risque, anamnèse/notion de contagé, caractéristiques du LCR, localisations extra neurologiques évocatrices ;
- ou présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) ou PCR-temps réel positive.

Les recommandations concernant l'antibiothérapie initiale selon les germes suspectés sont résumées sur le **Tableau 4**. La durée de traitement est en général de 7 jours pour le méningocoque, 10 à 14 jours pour le pneumocoque et au moins 21 jours pour *Listeria spp.*

Les traitements anti-infectieux doivent être systématiquement réévalués dans les 48 heures avec les résultats disponibles :

- si PCR HSV positive, arrêt de l'amoxicilline et poursuite de l'aciclovir IV à dose anti HSV (10 mg/kg/8 heures) ;
- si PCR VZV positive, arrêt de l'amoxicilline et augmentation de l'aciclovir IV à dose anti VZV (15 mg/kg/8 heures) ;
- si PCR entérovirus positive, arrêt de l'aciclovir et de l'amoxicilline ;
- si culture positive à *Listeria spp*, arrêt de l'aciclovir, poursuite de l'amoxicilline et ajout de la gentamicine (5 mg/kg en une dose unique quotidienne).

Un traitement d'épreuve par doxycycline est à discuter en cas de suspicion d'encéphalite à bactéries intracellulaires et en l'absence d'argument pour une des quatre étiologies les plus fréquentes.

Si le bilan initial est négatif, il est actuellement recommandé de poursuivre l'aciclovir IV jusqu'à réévaluation du diagnostic d'HSV/VZV (seconde PCR sur LCR au moins 4 jours après le début des signes neurologiques, aspect IRM) et d'arrêter l'amoxicilline, (sauf si prise d'antibiotique avant la PL ou contexte évocateur de listériose). Dans tous les cas, il n'existe pas d'indication à une corticothérapie anti-inflammatoire sauf en cas de tuberculose prouvée ou fortement suspectée, en association avec le traitement antituberculeux.

En dehors de l'aciclovir en cas de suspicion d'encéphalite virale, des thérapies immunomodulatrices adjuvantes sont souvent administrées chez les patients atteints d'encéphalite d'origine immunitaire ou inconnue. Une méta-analyse récente sur la prise en charge de l'encéphalite à anticorps anti-NDMA récepteurs (anti-NMDAR) a montré qu'un traitement de première ligne (plasmaphérese thérapeutique seule, corticoïdes + immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou corticoïdes + IgIV + plasmaphérese thérapeutique) étaient significativement associés à un meilleur résultat fonctionnel (mRS 0-2, *i.e.* indépendance fonctionnelle) un an après la maladie. Les facteurs significativement associés à l'absence de récurrence chez les patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR étaient l'utilisation d'un traitement de seconde ligne (rituximab ou l'utilisation d'IgIV d'entretien) pendant 6 mois ou plus [40]. Ces traitements immunomodulateurs sont le plus souvent discutés de manière pluridisciplinaire entre réanimateurs et neurologues, après exclusion raisonnable des causes infectieuses classiques.

Traitement symptomatique

Il n'existe pas d'indication à un traitement anticonvulsivant systématique en prophylaxie primaire. Le traitement des crises convulsives et de la prévention des récurrences fait appel aux antiépileptiques conventionnels. Une hypertension intracrânienne symptomatique est fréquente et associée à un risque d'évolution défavorable [41]. Le maintien d'une pression de perfusion cérébrale adéquate est un objectif essentiel à la phase initiale. Des mesures simples et systématiques de réduction de la pression intracrânienne doivent être réalisées, incluant la surélévation de la tête à plus de 30° et prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) [38, 42]. Un algorithme de prise en charge d'une suspicion d'encéphalite est proposé sur la **Figure 2**.

Corticothérapie adjuvante

En 2002, de Gans *et al.* ont montré, dans une étude multicentrique randomisée contre placebo chez l'adulte, que la dexaméthasone (10 mg par voie intraveineuse lente (IVL) toutes les 6 heures, débutée juste avant ou au moment de la première injection d'antibiotiques, pour

Tableau 4 - Traitement probabiliste selon germe suspecté et conditions

Cible	Pneumocoque/ Méningocoque		Listeria		HSV	VZV	Tuberculose
Anti-infectieux	Céfotaxime	Ceftriaxone	Amoxicilline	+ Gentamicine	Aciclovir	Aciclovir	Isoniazide (I) à 5 mg/kg/j + Rifampicine (R) à 10 mg/kg/j + Ethambutol (E) à 20 mg/kg/j + Pyrazinamide (P) à 30 mg/kg/j +
	dose de charge de 50 mg/kg puis 300 mg/kg/j en perfusion continue	100 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions	dose de charge de 50 mg/kg puis 200 mg/kg/j en perfusion continue	5 mg/kg	10 mg/kg IV toutes les 8 heures	15 mg/kg IV toutes les 8 heures	Dexaméthasone : 0,4 mg/kg IVL si score de Glasgow < 15 à l'admission (0,3 mg/kg IVL si score de Glasgow = 15), avec une décroissance sur 8 semaines dès la fin de la première semaine (baisse de 0,1 mg/kg/semaine jusqu'à 0,1 mg/kg puis à 4 mg, poursuite de la baisse par paliers de 1 mg par semaine)
DFG	Adaptation à la fonction rénale						
< 60mL/min	150-225mg/kg/j	-	-	-	-	-	-
< 50mL/min	-	-	-	-	10mg/kg/12h	-	-
< 30mL/min	100-150 mg/kg/j	-	100mg/kg/j	-	-	-	Ethambutol /48h
< 25mL/min	-	-	-	-	10mg/kg/24h	-	Pyrazinamide /48h
< 15mL/min	50-75 mg/kg/j	-	50mg/kg/j	-	-	-	-
Hémodialyse	-	-	-	-	5mg/kg/24h	-	-
Si CMI < 0,1mg/L	200 mg/kg/j IVL en 4 injections						
Allergie à la pénicilline	Lévofloxacine	Triméthoprime–sulfaméthoxazole					

HSV : herpès simplex virus; VZV : varicelle-zona virus; DFG : débit de filtration glomérulaire ; CMI : concentration minimale inhibitrice

une durée totale de traitement de 4 jours) réduisait le risque d'évolution défavorable (handicap résiduel sévère et mortalité) [43]. Une méta-analyse publiée en 2015 ne retrouvait un impact positif sur la mortalité uniquement dans le cadre des méningites à pneumocoques, mais un effet bénéfique de la dexaméthasone sur les séquelles auditives, sur le handicap neurologique dans les méningites toutes causes confondues [44].

L'utilisation des corticoïdes au cours des méningites bactériennes de l'adulte est actuellement recommandée. L'actualisation 2017 de la conférence de consensus SPILF 2008 [45] recommande une injection de dexaméthasone de façon concomitante à la première injection d'antibiotique dans les situations suivantes :

- examen direct positif évoquant : un pneumocoque quel que soit l'âge, un méningocoque chez l'adulte, un *H. influenzae* chez l'enfant et le nourrisson ;
- examen direct négatif mais aspect trouble du LCR ou autres données permettant de retenir le diagnostic de méningite bactérienne ;
- contre-indication à la PL.

La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg (chez l'enfant de 0,15 mg/kg) et cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours. En cas d'oubli, la dexaméthasone peut être administrée jusqu'à 12 heures après la première dose d'antibiotique. La dexaméthasone n'est pas recommandée chez l'immunodéprimé et en cas de listériose [11].

Le schéma de corticothérapie dans la tuberculose neuro-méningée qui a prouvé son efficacité dépendait de la gravité clinique des patients et est rappelé plus bas [39, 46].

Pour les méningo-encéphalites herpétiques, la corticothérapie adjuvante n'est pas recommandée, dans l'attente des résultats d'une étude randomisée en cours (DexEnceph) [47].

Orientation des patients

Il est recommandé d'orienter le patient dans une unité ayant l'expérience de ces pathologies et une concertation systématique avec une équipe de réanimation doit être réalisée.

En cas de méningite bactérienne ou de méningo-encéphalite, il est recommandé d'hospitaliser le patient en réanimation/soins intensifs ou au moins une unité permettant une surveillance de la conscience et de l'hémodynamique toutes les heures pendant au moins les 24 premières heures [38, 48], notamment en présence de :

- Purpura extensif ;
- Score de Glasgow ≤ 13 ou troubles du comportement incompatibles avec le secteur conventionnel ;
- Signes neurologiques focaux ;
- Signes de souffrance du tronc cérébral ;

- Etat de mal convulsif ;
- Instabilité hémodynamique ;
- Détresse respiratoire.

Traitement de la porte d'entrée

Un avis ORL doit être pris en cas d'otite moyenne aiguë où une paracentèse est recommandée, et de mastoïdite aiguë où des antibiotiques associés à un drainage de l'oreille moyenne par paracentèse sont recommandés ; la chirurgie peut être indiquée si l'évolution n'est pas favorable après 48 heures d'antibiothérapie. Par ailleurs, un foyer collecté sinusien persistant ou un sepsis prolongé doit indiquer un drainage. Le diagnostic d'une brèche reste clinico-radiologique et biologique (de la bandelette urinaire pour la recherche de glucose mais peu sensible et peu spécifique à la recherche de bêta-2-transferrine par immunoelectrophorèse) avec idéalement une cisterno-IRM dont le but est de confirmer l'existence d'une brèche ostéoméningée [49].

La manœuvre de Valsalva, qui augmente la pression intracrânienne, peut également permettre de majorer une rhinorrhée de LCR, souvent unilatérale en cas de brèche, et donc de différencier d'un simple écoulement nasal en cas de positivité du glucose sur le bandelette urinaire [50, 51].

En cas de brèche, il n'est pas recommandé d'antibiothérapie prophylactique ni de maintien d'une antibiothérapie curative avant la fermeture de la brèche. Seule la vaccination antipneumococcique (injection initiale d'un vaccin conjugué, suivie d'un vaccin polysaccharidique 2 mois plus tard) est recommandée avec une fermeture de la brèche qui doit intervenir le plus rapidement possible.

Détails sur le pronostic et la prise en charge spécifiques selon les étiologies

Méningites bactériennes

Les taux de mortalité globale des méningites à *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *L. monocytogenes* de l'adulte sont respectivement de 17 %, 10,4 % et 20,5 % avec des séquelles neurologiques sévères observées dans près d'un tiers des survivants [9, 52, 53]. L'âge, l'alcoolisme, une insuffisance circulatoire associée, la présence de convulsions, un nombre de leucocytes dans le LCR $> 1\ 000$ éléments/mm³, l'importance des troubles de la conscience et les pneumocoques de sensibilité réduite à la pénicilline G sont également associés à un moins bon pronostic [8, 9, 54].

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 7 058 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en métropole et adressées au CNR des Pneumocoques [55]. Dans toutes les tranches d'âge, la diminution

de l'incidence des méningites à pneumocoque est très nette en 2020. La diminution de l'incidence des méningites à pneumocoques sous l'effet direct et indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans par les vaccins conjugués s'est accompagnée d'une diminution significative des cas de méningites dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Leur proportion est passée entre 2001 et 2020 de 49 % à 36 %, de 29 % à 16 %, et de 14 % à 12 % respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas en 2014, avec depuis une tendance à la hausse. En 2020, le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 16 %, avec pour 10 souches une CMI > 2 mg/L). En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3ème génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, la proportion de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime est de 11,8 %, en augmentation par rapport à 2019 (7,2 %), les CMI allant de 1 à 2 mg/L.

Une récente étude prospective néerlandaise sur une période de 20 ans sur la méningite à pneumocoques chez l'adulte portant sur 1 816 épisodes chez 1 783 patients a confirmé qu'un traitement adjuvant par la dexaméthasone était associé à un meilleur pronostic (Odds ratio ajusté (ORa) 2,27, $p < 0,001$). Le recours au traitement adjuvant par la dexaméthasone a augmenté au fil du temps et a été administré à 85 % des patients en 2018. Malgré ces avancées, la méningite à pneumocoque reste associée à des taux élevés de mortalité et de séquelles neurologiques [56]. En effet, trois mois après l'admission en réanimation, une étude retrouvait un taux de mortalité des méningites à pneumocoque hospitalisées en réanimation était de 33 % (51/156) et 34 % des survivants (36/105) présentaient des séquelles neurologiques [9]. Un intervalle de plus de 3 heures entre l'admission à l'hôpital et l'administration des antibiotiques, l'isolement d'une souche non sensible, le *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) étaient associés de manière indépendante à la mortalité à 3 mois [9].

Méningo-encéphalite herpétique (HSV-1)

Une étude de cohorte prospective sur 4 ans en France (ENCEIF) de 2016 à 2019 dans 62 hôpitaux de 494 cas d'encéphalite a identifié un taux de mortalité ayant tendance à diminuer entre les deux périodes d'étude, de 12 % en 2007 à 8 % en 2016-2019 ($p = 0,06$) [57]. Après ajustement sur l'âge, la fièvre, la ventilation mécanique et des lésions cérébrales étendues à l'IRM cérébrales (> 3 lobes) étaient indépendamment associées à un mauvais pronostic fonctionnel [58, 59]. En revanche,

une admission d'emblée en réanimation, par rapport à l'admission initiale dans des services dits conventionnels de l'hôpital était protectrice [59].

Pour les encéphalites à HSV, l'aciclovir IV à dose anti HSV reste le traitement de référence. Il n'y a pas de place pour l'aciclovir *per os*, ni pour le valaciclovir. Il a été montré une relation entre la précocité du traitement antiviral par aciclovir et le pronostic. Les facteurs associés à un traitement tardif sont un tableau atypique et le retard à la réalisation de l'imagerie [60]. La méningo-encéphalite typique est une maladie aiguë, survenant chez des individus sans terrain particulier. Le LCR est inflammatoire avec des lymphocytes, une protéinorachie voisine de 1 g/L et une glycorachie normale.

Si l'évolution est favorable, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une PL de contrôle. L'IRM cérébrale, réalisée précocement, peut montrer des lésions très évocatrices, temporales uni- ou bilatérales avec parfois des prises de contraste d'origine multifactorielles, régulièrement hémorragiques [16]. L'IRM de diffusion à la phase initiale pourrait permettre de mettre en évidence une plus grande extension des lésions que la séquence FLAIR [61].

À noter que la PCR peut manquer de sensibilité quand elle est effectuée à la phase initiale de la maladie, dans les 4 premiers jours [62]. En pratique, en cas de PCR négative et si l'IRM ne montre pas de lésions temporales, il convient d'arrêter l'aciclovir. S'il existe des lésions temporales, il est recommandé de poursuivre l'aciclovir à dose anti HSV, de refaire une PCR après 4 jours et de discuter l'arrêt du traitement si celle-ci est toujours négative (Figure 2) [16]. La dose anti HSV d'aciclovir recommandée est de 10 mg/kg (ajustée à la fonction rénale) en 1 heure toutes les 8 heures avec une concentration finale du soluté de perfusion inférieure à 5 mg/mL. Afin de limiter le risque d'insuffisance rénale, il convient d'éviter les traitements néphrotoxiques associés et de corriger une déshydratation associée.

La durée du traitement initialement évaluée était de 10 jours, les arguments pour allonger la durée du traitement sont : la persistance de PCR positive au-delà de 10 jours chez certains malades ; l'existence de rechutes lors de traitements d'une durée de 10 jours, essentiellement décrites chez des nouveau-nés. La bonne tolérance de l'aciclovir permet de recommander un traitement de 14 jours à tous les patients. En cas d'évolution clinique non favorable à la fin du traitement de 14 jours, une PL avec PCR HSV et recherche d'auto-anticorps sur le LCR doit être réalisée. La positivité de la PCR HSV peut conduire à prolonger le traitement par aciclovir à dose anti HSV à 21 jours. La recherche d'une résistance à l'aciclovir et l'exploration des paramètres pharmacocinétiques (dosages d'aciclovir dans le sang et le LCR) sont à discuter collégialement.

Encéphalite à VZV

L'encéphalite à VZV survient le plus souvent chez des patients âgés et fréquemment porteurs de comorbidités ou immunodéprimés, confirmé par une récente étude de cohorte multicentrique française de patients atteints d'encéphalite à VZV admis en réanimation [63]. Le LCR peut être franchement inflammatoire avec une cellularité > 50 éléments/mm³ et il existe une hypoglycorachie dans 40 % des cas [63, 64]. Une éruption vésiculeuse de type zona peut être associée, mais elle est absente dans plus d'un tiers des cas. Les patients ont été admis en réanimation pour coma (40 %) et confusion (36 %). Un patient sur trois a finalement une évolution neurologique favorable 1 an après son admission en réanimation. L'âge avancé et la ventilation mécanique invasive sont associés à un risque plus élevé de morbi-mortalité.

Les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les méningo-encéphalites à VZV sont en fait le plus souvent des « vasculopathies », avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux, éventuellement associés à des infarctus de taille variable. Le diagnostic est fait le plus souvent sur la PCR VZV dans le LCR. L'aciclovir IV est utilisée à la dose anti VZV de 15 mg/kg. Les corticoïdes pourraient être utiles en cas d'évolution défavorable [47]. La durée totale de traitement recommandée est de 14 jours. L'utilisation du foscarnet IV peut être proposée en seconde intention si échec, intolérance, ou résistance à l'aciclovir.

Encéphalite à *Listeria spp*

Une étude de cohorte française montrait une présentation clinique comme une méningo-encéphalite dans 84 % des cas ; une atteinte du tronc cérébral n'a été signalée que dans 17 % des 252 patients [11]. Le traitement repose sur l'amoxicilline IV (200 mg/kg/jour en au moins 4 perfusions par 24 heures ou en continu, pendant 21 jours) associée à de la gentamicine IV 5 mg/kg/jour en dose unique quotidienne, pendant 3 à 5 jours [11, 38]. S'il existe une contre-indication à l'amoxicilline, le traitement reposera sur le triméthoprime–sulfaméthoxazole IV à forte dose (6 à 9 ampoules de 80 mg/400 mg par jour, en 3 injections) pendant 21 jours.

Les prédictors de mortalité les plus significatifs sont un cancer évolutif (OR 5.19 [3.01-8.95]), la défaillance multiviscérale (OR 7.98 [4.32-14.72]), aggravation d'une dysfonction d'organe préexistante (OR 4.35 [2.79-6.81]), et d'une cytopénie (OR 3.70 [1.82-7.49]). Il y avait également une surmortalité chez les patients bactériémiques (OR 3.67 [1.60-8.40]) ou ceux recevant de la dexaméthasone en association (OR 4.58 [1.50-13.98]) [11].

Cependant, une récente étude prospective de cohorte nationale aux Pays-Bas a montré que la dexaméthasone en complément était associée à une amélioration des résultats chez les patients atteints de méningite à

L. monocytogenes [65], ce qui suggère que les stéroïdes pourraient être utilisés lorsque la présence de *L. monocytogenes* est suspectée ou confirmée.

Encéphalites à SARS-CoV-2

La pandémie COVID-19, maladie liée au virus SARS-CoV-2, caractérisée principalement par une atteinte respiratoire, est rapidement devenue une préoccupation significative pour le système nerveux central (SNC) qui s'est exprimé sous diverses formes. Plusieurs études ont montré une grande variabilité dans le spectre clinique et les résultats des manifestations neurologiques associées à l'infection par le SARS-CoV-2 [66–68]. Une encéphalite a été décrite chez 9,5 % à 13 % des patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes neurologiques, survenant avec un retard médian (IQR) de 7 (5-10) jours après les premiers symptômes de la COVID-19 avec un réhaussement leptoméningé dans 17 % des cas, associée à l'agitation et aux patients plus jeunes [67]. Une étude rétrospective espagnole multicentrique a révélé que la méningo-encéphalite est une forme inhabituelle de présentation de la COVID-19 (< 0,5 % cas) où la cellularité du LCR était principalement lymphocytaire, et le SARS-CoV-2 rarement détecté par RT-PCR. Chez les patients atteints de COVID-19, les caractéristiques cliniques associées à un risque plus élevé d'encéphalite étaient les suivantes : vomissements (OR 3.7 [1.4-10.2]), maux de tête (OR 24.7 [10.2-60.1]) et altération de l'état mental (OR 12.9 [6.6-25.0]) [69]. Une étude récente a révélé également la présence d'autoanticorps antineuronaux et antigliaux dans le sang et le LCR de patients en réanimation atteints de COVID-19 présentant des symptômes neurologiques inexplicables, notamment une myoclonie, des troubles oculomoteurs, un délire, une dystonie et des crises d'épilepsie. La fréquence élevée des autoanticorps neuronaux en l'absence d'autre explication suggérerait une relation causale avec les symptômes cliniques, en particulier avec l'hyperexcitabilité neuronale (myoclonie, convulsions) [70].

Tuberculose neuroméningée

La tuberculose neuroméningée est une cause non négligeable de méningo-encéphalite dans les pays occidentaux. Outre la présence d'un terrain favorisant, le diagnostic de tuberculose neuroméningée doit être suspecté sur les données suivantes :

- Notion de contagé récent ;
- Installation des symptômes neurologiques sur plus de 5 jours ;
- Signes cliniques extra neurologiques, en particulier pulmonaires, ganglionnaire ou hépatosplénique ;
- Paralysie de nerfs crâniens ;
- Signes d'atteinte médullaire (paraplégie, rétention d'urine) ;

- Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- Anomalies à l'imagerie (voir plus loin), aux mieux détectés par l'IRM cérébrale.

Le LCR est clair et comporte les anomalies caractéristiques suivantes : de quelques dizaines à quelques centaines de lymphocytes/mm³, une hypoglycorachie (quasi constante, 95 % des cas) et une protéinorachie souvent supérieure à 1 g/L [71–73].

Le pourcentage de positivité de l'examen direct du LCR (recherche de BAAR) est faible. La sensibilité de l'examen direct peut être améliorée par l'examen répété de plusieurs millilitres (5 à 8 mL) de LCR. La recherche de BAAR doit également se faire à partir de sites extra neurologiques, notamment pulmonaires, sur prélèvements biologiques ou tissulaires. La réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection est indispensable à l'admission, car elle peut aider à réunir des arguments en faveur de l'origine tuberculeuse d'une méningite lymphocytaire. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge (ORa 1.03 [1.0-1.07]), une protéinorachie \geq 2 g/L (ORa 5.31 [1.67-16.85]) et une hydrocéphalie à l'IRM (ORa 17.2 [2.57-115,14]) [73].

Les corticoïdes permettant une réduction importante de la mortalité, sont actuellement recommandés dans les méningites tuberculeuses selon un protocole dépendant du score de Glasgow à l'admission et de l'existence ou non de signes focaux. En pratique, traitement initial systématique par dexaméthasone : 0,4 mg/kg IVL si score de Glasgow < 15 à l'admission (0,3 mg/kg IVL si score de Glasgow = 15), avec une décroissance sur 8 semaines dès la fin de la première semaine (baisse de 0,1 mg/kg/semaine jusqu'à 0,1 mg/kg puis à 4 mg, poursuite de la baisse par paliers de 1 mg par semaine) [46, 73].

La neurochirurgie doit être discutée sans attendre en cas d'hydrocéphalie, de tuberculome/abcès ou de compression médullaire. En cas d'évolution clinique favorable, la PL de contrôle et l'imagerie de contrôle systématique ne sont pas recommandées.

Autres causes infectieuses

- Parmi les virus, *Epstein-Barr virus* (EBV), myxovirus (quelques cas ont été rapportés au cours de l'épidémie H1N1), HSV-2 (le plus souvent responsable de méningites sans signes de gravité), HHV-6, les adénovirus et bien sûr les entérovirus, sont rarement en cause dans des méningo-encéphalites menant à la réanimation. Des observations d'encéphalite rougeoleuse, à distinguer de la pan-encéphalite subaiguë sclérosante, ont été récemment rapportées. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de traitement spécifique.
- Parmi les bactéries, celles potentiellement, mais rarement, responsables de méningo-encéphalites figurent *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Borrelia*

burgdorferi, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*, *Ehrlichia chaffeensis*. Le diagnostic est généralement obtenu par PCR et le traitement peut comporter une cycline ou une fluoroquinolone.

- Parmi les virus émergents et méningo-encéphalites « exotiques », les infections virales sont dites émergentes lorsqu'elles touchent des « nouveaux » hôtes, surviennent dans des zones géographiques nouvelles ou sont causées par des agents jusque-là non reconnus comme pathogènes [74].

Méningo-encéphalites dysimmunes

Encéphalomyélite aiguë disséminée (acute disseminated encephalomyelitis ou ADEM)

Il s'agit d'une méningo-encéphalite comportant des symptômes neurologiques aigus multifocaux par atteinte démyélinisante du SNC en IRM. Elle survient le plus souvent après une infection banale d'allure virale, ou beaucoup plus rarement après une vaccination. Le délai entre le facteur déclenchant et les premiers signes neurologiques est d'environ 8 jours [37]. Le tableau est souvent très proche de celui d'une méningo-encéphalite aiguë associant fièvre, troubles de la conscience, convulsions, signes de localisation. Le LCR est inflammatoire, le plus souvent lymphocytaire, mais avec parfois une majorité de polynucléaires neutrophiles, une protéinorachie < 1 g/L et une glycorachie normale. L'IRM est la clé du diagnostic et elle permet de juger de l'étendue des lésions multifocales ou extensives de la substance blanche. Une atteinte médullaire peut s'associer à l'encéphalite, réalisant un tableau d'encéphalomyélite. La substance grise profonde ou corticale peut aussi être touchée. Il est important de faire le diagnostic car le traitement repose sur les corticoïdes à fortes doses (en pratique méthylprednisolone 1 g/j, 3 à 5 jours de suite) et les échanges plasmatiques en cas de forme réfractaire aux corticoïdes [25].

Encéphalites à anticorps anti-NMDA-récepteurs et autres encéphalites dysimmunes

Depuis sa découverte en 2007, l'encéphalite associée à des anticorps dirigés contre le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est devenue une entité bien caractérisée sur le plan clinique et biologique. La plupart des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR développent une maladie en plusieurs étapes associant manifestations psychiatriques, troubles de mémoire, convulsions tonico-cloniques généralisées ou partielles complexes, mouvements anormaux (dyskinésies bucco-faciales notamment), manifestations neurovégétatives et atteinte respiratoire (hypoventilation centrale) [75]. La

maladie touche principalement les jeunes femmes, se produit parfois dans un contexte paranéoplasique. Les encéphalites à anti-NMDAR peuvent également survenir à distance et compliquer une encéphalite à HSV [76]. Des hypersignaux sont souvent présents à l'IRM, notamment dans les lobes temporaux, mais l'IRM est normale dans 45 % des cas. Le LCR est anormal, avec la présence de lymphocytes, une possible hyperprotéinorachie et parfois des bandes oligoclonales. La présence d'une tumeur (généralement un tératome de l'ovaire) dépend de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, et semble plus fréquente chez les femmes noires âgées de plus de 18 ans. La tachycardie sinusale est la dysautonomie la plus fréquente dans l'encéphalite anti-NMDAR. Comparativement aux patients sans dysautonomie, ceux qui présentent une dysautonomie présentaient une incidence plus élevée d'épilepsie, de mouvements involontaires, de troubles de la conscience, d'infections pulmonaires, d'anomalies de la fonction hépatique, d'admissions en réanimation et de ventilation mécanique ; de plus, la maladie est plus sévère, et leur pronostic moins bon [77, 78]. L'identification de ces encéphalites a déjà eu un impact important en neurologie et en réanimation [79, 80]. Les patients traités par résection de la tumeur et immunothérapie (corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques) ont une meilleure évolution et ont moins souvent besoin d'immunothérapie de deuxième ligne (cyclophosphamide ou rituximab) que les patients sans tumeur retrouvée qui reçoivent une immunothérapie initiale similaire.

Bien que près de 75 % des encéphalites à anticorps anti-NMDAR requièrent des soins de réanimation, une étude de cohorte française de patients hospitalisés en réanimation avec une encéphalite à anticorps anti-NMDAR retrouvait un pronostic favorable (57 % de patients avec un bon pronostic neurologique à 6 mois) sous réserve d'une immunothérapie combinée précoce (dans les 8 jours après l'admission en réanimation), associant corticothérapie et immunoglobulines ou échanges plasmatiques [81]. Une étude a mis en évidence comme facteur de mauvais pronostic : l'âge de moins de 2 ans ou plus de 65 ans à l'admission en réanimation, un aspect de « *brush delta* » extrême à l'électroencéphalographie, l'absence d'immunothérapie dans les 30 premiers jours suivant l'apparition et un traitement d'entretien par IgIV pendant plus de 6 mois [40]. Des études récentes ont également identifié une altération de la conscience, une inflammation du LCR et l'absence d'immunothérapie comme variables associées à un mauvais pronostic dans l'encéphalite anti-NMDAR.

À la phase aiguë, jusqu'à 20 % des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR ont nécessité une ventilation mécanique principalement pour une diminution de la conscience et/ou des convulsions/état de mal épileptique

(EME) dans une cohorte chinoise de 305 patients [82]. En effet, les EME sont fréquentes au stade aigu comme dans une autre cohorte chinoise de 83 patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR [83], 13 parmi 24 patients nécessitant une admission en réanimation pour SE. Cependant, la proportion de bon état neurologique ($mRS < 2$) n'était pas différente au suivi de 9 mois entre les patients en EME et non en EME tandis que des évaluations plus précises révèlent une déficience cognitive à long terme dans les cohortes récentes de patients atteints d'anti-NMDAR [84] ou encéphalite anti-LGI1 [85]. Cependant, dans certains cas, une épilepsie associée dysimmune peut se développer, avec des crises récurrentes non provoquées éloignées de cette phase aiguë. L'évolution épileptique à long terme a été étudiée dans une cohorte allemande de 75 patients atteints d'encéphalite auto-immune avec différents types d'anticorps [86], principalement anti-NMDAR (63 %) ou anti-LGI1 (23 %). Parmi les 53 (71 %) patients qui ont souffert de crises, 47 (89 %) ont connu un arrêt des crises à 1 an avec une médiane de 3 mois après le début de l'encéphalite auto-immune.

Conclusion

Notre revue met en évidence l'importance d'une approche multimodale précoce pour le diagnostic des méningites et des encéphalites en réanimation. Malgré les progrès dans le domaine de la biologie moléculaire (comme le NGS) et de la neuroimagerie, le diagnostic reste incertain dans une proportion importante de cas à la sortie de réanimation et le pronostic fonctionnel est parfois sévère. Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour identifier des traitements précoces pouvant améliorer le pronostic.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

¹Service de Médecine Intensive Réanimation

AP-HP, Université Paris Cité, Hôpital Bichat - Claude Bernard
46 rue Henri Huchard, Paris, France.

²Équipe d'accueil (EA) 7323, Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte
Université Paris Cité, 75018 Paris, France.

³Service de Radiologie

AP-HP, Université Paris Cité, Hôpital Bichat - Claude Bernard
46 rue Henri Huchard, Paris, France.

⁴Université Paris Cité

INSERM UMR1137, IAME,
Team DeSCID, Paris, France.

⁵Université Paris Cité, INSERM UMR1148,
Team 6, F-75018, Paris, France.

Références

- Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al (2017) Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clin Infect Dis* 65:359–363. DOI : 10.1093/cid/cix319
- Mailles A, Stahl J (2009) Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clin Infect Dis* 49:1838–1847. DOI : 10.1086/648419
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–844. DOI : 10.1016/S1473-3099(10)70222-X
- George BP, Schneider EB, Venkatesan A (2014) Encephalitis Hospitalization Rates and Inpatient Mortality in the United States, 2000–2010. *PLOS ONE* 9:e104169. DOI : 10.1371/journal.pone.0104169
- Le Maréchal M, Mailles A, Seigneurin A, et al (2021) A Prospective Cohort Study to Identify Clinical, Biological, and Imaging Features That Predict the Etiology of Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 73:264–270. DOI : 10.1093/cid/ciaa598
- Sonneville R, de ME Gault N, de Montmollin E et al (2014) Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol* 6-16. DOI : 10.1111/ene.12541
- Thakur K.T, AAO Motta M, Asemota AO et al (2013) Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology* 81:793-800 DOI : 10.1212/WNL.0b013e3182a2cc6d
- Van de Beek D. SL de Gans J (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351:1849–59. DOI : 10.1056/nejmoa040845
- Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, et al (2002) Pneumococcal Meningitis in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 165:713–717. DOI : 10.1164/ajrccm.165.5.2105110
- Brouwer M.C. HSG van de Beek D (2006) Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 43:1233–8. DOI : 10.1086/508462
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al (2017) Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 17:510–519. DOI : 10.1016/S1473-3099(16)30521-7
- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L et al (2006) Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 5(2):123-9. DOI : 10.1016/S1474-4422(05)70288-x
- Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, et al (2008) Seizures in adults with bacterial meningitis. *Neurology*. 70:2109-15. DOI : 10.1212/01.wnl.0000288178.91614.5d
- Hoën B, Varon E, de Debroucker T et al. (2018) Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 49:6; 405-441. DOI : 10.1016/j.medmal.2019.03.009
- VenVenkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al (2013) International Encephalitis C, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 57:1114-28. DOI : 10.1093/cid/cit458
- Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, et al (2015) Use of Clinical and Neuroimaging Characteristics to Distinguish Temporal Lobe Herpes Simplex Encephalitis From Its Mimics. *Clin Infect Dis*. DOI : 10.1093/cid/civ051
- Bell JM, Shields MD, Agus A, et al (2015) Clinical and Cost-Effectiveness of Procalcitonin Test for Prodromal Meningococcal Disease—A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10:e0128993. DOI : 10.1371/journal.pone.0128993
- Maillet M, De Broucker T, Mailles A, et al (2018) Cerebrospinal fluid lactate concentration and bacterial encephalitis diagnosis. *Med Mal Infect*. DOI : 10/gd226z
- Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, et al (2011) Incorporation of Real-Time PCR into Routine Public Health Surveillance of Culture Negative Bacterial Meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE* 6:e20675. DOI : 10.1371/journal.pone.0020675
- Péan de Ponfily G, Chauvin A, Salmons M, et al (2021) Impact of a 24/7 multiplex-PCR on the management of patients with confirmed viral meningitis. *J Infect* 83:650–655. DOI : 10.1016/j.jinf.2021.08.050
- Tansarli GS, Chapin KC (2020) Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 26:281–290. DOI : 10.1016/j.cmi.2019.11.016
- Etemadifar M, Fereidan-Esfahani M, Sedaghat N, et al (2023) Non-infectious meningitis and CNS demyelinating diseases: A conceptual review. *Rev Neurol (Paris)*. DOI : 10.1016/j.neurol.2022.10.006.
- Kanaujia R, Biswal M, Angrup A, Ray P (2022) Diagnostic accuracy of the metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for detection of bacterial meningoencephalitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 41:881–891. DOI : 10.1007/s10096-022-04445-0
- Xing X-W, Zhang J-T, Ma Y-B, et al (2020) Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Infectious Encephalitis and Meningitis: A Large, Prospective Case Series of 213 Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 10:88. DOI : 10.3389/fcimb.2020.00088
- Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA et al (2014) Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States. *82:443-51*. DOI : 10.1212/WNL.0000000000000086
- Mathon B, Favreau M, Degos V, et al (2022) Brain Biopsy for Neurological Diseases of Unknown Etiology in Critically Ill Patients: Feasibility, Safety, and Diagnostic Yield. *Crit Care Med* 50:e516–e525. DOI : 10.1097/CCM.0000000000000549
- Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, et al (2015) Adult Bacterial Meningitis: Earlier Treatment and Improved Outcome Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis* 60:1162–1169. DOI : 10.1093/cid/civ011
- Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers MES, et al (2018) Cranial Computed Tomography, Lumbar Puncture, and Clinical Deterioration in Bacterial Meningitis: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 67:920-926. DOI : 10.1093/cid/ciy200.
- Jeevanandham B, Kalyanpur T, Gupta P, Cherian M (2017) Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal. *Br J Radiol*. 90:20160834. DOI : 10.1259/bjr.20160834
- Mark IT, Dillon WP, Richie MB, Villanueva-Meyer JE (2022) MRI Findings after Recent Image-Guided Lumbar Puncture: The Rate

- of Dural Enhancement and Subdural Collections. *Am J Neuroradiol* 43:784–788. DOI : [10.3174/ajnr.A7496](https://doi.org/10.3174/ajnr.A7496)
31. Lee JS, Park JK, Kim SH, et al (2014) Usefulness of contrast enhanced FLAIR imaging for predicting the severity of meningitis. *J Neurol* 261:817–822. DOI : [10.1007/s00415-014-7268-0](https://doi.org/10.1007/s00415-014-7268-0)
 32. Ahn SJ, Taoka T, Moon W-J, Naganawa S (2022) Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery in Neuroimaging: A Narrative Review on Clinical Applications and Technical Advances. *J Magn Reson Imaging* 56:341–353. DOI : [10.1002/jmri.28117](https://doi.org/10.1002/jmri.28117)
 33. Azad R, Tayal M, Azad S, et al (2017) Qualitative and Quantitative Comparison of Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery, Magnetization Transfer Spin Echo, and Fat-Saturation T1-Weighted Sequences in Infectious Meningitis. *Korean J Radiol* 18:973–982. DOI : [10.3348/kjr.2017.18.6.973](https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.6.973)
 34. Vaswani AK, Nizamani WM, Ali M, et al (2014) Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced FLAIR Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Meningitis Correlated with CSF Analysis. *ISRN Radiol* 2014:578986. DOI : [10.1155/2014/578986](https://doi.org/10.1155/2014/578986)
 35. Beattie G.C, SH Glaser CA, Sheriff H et al (2013) Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis. Clin Infect Dis.* 56:825–32. DOI : [10.1093/cid/cis990](https://doi.org/10.1093/cid/cis990)
 36. Sonnevile R, KI Demeret S, Klein I et al (2008) Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med.* 34:528–32. DOI : [10.1007/s00134-007-0926-2](https://doi.org/10.1007/s00134-007-0926-2)
 37. Sonnevile R, de BT Klein I, de Broucker T, Wolff M (2009) Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 58:321–8. DOI : [10.1016/j.jinf.2009.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.011)
 38. Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, et al (2017) Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Médecine Mal Infect* 47:179–194. DOI : [10.1016/j.medmal.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.005)
 39. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al (2009) British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 59:167–187. DOI : [10.1016/j.jinf.2009.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011)
 40. Nosadini M, Eyre M, Molteni E, et al (2021) Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 78:1333–1344. DOI : [10.1001/jamaneurol.2021.3188](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3188)
 41. Lindvall P, EM Ahlm C (2004) Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 38:384–90. DOI : [10.1086/380970](https://doi.org/10.1086/380970)
 42. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al (2016) ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 22:S37–S62. DOI : [10.1016/j.cmi.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007)
 43. Gans JD (2002) Dexamethasone in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 8. DOI : [10.1056/nejmoa021334](https://doi.org/10.1056/nejmoa021334)
 44. Brouwer M.C. PK McIntyre P, Prasad K, van de Beek D (2015) Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:004405. DOI : [10.1002/14651858.cd004405.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd004405.pub4)
 45. (2009) Practice guidelines for acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis) Short Version. *Médecine Mal Infect* 39:356–367. DOI : [10.1016/j.medmal.2009.02.037](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.037)
 46. Thwaites GE, NHD Nguyen DB, Nguyen HD et al (2004) Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 351:1741–51. DOI : [10.1056/nejmoa040573](https://doi.org/10.1056/nejmoa040573)
 47. Whitfield T, Fernandez C, Davies K, et al (2021) Protocol for DexEnceph: a randomised controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis. *BMJ Open* 11:e041808. DOI : [10.1136/bmjopen-2020-041808](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041808)
 48. (2009) Prise en charge des meningites bacteriennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte court. *Médecine Mal Infect* 39:175–186. DOI : [10.1016/j.medmal.2008.12.001](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.12.001)
 49. Korinek AM, GJL Baugnon T, Golmard JL, et al (2006) Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 1:126–33. DOI : [10.1227/01.neu.0000220477.47323.92](https://doi.org/10.1227/01.neu.0000220477.47323.92)
 50. Macdonald R (1945) The occurrence of spontaneous cerebrospinal rhinorrhea in the literature, the experience of the writer, and other diplomates of the American boards of otolaryngology and neurosurgeons. *The Laryngoscope* 55:552–586
 51. Coppari V, Ferlini A (1962) [Spontaneous cerebrospinal rhinorrhea]. *Il Valsalva* 38:96–109
 52. Buchholz G, Koedel U, Pfister H-W, et al (2016) Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care* 20:312. DOI : [10.1186/s13054-016-1498-8](https://doi.org/10.1186/s13054-016-1498-8)
 53. Hoogman M, WM van de Beek D, Weisfelt M et al (2007) Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1092–6. DOI : [10.1136/jnnp.2006.110023](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110023)
 54. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al (2016) Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 16:339–347. DOI : [10.1016/S1473-3099\(15\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2)
 55. Varon E Rapport d'activité 2021
 56. Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, et al (2022) Pneumococcal Meningitis in Adults: A Prospective Nationwide Cohort Study Over a 20-year Period. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 74:657–667. DOI : [10.1093/cid/ciab477](https://doi.org/10.1093/cid/ciab477)
 57. Mailles A, Argemi X, Biron C, et al (2022) Changing profile of encephalitis: Results of a 4-year study in France. *Infect Dis Now* 52:1–6. DOI : [10.1016/j.idnow.2021.11.007](https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.11.007)
 58. Sarton B, Jaquet P, Belkacemi D, et al (2021) Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis. *JAMA Netw Open* 4:e2114328. DOI : [10.1001/jamanetworkopen.2021.14328](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14328)
 59. Jaquet P, de Montmollin E, Dupuis C, et al (2019) Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 45:1103–1111. DOI : [10.1007/s00134-019-05684-0](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05684-0)
 60. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A (2012) Herpes simplex encephalitis. *BMJ* 344:e3166–e3166. DOI : [10.1136/bmj.e3166](https://doi.org/10.1136/bmj.e3166)
 61. Renard D, Nerrant E, Lechiche C (2015) DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol* 262:2101–2105. DOI : [10.1007/s00415-015-7818-0](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7818-0)
 62. de Montmollin E, Dupuis C, Jaquet P, et al (2022) Herpes Simplex Virus Encephalitis With Initial Negative Polymerase Chain Reaction in the Cerebrospinal Fluid: Prevalence, Associated Factors, and

- Clinical Impact. *Crit Care Med* 50:e643–e648. DOI : 10.1097/CCM.00000000000005485
63. Mirouse A, Sonnevile R, Razazi K, et al (2022) Neurologic outcome of VZV encephalitis one year after ICU admission: a multicenter cohort study. *Ann Intensive Care* 12:32. DOI : 10.1186/s13613-022-01002-y
 64. Gildeen DH, MR Cohrs RJ, Mahalingam R (2005) VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology* 64:21-5 DOI : 10.1212/01.wnl.0000148484.19070.4d
 65. Brouwer MC, van de Beek D (2023) Adjunctive dexamethasone treatment in adults with listeria monocytogenes meningitis: a prospective nationwide cohort study. *EClinicalMedicine* 58:101922. DOI : 10.1016/j.eclinm.2023.101922
 66. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al (2021) Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect* 27:458–466. DOI : 10.1016/j.cmi.2020.11.005
 67. Kremer S, Lersy F, Anheim M, et al (2020) Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology* 95:e1868–e1882. DOI : 10.1212/WNL.00000000000010112
 68. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19:767–783. DOI : 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
 69. Fragieli M, Miró[®], Llorens P, et al (2021) Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of meningoencephalitis in patients with COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 40:1645–1656. DOI : 10.1007/s10096-021-04206-5
 70. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al (2021) High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* 93:415–419. DOI : 10.1016/j.bbi.2020.12.022
 71. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al (2010) Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 10:803–812. DOI : 10.1016/S1473-3099(10)70138-9
 72. Thwaites GE TTH, Hien Tran T (2005) Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 4:160-70. DOI : 10.1016/S1474-4422(05)01013-6
 73. Cantier M, Morisot A, Guérot E, et al (2018) Functional outcomes in adults with tuberculous meningitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl* 22:210. DOI : 10.1186/s13054-018-2140-8
 74. Vora NM, MJM Holman RC (1998). In: Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States. p *Neurology*.
 75. de Montmollin E, Demeret S, Brulé N, et al (2017) Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med* 195:491–499. DOI : 10.1164/rccm.201603-0507OC
 76. Stahl JP, Mailles A (2019) Herpes simplex virus encephalitis update. *Curr Opin Infect Dis* 32:239–243. DOI : 10.1097/QCO.0000000000000554
 77. Yan L, Zhang S, Huang X, et al (2021) Clinical Study of Autonomic Dysfunction in Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol* 12:609750. DOI : 10.3389/fneur.2021.609750
 78. Broadley J, Wesselingh R, Seneviratne U, et al (2021) Prognostic value of acute cerebrospinal fluid abnormalities in antibody-positive autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* 353:577508. DOI : 10.1016/j.jneuroim.2021.577508
 79. Titulaer MJ, Gi McCracken L, Gabilondo I et al (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 12:157-65. DOI : 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
 80. Dalmau J, M-HE Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63-74. DOI : 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
 81. Tattévin P, CB Bruneel F, Lellouche F, et al (2003) Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med* 115:143-6. DOI : 10.1016/S0002-9343(03)00292-4
 82. Lin J, Xiang Q, Liu X, Li J (2022) Risk Factors and Prognosis in Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Requiring Prolonged Mechanical Ventilation. *Front Neurol* 13:814673. DOI : 10.3389/fneur.2022.814673
 83. Wang X, Wan J, Wei Z, et al (2022) Status Epilepticus in Patients with Anti-NMDAR Encephalitis Requiring Intensive Care: A Follow-Up Study. *Neurocrit Care* 36:192–201. DOI : 10.1007/s12028-021-01283-4
 84. Heine J, Kopp UA, Klag J, et al (2021) Long-Term Cognitive Outcome in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Ann Neurol* 90:949–961. DOI : 10.1002/ana.26241
 85. Chen W, Wang M, Gao L, et al (2021) Neurofunctional outcomes in patients with anti-leucine-rich glioma inactivated 1 encephalitis. *Acta Neurol Scand* 144:632–639. DOI : 10.1111/ane.13503
 86. Ilyas-Feldmann M, Prüß H, Holtkamp M (2021) Long-term seizure outcome and antiseizure medication use in autoimmune encephalitis. *Seizure* 86:138–143. DOI : 10.1016/j.seizure.2021.02.010