

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^{a,*}, P. Azouvi^b, F. Bruneel^c, T. De Broucker^d, X. Duval^e, B. Fantin^f, N. Girard^g,
J.L. Herrmann^h, J. Honnoratⁱ, M. Lecuit^{j,k}, A. Mailles^{l,1},
L. Martinez-Almoyna^m, P. Morandⁿ, L. Piroth^o, P. Tattevin^{p,1}, The reviewing group²

^a Infectiologie, université et CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

^b Réhabilitation neurologique, centre hospitalier de Garches, 92380 Garches, France

^c Service de réanimation, centre hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

^d Neurologie, centre hospitalier de Saint-Denis, 93200 Saint-Denis, France

^e Thérapeutique, CHU Bichat, 75018 Paris, France

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

^g Neuroradiologie, hôpital La Timone, 13385 Marseille, France

^h Microbiologie, hôpital Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

ⁱ Neurologie, hôpital neurologique, CHU de Lyon, 69002 Lyon, France

^j Unité de biologie des infections, institut Pasteur, CNR et CCOMS Listeria, Inserm U1117, 75015 Paris, France

^k 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

^l Direction des maladies infectieuses, santé publique, 94415 Saint-Maurice, France

^m Neurologie, hôpital Nord, 13015 Marseille, France

ⁿ Virologie, université et CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

^o Infectiologie, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France

^p 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 (J.P. Stahl).

¹ Members of the European study Group for the Infections of the Brain (ESGIB).

² 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

managing infectious encephalitis patients, and answers to these questions in light of literature data. To determine the composition of this scientific committee, each scientific society was asked to appoint at least one representative who would sit on the committee.

Members of the literature analysis group independently analyzed the French and English literature. Each member was assigned one of the questions defined by the scientific committee. Their work aimed to be as comprehensive as possible and is published in a separate article.

A reviewing group was also set up; members worked in complete independence from the scientific committee. Reviewers assessed answers given to the questions, and rated them on a scale from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree). Reviewers had the possibility to associate comments to their assessment to explain the rates of any specific cases; however, rates lower than 3 had to be explained.

Members of the scientific committee reviewed and synthesized, all together, all comments and inserted them into the final article.

Each question was thus associated with a graded rationale (1 = high level of evidence; 3 = low level of evidence) and a recommendation (A = strong recommendation; D = negative recommendation: “Physicians should not. . .”).

1. Q1: When should acute infectious encephalitis be considered and how should it be confirmed?

1.1. Clinical signs and symptoms

1.1.1. Rationale

Level 1: the most common signs and symptoms of central nervous system (CNS) dysfunction are:

- consciousness disorders (from clouded sensorium to coma);
- behavior disorders;
- seizures;
- focal neurological signs.

Level 1: symptoms of meningitis may be absent.

Level 1: fever is very common, but may be absent because of antipyretic drug intake.

1.1.2. Recommendations

Grade A: physicians must look for any occurrence of fever in the days prior to the infection onset through the patient’s and relatives’ anamneses.

Grade A: any signs or symptoms of CNS dysfunction associated with fever must lead physicians to consider infectious encephalitis in the differential diagnosis.

1.2. Biological features

1.2.1. Rationale

Level 1: no blood laboratory result is indicative of encephalitis, but laboratory results may guide the etiological diagnosis and are needed to establish a differential diagnosis.

Level 1: HIV primary infection may present as encephalitis.

1.2.2. Recommendations

Grade A: two pairs of blood cultures must be sampled before initiating the antibiotic therapy. Complete blood count, blood electrolytes, blood glucose level (performed at the same time as the lumbar puncture), CRP test, liver function test (ASAT, ALAT, bilirubin, alkaline phosphatase), hemostasis evaluation, and CPK measurement are required.

Grade A: a combined HIV serological test (simultaneous detection of HIV1/HIV2 antibodies and p24 antigen) is compulsory. When a primary HIV infection is suspected, a viral RNA blood test (viral load) is recommended along with the serological test.

1.3. Cerebrospinal fluid (CSF)

1.3.1. Rationale

Level 1: the amount of CSF sampled must allow for diagnostic investigations.

Level 1: CSF cell count is abnormal when >4 nucleated cells/mm³ are present.

Level 1: the ratio of one leukocyte per 800 red blood cells is indicative of traumatic puncture or subarachnoid hemorrhage.

Level 1: low levels of CSF glucose in adults refer to a CSF glucose level $<40\%$ of simultaneous blood glucose.

1.3.2. Recommendations

Grade A: the minimum amount of CSF sampled must be 120 drops (1 drop amounts to approximately 50 μ L): 20 drops (1 mL) for biochemistry tests and 80 to 100 drops (4 to 5 mL) for microbiological and virological tests. Part of the CSF must be kept (at +4 °C and then, if possible, at –80 °C) for additional biological tests (including tuberculosis diagnostic test).

Grade A: a cytological test and total protein/glucose/lactate measurement must urgently be performed, as well as microbiological examinations.

Grade A: CSF glucose level must imperatively be combined with a concomitant blood glucose level test (capillary glycemia by Dextrostix test or venous testing at best).

Grade A: a CSF standard bacteriological test must be performed (including direct examination following Gram-staining and culture).

Grade A: herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), and enterovirus PCR tests are imperative.

Grade A: *Mycobacterium tuberculosis* detection by culture must be performed when previous PCR test results are negative or in case of high suspicion (clinical or epidemiological).

1.4. Imaging

1.4.1. Rationale

Level 1: when the patient’s condition allows it and when it can be performed without any delay, the diagnostic benefit of a brain MRI is far superior to that of the CT-scan.

1.4.2. Recommendations

Grade A: when it can be performed, the brain MRI is the first-line imaging to perform.

Grade A: the MRI must include FLAIR, diffusion, T2*, and T1 sequences with and without gadolinium as well as venous and arterial vascular sequences.

Grade A: when an emergency MRI cannot be performed, a CT-scan of the brain must immediately be performed (with and without injection).

Grade A: for patients presenting with consciousness disorders, signs of localized deficits, or focal/generalized seizures, brain imaging must immediately be performed to rule out lumbar puncture contraindication. The lumbar puncture must then be urgently performed considering the potential for bacterial meningitis.

Grade A: when the lumbar puncture cannot be performed, guidelines related to the empirical treatment of bacterial meningitis AND infectious encephalitis should be applied.

Grade B: an EEG may be indicated to investigate seizures, status epilepticus, and consciousness disorder.

2. Q2: What is the initial conduct to adopt (first 48 hours)?

2.1. Where should patients presenting with confirmed or suspected encephalitis be hospitalized?

2.1.1. Rationale

Level 1: encephalitis presentations vary in severity, and are associated with a high morbidity and mortality.

Level 1: severity is measured in terms of neurological damage (coma, convulsions, status epilepticus, etc.), but also affects other organs (respiratory/renal/hemodynamic failure, etc.). The rapidity and extent of neurological deterioration within the first few hours cannot be predicted.

2.1.2. Recommendations

Grade B: patients must be hospitalized in a unit familiar with the management of these types of infections, and if possible equipped with a continuous monitoring unit (French acronym USC).

Grade B: the following patients must initially be hospitalized in the ICU/continuous monitoring unit:

- patients with a Glasgow score (GCS) ≤ 13 ; or
- patients who experienced more than one seizure, even more so status epilepticus; or
- patients requiring intubation to ventilate or protect airways; or
- patients presenting with respiratory distress syndrome (often associated with aspiration pneumonia); or
- patients presenting with another organ failure (shock, renal failure, etc.); or
- patients presenting with behavior disorders incompatible with hospitalization in a standard unit (severely agitated patients, etc.).

2.2. Anti-infective treatments

2.2.1. Rationale

Level 1: following lumbar puncture and when the microscopic examination is negative, the potential severity of the encephalitis may require the urgent administration of an empirical anti-infective treatment.

Level 2: treatment choice must be based on French epidemiological and clinical data (anamnesis, travels, contamination, contacts with animals, neurological and extra-neurological signs, etc.) as well as biological data (especially lumbar puncture results).

Level 1: in metropolitan France, HSV, VZV, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Listeria monocytogenes* are most frequently responsible for encephalitis in non-HIV-infected adult patients.

Level 2: assessing the benefit/risk ratio of the high dose of acyclovir (15 mg/kg/8 hours) as an empirical treatment implies: (i) a potentially better efficacy in case of VZV encephalitis; (ii) an excessive risk of toxicity (renal and/or neurological), (iii) a time-limited risk of toxicity (≤ 48 hours) in case of non-VZV encephalitis; (iv) ratio of the number of individuals exposed to that risk (all suspicions, even minor ones) over the number of “true” VZV encephalitis patients who might receive this high dose regimen. This ratio is low (5% of encephalitis cases, all causes, including encephalitis of unknown origin). At this point, the benefit/risk ratio of adding an aminoglycoside seems negative.

2.2.2. Recommendations

Grade A: in the absence of a suspected etiology (clinical signs or biological features), the initial treatment must combine acyclovir administered at an active dose against HSV (10 mg/kg every 8 hours, grade B recommendation for this dose) and amoxicillin (200 mg/kg/day as 4 infusions minimum, or as a continuous administration), provided a reevaluation is performed at 48 hours.

The acyclovir dose must be increased to 15 mg/kg every 8 hours in case of skin vesicles or imaging signs of vasculopathy.

Grade A: although quite rare, when the CSF microscopic examination is positive (Gram-positive bacilli indicative of listeriosis, acid-fast bacilli indicative of tuberculosis), an etiological treatment must be initiated.

Grade A: when the CSF is turbid, thus suggesting bacterial meningitis, recommendations on the management of community-acquired bacterial meningitis must be applied.

Grade A: HSV, VZV, and enterovirus PCR results must be available within 48 hours. The microbiologist must be contacted within the first 48 hours.

Grade B: an antituberculosis treatment will only be initiated (in addition to the acyclovir + amoxicillin treatment) within the first 48 hours in the following situations:

- when acid-fast bacilli are detected on CSF microscopic examination, or in case of a positive real-time PCR (please see Q3); or

- when highly suggestive signs are observed: underlying conditions, anamnesis, CSF characteristics, extra-neurological localizations, imaging results.

Grade B: treatment must always be reevaluated at 48 hours based on the available results of blood cultures, CSF culture, HSV/VZV and enterovirus CSF PCR, and on imaging results:

- if the HSV PCR is positive: amoxicillin must be discontinued but acyclovir 10 mg/kg every 8 hours must be continued;
- if the VZV PCR is positive: amoxicillin must be discontinued but acyclovir 15 mg/kg every 8 hours must be continued;
- if HSV and VZV PCRs are negative and if the culture is positive for *Listeria* or any other bacterium (CSF or blood culture): acyclovir must be discontinued, but amoxicillin must be continued and gentamicin must be added to the treatment regimen (please see Q3) if the culture yielded *Listeria*; a specific treatment will need to be initiated for other bacteria;
- at this point, if all results are negative, acyclovir must be continued until HSV/VZV diagnosis reevaluation (second CSF PCR sampled at least 4 days after neurological sign onset), and amoxicillin must be discontinued;
- in case of antibiotic consumption before lumbar puncture or indicative signs of listeriosis, amoxicillin must be continued (please see Q4);
- if the enterovirus CSF PCR is positive, acyclovir and amoxicillin must be discontinued.

Grade C: when clinical, paraclinical, or epidemiological data highly indicative of a specific infectious agent other than those mentioned above are observed, the biological diagnosis and potential treatment relevant to this infectious agent must immediately be suggested.

Grade C: there is, at this point, no indication requiring the addition of a corticoid therapy, except for confirmed or highly suspected tuberculosis (please see above: indications for initiating an antituberculosis treatment).

2.3. Symptomatic treatments, adjuvant treatments, and surgery

2.3.1. Rationale

Level 1: encephalitis is responsible for brain damage and functional disorders.

Level 1: 30% of encephalitis patients present with seizures.

Level 1: encephalitis may be complicated by coma and/or status epilepticus, with or without convulsions.

Level 1: encephalitis may be complicated by intracranial hypertension, bleeding, necrosis, vasculopathy, and cerebral edema.

Level 4: there is no specific recommendation on the management of intracranial hypertension during encephalitis.

Level 4: there is no specific recommendation on the management of seizures during acute phases of encephalitis.

Level 4: no study has been conducted on the evaluation of osmotherapy (by hypertonic saline solution, mannitol, corticoid therapy, or glycerol) during encephalitis.

Table 1
Prevention of secondary brain damage of systemic origin (SBDSO).

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

Level 2: little data has been published on the benefit of targeted lower temperature management during encephalitis (except for associated status epilepticus, please see below).

Level 3: in case of refractory intracranial hypertension, decompressive craniectomy has occasionally been performed with satisfactory results.

2.3.2. Recommendations

Grade A: in case of progressive consciousness disorders, patients must be intubated and sedated (neuroprotection, airway protection), and an EEG must urgently be performed.

Grade B: by analogy with severe head trauma, preventing secondary brain damage of systemic origin is recommended for the immediate prognosis of encephalitis.

Grade B: neuroprotective symptomatic treatments (or control of secondary brain damage of systemic origin [SBDSO]) must be prescribed to all encephalitis patients, especially to patients with severe presentations, just like for all acute brain injuries (Table 1).

The following objectives must be reached (Table 1):

- normal PaO₂;
- normal arterial blood pressure;
- temperature control (please see Table 1);
- normocapnia;
- no severe anemia;
- normoglycemia;
- normal natremia.

Grade A: in case of seizures or status epilepticus, an antiepileptic treatment must be initiated as per national/international guidelines, without any specific recommendations for encephalitis. EEG monitoring (at best continuous) must be implemented in case of refractory status epilepticus.

Grade B: sedation is indicated for intubated patients. Sedation mainly relies on sedative-hypnotic drugs with antiepileptic activity (midazolam, propofol) associated with morphine analgesics. An initial sedation with propofol (short half-life) is recommended to be able to rapidly reassess the

patient's neurological status according to the mechanisms of consciousness disorders.

The indication for sedation must be similar to that of other clinical presentations of neurological damage and functional disorders.

Grade C: mannitol may be considered as salvage therapy (in case of immediately life-threatening neurological deterioration), especially while waiting for the imaging results.

Grade C: intracranial pressure measurement is not recommended in routine practice, but may be considered for the most severe presentations.

Grade C: in case of refractory intracranial hypertension, decompressive craniectomy may be discussed at multidisciplinary meetings on a case-by-case basis.

Grade D: it is not recommended to initiate an antiepileptic treatment as a primary prophylaxis in encephalitis patients; it may, however, be discussed when cortical lesions are observed on brain CT-scan or better on brain MRI.

2.4. Clinical monitoring of patients presenting with a confirmed or suspected encephalitis

2.4.1. Rationale

Level 1: deterioration of clinical signs and symptoms may be observed during the first 48 hours, especially neurological ones, and other organ failures may occur.

2.4.2. Recommendations

Grade A: encephalitis patients must be regularly monitored: neurological parameters (consciousness, occurrence of focal signs, GCS score, pupils, seizures, etc.), and other vital signs. EEGs must be performed as part of the monitoring process.

Grade B: repeated transcranial Doppler procedures may be useful to assess the impact of intracranial hypertension on blood circulation, and to adjust the neurological and intensive care management.

3. Q3: What conduct should be adopted when the diagnosis is confirmed within 48 hours?

3.1. HSV encephalitis in immunocompetent adults

3.1.1. Molecules

3.1.1.1. Rationale

Level 1: HSV encephalitis is associated with a 5 to 20% case fatality and with significant neurological sequelae in some survivors.

Level 1: acyclovir reduces HSV encephalitis-related case fatality and sequelae. Neurological, behavior, and cognitive sequelae remain frequent and may sometimes be severe.

3.1.1.2. Recommendations

Grade A: IV acyclovir is the standard treatment of HSV encephalitis.

3.1.2. Dosage and duration

3.1.2.1. Rationale

Level 1: both reference studies demonstrated the superiority of acyclovir 10 mg/kg every 8 hours for 10 days (vs. vidarabine).

Level 3: subsequent case reports suggested administering longer treatments (up to 21 days) to reduce the risk of relapse.

Level 2: acyclovir is associated with a potential renal and neurological central toxicity, boosted by excessive doses, rapid infusion rate, high concentration of the infusion solution, combination with other nephrotoxic drugs, and older age.

Level 3: the relation between the kinetics of CSF HSV PCR becoming negative while on treatment and prognosis has never been documented in the literature.

Level 4: there is no evidence-based data supporting the relation between a positive CSF HSV PCR at the end of treatment and the positive or negative outcome of encephalitis.

3.1.2.2. Recommendations

Grade A: the acyclovir dosage for adult patients presenting with HSV encephalitis is 10 mg/kg for 1 hour every 8 hours.

Grade B: for HSV encephalitis confirmed by a positive initial PCR, it is not recommended to check the CSF HSV PCR at the end of treatment in case of positive outcome.

Grade C: the recommended treatment duration is 14 days in immunocompetent adults.

Grade C: a 21-day treatment is recommended for immunocompromised patients.

Grade C: treatment modalities: infusion of at least 1 hour and IV saline final concentration < 5 mg/mL; the associated use of nephrotoxic drugs should be limited; adequate rehydration is needed; doses should be adapted to the renal function.

Grade C: in case of negative clinical outcome at the end of the 14-day treatment, a lumbar puncture with HSV PCR and autoantibodies detection in CSF must be performed. A positive HSV PCR may lead to extend the acyclovir treatment to 21 days.

The decision to investigate resistance to acyclovir and pharmacokinetic parameters (acyclovir concentration measurement in blood and CSF) must be discussed with all healthcare professionals concerned.

3.1.3. Delays in initiating treatment

3.1.3.1. Rationale

Level 2: IV acyclovir treatment delay is an independent prognostic factor for negative outcome of HSV encephalitis.

3.1.3.2. Recommendations

Grade A: as soon as the HSV encephalitis diagnosis is suspected, an acyclovir treatment must be rapidly initiated (ideally within 6 hours after hospital admission).

Grade B: in case of high clinical suspicion of HSV encephalitis, but unconfirmed with the first CSF test, the acyclovir treatment must be continued while waiting for a second CSF HSV PCR sampled at least 4 days after neurological signs onset.

3.1.4. Other treatments

3.1.4.1. Rationale

Level 3: randomized prospective studies are ongoing, but there is currently no well-powered study supporting or discrediting the use of corticoids in the treatment of HSV encephalitis.

Level 1: acyclovir concentrations obtained in CSF and in the brain after the administration of oral valaciclovir does not reach therapeutic concentrations.

Level 1: the authors of a randomized study demonstrated that there was no benefit in continuing an anti-HSV treatment with valaciclovir for 3 months after the end of HSV encephalitis in adults.

3.1.4.2. Recommendations

Grade A: an oral treatment with valaciclovir is not recommended as a follow-up treatment after the end of the IV acyclovir treatment.

Grade D: an adjuvant corticoid therapy is currently not recommended in the treatment of HSV encephalitis.

3.2. VZV encephalitis in immunocompetent adults

3.2.1. Molecules

3.2.1.1. Rationale

Level 3: VZV encephalitis is associated with a high case fatality and with significant neurological sequelae.

Level 3: acyclovir reduces VZV encephalitis-related case fatality and neurological sequelae.

3.2.1.2. Recommendations

Grade A: IV acyclovir is the standard treatment of VZV encephalitis.

3.2.2. Dosage and duration

3.2.2.1. Rationale

Level 1: in vitro, VZV is less sensitive to acyclovir than HSV.

Level 3: no literature data helps in defining the optimal acyclovir treatment duration of VZV encephalitis.

Level 3: foscarnet, ganciclovir, and cidofovir have been suggested in the second-line treatment of VZV encephalitis in immunocompromised patients, without any official evidence of their benefit. There is currently no data on the use of these molecules in immunocompetent adults.

Level 2: VZV encephalitis can be complicated by cerebral vasculopathy.

Adjuvant corticoid therapy may here be of pathophysiological interest, but clinical studies are scarce and poorly convincing.

3.2.2.2. Recommendations

Grade B: the recommended dosage of acyclovir in the treatment of VZV encephalitis is 15 mg/kg for 1 hour every 8 hours.

Grade B: the recommended treatment duration for VZV encephalitis is 14 days.

Grade C: foscarnet may be used in the second-line treatment of VZV encephalitis (failure, intolerance, resistance to acyclovir).

Grade D: it is not recommended to administer an adjuvant corticoid therapy in the treatment of VZV encephalitis.

3.3. *Listeria monocytogenes* encephalitis in immunocompetent adults

3.3.1. Molecules, dosage, duration

3.3.1.1. Rationale

Level 2: *Listeria monocytogenes* encephalitis is associated with a 30% case fatality in France. It mostly affects patients presenting with at least one comorbidity and/or aged above 65 years. However, *Listeria monocytogenes* encephalitis is sometimes observed in patients who do not fall under these two categories.

Level 2: amoxicillin is the backbone drug of *Listeria monocytogenes* encephalitis treatment. There is currently no evidence-based data supporting the superior efficacy of amoxicillin versus other antibiotics or combinations.

Levels 2 and 3: no evidence-based data supports the use of gentamicin in combination with amoxicillin.

Level 1: trimethoprim-sulfamethoxazole has an in vitro bactericidal activity against *Listeria monocytogenes*.

Level 2: on the basis of observational studies and in vitro microbiological data, the combination of amoxicillin and gentamicin is considered the reference treatment for documented neuroinvasive listeriosis.

3.3.1.2. Recommendations

Grade A: the recommended amoxicillin treatment for documented *Listeria monocytogenes* encephalitis is 200 mg/kg/day divided into 4 infusions minimum or as a continuous administration every 24 hours for 21 days.

Grade C: gentamicin 5 mg/kg/day as a single daily dose for 5 days maximum is recommended as an additional antibiotic.

Grade A: in case of amoxicillin contraindication (proven severe allergy), the high dose combination of trimethoprim and sulfamethoxazole (6 to 9 vials [1 vial = 80 mg/400 mg] per day divided into three IV infusions) must be administered for 21 days.

3.4. Tuberculous encephalitis in immunocompetent adults

3.4.1. Molecules, dosage, duration

3.4.1.1. Rationale

Level 2: tuberculous encephalitis is associated with a poor prognosis. Patients at highest risk are those infected with HIV, receiving immunosuppressant drugs, aged above 75 years, presenting with cancer, blood diseases, and those coming from high incidence countries.

Level 2: there is no evidence-based data on antituberculosis treatment duration for tuberculous encephalitis.

Level 1: tuberculous encephalitis may be complicated by vascular impairment – especially basilar meningitis –, hydrocephalus, tuberculoma/abscess, and even spinal cord compression. The systematic addition of corticoids proved effective in reducing case fatality.

3.4.1.2. Recommendations

Grade A: in the absence of resistance, the antituberculosis treatment with isoniazid (I) (5 mg/kg), rifampicin (R) (10 mg/kg), and pyrazinamide (P) (30 mg/kg without exceeding 2 g) is the reference treatment for a duration of 2 months, followed by a dual combination therapy with IR for a total of 12 months (please refer to the table for dosing regimens).

Ethambutol (E) (20 mg/kg) is added to the initial treatment while waiting for the antimicrobial susceptibility testing results, because it prevents the emergence of resistance if the strain proves resistant to INH.

Grade A: the systematic addition of corticoids (dexamethasone) is recommended in the treatment of central nervous system tuberculosis. The initial daily dose ranges from 0.3 to 0.4 mg/kg of IV dexamethasone depending on the initial severity. Gradual weaning off over 8 weeks is initiated as early as the end of the first week (Table 2).

Grade C: neurosurgery must immediately be considered in case of hydrocephalus, tuberculoma/abscess, or spinal cord compression.

Grade C: a systematic control lumbar puncture is not required when clinical outcome is positive.

Grade C: a systematic imaging control is not required when clinical outcome is positive.

Grade C: biological monitoring of treatment is similar to the one recommended in the treatment of other tuberculous localizations.

4. Q4: Which conduct should be adopted when the diagnosis is not confirmed within 48 hours?

4.1. Should acyclovir be continued when the HSV PCR is negative?

4.1.1. Rationale

Level 1: if the initial HSV PCR is negative, the likelihood of HSV encephalitis is very small.

Level 1: the CSF HSV PCR may be negative the first four days following onset of HSV encephalitis neurological signs.

Level 1: the positive predictive value (PPV) of HSV PCR is 95% and its negative predictive value (NPV) is 98%.

4.1.2. Recommendations

Grade A: HSV encephalitis diagnosis may be ruled out when the HSV PCR performed on the second lumbar puncture four days (minimum) after onset of neurological signs is negative. In that case, acyclovir must be continued until results of this second PCR are available.

4.2. Should acyclovir be continued when the VZV PCR is negative?

4.2.1. Rationale

Level 1: neurological manifestations of VZV are not always related to the presence of the virus; they may be due to an immuno-inflammatory reaction.

Level 1: detection methods of VZV antibody intrathecal secretion are not standardized. They must always be performed on serum and CSF samples collected less than 24 hours apart. For VZV encephalitis, intrathecal secretion of anti-VZV antibodies may be present as early as the first week following symptom onset.

Level 1: the PCR performed within 3 to 4 days of neurological sign onset may lead to a false negative result.

Level 1: cerebral vasculitis is often the pathophysiological mechanism.

4.2.2. Recommendations

Grade A: in case of clinical suspicion (vesicular rash and/or cranial nerve damage) and/or suggestive MRI, and when the initial PCR is negative, another PCR should be performed on a new sample four days after symptom onset. Acyclovir should keep on being prescribed with the same dosage while waiting for the PCR results.

Grade A: a negative CSF VZV PCR must lead to the detection of intrathecal secretion of anti-VZV antibodies in case of indicative symptoms (vesicular rash and/or cranial nerve damage) and/or MRI.

4.3. Should amoxicillin be continued?

4.3.1. Rationale

Level 1: true high-risk exposure (consumption of a known contaminated product) or very high-risk exposure is a risk factor for listeriosis.

Level 1: exposure to contaminated food reinforces the likelihood of contracting neurolisteriosis.

Level 1: immunodeficiency is a risk factor for listeriosis.

Level 1: the sensitivity of the *Listeria* PCR depends on the primers used. The 16s PCR performance is poor.

Level 2: specific real-time PCR, which amplifies the *hly* gene encoding for *L. monocytogenes* listeriolysin O in CSF, may be used to diagnose neurolisteriosis.

Level 1: the sensitivity of this PCR test is 58% and its specificity is 100%.

Level 1: arguments ruling out listeriosis (very low probability when these three factors are present) include:

- the absence of risk factor (immunosuppression, cancer, aged >65 years): 4% of neurolisteriosis cases are observed in young and presumably immunocompetent adults;
- negative blood and CSF cultures;
- negative hly PCR.

Level 1: rhombencephalitis is not more frequent in neurolisteriosis patients than in patients receiving presumptive treatment for neurolisteriosis but whose diagnosis is not confirmed. It should not be considered highly evocative of neurolisteriosis.

Level 1: no neurological and radiological signs and symptoms are currently indicative of neurolisteriosis.

4.3.2. Recommendations

Grade A: when signs and symptoms indicative of listeriosis are observed, the amoxicillin treatment must be continued even in the absence of microbiological documentation.

Grade A: in the absence of signs and symptoms indicative of listeriosis, amoxicillin may be discontinued in case of negative microbiological tests.

Table 2
Corticoid therapy with IV dexamethasone followed by oral therapy during central nervous system tuberculosis.

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

W: week; IV: intravenous.

4.4. Should a trial of antituberculosis treatment be initiated or continued after 48 hours?

4.4.1. Rationale

Level 1: the epidemiological context is key to assess the risk of tuberculosis.

Level 1: high CSF protein level (> 1 g/L) is indicative of a bacterial infection, the most frequent being *Listeria* infection followed by *Mycobacterium tuberculosis* infection.

Level 1: the rapid diagnostic test of tuberculosis by CSF microscopic examination is rarely positive.

Level 1: real-time PCR used to diagnose tuberculosis has an 84% negative predictive value.

Level 1: sensitivity and specificity of serum IGRA tests are 78% and 61%, respectively.

Level 1: sensitivity and specificity of CSF IGRA tests are 77% and 88%, respectively.

Level 1: sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* microbiological detection (direct examination and culture) increases with the amount of CSF sampled.

4.4.2. Recommendations

Grade A: it is recommended to initiate a trial of antituberculosis treatment if the clinical, biological, and imaging signs are, at this point, indicative of tuberculosis, even when the microscopic examination and PCR tests are negative.

Grade A: a negative real-time PCR does not rule out tuberculosis.

Grade A: real-time PCR must be performed on samples of at least 2 mL, that must be centrifugated before being tested.

Grade D: blood IGRA tests are not recommended to diagnose meningitis and tuberculous encephalitis.

Grade D: CSF IGRA tests are not recommended to diagnose meningitis and tuberculous encephalitis.

4.5. Should a corticoid therapy be initiated when the diagnosis still needs to be confirmed at 48 hours?

4.5.1. Rationale

Level 1: no study results currently help in validating the prescription of corticoids to patients presenting with encephalitis of unknown origin.

4.5.2. Recommendations

Grade D: except for suspected or confirmed tuberculous meningoencephalitis, a systematic prescription of corticoids is not justified in the management of encephalitis of unknown origin.

Grade B: a corticoid and/or immunoglobulin prescription must lead to a multidisciplinary meeting.

4.6. Should a trial of doxycycline treatment be initiated?

4.6.1. Rationale

Level 1: intracellular bacteria account, in France, for 2% of identified etiologies of presumably infectious encephalitis cases, while *Spirochaeta* bacteria (*Treponema*, *Borrelia*) account for 1.5%.

4.6.2. Recommendations

Grade C: in the absence of clear features indicative of one of the four most common etiologies or in case of a suspected encephalitis caused by intracellular bacteria, a trial of doxycycline treatment can be discussed based on the epidemiological suspicion.

4.7. Continuing the diagnostic investigation

4.7.1. Infectious investigations

4.7.1.1. Rationale

Level 1: of all causes of encephalitis identified in France in 2007, 80% were human-to-human transmission diseases.

Level 1: at-risk exposure is not synonymous with a confirmed exposure nor is it synonymous with infection.

Level 1: the clinical benefit of new molecular methods (syndromic multiplex PCR and/or next-generation sequencing), some of which are already available, still needs to be evaluated in this context.

4.7.1.2. Recommendations

Grade A: additional infectious investigations must be guided by the patient's age, underlying conditions, occupational or leisure exposure, season, travels, extra-neurological signs, and biological features.

4.7.2. Non-infectious investigations

4.7.2.1. Rationale

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/mm³ 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) ≤ 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 (≤ 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) :

- PaO₂ 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 ₂ normale	PaO ₂ entre 80 et 100 mmHg ou SpO ₂ > 95 %
Pas d'hypotension artérielle	PAM > 65 mmHg
Normocapnie	PaCO ₂ 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 notoirement 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 listeriolysine 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.