



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Méningites et méningoencéphalites aseptiques Aseptic meningitis and meningoencephalitis

P. Tattevin^{a,*}, M. Revest^a, S. Lavoué^a

^a Service de maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU Pontchaillou, rue Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France

^b Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, University of California, San Francisco, CA 94143-0811, États-Unis

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

MOTS CLÉS

Encéphalites ;
Méningites
aseptiques ;
Méningites
médicamenteuses ;
Lupus systémique ;
Sarcoïdose ;
Maladie de Behcet ;
Syndrome de
Sjögren ;
Granulomatose de
Wegener ;
Méningite
néoplasique

KEYWORDS

Encephalitis;
Aseptic meningitis;
Drug-induced aseptic
meningitis;
Systemic lupus
erythematosus;

Résumé Face à un tableau de méningite ou méningoencéphalite aseptique, trois groupes de pathologies sont à évoquer : (i) les maladies systémiques susceptibles de s'accompagner de méningites, qui sont principalement la sarcoïdose, la maladie de Behcet, le syndrome de Sjögren, le lupus et la granulomatose de Wegener. On peut rapprocher de ce groupe les thrombophlébites cérébrales, qui peuvent compliquer une maladie systémique, mais aussi toute situation à risque de thrombose veineuse ; (ii) les méningites médicamenteuses, essentiellement décrites après la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antibiotiques (sulfamides, pénicilline), d'immunoglobulines intraveineuses et d'anticorps monoclonaux anti-CD3 (OKT3) ; (iii) les méningites néoplasiques que sont les métastases de cancers solides (adénocarcinomes, mélanomes) et les localisations méningées d'hémopathies malignes (lymphomes, leucémies). À part, trois catégories de méningites ou méningoencéphalites ne sont pas aseptiques au sens strict, mais peuvent se présenter comme telles : (i) les méningites ou méningoencéphalites infectieuses pour lesquelles l'identification du pathogène requiert des tests diagnostiques spécifiques ; (ii) les méningites bactériennes dites décapitées, pour lesquelles l'identification du pathogène est rendue difficile par une antibiothérapie préalable et (iii) les infections paraméningées accompagnées d'une méningite réactionnelle.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The etiologies of aseptic meningitis or meningoencephalitis can be classified in three main groups: (i) systemic diseases with meningeal involvement, which include sarcoidosis, Behcet's disease, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and Wegener's granulomatosis. In addition, cerebral venous thrombosis may be encountered during various systemic diseases, but also in any prothrombotic disorder; (ii) drug-induced aseptic meningitis, mostly reported with non-steroidal anti inflammatory drugs, antibiotics (sulfamides, penicillins), intravenous immunoglobulin, and monoclonal antibodies anti-CD3 (OKT3); (iii) neoplastic meningitis, either related to solid cancer metastasis (adenocarcinoma, melanoma) or malignant hemopathy with meningeal involvement (lymphoma, leukemia). Three other groups of meningitis are

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr (P. Tattevin).

Sarcoidosis;
Behcet disease;
Sjögren's syndrome;
Wegener's
granulomatosis;
Neoplastic meningitis

not stricto sensu aseptic, but should be included in the differential diagnosis: (i) infectious meningitis or meningoencephalitis related to difficult-to-diagnose pathogens, that require specific diagnostic investigations; (ii) bacterial meningitis or meningoencephalitis with negative cerebrospinal fluid microbiological findings due to previous antibiotic administration and (iii) parameningeal infections associated with meningeal reaction.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le terme « encéphalite » se rapporte à une inflammation du cerveau. La coexistence fréquente d'une inflammation méningée définit la méningoencéphalite, en général suspectée devant l'association d'une méningite – syndrome méningé fébrile, hypercellularité du liquide céphalorachidien (LCR) – et de signes cliniques traduisant une souffrance encéphalitique: confusion, désorientation, troubles du comportement, signe(s) de localisation, épilepsie [1–4]. L'existence d'anomalies électroencéphalographiques (EEG) et/ou de lésions objectivées par l'imagerie cérébrale permet en règle de documenter l'atteinte de l'encéphale. Classiquement, on parle de méningite ou de méningoencéphalite aseptique lorsqu'aucune bactérie n'est pas mise en évidence par l'examen direct et la mise en culture du liquide céphalorachidien [5]. Depuis l'avènement des tests diagnostiques de mise en évidence des principaux virus responsables de méningites et de méningoencéphalites par biologie moléculaire (principalement les virus du groupe herpès et les entérovirus), ces étiologies ne posent plus de problèmes diagnostiques majeurs et ne seront donc pas traitées dans cette mise au point, d'autant qu'une mise au point consacrée aux encéphalites infectieuses a été récemment publiée dans la revue *Réanimation*.

Épidémiologie

En France, on dispose de données détaillées concernant l'épidémiologie des encéphalites, issues de l'analyse des codages de séjours hospitaliers sur trois années consécutives (2000 à 2002), avec exclusion des patients infectés par le VIH [6]. Les principaux enseignements de ce travail conséquent (3598 hospitalisations analysées), en accord avec les études épidémiologiques effectuées dans d'autres pays, sont les suivants: l'incidence annuelle des encéphalites est de l'ordre de 1,9 hospitalisations pour 100 000 habitants en France. Cette incidence est remarquablement stable, non seulement sur les trois années de l'étude, mais également au sein d'une même année. Aucune variation saisonnière significative n'est retrouvée globalement, même si certaines étiologies des encéphalites présentent des variations saisonnières indiscutables: ainsi, les encéphalites à tiques, les encéphalites à entérovirus, la maladie de Lyme et la leptospirose surviennent plutôt entre le printemps et l'automne, alors que les rares cas d'encéphalites gripales surviennent l'hiver sous nos climats. D'autres études ont retrouvé cette remarquable stabilité de l'incidence des encéphalites dans le temps, même sur plusieurs décennies [7].

En France, les encéphalites sont hospitalisées une fois sur deux dans un centre hospitalier universitaire et dans 40 %

des cas dans un hôpital général, ce qui souligne l'importance d'une connaissance de cette pathologie par tous les médecins: il ne s'agit en aucun cas d'une pathologie cantonnée aux services universitaires. L'âge moyen des patients hospitalisés pour encéphalite est de 38 ans et le sex-ratio homme/femme de 1,2. Cette légère prédominance masculine est retrouvée dans la plupart des séries, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, en Europe, en Asie et en Amérique. L'observation la plus frappante est la prédominance des encéphalites de diagnostic non précisé, qui rentrent donc dans la catégorie des encéphalites aseptiques: 80 % en moyenne dans l'étude française [6]. On peut certes émettre des réserves sur le mode de recueil des données dans cette étude (le PMSI, qui n'a pas pour vocation d'indiquer précisément les étiologies des pathologies), mais toutes les études s'accordent sur le faible rendement des explorations diagnostiques des encéphalites, y compris les études prospectives, et même lorsque la batterie des tests réalisés semble particulièrement exhaustive, comme dans le *California encephalitis project*, où 208 encéphalites sur 334 (62 %) n'ont pu être étiquetées [8]. Trois explications sont proposées pour rendre compte de cette proportion importante d'encéphalites d'étiologie indéterminée: (i) il pourrait s'agir d'encéphalites liées à des agents pathogènes non connus à ce jour; (ii) les tests diagnostiques disponibles en ce début de *xxi*^e siècle ne sont peut-être pas suffisamment performants pour le diagnostic des infections du système nerveux central (peu ou pas de prélèvements tissulaires, valeur diagnostique limitée du LCR); (iii) il est possible qu'une proportion significative de ces encéphalites ne soit pas d'origine infectieuse. Quoiqu'il en soit, les nombreuses zones d'ombre concernant l'étiologie des encéphalites expliquent probablement la rareté des recommandations émanant des sociétés savantes et l'absence de conférences de consensus sur le sujet, en France comme ailleurs.

Maladies systémiques

Les principales maladies systémiques pouvant se présenter sous forme de méningite ou méningoencéphalite sont la sarcoidose, la maladie de Behcet, le syndrome de Sjögren, le lupus et la granulomatose de Wegener. La maladie de Horton, malgré un tropisme avéré pour le système nerveux central, n'est jamais associée à une méningite et ne rentre donc pas dans le cadre de cette mise au point. Une revue récente portant sur l'atteinte méningée au cours des maladies systémiques a cherché à identifier les éléments les plus discriminants, permettant de porter le diagnostic précis de la maladie systémique en cause [9]. On peut retenir de cette

Tableau 1 Principales étiologies des méningites ou méningoencéphalites aseptiques – éléments diagnostiques.

Étiologie	Terrain	Présentation/diagnostic	Liquide céphalorachidien
Maladies systémiques Sarcoïdose	Prédominance féminine Âge des premiers signes 20–40 ans Prévalence élevée en Afrique de l’Ouest et Antilles	Signes neurologiques Souvent inauguraux Nerfs crâniens Méningite chronique Extraneurologiques Anomalies RP Parotidite Atteinte oculaire Signes cutanés Importance de l’histologie (granulomes) : BGSA ± biopsie orientée par la présentation (peau, etc.)	Méningite lymphocytaire parfois > 100 éléments/mm ³ Hypoglycorachie rare (diagnostic différentiel de la tuberculose méningée)
Maladie de Behcet	Prédominance masculine marquée pour le neuro-Behcet Âge des premiers signes 20–35 ans (toujours < 50) Prévalence élevée au pourtour méditerranéen, Moyen-Orient, Japon	Signes neurologiques Presque jamais inauguraux : Tableau de méningoencéphalite (atteinte hémisphères, tronc) Neurovasculo-Behcet Extraneurologiques Aphose bipolaire, arthrite(s) Érythème noueux, thromboses Atteinte oculaire	Méningite à prédominance de polynucléaires neutrophiles (90 % des cas), cellularité > 50 éléments/mm ³
Syndrome de Sjögren	Forte prédominance féminine (risque × 10) Âge des premiers signes après 40 ans	Signes neurologiques Atteinte mixte Centrale (hémisphères, tronc, cervelet) Périphérique (polyneuropathie, nerfs crâniens) Extraneurologiques Syndrome sec oculobuccal Ac anti-SSA (Ro) et SSB (La) BGSA	Méningite à prédominance de lymphocytes, comportant parfois des cellules plasmocytaires, cellularité < 50 éléments/mm ³

Tableau 1 (Suite)

Étiologie	Terrain	Présentation/diagnostic	Liquide céphalorachidien
Lupus érythémateux disséminé	Forte prédominance féminine Âge des premiers signes avant 40 ans Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes	Signes neuropsychiatriques Dépression, psychose Convulsions Extraneurologiques Atteinte articulaire (80%), rénale (80%), et cutanée (70%) Facteurs antinucléaires	Méningite inconstante (20 à 50% des neuro-lupus), peu cellulaire (< 50 éléments/mm ³), toujours lymphocytaire Valeur diagnostique de la synthèse intrathécale de 2 classes d'Ig?
Granulomatose de Wegener	Sex-ratio proche de 1. Premiers signes après 50 ans	Signes neurologiques Vascularite cérébrale Lésions pseudotumorales Extraneurologiques Atteinte voies respiratoires hautes et basses, Glomérulonéphrite c-ANCA (anti-PR3)	Méningite très rare (48 cas décrits selon une revue publiée en 2006)
Méningites médicamenteuses AINS Antibiotiques IgIV Anticorps monoclonaux anti-CD3 Anti-épileptiques	Plus fréquent chez les patientes lupiques Délai variable après l'introduction du traitement incriminé (max = 4 mois)	Signes neurologiques Céphalées (79%) Signes méningés (70%) Troubles de la vigilance (50%). Extraneurologiques Fièvre (86%) Myalgies (54%)	Méningite à prédominance de polynucléaires neutrophiles (60–80%), forte cellularité (médiane 300 éléments/mm ³) Glycorachie normale Protéïnorachie < 2 g/L
Méningites néoplasiques Méningite carcinomateuse Lymphome ou leucémie de localisation méningée	Celui de la néoplasie	Atteinte neurologique multifocale : déficits sensitifs ou moteurs, troubles des fonctions supérieures, paralysie de(s) nerf(s) crânien(s), lésions médullaires et/ou radiculaires	Recherche de cellules anormales dans le LCR (45% de sensibilité si recherche unique, 80% si 2 recherches ou plus) Examen cytologique rapide (< 2 h après ponction) Volume suffisant

revue ; (i) l'importance du terrain ; (ii) la valeur des signes extraneurologiques ; (iii) quelques tendances concernant les anomalies du LCR (Tableau 1). Ainsi, la sarcoïdose et la maladie de Behcet sont les principales maladies systémiques pouvant être accompagnées d'une méningite avec franche hypercellularité (> 50 éléments par millimètre cube) [10]. Lorsqu'on suspecte une maladie systémique, outre la radiographie pulmonaire systématique et la bandelette urinaire, on pourra être amené à pratiquer en fonction des éléments diagnostiques dont on dispose, la recherche de facteurs anti-nucléaires, d'anticorps anticytosol de polynucléaires (ANCA), d'anticoagulant circulant ; un examen ophtalmologique complet avec fond d'œil, examen à la lampe à fente et test de Schirmer ; une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA). L'avis d'un interniste éclairé peut s'avérer précieux, aussi bien pour les investigations diagnostiques que pour les décisions thérapeutiques. Le traitement de première intention de la plupart des maladies systémiques avec atteinte du système nerveux central repose sur les bolus de corticoïdes (le plus souvent méthyl-prednisolone, 1 g ou 15 mg/kg par jour en une perfusion, pour une durée de trois jours). Le traitement de relais doit être planifié avec les spécialistes concernés, c'est-à-dire ceux qui prendront en charge le patient au décours de son encéphalite.

Sarcoïdose neuroméningée

On considère que 10% des patients atteints de sarcoïdose vont présenter une sarcoïdose neuroméningée, les signes les plus courants étant l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens, une méningite lymphocytaire subaiguë ou chronique, des convulsions et des signes en rapport avec un processus expansif intracrânien (lésions granulomateuses intracérébrales pseudotumorales) [10]. Si la survenue de signes neurologiques chez un patient suivi pour une sarcoïdose pose peu de soucis diagnostiques, toute la difficulté tient au fait que les signes neurologiques sont fréquemment inauguraux au cours de la sarcoïdose neuroméningée. Il faut savoir évoquer ce diagnostic (i) sur des notions de terrain : c'est un diagnostic le plus souvent porté chez des patients âgés de 20 à 40 ans et certaines populations sont plus touchées (Afrique de l'Ouest, Antilles françaises) ; (ii) sur l'atteinte des nerfs crâniens (50–75% des sarcoïdoses neuroméningées) ; (iii) sur les signes extraneurologiques évocateurs (adénopathie hilare symétrique sur la radiographie thoracique, uvéite, parotidite, signes cutanés). Le diagnostic est difficile à documenter lorsqu'aucun prélèvement histologique ne permet d'objectiver la granulomatose. Parmi les examens les plus rentables, on cite l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale avec injection de gadolinium, qui retrouve dans 40% des cas une prise de contraste méningée prédominant à la base du crâne et/ou des lésions de la substance blanche prédominant en région périventriculaire, proches des lésions rencontrées au cours de la sclérose en plaques. La réalisation d'une scintigraphie corps entier au gallium, peu spécifique d'une manière générale, est anormale dans 60 à 90% des cas et permet de mettre en évidence le caractère systémique de la maladie et éventuellement d'orienter des biopsies. La BGSA est un examen peu invasif, simple à réaliser, avec une rentabilité diagnostique située entre 30 et 50% [11]. Les éléments

Tableau 2 Critères diagnostiques de la maladie de Behçet.

Un critère indispensable : les ulcérations orales récurrentes
Aphthose mineure, aphthose majeure ou ulcérations herpétiformes récidivant plus de 3 fois en 12 mois
Associé à au moins 2 manifestations parmi les suivantes
Ulcérations génitales récurrentes
Lésions oculaires
Uvéite antérieure
Uvéite postérieure ou Tyndall positif à l'examen à la lampe à fente
Vascularite rétinienne
Lésions cutanées
Erythème noueux
Pseudofolliculite ou lésions papulopustuleuses
Nodules acnéiformes chez des patients en période postpubertaire et sans corticothérapie
Test pathergique positif (réalisé à l'aide d'une aiguille de 21G à la face antérieure de l'avant-bras et lu par un médecin à 24–48 heures)

biologiques classiques tels que le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans le sang et dans le LCR ou l'hypercalcémie, n'ont pas de valeur diagnostique compte tenu à la fois de leur manque de sensibilité et de spécificité (< 50%) [10].

Neuro-Behçet

La maladie de Behçet est une maladie de l'adulte jeune : les premiers symptômes de la maladie surviennent en moyenne entre 20 et 35 ans et le diagnostic est quasiment toujours posé avant l'âge de 50 ans. Il existe une prédominance masculine constante dans les différentes séries, plus marquée pour les neuro-Behçet : les hommes atteints de Behçet ont plus de risque de développer une atteinte neurologique. Un élément important pour le diagnostic de maladie de Behçet est l'origine géographique, cette maladie ayant une prévalence de l'ordre de 300 cas/100 000 habitants dans les pays du pourtour méditerranéen (Turquie, Maghreb, Italie, Grèce, Égypte), du Proche et du Moyen-Orient (Israël, Iran, Irak) et de l'Extrême-Orient (Japon, Corée), contre 300 fois moins (1/100 000) en Europe de l'Ouest [12]. La maladie de Behçet est caractérisée par ses ulcérations récidivantes (aphthose bipolaire) : buccales, indispensables au diagnostic (Tableau 2), et génitales, généralement plus larges et plus profondes, dont il faut savoir chercher des cicatrices au niveau du scrotum chez l'homme et des lèvres chez la femme. Des signes cutanés (érythème noueux, pseudofolliculite), articulaires (atteinte non déformante des genoux, chevilles, coudes ou poignets), oculaires (uvéite) et vasculaires (thromboses veineuses et/ou artérielles, anévrismes) complètent le tableau classique. Les manifestations neurologiques sont décrites chez 5 à 30% des patients au cours de la maladie de Behçet, regroupées en deux grands cadres : (i) méningoencéphalite, comportant des lésions parenchymateuses asymétriques touchant les hémisphères cérébraux et le tronc ; (ii) les atteintes neurologiques de mécanisme vasculaire (neurovasculo-Behçet), où

l'on retrouve les thrombophlébites cérébrales, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques par thrombose artérielle, et les anévrysmes [12]. Les méningites associées à la maladie de Behcet possèdent la particularité d'être à prédominance de polynucléaires neutrophiles, ce qui les différencie des méningites rencontrées au cours d'autres maladies systémiques [9]. Contrairement à la neurosarcoïdose, le neuro-Behcet n'est qu'exceptionnellement inaugural, les manifestations neurologiques survenant en règle après plusieurs années d'évolution de la maladie de Behcet, ce qui en facilite le diagnostic.

Neurolupus

Le lupus touche principalement les femmes, les premières manifestations survenant en général entre la deuxième et la quatrième décennie. Les principales atteintes portent sur les articulations (80% des patients), puis la peau et les reins (70%), mais les manifestations neuropsychiatriques sont également courantes, touchant environ 60% des patients au cours de l'évolution de la maladie [13], et faisant partie des critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology. Cependant, il s'agit le plus souvent de signes psychiatriques (dépression, psychose) et/ou de convulsions, les méningites étant plus rares (de l'ordre de 20% des neurolupus selon une étude récente), avec une cellularité très modérée, quasi-constamment inférieure à 50 par millimètre cube [14]. La synthèse intrathécale d'au moins deux classes d'immunoglobulines (Ig) serait caractéristique [9].

Autres maladies systémiques

Le syndrome de Sjögren touche essentiellement les femmes (dix fois plus que les hommes), après la quarantaine. Le diagnostic est évoqué devant l'existence d'un syndrome sec oculaire (attesté par le test de Schirmer, et fréquemment associé à une kératoconjonctivite chronique) et buccal (xérostomie) et pourra être confirmé par une BGSA et par la présence d'anticorps SS-A (Ro) et SS-B (La). La particularité de l'atteinte neurologique au cours du syndrome de Sjögren est de combiner une atteinte du système nerveux central (atteinte hémisphérique, du tronc cérébral ou du cervelet) et périphérique (polyneuropathie, atteinte des nerfs crâniens). Le LCR est évocateur s'il contient à la fois des lymphocytes et des cellules plasmocytaires, avec une cellularité en général modérée (< 50 éléments par millimètre cube) [9].

La granulomatose de Wegener touche préférentiellement les adultes au-delà de 50 ans, sans nette prédominance de sexe. Cette vascularite regroupe classiquement une atteinte des voies respiratoires hautes et basses et une glomérulonéphrite, mais les manifestations neurologiques, qui seraient présentes dans 20 à 50% des cas au cours de l'évolution de la maladie, peuvent être inaugurales. Bien que rare (48 cas décrits dans la littérature selon une revue publiée en 2006), une atteinte méningée diffuse ou localisée peut faire partie du tableau, fréquemment associée à des lésions pseudotumorales, à une vascularite cérébrale et/ou à une atteinte oculaire (uvéïte, sclérite, neuropathie optique) [9]. Le diagnostic s'appuie sur la découverte de lésions granu-

lomateuses si une lésion a pu être biopsiée, et/ou sur la présence d'ANCA, en règle de type c-ANCA (fluorescence cytoplasmique), de spécificité anti-PR3.

Thrombophlébites cérébrales

Les thrombophlébites cérébrales peuvent survenir à tout âge. Au moins un facteur favorisant les thromboses est retrouvé dans plus de 80% des cas (thrombophilie, cancer, grossesse ou postpartum, maladie systémique, infection de voisinage). Les principaux symptômes rapportés sont les céphalées (sévères, quasi-constantes, parfois isolées), les troubles visuels, les convulsions et les troubles de la vigilance [15]. Les classiques signes hémisphériques «à bascule», certes évocateurs, ne sont en fait que rarement retrouvés. Il n'existe une méningite (> 5 éléments par millimètre cube) que dans environ 20% des cas, mais la ponction lombaire peut permettre de mettre en évidence une hyperpression du LCR, si on pense à effectuer cette mesure. Le diagnostic repose principalement sur l'imagerie cérébrale (angio-IRM) et le pivot du traitement est l'anticoagulation à doses curatives (héparinothérapie), même en cas de lésions hémorragiques visualisées en IRM. Le pronostic est en général favorable, y compris en cas de présentation clinique initialement sévère [15].

Méningites et méningoencéphalites médicamenteuses

Les méningites et méningoencéphalites médicamenteuses représentent un véritable piège diagnostique, bien illustré par un délai diagnostique habituellement long : il n'est pas rare que le diagnostic ne soit porté qu'après plusieurs épisodes de méningites initialement étiquetées «virales non documentées» [16]. Le délai entre la prise du médicament incriminé et l'apparition des symptômes est très variable (quelques minutes à quatre mois, selon une revue récente). La présentation est habituellement celle d'une méningoencéphalite comportant de la fièvre (86%), des céphalées (79%), des signes méningés (70%) et des troubles de la vigilance (50%). Les signes d'atteinte du système nerveux central peuvent également comprendre des signes de localisation (18%) et des convulsions (10%). Les myalgies (54% des cas) peuvent orienter.

Le LCR comprend en règle plusieurs centaines d'éléments par millimètre cube (médiane = 300), avec une nette prédominance de neutrophiles (60–80%), et le principal diagnostic différentiel est celui d'une méningite bactérienne décapitée. La glycorachie est le plus souvent normale alors que la protéinorachie est modérément élevée, entre 1 et 1,5 g/L. L'imagerie cérébrale est normale dans 95% des cas. Quatre grandes catégories de médicaments sont incriminées : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (particulièrement l'ibuprofène), les antibiotiques (principalement sulfamides et pénicillines), les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et les anticorps monoclonaux anti-CD3, mais cette liste n'est pas exhaustive. Le pronostic est excellent : tous les patients guérissent rapidement (en quelques heures) à l'interruption du traitement, qui intervient parfois tardivement [16].

Méningites néoplasiques

Les méningites néoplasiques compliqueraient 3 à 8% des néoplasies et leur incidence tend à croître en raison de l'allongement de la durée de vie des patients pris en charge pour un cancer. Plus précisément, le diagnostic de méningite néoplasique est porté chez 4 à 15% des patients suivis pour une tumeur solide (on parle de méningite carcinomateuse), 5 à 15% des patients suivis pour leucémie (méningite leucémique) ou lymphome (méningite lymphomateuse) et 1 à 2% des patients présentant une tumeur cérébrale primitive [17]. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinomes, le sein, les poumons et les mélanomes étant les trois principaux pourvoyeurs de méningites carcinomateuses. Le diagnostic est le plus souvent posé chez des patients présentant un cancer disséminé évolutif (70% des cas), mais il peut également être posé chez un patient considéré en rémission (20%), ou plus rarement représenter le mode de découverte de la néoplasie (5 à 10% des cas). La présentation neurologique habituelle est celle d'une atteinte multifocale avec déficits sensitifs ou moteurs, troubles des fonctions supérieures, atteinte des nerfs crâniens, atteinte médullaire et/ou lésions radiculaires. Quelques règles d'or sont à retenir en ce qui concerne l'analyse du LCR, afin de se donner le maximum de chances d'aboutir au diagnostic sans être trop invasif : (i) adresser systématiquement un prélèvement pour analyse cytologique soignée (fréquente dissociation avec les résultats des comptes cellulaires effectués en routine) ; (ii) s'assurer d'un acheminement rapide au laboratoire concerné pour analyse cytologique « en direct » (nette perte des informations lorsque le délai de lecture dépasse deux heures) ; (iii) prélever un volume suffisant de LCR pour l'analyse (le volume optimal serait de 10 mL, soit 50 gouttes, selon certains experts [18]) ; (iv) ne pas hésiter à répéter une fois le prélèvement (la sensibilité de l'analyse du LCR passe de 45% en cas de prélèvement unique, à 80% si le prélèvement est répété une seconde fois, sans qu'on n'observe de bénéfice significatif en répétant les prélèvements au-delà) [17]. Le pronostic est engagé à court terme dans la majorité des cas.

Méningites et méningoencéphalites pseudo-aseptiques

Encéphalites virales non herpétiques

On ne peut les citer toutes ici, la plupart étant à la fois très rares et sans conséquence thérapeutique. L'objectif prioritaire face à une méningoencéphalite d'allure virale est, bien sûr, de diagnostiquer le plus rapidement possible l'encéphalite herpétique (Fig. 1), et de débiter en urgence l'acyclovir à la moindre suspicion [2–4,19–21]. Parmi les autres virus responsables d'encéphalites (Tableau 3), une documentation précise n'est en général pas indispensable, car l'identification du virus impliqué n'a pas de conséquence directe dans la prise en charge du patient. Premièrement, parce que peu d'encéphalites virales sont accessibles à un traitement spécifique. Deuxièmement, parce que l'identification du virus incriminé ne débouche pas sur des mesures particulières d'isolement. Quelques situations

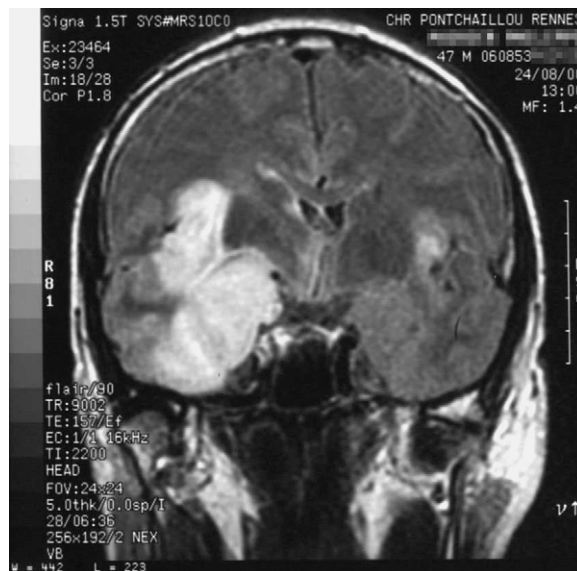


Figure 1 Méningoencéphalite herpétique. IRM, séquence FLAIR, coupe frontale. Lésions bilatérales, asymétriques, prédominant à la partie interne des lobes temporaux (hypersignaux).

doivent cependant être identifiées, en s'appuyant sur les éléments recueillis lors de l'anamnèse et de l'examen clinique (Tableau 4) :

- une primo-infection VIH, dont l'incidence en France est probablement de l'ordre de 5000 cas par an. Les symptômes, protéiformes et inconstants, peuvent comporter une note d'encéphalite. Les éléments diagnostiques les plus pertinents sont la notion de contag (rapport sexuel non protégé à risque dans les semaines précédentes), rarement signalé spontanément, et le syndrome mononucléosique. Le premier test qui se positive est la PCR VIH dans le plasma [22]. On recherchera également l'antigénémie p24 et on effectuera une sérologie VIH, avec un profil protéique incomplet à ce stade en Western-Blot. L'importance du diagnostic précoce tient dans l'efficacité du traitement antirétroviral sur les symptômes de la primo-infection et sur la possibilité de prévenir la transmission secondaire, dont le risque est particulièrement important à ce stade [23] ;
- une encéphalite virale qui aurait pu être prévenue par la vaccination : il s'agit essentiellement des encéphalites ourliennes et morbiliformes, mais également de la fièvre jaune, de l'encéphalite japonaise, de l'encéphalite à tiques (vaccination non effectuée pour un séjour en zone d'endémie), de la rage (prophylaxie incorrecte après exposition). La documentation de ces encéphalites a un intérêt épidémiologique pour la surveillance de l'efficacité des politiques vaccinales (mauvaise application du calendrier vaccinal, diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps), jouant parfois un rôle de sentinelle. Ainsi, il y a quelques années, la recrudescence des cas d'encéphalites morbiliformes avait permis aux autorités britanniques de déceler un déclin de la couverture vaccinale antirougeole et avait déclenché une campagne de promotion de cette vaccination. En ce qui

Tableau 3 Méningoencéphalites infectieuses pouvant se présenter comme des méningoencéphalites aseptiques.

Infectieuses	<p>Virus</p> <p>Virus du groupe herpès (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6)</p> <p>VIH (primo-infection)</p> <p>Entérovirus</p> <p>Virus ourlien</p> <p>Virus de la rougeole</p> <p>Virus rabique</p> <p>Grippe</p> <p>Arboviroses potentiellement autochtones : West Nile Virus, encéphalite à tiques, Toscana virus</p> <p>Arboviroses d'importation : encéphalite japonaise, encéphalites américaines (La Crosse, St Louis), fièvre jaune, virus Hendra et Nipah, chikungunya</p> <p>Bactéries</p> <p>Listériose</p> <p>Tuberculose</p> <p>Spirochètes (syphilis, leptospirose, maladie de Lyme, borrélioses récurrentes endémiques)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p><i>Bartonella henselae</i> (maladie des griffes du chat)</p> <p><i>Coxiella burnetii</i> (Fièvre Q)</p> <p>Rickettsioses</p> <p>Pneumocoque</p> <p>Légionellose</p> <p>Brucellose</p> <p>Fièvre typhoïde</p> <p>Maladie de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>)</p> <p>Parasitaires</p> <p>Cysticercoses</p> <p>Trypanosomose africaine</p>
Postinfectieuses	<p><i>Acute disseminated encephalomyelitis</i> (ADEM) ou encéphalomyélite aiguë disséminée ou encéphalite postinfectieuse démyélinisante</p>
Diagnostiques différentiels	<p>Thrombophlébite cérébrale</p> <p>Abcès cérébraux, empyème</p> <p>Endocardite bactérienne avec complications cérébrales (emboles, anévrismes mycotiques)</p> <p>Encéphalopathie métabolique</p> <p>Accidents vasculaires cérébraux</p> <p>Tumeurs cérébrales</p> <p>Défaillance neurologique au cours du sepsis sévère</p>

concerne la rage, 20 cas de rage humaine ont été documentés en France entre 1970 et 2003, dont 80 % avaient été contractés en Afrique [24]. La population touchée est majoritairement masculine (neuf fois sur dix) et jeune (50 % des cas étaient des enfants de moins de dix ans). Tous sont décédés. L'incubation présumée variait de dix jours à 11 mois (médiane 2 mois). Aucune transmission

interhumaine n'a été retrouvée, mais des traitements prophylactiques ont été administrés à 91 contacts potentiels par cas en moyenne (extrêmes 1–290). À l'échelle de la planète, selon l'OMS, 55 000 cas de rage humaine surviendraient chaque année. La rage n'est donc pas, loin s'en faut, une maladie du passé ;

- une encéphalite à tiques doit être évoquée au décours d'un séjour dans une zone d'endémie, notamment dans les forêts d'Europe Centrale et du Nord, mais aussi dans l'Est de la France, principalement en Alsace [25]. La durée médiane d'incubation est de huit jours (extrêmes 4–28). L'évolution est classiquement biphasique, marquée par un syndrome grippal initial (durée moyenne quatre jours), puis un intervalle libre de quelques jours avant l'apparition des signes d'encéphalite. Si le pronostic vital est rarement mis en jeu, des publications récentes documentent une forte proportion de patients présentant des troubles cognitifs à moyen terme (jusqu'à 46 %) [26]. Aucun traitement curatif n'est disponible ;
- deux autres encéphalites virales méritent quelques lignes, du fait de leur fréquence. Les encéphalites à *Varicella Zoster virus* (VZV), classiques chez l'enfant (bénignes) et chez l'adulte immunodéprimé (de très mauvais pronostic), sont maintenant décrites également chez l'adulte immunocompétent, depuis l'avènement des diagnostics par PCR. Il s'agit en règle d'une vascularite unifocale, touchant les gros vaisseaux, chez les sujets âgés, et se présentant comme un accident vasculaire cérébral ischémique dans les suites d'un zona facial ipsilatéral. La mortalité est élevée (25 %) et l'acyclovir à fortes doses est habituellement recommandé, malgré l'absence de documentation de son efficacité dans cette indication [27]. Enfin, le neurotropisme de certaines souches d'entérovirus mérite d'être rappelé, même si les multiples épidémies signalées en France ces dernières années ont été caractérisées par un nombre important de méningites aiguës saisonnières (printemps–été), presque toujours bénignes, sans atteinte encéphalitique chez l'immunocompétent. Là encore, le diagnostic a beaucoup bénéficié de l'avènement d'une PCR très spécifique et relativement sensible [28]. Le traitement est purement symptomatique.

Encéphalites bactériennes nécessitant des tests diagnostiques spécifiques

Parmi les bactéries responsables d'encéphalites, nombreuses sont celles dont le diagnostic n'est pas obtenu par les examens bactériologiques effectués en routine. En dehors de la listériose, de la tuberculose et des méningites bactériennes décapitées avec atteinte encéphalitique, les bactéries potentiellement impliquées dans les encéphalites sont rares et l'évolution spontanée en règle moins péjorative. Pour ces bactéries, un traitement présomptif n'est qu'exceptionnellement indiqué et on attendra le plus souvent la confirmation diagnostique. Même si les techniques bactériologiques se sont considérablement affinées, notamment par la biologie moléculaire, le diagnostic étiologique repose essentiellement, en 2008, sur des sérologies. Parmi celles-ci, la sérologie *Mycoplasma pneumoniae* est à réaliser systématiquement : il s'agit d'une bactérie ubiquitaire,

associée à des encéphalites infectieuses et postinfectieuses, notamment chez des sujets jeunes [29]. Ce diagnostic, qui pourra également être étayé par une PCR spécifique réalisée à partir du LCR, est important car cette bactérie sans paroi est totalement résistante aux bêta-lactamines. Parmi les autres sérologies, aucune n'est systématique mais leur prescription doit être large, à la moindre suspicion de contagion (Tableau 4) : le TPHA-VDRL (sang et LCR) en cas de rapport sexuel à risque, compte tenu de la recrudescence de la syphilis en France [30] et des multiples pièges diagnostiques inhérents à ce micro-organisme ; la sérologie *Coxiella burnetii* (fièvre Q), en cas de contact possible ou suspecté avec des animaux de ferme, car c'est une cause souvent méconnue d'encéphalite, accessible à un traitement spécifique [31] ; la sérologie *Borrelia burgdorferi*, si le patient a pu être piqué par une tique (promenade en forêt, résidence en zone de forte endémie) ; la sérologie leptospirose en cas de contact possible avec des rats et/ou de baignades en eau douce [32], et la sérologie *Bartonella henselae*, en cas de contact possible avec des chats. L'atteinte du système nerveux central peut survenir dans les suites d'une maladie des griffes du chat typique (fébricule et adénopathie locorégionale dans le territoire de drainage d'une griffure ou d'une morsure), en règle plusieurs semaines après les manifestations initiales. Parfois, l'encéphalite apparaît primitive et l'interrogatoire ne retrouve aucune notion de fièvre ou d'adénopathie [33]. La clinique de ces encéphalites est particulière par la fréquence des crises d'épilepsie.

Diagnostics différentiels

La complexité de la prise en charge d'une suspicion d'encéphalite ne s'arrête malheureusement pas à la multiplicité des étiologies et à l'importance de l'enjeu fonctionnel et vital du traitement initial. Il faut également savoir écarter les principaux diagnostics différentiels, parmi lesquels figurent : (i) les méningites bactériennes décapitées par une antibiothérapie préalable, pouvant se présenter sous la forme d'une méningoencéphalite à liquide clair et devant être prise en compte dans l'antibiothérapie initiale en cas de doute ; (ii) les endocardites compliquées d'embolies septiques ou d'anévrismes mycotiques cérébraux, pas toujours évidents en imagerie, pouvant s'accompagner d'une méningite [34] ; (iii) un abcès cérébral en phase présuppurative (« cérébrite », incitant à répéter l'imagerie au moindre doute) [35] ; (iv) une infection par méningée (épidurite, émyème).

À la frontière entre les encéphalites infectieuses et non infectieuses, se situent les encéphalites ou encéphalomyélites aiguës disséminées (*acute disseminated encephalomyelitis* [ADEM]). Il s'agit probablement d'une pathologie dysimmunitaire déclenchée par un épisode infectieux (*Mycoplasma pneumoniae* et la rougeole étant les plus classiques) ou par un vaccin vivant atténué. Le terme d'encéphalite postinfectieuse démyélinisante est également utilisé. L'ADEM touche majoritairement les enfants ou adultes jeunes [36]. Le tableau classique comprend des signes généraux modérés (fièvre, malaise), suivis au bout de quelques jours de l'apparition de signes neurologiques multifocaux (névrite optique bilatérale, amputation du champ visuel, aphasie, troubles moteurs ou sensitifs,

ataxie, troubles de la vigilance) [2]. Les éléments qui doivent faire évoquer une ADEM sont l'âge, les antécédents récents (moins de quatre semaines) de vaccination ou de tableau infectieux (notion retrouvée dans 74% des cas dans une série), les prodromes, l'absence de fièvre au moment de l'apparition des signes neurologiques, l'association à une atteinte de la moelle et/ou du système nerveux périphérique. La parenté avec la sclérose en plaque est troublante, notamment l'imagerie (lésions multiples de la substance blanche). Une étude de suivi systématique des ADEM sur une période de 38 mois retrouvait une rechute neurologique dans 35% des cas, aboutissant à une révision du diagnostic initial d'ADEM, considéré a posteriori comme une première poussée de sclérose en plaques. Une corticothérapie à fortes doses semble bénéfique [37]. Pour toutes ces raisons, un avis neurologique spécialisé est fortement recommandé.

Conduite à tenir face à une suspicion d'encéphalite

À l'admission, il faut : (i) évaluer la gravité et mettre en route les traitements qui en découlent (ventilation mécanique en cas de coma aréactif, traitement d'un état de mal convulsif, traitement anti-œdémateux selon imagerie) ; (ii) évoquer les pathogènes pour lesquels un traitement spécifique urgent est indiqué. Le but est de couvrir les éventuelles encéphalites au cours desquelles la précocité du traitement est un facteur pronostique essentiel, soit l'encéphalite herpétique [38], la listériose neuromeningée [39], et, avec un degré d'urgence moindre, la méningoencéphalite tuberculeuse [40]. En pratique, le traitement anti-infectieux débute en urgence devant un tableau d'encéphalite aiguë à liquide clair comprend fréquemment : (i) l'aciclovir par voie intraveineuse, à la dose de 10 à 15 mg/kg toutes les huit heures. Ce traitement pourra être raisonnablement interrompu si la recherche d'ADN de l'HSV par PCR est négative, sauf si la suspicion diagnostique est forte, auquel cas un contrôle sera effectué sur un autre prélèvement de LCR avant d'interrompre le traitement ; (ii) l'amoxicilline intraveineuse, à la dose de 200 mg/kg par jour, dont la poursuite dépendra des résultats de la culture du LCR (positive dans 40% des listérioses neuromeningées), des hémocultures prélevées avant toute antibiothérapie (positives dans 75% des listérioses neuromeningées), ainsi que d'un interrogatoire soigneux de l'entourage et du médecin traitant, qui permettra de préciser la chronologie des symptômes et de détecter une prise préalable d'antibiotiques. Le diagnostic de listériose neuromeningée est à évoquer devant un tableau de rhombocéphalite chez un sujet âgé, avec une atteinte de plusieurs nerfs crâniens et la découverte de multiples petits abcès au niveau du tronc cérébral en IRM (Fig. 2). Le traitement recommandé fait également intervenir un aminoglycoside durant les premiers jours (gentamicine, 3 mg/kg par jour en une perfusion sur une heure), malgré la mauvaise diffusion méningée de cette famille d'antibiotiques, car l'association pénicilline A et aminoglycosides permettrait d'obtenir plus précocement la stérilisation des hémocultures ; (iii) un traitement anti-tuberculeux peut être indiqué d'emblée sur des notions de terrain à risque (immunodéprimé, migrant, contagion) et de radiographie pulmonaire évocatrice. Le diagnostic

Tableau 4 Méningoencéphalites infectieuses à liquide clair : éléments d'orientation.

Interrogatoire, anamnèse	
Saison	Entérovirus (été-automne) Encéphalite à tiques (printemps-automne) Maladie de Lyme, leptospirose (printemps-été)
Contage familial	Entérovirus Tuberculose
Contage animalier	<i>Bartonella henselae</i> (chats) Virus rabique (morsure de chien, chauve souris) Virus de la chorioméningite lymphocytaire (souris, hamsters) Maladie de Lyme, encéphalite à tiques, Borréliose récurrente à tiques (morsure de tiques) Fièvre Q (animaux de la ferme) Leptospirose (rongeurs) Brucellose (ovins, caprins)
Voyage en zone tropicale	Arboviroses (fièvre jaune, Hendra, Nipah, Encéphalite japonaise, Encéphalite West-Nile, Chikungunya) Trypanosomose africaine Amibiases (<i>Naegleria</i> , <i>Acanthamoeba</i>) Borréliose récurrente à tiques
Rapports non protégés avec partenaires multiples ou partenaire à risque	Primo-infection VIH
Vaccinations défectueuses	Syphilis Rougeole, oreillons Bacille de Calmette et Guérin (efficacité partielle documentée en prévention des méningites tuberculeuses) Fièvre jaune, Encéphalite japonaise, Encéphalite à tiques (si séjour en zone d'endémie)
Examen clinique	
Rash	Entérovirus Rougeole Maladie de Lyme Primo-infection VIH Maladies systémiques (lupus, sarcoïdose, Behcet)
Adénopathies	Oreillons <i>Bartonella henselae</i> Virus Epstein-Barr Primo-infection VIH Hémopathie maligne
Myalgies	Entérovirus, Primo-infection VIH Méningite médicamenteuse
Pneumopathie	Fièvre Q (<i>Coxiella burnetti</i>), Légionellose Tuberculose (si miliaire) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Sarcoïdose Granulomatose de Wegener
Biologie	
Insuffisance rénale	Maladies systémiques (lupus, granulomatose de Wegener) Leptospirose
Hyponatrémie profonde	Tuberculose
Sd mononucléosique	Primo-infection VIH EBV, CMV Syphilis
Hyperamylasémie	Virus ourlien
Agglutinines froides	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

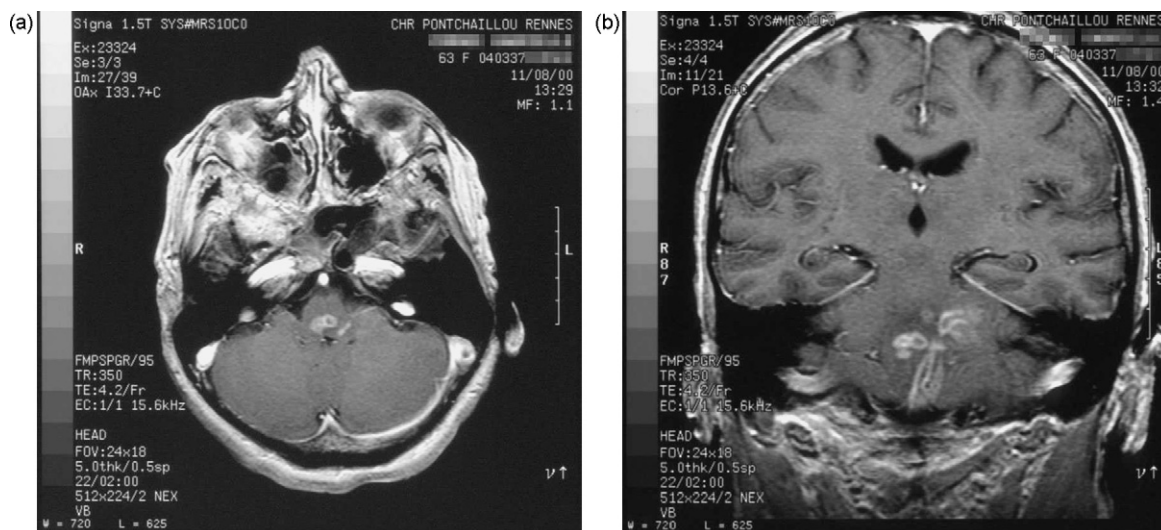


Figure 2 (a) et (b) Listériose neuroméningée.

IRM, séquence T1 avec injection de gadolinium. Multiples petits abcès du tronc cérébral avec prise de contraste en anneau et œdème périlésionnel.

de méningoencéphalite tuberculeuse est particulièrement orienté par l'existence de signes cliniques ou radiologiques en faveur d'une méningite basilaire ou par la mise en évidence d'une hydrocéphalie, et ce, d'autant plus que le LCR est lymphocytaire, hyperprotéinorachique et hypoglycorachique [40]. L'urgence thérapeutique est cependant moindre que dans les situations précédentes et un délai de quelques heures avant la mise en route d'un traitement antituberculeux est acceptable, probablement sans conséquences pour le pronostic.

En conclusion, les méningites et méningoencéphalites aseptiques posent de multiples difficultés : il s'agit d'une pathologie potentiellement grave, dont l'étiologie reste souvent mystérieuse, même en cas d'investigations soignées. La variété des étiologies et la multiplicité des diagnostics différentiels pourraient décourager. Pourtant, quelques notions simples permettent de donner toutes leurs chances aux patients. En urgence, il s'agit avant tout de savoir reconnaître et traiter une possible encéphalite herpétique et de considérer les étiologies bactériennes pour lesquelles la précocité du traitement est un facteur pronostique. La prescription large d'acyclovir et d'amoxicilline dans ce contexte est acceptable. Au-delà, il faut savoir réunir les éléments diagnostiques pertinents et s'entourer d'avis spécialisés, parmi lesquels infectiologues, internistes et neurologues ont tous un rôle potentiel à jouer.

Références

- [1] Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005;252:268–72.
- [2] Stone MJ, Hawkins CP. A medical overview of encephalitis. *Neuropsychol Rehabil* 2007;17:429–49.
- [3] Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002;359:507–13.
- [4] Roos KL. Encephalitis. *Neurol Clin* 1999;17:813–33.
- [5] Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:272–7.
- [6] Mailles A, Vaillant V, Stahl JP. [Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies]. *Med Mal Infect* 2007;37:95–102.
- [7] Rantalaiho T, Farkkila M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci* 2001;184:169–77.
- [8] Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731–42.
- [9] Reske D, Peterleit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system—value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:207–13.
- [10] Joseph FG, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. *Pract Neurol* 2007;7:234–44.
- [11] Michon-Pasturel U, Hachulla E, Bloget F, Labalette P, Hatron PY, Devulder B, et al. [Role of biopsy of the accessory salivary glands in Lofgren's syndrome and other forms of sarcoidosis]. *Rev Med Interne* 1996;17:452–5.
- [12] Borhani Haghghi A, Pourmand R, Nikseresh AR. Neuro-Behcet disease. A review. *Neurologist* 2005;11:80–9.
- [13] Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644–54.
- [14] Hermsillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:229–44.
- [15] Bousset MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162–70.
- [16] Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999;159:1185–94.
- [17] Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Neurologist* 2006;12:179–87.
- [18] Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733–9.
- [19] Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005;12:331–43.
- [20] Shoji H, Azuma K, Nishimura Y, Fujimoto H, Sugita Y, Eizuru Y. Acute viral encephalitis: the recent progress. *Intern Med* 2002;41:420–8.

- [21] Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002;78:575–83.
- [22] Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1447–53.
- [23] Pilcher CD, Tien HC, Eron Jr JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1785–92.
- [24] Peigue-Lafeuille H, Bourhy H, Abiteboul D, Astoul J, Cliquet F, Goudal M, et al. [Human rabies in France in 2004: update and management]. *Med Mal Infect* 2004;34:551–60.
- [25] Hansmann Y, Pierre Gut J, Remy V, Martinot M, Allard Witz M, Christmann D. Tick-borne encephalitis in eastern France. *Scand J Infect Dis* 2006;38:520–6.
- [26] Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21(Suppl. 1):S11–8.
- [27] Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015–28.
- [28] Tattevin P, Minjolle S, Arvieux C, Clayessen V, Colimon R, Bouget J, et al. Benefits of management strategy adjustments during an outbreak of enterovirus meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 2002;34:359–61.
- [29] Tsioufas S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect* 2005;51:343–54.
- [30] Herida M, Michel A, Goulet V, Janier M, Sednaoui P, Dupin N, et al. [Epidemiology of sexually transmitted infections in France]. *Med Mal Infect* 2005;35:281–9.
- [31] Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002;162:693–700.
- [32] Jaureguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, Gacouin A, Le Meur A, Arvieux C, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:391–4.
- [33] Tattevin P, Lellouche F, Bruneel F, Regnier B, De Broucker T. [*Bartonella henselae* meningoencephalitis]. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:698–700.
- [34] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia. American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–434.
- [35] Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med* 2003;115:143–6.
- [36] Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(16 Suppl. 2):S23–36.
- [37] Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11–7.
- [38] Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006;71:141–8.
- [39] Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:313–36.
- [40] Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996;22:982–8.