



**HAL**  
open science

# Les encéphalites grave en réanimation pédiatrique : étude descriptive sur 37 cas au centre hospitalier de Rouen

Boris Lacarra

## ► To cite this version:

Boris Lacarra. Les encéphalites grave en réanimation pédiatrique : étude descriptive sur 37 cas au centre hospitalier de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2019. <dumas-02141813>

**HAL Id: dumas-02141813**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02141813v1>**

Submitted on 28 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département MEDECINE**

Année 2019

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le

17 mai 2019

par

LACARRA Boris

Né le 2 février 1989 à Paris 11<sup>e</sup>

**Les encéphalites graves en réanimation pédiatrique :  
étude descriptive sur 37 cas au centre hospitalier de  
Rouen**

Président du jury : Pr MARRET Stéphane

Membres du jury : Pr DAUGER Stéphane

Pr CARON François

Dr BLANC Thierry

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie

M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
M. Henri <b>GONDE</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »,

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Stéphane MARRET**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

## **A Monsieur le Professeur François CARON**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A Monsieur le Professeur Stéphane DAUGER**

Je te remercie d'être venu à Rouen pour participer à mon jury de thèse. Merci pour ces derniers 6 mois très riches en expérience, pour tous tes conseils et toute ton aide. C'était un plaisir d'être interne dans le service. A très bientôt pour de nouvelles aventures.

## **A Monsieur le Docteur Thierry BLANC**

Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir aidé pour ce travail. Merci de m'avoir fait aimer la réanimation pédiatrique et de m'avoir formé. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi.

A mi **Capitàn**, tu es notre guide à toutes et à tous. Les mots ne sont pas assez forts pour t'exprimer tout mon amour. Te voir rayonnante chaque jour est un bonheur que je n'ose nommer.

A mes **parents**, sans qui je ne serai littéralement pas présent. Vous nous avez toujours laissé voler de nos propres ailes et c'est ce qui fait que vos trois enfants sont les plus heureux.

A mon **frère et ma sœur**, parce c'est un plaisir d'occuper la place du milieu.

A ma **FAMILLE** entière. Car en réalité ce qui reste à la fin c'est la famille !! Vous êtes ma force.

A mi **Amanda** la mas bella de todos. Tu es la reine des reines, ravissante, toujours souriante (en tout cas avec ton tonton). Hâte que tu grandisses pour que je t'apprennes tout ce que tes parents ne voudront pas que tu apprennes ☺.

A mon **Jeannot**, quelle chance de t'avoir et de pouvoir échanger chaque minute de tout et n'importe quoi. C'est un plaisir immense à chaque fois de te voir, de discuter, de courir, de nager ... Il y a tellement de choses à dire... Et AUSSI !! Pour le meilleur intérêt de l'enfant.

Ma **POHX**, je dois être le dernier sur terre à t'appeler encore comme ça (oui je me souviens de la signification). Après plus de 10 ans on est toujours là l'un pour l'autre !

A ma **Lili**, qui est partie à l'autre bout du monde et pourtant j'ai l'impression qu'on n'a jamais été si proche. C'est une chance immense que j'ai de faire partie de tes amis. Tu es quelqu'un de MAGNIFIQUE, ne change pour rien au monde.

A mon **Robinou**, aussi dans des contrées lointaines. Tu es Zeus ou encore Apollon, dans tous les cas tu es grand. A très vite !

Hello it's me..... **Tomtom** ☺. Que ce soit sur une terrasse à Paris, ou lors d'un déménagement ou au Canada c'est toujours un plaisir de discuter avec toi et de partager ce temps.

Aux **Réfounouxxxxx** : Emma, Popo, Floflo, ClemClem, TomTom, Lili, Marine, Robinou. On en a vécu des choses ensemble et on en vivra encore pleins. C'est beau d'avoir un groupe comme celui-ci. On a tous les mêmes souvenirs en tête.

« **A Paris les métros sont** » : Caro, Marie, Marie et Guigui. J'ai vraiment eu beaucoup de chance de vous rencontrer pendant mon internat. On ne se voit pas souvent, mais dès qu'on peut on s'aide.

A l'ensemble des internes de pédiatrie de Rouen avec qui j'ai partagé de très bons moments.

A **Monsieur Damien**, la coloc c'était super !!! Mes débuts en Normandie n'auraient pas été les mêmes sans ta rencontre.

A l'ensemble de la **team d'interne de Robert Debré** : Jeanne, Aurélie, Hélène, Claire, Marion, Arthur (alias papa Felix) et Adrien (alias Adrianicci). C'était un immense plaisir de passer ces 6 derniers mois d'interne à vos côtés. Nous sommes des ex-collègues, restons de vrais amis !!!

A toute l'équipe médicale et para médicale de la **réanimation de Robert Debré**. Vous êtes toutes et tous super !!! C'était 6 mois de joie et bonne humeur. La soirée de fin de stage le démontre bien.

Au service de **réanimation adulte d'Elbeuf**, merci pour votre accueil. J'ai énormément appris sur la réa grâce à vous. La réanimation adulte me manque parfois !

A toute la **réanimation néonatale du Havre**, on n'oublie jamais où l'on a fait ses premiers pas !!

A toute la **réanimation pédiatrique et néonatale de Rouen**. Vous m'avez tous beaucoup appris.

A toutes celles et ceux que j'ai rencontré tout au long de mon internat.

A tous les enfants et leurs parents que j'ai croisé durant mon internat. C'est grâce à vous si notre métier est si beau.

A toi **Clémence**, ce n'est pas parce notre aventure s'est terminée qu'il ne faut pas se dire merci. Je te remercie de m'avoir fait découvrir l'Amour et tout ce qui va avec. Je ne serais pas le même si je ne t'avais pas rencontré. Merci pour ces belles années passées ensemble. Je dédicace cette thèse à nos souvenirs.

Au **futur** et à toutes les aventures qui sont à venir.

Enfin, **au meilleur intérêt de l'enfant !!!!**

# Table des matières

<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>17</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>17</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Physiopathologie de l'encéphalite.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Epidémiologie des encéphalites aiguës.....</b>	<b>21</b>
2.1 En population générale et pédiatrique tous services confondus .....	21
2.2 En réanimation pédiatrique.....	27
2.3 Bilan de l'épidémiologie des encéphalites .....	27
<b>3. La conférence de consensus internationale .....</b>	<b>28</b>
<b>4. La notion de causalité d'un agent détecté .....</b>	<b>30</b>
<b>5. Le devenir et les séquelles.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Objectifs de l'étude.....</b>	<b>33</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Caractéristiques de l'étude.....</b>	<b>34</b>
<b>2. La population à l'étude .....</b>	<b>34</b>
<b>3. Les examens complémentaires et la classification .....</b>	<b>35</b>
<b>4. Les traitements .....</b>	<b>37</b>
<b>5. Le devenir et les séquelles des enfants malades .....</b>	<b>38</b>
<b>6. Les analyses statistiques .....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>40</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>40</b>
<b>2. Classement et étiologie des encéphalites .....</b>	<b>45</b>
<b>3. La présentation clinique et paraclinique.....</b>	<b>52</b>
3.1 La clinique .....	52
3.2 Les signes biologiques .....	53
3.3 Les signes électro-encéphalographiques.....	54
3.4 Les signes à l'imagerie par résonance magnétique .....	54
<b>4. Les traitements .....</b>	<b>56</b>
4.1 Des signes de gravité .....	56
4.2 Antibiotiques et antiviraux .....	57
4.3 Traitements anti épileptiques.....	57
4.4 Les autres traitements.....	58
<b>5. Le devenir et les séquelles.....</b>	<b>60</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>66</b>
<b>1. Discussion des résultats .....</b>	<b>66</b>
1.1 La clinique et para clinique .....	67
1.2 La classification et les étiologies .....	68
1.3 La prise en charge.....	73
1.4 Le devenir de nos patients.....	76
<b>2. Discussion des biais de l'étude .....</b>	<b>77</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>82</b>

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Résumé bibliographique de la littérature sur les encéphalites aiguës .....	26
Tableau 2: Niveaux de causalité pour la responsabilité d'un agent infectieux dans les encéphalites (15).....	32
Tableau 3: Classement des séquelles.....	39
Tableau 4: Degrés de certitude de responsabilité des agents infectieux pour les patients inclus dans l'étude.....	51
Tableau 5: Répartition des étiologies en fonction de l'âge des patients inclus dans l'étude .....	52
Tableau 6: Résultats de l'IRM des encéphalites infectieuses .....	56
Tableau 7: Répartition du suivi dans l'année suivant l'hospitalisation en fonction du devenir des enfants.....	62
Tableau 8: Les différents troubles présentés par chacun des 16 enfants ayant des séquelles neurologiques.....	65

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Diagramme de flux de sélection des patients inclus dans l'étude .....	41
Figure 2: Histogramme de l'âge en mois de l'ensemble des patients retenus pour l'étude .....	42
Figure 3: Histogramme de l'âge des patients retenus pour l'étude en fonction du sexe	42
Figure 4: L'âge des patients retenus pour l'étude en fonction des étiologies.....	43
Figure 5: Répartition des effectifs en fonction des années de l'étude.....	43
Figure 6: Boîtes à moustaches représentant les durées de séjour en réanimation des patients retenus pour l'étude en fonction du sexe .....	44
Figure 7: Distribution de la durée de séjour en réanimation en fonction de l'âge (mois) des enfants retenus pour l'étude .....	45
Figure 8: Répartition des cas inclus dans l'étude en fonction du niveau de certitude concernant le diagnostic des encéphalites .....	49
Figure 9: Les étiologies des encéphalites de l'ensemble des patients inclus dans l'étude .....	49
Figure 10: Les différents anti épileptiques utilisés sur les sujets étudiés.....	58
Figure 11: Les différents schémas de traitements spécifiques .....	60
Figure 12: Le devenir des enfants de l'étude après la réanimation .....	61
Figure 13: Niveau des séquelles des enfants de l'étude .....	63
Figure 14: Durée de séjour en réanimation des patients de l'étude en fonction de la présence de séquelles .....	64

## RESUME

L'encéphalite aiguë est une pathologie neurologique rare et potentiellement grave causée par à une inflammation du parenchyme cérébral. En 2013, des critères diagnostiques précis ont été publiés par des experts. Deux formes cliniques existent, l'encéphalite primitive et l'encéphalite immuno-médiée. L'épidémiologie des encéphalites sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation pédiatrique a été peu étudiée.

L'objectif principal de l'étude était de classer les encéphalites sévères de l'enfant selon le mécanisme physiopathologique et d'étudier les différentes formes cliniques d'encéphalite en réanimation pédiatrique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, épidémiologique, descriptive, mono-centrique, des cas d'encéphalites aiguës hospitalisés en réanimation pédiatrique au Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen entre janvier 2000 et novembre 2018.

Au total, 37 enfants atteints d'une encéphalite aiguë selon les critères de la conférence de consensus ont été hospitalisés. Une étiologie a été posée pour 20 enfants, dont 4 encéphalites primitives et 16 immuno-médiées. Il s'agissait de 10 cas d'encéphalomyélites aiguës disséminées, 7 cas d'encéphalites infectieuses et 3 cas d'encéphalites auto-immunes. Un agent pathogène a été identifié pour 10 enfants, dont 9 germes et 1 anticorps.

Une corticothérapie a été mise en place chez 60 % des enfants au cours de leur hospitalisation.

Il y a eu deux décès (5 %) au cours de notre étude. Dix-neuf enfants ont présenté des séquelles neurologiques dans les suites de leur hospitalisation, dont 3 cas de séquelles majeures, 7 cas de séquelles importantes et 9 cas de séquelles modérées.

La classification des encéphalites aiguës semble essentielle pour mieux comprendre cette maladie et pour mieux orienter son traitement. Notre étude contribue à une meilleure connaissance épidémiologique des encéphalites en réanimation pédiatrique et du devenir des enfants atteints sur le moyen terme.

# INTRODUCTION

## 1. Physiopathologie de l'encéphalite

L'encéphalopathie provient d'une combinaison de deux mots grecs, *enkephalos* qui signifie « cerveau » et *pathos* qui signifient « souffrance, affect », désignant toute atteinte focale ou diffuse de l'encéphale, quel que soit leur mécanisme. L'encéphalite correspond à une sous partie des maladies recouvertes par le terme d'encéphalopathie. C'est un syndrome neurologique complexe et sévère associé à une morbi-mortalité importante en population générale. Il est défini par la présence d'un processus inflammatoire du tissu cérébral associé à une dysfonction neurologique pouvant se révéler de différentes manières. Les patients atteints d'une inflammation du système nerveux central (encéphale et/ou moelle épinière) peuvent présenter de nombreux symptômes différents de type troubles cognitifs et/ou neurologiques et/ou psychiatriques.

L'inflammation du système nerveux central (SNC) peut toucher différentes parties du cerveau et se propager de manière plus ou moins importante. On parle d'encéphalite lorsqu'elle se limite à l'encéphale et d'encéphalomyélite si elle s'étend jusqu'à la moelle épinière. Ces deux entités résultent obligatoirement d'une inflammation du SNC.

Il existe deux formes d'encéphalites suivant l'origine de l'inflammation du système nerveux central : l'encéphalite dite **primitive**, où l'inflammation est due à une infection directe du SNC (parenchyme cérébral) par un germe pathogène, et l'encéphalite dite **immuno-médiée** où l'inflammation fait suite à des lésions du SNC causées par une dysfonction du système immunitaire elle-même provoquée par des agents pathogènes (infectieux, immunologiques...).

L'encéphalite **primitive** peut être la conséquence de deux mécanismes pouvant coexister :

- Le mécanisme *cytotoxique* où l'atteinte des neurones résulte d'une invasion du SNC par l'agent pathogène. Soit par passage direct de la barrière hémato-encéphalique soit par transport axonal rétrograde de l'agent pathogène.

- Le mécanisme *ischémique* dû à l'atteinte des tissus cérébraux secondaire à l'atteinte vasculaire des vaisseaux du SNC par un agent pathogène.

L'encéphalite **immuno-médiée** est la conséquence d'une réponse inappropriée du système immunitaire du patient à une agression, entraînant une atteinte inflammatoire du cerveau. Ce dérèglement du système immunitaire peut être provoqué par une infection directe du SNC ou une atteinte externe au SNC ou une tumeur non cérébrale ou des auto-anticorps ou une réponse retardée à une infection virale ou bactérienne. Au sein des causes immuno-médiées, on différencie l'encéphalomyélite aiguë disséminée (**ADEM**), et l'**encéphalite auto-immune** provoquée par des anticorps avec un tropisme cérébral (exemple : anti-N-methyl-D-aspartate receptor = NMDAR, maladie d'Hashimoto, ...).

Historiquement, le terme d'ADEM est un terme générique qui définit l'ensemble des inflammations aiguës non infectieuses et démyélinisantes du SNC. Au cours du temps, cette principale cause d'encéphalite immuno-médiée est de plus en plus décrite, avec une première définition en 2007 révisée en 2013 (1,2). Actuellement, la notion d'ADEM regroupe plusieurs sous-entités d'encéphalite telle que l'encéphalite post-infectieuse ou post-vaccinale. Pour l'ensemble de ces sous-entités, l'atteinte du SNC a lieu au niveau de la substance blanche par mécanisme de démyélinisation aiguë. Le diagnostic est fait par l'association de signes cliniques et radiologiques et par l'exclusion de pathologies mimant une ADEM. Cette maladie peut survenir à tout âge, mais prédomine chez l'enfant et le jeune adulte. La réalisation d'une imagerie cérébrale (exemple : imagerie par résonance magnétique) est indispensable au diagnostic, afin de mettre en évidence des signes de démyélinisation aiguë. Ceux-ci se traduisent par des anomalies de signaux, en séquence T2 ou FLAIR, de la substance blanche souvent multiple, bilatérale et asymétrique concernant le cervelet, les hémisphères cérébraux ou encore la moelle épinière. Une atteinte de la substance grise profonde est possible dans certains cas (2,3). Enfin, l'étude microbiologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) est nécessaire afin d'éliminer une infection directe du SNC. La présence d'un germe dans un autre liquide que le LCR ne remet pas forcément en cause le diagnostic d'ADEM.

La distinction entre encéphalite primitive et encéphalite immuno-médiée n'est pas toujours évidente, et ceci d'autant plus que ces deux mécanismes peuvent coexister.

L'encéphalite diffère de la méningite et de l'encéphalopathie. La méningite est la conséquence d'une inflammation n'atteignant que les méninges au niveau de ses différentes couches (la pie mère, l'arachnoïde et la dure mère). L'encéphale, qui est enveloppé par les méninges, n'est pas touché et l'aspect clinique qui en résulte diffère. Lorsque l'encéphale est atteint en plus des méninges, on parle de méningo-encéphalite : c'est le cas de certaines infections spécifiques (notamment par le virus de l'herpès).

L'encéphalopathie se traduit cliniquement par une altération de l'état mental pouvant se manifester par une confusion, une désorientation, un changement de comportement, mais à la différence de l'encéphalite ceci n'est pas obligatoirement en lien avec une inflammation cérébrale sous-jacente.

La distinction de ces 3 entités (encéphalite, méningite, encéphalopathie) est importante, la présentation clinique, les étiologies, les traitements et les conséquences à long terme ne sont pas les mêmes.

## 2. Epidémiologie des encéphalites aiguës

### 2.1 En population générale et pédiatrique tous services confondus

L'épidémiologie spécifique des encéphalites aiguës est peu connue dans le monde. On estime aujourd'hui que son incidence mondiale varie entre 1,5 et 7,3 cas pour 100 000 habitants par an en population générale (4–7).

Dans les années 1990, aux États-Unis (USA), le centre de prévention et de contrôle des maladies a mis en place un système de surveillance des encéphalites. Cette décision est habituellement prise dans le contexte de maladies sévères, pour lesquelles il existe une difficulté à la mise en évidence d'un agent étiologique responsable (8–10) et ce malgré les nouvelles techniques de laboratoires (11).

A partir des différents programmes de surveillance des maladies émergentes déjà existants sur le territoire des USA (*Emerging Infections Program*) est né un projet

spécifique pour l'encéphalite : *Encephalitis Project*. Il a été mis en place en 1997 à New York, puis en Californie (CEP) en 1998 et dans le Tennessee en 2000 et s'est terminé dans l'ensemble des centres en 2010 (12). Ce programme de surveillance, en regroupant plus de 5000 patients, constitue à ce jour la plus grande cohorte de patients atteints d'encéphalite aiguë analysable.

Plusieurs autres pays se sont intéressés à l'épidémiologie des encéphalites au cours de ces vingt dernières années. Dans la majorité des cas, il s'agit de travaux effectués avant l'année 2013 (date de parution de la conférence de consensus internationale) avec des effectifs variables, des critères d'inclusions variables et portant sur une population générale (populations pédiatriques et adultes confondues). La proportion d'enfants dans ces études est comprise entre 30 % et 50 %.

En 2001, en Finlande dans une étude portant sur 3231 patients présentant une atteinte aiguë du SNC, 1014 avaient une encéphalite parmi lesquels une étiologie était connue pour 55 % des cas avec une prédominance pour le *Varicella-Zona Virus* (VZV) et l'*Herpes Simplex Virus* (HSV) (13). Quelques années plus tard, une étude toujours finlandaise chez l'adulte incluant les méningites et les encéphalites montrait qu'une cause était plus souvent retrouvée pour les méningites que les encéphalites (66 % versus 36 %). Les principaux agents viraux retrouvés responsables d'encéphalites étaient aussi le VZV et l'HSV (14).

Glaser et son équipe ont montré en 2006, à partir de 1570 cas issus de la cohorte *Encephalitis Project*, que pour plus de 50 % des cas la cause reste indéterminée et que parmi les étiologies retrouvées la majorité était infectieuse (79 %). Les virus étaient les principaux agents en cause avec les *entérovirus*, l'HSV et le VZV, suivis des bactéries représentées essentiellement par le *Mycoplasma pneumoniae* (15). En 2015, le même auteur a confirmé, sur un plus grand nombre de patients issu de la même cohorte, qu'une cause était retrouvée dans moins de 50% des cas, et ce malgré un algorithme rigoureux dans la démarche diagnostique (12). Cette étude fait apparaître une nouvelle entité responsable d'encéphalites : les causes auto-immunes avec notamment l'encéphalite à anticorps anti NMDA.

Pour la première fois en 2007 est rapporté au CEP un cas d'encéphalite à anticorps anti NMDA. Dans les années suivantes, leur nombre ne fait que croître et constitue un groupe à part entière d'encéphalites au sein de la cohorte. Face à cette augmentation, il est décidé de rechercher cet anticorps sur l'ensemble des cas d'encéphalites d'étiologies incertaines chez les patients âgés de moins de 30 ans (16). En 2012, Gable et son équipe montrent à partir de la base de données du CEP, que ces anticorps étaient très fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'une encéphalite d'origine incertaine (32 cas sur 79 testés). Ils montrent aussi, qu'entre 2007 et 2011, chez les sujets atteints d'encéphalite âgés de moins de 30 ans les anticorps anti NMDA étaient plus fréquemment retrouvés que l'herpès (41 % versus 9 % d'HSV-1) ou l'entérovirus (41 % versus 38 %). Les troubles du comportement et du langage étaient plus fréquents de cette forme, de même que les manifestations psychiatriques de types hallucinations ou psychose. Les résultats de cette étude constituent un tournant dans les explorations étiologiques des encéphalites, la recherche de cet anticorps doit à présent être systématique en présence de symptômes atypiques.

Une analyse australienne de 2009 menée par Huppatz sur 17 ans, portant sur des adultes et des enfants hospitalisés pour une encéphalite aiguë, a montré qu'une étiologie était identifiée dans seulement 30 % des cas avec une incidence de 5,2 cas pour 100 000 habitants par an (17). On retrouvait une prédominance de l'HSV et du VZV parmi les agents responsables. Une autre étude australienne menée par Britton en population pédiatrique entre 2000 et 2012 retrouvait une incidence de 3,8 cas pour 100 000 habitants par an avec un taux plus élevé chez les enfants âgés de moins de 1 an (18). Les principales causes étaient également infectieuses, avec une prédominance pour l'*herpès* et les *entérovirus*.

Un travail rétrospectif, en parallèle de l'étude de Huppatz, a été mené au Canada sur 24 028 patients entre 1994 et 2008 (6). Cette étude retrouvait une étiologie chez 50 % des sujets étudiés avec principalement des causes virales (31,8 %), des causes immuno-médiées ou toxiques (10,4%), et des causes bactériennes et parasitaires (7,9 %).

Une étude française prospective, s'intéressant uniquement aux encéphalites infectieuses, menée par Mailles et son équipe en 2007 sur 253 patients a montré

qu'un diagnostic étiologique était porté chez 52 % des sujets hospitalisés pour encéphalite aiguë avec une majorité de causes virales (HSV et VZV) (19). Au sein de cette étude, 10 % des patients avaient moins de 16 ans.

En Italie, une étude rétrospective sur 7 ans (1999 – 2005) portant sur 23 594 individus a montré des résultats similaires avec une proportion d'étiologie retrouvée de 44 % où prédomine les causes virales (40,1 %), puis les causes infectieuses non virales (19,9 %) et les causes post-infectieuses et immuno-médiées (18,8 %) (7).

Dans l'étude anglaise multicentrique conduite par Granerod entre 2005 et 2006 sur 203 individus, 63 % des patients avaient une étiologie identifiée à leur encéphalite, dont 42 % étaient d'origine infectieuse avec une prédominance pour l'HSV et 25 % d'origine immuno-médiée de type ADEM et anti-NMDA (20). Cette étude faisait suite à une étude de Davison en 2003, qui montrait que l'incidence estimée à partir du taux d'hospitalisation pour encéphalite aiguë virale en population générale en Angleterre était, entre 1989-1998, de 1,5 cas pour 100 000 habitants par année et de 2,8 cas pour 100 000 enfants par année (21). En 2013, un travail mené par Granerod a réestimé l'incidence annuelle des encéphalites en Angleterre à partir d'un modèle de capture-recapture, à 5,23 cas pour 100 000 habitants par an, soit 3,5 fois plus que dans l'étude de Davison (5). Cette étude comprenait les cas d'encéphalites infectieuses et non infectieuses.

Parmi l'ensemble des études portant sur un effectif important de sujets, on répertorie très peu d'études à recrutement pédiatrique exclusif.

On peut citer quelques études d'effectifs faibles qui retrouvent que le *mycoplasma pneumoniae* était un germe souvent responsable d'une encéphalite aiguë de l'enfant (18,22,23).

Une étude suédoise de 2000 à 2004 incluant 93 enfants hospitalisés pour une encéphalite aiguë a montré que dans 48 % des cas une étiologie était retrouvée avec 18 % de *Tick born encephalitis virus*, 13 % d'*entérovirus*, 13 % de *Virus respiratoire syncytial* (VRS) et 13 % de VZV (24).

En Grèce, entre 2005 et 2007 un travail s'intéressant à 42 enfants hospitalisés pour une encéphalite, âgés en moyenne de 5,9 ans a montré que le diagnostic était posé pour 57 % des cas avec une prédominance des causes virales (25).

Des résultats similaires étaient retrouvés par Milshtein en Israël, avec l'identification d'un agent chez 11 patients sur 44 (25 %), l'*entérovirus* prédominait suivi du *mycoplasma pneumoniae* et de l'HSV (26).

Un travail de thèse portant sur 31 cas d'encéphalites infectieuses hospitalisés à Grenoble montrait qu'un agent était retrouvé dans 60 % des cas (27). L'*entérovirus* était le principal agent responsable, suivi du *mycoplasma pneumoniae* puis de l'*Epstein-Barr Virus* (EBV).

L'ensemble des résultats des études citées précédemment est résumé dans le tableau suivant (Tableau 1) :

Tableau 1: Résumé bibliographique de la littérature sur les encéphalites aiguës

Auteur	Années	Pays	Nombre de patients inclus	Population	% d'étiologie identifiée	Résultats principaux
Koskiniemi (13)	1995 – 96	Finlande	1014 encéphalites	Adulte et pédiatrique	55 %	Virale majoritairement : VZV et HSV
Kupila (14)	1999 – 2003	Finlande	42 encéphalites	Adulte	36 %	Virale majoritairement : VZV et HSV
Glaser (15)	1998-2005	USA	1570 encéphalites	Adulte et pédiatrique	37 %	Virale majoritairement : entérovirus, HSV et VZV
Huppatz (17)	1990 – 2007	Australie	5926 encéphalites	Adulte et pédiatrique	30 %	Majoritairement virale : HSV (763 cas), VZV (226 cas). Parasitaire : toxoplasmose (221 cas)
Britton (18)	2000 – 2012	Australie	1847 encéphalites	Pédiatrique	≈ 40 %	21 % cause virale. 16 % ADEM 16 % cause auto-immune
Kulkarni (6)	1994 – 2008	Canada	24028 encéphalites	Adulte et pédiatrique	50 %	32 % virale 10 % toxique / immuno-médiées 8 % bactériennes ou parasitaires
Mailles (19)	2007	France	253 encéphalites	Adulte et pédiatrique	52 %	69 % virale : - 42 % HSV - 11 % VZV 30 % bactérienne : - Tuberculose +++
Barbadoro (7)	1999 – 2005	Italie	23594 encéphalites	Adulte et pédiatrique	44 %	40 % virale 20 % infectieuse non virale 19% immuno-médiée
Granerod (20)	2005 – 2006	Angleterre	203 encéphalites	Adulte et pédiatrique	63 %	42 % infectieuse : - 19 % HSV - 5 % VZV - 5 % tuberculose 25 % immuno-médiée : - 11 % ADEM - 4 % anti NMDA
Fowler (24)	2000 – 2004	Suède	93 encéphalites	Pédiatrique	47 %	Majoritairement virale : entérovirus, VRS, VZV, grippe
Galanakis (25)	2005 – 2007	Grèce	42 encéphalites	Pédiatrique	57 %	71 % virale : HSV et entérovirus majoritaire 29 % bactérienne
Milshtein (26)	1999 – 2009	Israël	44 encéphalites	Pédiatrique	25 %	80 % virale 20 % mycoplasme pneumoniae
Arata-Bardet (27)	2009 – 2015	France	31 encéphalites	Pédiatrique	60 %	26 % entérovirus 16 % mycoplasme pneumoniae

## 2.2 En réanimation pédiatrique

L'encéphalite peut avoir des conséquences plus graves chez l'enfant que chez l'adulte et nécessiter des soins spécifiques et adaptés dès le début de sa prise en charge afin de diminuer le risque de séquelles (22). Pourtant, peu d'études s'intéressent aux formes cliniques graves admis en réanimation pédiatrique.

Aux USA une étude portant sur 7298 enfants issus de la base de données *Pediatric Health Information System*, atteints d'encéphalite entre 2004 et 2013, a montré que 40 % d'entre eux étaient hospitalisés dans une unité de réanimation avec des durées d'hospitalisation plus longues que les autres patients de réanimation pédiatrique (28).

Une étude espagnole observationnelle descriptive entre 2010 et 2013, s'intéressant au devenir des enfants hospitalisés pour une encéphalite aiguë dans 14 services de réanimation, a montré que le diagnostic étiologique était réalisé que dans 35 % des cas avec une prédominance pour l'HSV et l'*entérovirus* (29).

Un travail effectué à Hong-Kong portant sur le devenir des patients hospitalisés pour encéphalite aiguë, entre 2002 et 2014, dans une unité de réanimation pédiatrique, 59 % des cas avaient un micro-organisme identifié (30). L'étiologie virale prédominait avec l'HSV et les *entérovirus*. Les encéphalites représentaient 2,7 % des admissions en réanimation pédiatrique et 11,8 % de la mortalité au sein de cette unité.

## 2.3 Bilan de l'épidémiologie des encéphalites

L'identification d'une étiologie est minoritaire dans la l'ensemble des étude. Ceci est confirmé par la revue de la littérature sur le sujet effectuée par Boucher en 2017 qui montre qu'une étiologie était identifiée dans 27,5 % à 79 % des études (31).

L'absence d'une définition consensuelle de l'encéphalite et la diversité des algorithmes diagnostiques utilisés autorisent une critique à la généralisation des résultats de ces différentes études.

Cependant, sur les 20 dernières années, on constate que la cause majoritaire des encéphalites est infectieuse, avec une prédominance pour les agents viraux (HSV

et entérovirus). Le *mycoplasma pneumoniae* constitue une bactérie fréquente dans les encéphalites de l'enfant. Au cours des années, la part de responsabilité de certains virus change en fonction de l'existence ou non d'un programme vaccinal (exemple : VZV). La part des encéphalites auto-immunes prend une place de plus en plus importante, avec la recherche quasi systématique des anticorps anti NMDA, anti-MOG, anti-aquaporine4 ou encore des anticorps associés à des dysthyroïdies ou autres pathologies inflammatoires (exemple : lupus érythémateux disséminé).

Le caractère primitif ou immuno-médié des encéphalites est souvent peu abordé dans les études alors que cette séparation est essentielle à la bonne gestion des encéphalites.

### 3. La conférence de consensus internationale

L'encéphalite correspond à une inflammation du parenchyme cérébral associée à des troubles neurologiques variables et souvent multiples. La confirmation histopathologique étant rare, l'utilisation de signes cliniques corrélés à une inflammation cérébrale est nécessaire pour faire le diagnostic.

En 2013, un groupe international d'experts s'est réuni dans le but de formuler une définition claire et consensuelle de la maladie et de mieux définir la/les démarche(s) diagnostique(s) (32). La définition est composée d'un critère majeur et de six critères mineurs. Le critère majeur est obligatoire et doit être associé à au moins 2 (= encéphalite « possible ») ou 3 critères mineurs (=encéphalite « probable » ou « confirmée »).

Les critères définis sont les suivants :

- Critère majeur obligatoire : patient se présentant avec un état mental altéré (défini comme une altération de la conscience, léthargie ou un trouble du comportement) d'une durée de plus de 24 heures, sans autre cause identifiable retrouvée.
- Critères mineurs : 2 pour une encéphalite « possible » ou  $\geq 3$  pour une encéphalite « probable » ou « confirmée » :

- Fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant au moins 72 heures, avant ou après le début des symptômes.
- Crise(s) convulsive(s) partielle(s) ou généralisée(s), non attribuable(s) à une pathologie préexistante.
- Signes neurologiques focaux non préexistants.
- Un compte de globules blancs dans le LCR  $\geq 5 /\text{mm}^3$
- Anomalie parenchymateuse à l'imagerie cérébrale suggérant une encéphalite non préexistante
- Anomalie électrique à l'électroencéphalogramme (EEG) évoquant une encéphalite et non attribuable à une autre cause.

Pour parler d'encéphalite « confirmée » plutôt que d'encéphalite « probable », il faut, en plus d'avoir le critère majeur et au moins 3 critères mineurs, qu'une des trois preuves suivantes soit respectée :

- La confirmation anatomo-pathologique d'une inflammation cérébrale compatible avec une encéphalite sur une biopsie cérébrale (exceptionnellement réalisée)
- Une preuve microbiologique ou sérologique, à partir d'un échantillon approprié, d'une infection aiguë par un microorganisme fortement associé à une encéphalite (exemple : mise en évidence du virus de l'herpès dans le LCR).
- Une preuve biologique d'une maladie auto-immune fortement associée à une encéphalite (exemple : mise en évidence d'anticorps anti NMDA).

En plus d'une définition précise de l'encéphalite, le groupe d'expert a proposé une démarche diagnostique sous forme d'algorithme avec pour but de diminuer l'hétérogénéité des résultats des études. Ce dernier diffère entre les adultes et les enfants et doit être adapté à chaque patient en fonction de sa provenance et l'épidémiologie spécifique des germes du pays. L'algorithme est principalement consacré à la recherche d'une cause infectieuse pouvant être virale, bactérienne, parasitaire ou fongique. Il est aussi recommandé de rechercher des étiologies auto-immunes, par la mise en évidence dans le LCR d'anticorps spécifiques à certaines pathologies associées à une encéphalite. Pendant des années, ces

anticorps n'étaient pas recherchés, car la notion encéphalite auto immune, se révélant essentiellement par des symptômes psychiatriques, était inexistante (33).

Un grand changement a été apporté par cette conférence de consensus de par la démarche diagnostique consensuelle proposée et la définition claire donnée à ce syndrome complexe.

La conférence ne mentionnait pas de recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des encéphalites. Pour cela, il était proposé de se référer aux avis émanant de la société infectieuse des États-Unis (34).

#### 4. La notion de causalité d'un agent détecté

La notion de responsabilité causale d'un agent mis en évidence par les examens complémentaires dans un contexte d'encéphalite a largement été débattue dans la conférence de consensus, résultant en une définition à trois niveaux de causalité : « possible », « probable » et « confirmé ».

Dans la majorité des encéphalites, la cause de la maladie est indéterminée. Cependant, lorsqu'un agent pathogène est identifié, la question de la certitude de sa responsabilité est posée. Cette problématique sur la causalité d'un agent n'est pas récente, Robert Koch en parle en 1890 lors du congrès de médecine à Berlin. Cette même année, on était définit les postulats de Koch (35) :

- L'agent infectieux doit être présent dans tous les organismes atteints et absent des organismes sains.
- L'agent doit pouvoir être isolé et croître en culture.
- Le micro-organisme cultivé doit déclencher la même maladie chez un animal de laboratoire sensible.
- Le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.

Ces critères sont trop stricts pour s'appliquer de manière générale à l'ensemble des infections virales.

C'est la raison pour laquelle, ces derniers ont plusieurs fois été modifiés ou complétés par différents auteurs, comme Rivers en 1937 qui a défini des critères spécifiques aux infections virales (36,37) :

- L'agent pathogène est associé à la pathologie de manière statistique.
- L'agent infectieux peut être isolé en culture.
- Ce même agent infectieux peut reproduire la même maladie (essai contrôlé).
- La présence d'anticorps spécifiques de l'agent pathogène est mise en évidence chez le malade à distance ou non de la maladie.

Il n'apparaît plus obligatoire de mettre en évidence l'agent pathogène dans l'organe atteint et il n'est plus obligatoire de montrer la capacité de l'agent à reproduire la même maladie chez un animal sain.

L'encéphalite peut être la conséquence d'une dysfonction du système immunitaire suite à une agression externe au SNC (cause dite immuno-médiée). Dans ce cas, l'identification d'un agent responsable en dehors du système nerveux central est fréquente. Bien que sa localisation ne soit pas dans le SNC, sa responsabilité peut être directement impliquée dans l'encéphalite. La notion d'encéphalite immuno-médiée commence à être introduite par Rivers, qui évoque la notion de preuve indirecte immunologique.

En s'aidant des critères de Rivers, Granerod définit des critères hiérarchiques de causalité d'un agent dans le cadre des encéphalites pouvant s'appliquer aussi bien aux encéphalites primitives qu'aux encéphalites immuno-médiées (38).

Trois niveaux de causalités d'une encéphalite sont définis (« possible », « probable » et « confirmé ») en fonction de la localisation du germe ou de l'anticorps responsable et de son lien connu avec une encéphalite (15,32).

Des liquides stériles ou un tissu de l'organisme autre que du LCR ou du tissu cérébral peuvent être étudiés (sérum, biopsie cutanée, lavage broncho-alvéolaire, salive, écouvillon de gorge ...) à la recherche d'un agent responsable définissant le niveau de causalité comme « probable » ou « possible » (Tableau 2).

Tableau 2: Niveaux de causalité pour la responsabilité d'un agent infectieux dans les encéphalites (15).

<b>Degré de certitude</b>	<b>Définition</b>
Certain	Mise en évidence dans le LCR ou dans le tissu cérébral d'un agent infectieux connue pour donner des encéphalites OU d'un anticorps positif pour certains germes dont la PCR est mise habituellement en échec (exemple : IgM West Nile Virus)
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agent infectieux connu pour causer des encéphalites, non retrouvé dans le LCR ou dans le tissu cérébral, mais avec forte preuve d'infection par sérologie ou culture positive.</li> </ul> <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agent infectieux peu connu pour causer des encéphalites et retrouvé dans le LCR ou dans le tissu cérébral.</li> </ul>
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agent infectieux connu pour causer des encéphalites et preuves sérologiques évocatrices, mais non concluantes ou culture positive peu spécifique dans autre site que le LCR.</li> </ul> <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agent infectieux peu connu pour causer des encéphalites ou méthode diagnostic peu développé et preuve sérologique forte ou culture positive d'un autre site que le LCR.</li> </ul>

## 5. Le devenir et les séquelles

Cliniquement, l'encéphalite aiguë varie entre une forme limitée sans séquelles neurologiques à une forme sévère pouvant entraîner de graves séquelles cognitives et/ou motrices, voire le décès. Les formes les plus sévères semblent

concerner les enfants, entraînant des séquelles parfois importantes sur le développement neurologique et cognitif (39–43). Il existe peu de données dans la littérature sur le thème du devenir après une hospitalisation en réanimation pédiatrique pour une encéphalite aiguë. Or les formes les plus graves sont admises en réanimation et sont les plus à risque de séquelles (39).

Une revue de la littérature portant sur un peu plus de 1000 sujets survivants à une encéphalite aiguë retrouvait que dans 42 % des cas il y avait des séquelles persistantes (43). Dans le même sens, plusieurs études menées aux USA retrouvaient que la plupart des enfants ayant eu une encéphalite aiguë avaient une récupération clinique incomplète à la sortie de l'hospitalisation et que la récupération complète avait lieu dans les 6 à 12 mois suivants.

Granerod et son équipe ont déterminé un taux de décès de 12 % (20), proche de celui de l'étude française qui était de 10 % (19), alors qu'aux États-Unis ce taux variait entre 2 % et 11 % (4,8,10). Le taux de décès en population pédiatrique n'était pas précisé dans ces études.

## 6. Objectifs de l'étude

Au vu du peu de données concernant les encéphalites aiguës en réanimation pédiatrique, nous avons voulu mener une étude sur cette population spécifique au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen.

Nous avons étudié l'épidémiologie des cas d'encéphalites aiguës hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU de Rouen, sur les dix-huit dernières années.

L'objectif premier de l'étude était de décrire les principales causes d'encéphalites aiguës pédiatriques et les classer en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient d'analyser la présentation clinique et para clinique, les traitements mis en place et le devenir des encéphalites graves hospitalisées en réanimation.

Ce travail de thèse s'est intéressé uniquement aux cas d'encéphalites ou d'encéphalomyélites en excluant les méningo-encéphalites bactériennes, les méningites et les encéphalopathies.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective de 2000 à 2018, descriptive et mono-centrique menée dans le service de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen. Les cas ont été identifiés à partir des codes de la CIM-10, allant de G04 à G049, correspondant aux encéphalites et aux encéphalomyélites dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (44). Le recueil de données a été effectué par consultation du dossier médical papier et informatisé de chaque patient sélectionné.

Nous avons recueilli des données sur les antécédents, les notions d'expositions à des facteurs favorisants, les prodromes, les signes cliniques à J1 puis J5 d'hospitalisation et à la sortie, les examens complémentaires (biologie, imagerie et électroencéphalogramme), les traitements spécifiques et associés, le suivi et le devenir du patient (1 mois, 6 mois et 1 an).

## 2. La population à l'étude

La population de l'étude est l'ensemble des enfants hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Rouen, pour une encéphalite aiguë, entre janvier 2000 et novembre 2018.

Ils devaient tous répondre aux critères diagnostiques de l'encéphalite aiguë telle que définis par la conférence de consensus internationale de 2013 (32).

Les enfants présentant un des critères suivants ont été exclus de l'étude :

- Moins de 28 jours de vie ou plus de 18 ans,
- Une méningo-encéphalite bactérienne,
- Une maladie épileptique connue ou traitement pour des crises convulsives,
- Une immunodépression (type VIH),
- Une maladie métabolique,
- Une maladie néoplasique,
- Une malformation cérébrale connue,
- Un lupus érythémateux disséminé,

- Une encéphalite chronique,
- Une hospitalisation dans le service de réanimation, après transfert du service de pédiatrie, pour échanges plasmatiques dans le cadre du traitement de leur encéphalite auto immune connue.

### 3. Les examens complémentaires et la classification

Les enfants devaient avoir bénéficié de plusieurs examens complémentaires pour être retenus dans l'étude. Au minimum une prise de sang, une ponction lombaire (en absence de contre indication), une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) et un électroencéphalogramme.

Le bilan microbiologique n'était pas standardisé, il variait en fonction de la clinique, des facteurs de risque et de l'origine du patient. De manière systématique pour l'ensemble des enfants il y a eu un examen du LCR avec une biochimie standard, un examen bactériologique avec mise en culture, une recherche de virus et une Polymerase Chain Reaction (PCR) pour HSV 1 et 2. En fonction de la clinique, ils pouvaient bénéficier d'autres recherches biologiques (liste non exhaustive) :

- Dans le sang :
  - Pour la bactériologie :
    - Mise en culture classique,
    - Sérologie *Mycoplasma pneumoniae*,
    - Sérologie rickettsiose,
    - Recherche tuberculose,
    - Sérologie *Bartonella Hemsalae*.
  - Pour la virologie et parasitologie :
    - Sérologie *Epstein Barr Virus* (EBV), CMV, HSV, *parvovirusB19*, rougeole, rubéole,
    - Sérologie VIH,
    - Recherche d'arbovirose,
    - PCR / sérologie VZV,
    - Frottis sanguin pour recherche de paludisme.
  - Recherche d'anticorps anti-NMDA récepteur

- Recherche d'anticorps anti-MOG
- Dans le LCR :
  - Pour la bactériologie :
    - Sérologie *Borrelia burgdorferi*,
    - Sérologie *Chlamydiae*
  - Pour la virologie et parasitologie :
    - PCR HSV 1 et 2, EBV, CMV, VZV, HHV6,
    - PCR *Parechovirus*,
    - PCR VIH,
    - PCR *entérovirus*,
    - Recherche de paludisme.
  - Recherche d'anticorps anti-NMDA récepteur
  - Recherche d'anticorps anti-MOG
- Autres liquides organiques :
  - PCR multiplex respiratoire sur sécrétions nasales,
  - Test de Détection Rapide (TDR) grippe sur sécrétions nasales,
  - TDR Virus Respiratoire Syncytial (VRS) sur sécrétions nasales,
  - TDR rotavirus dans les selles,
  - PCR EBV et CMV dans les selles, le lavage broncho-alvéolaire,
  - PCR entérovirus dans les selles.

Si le patient avait bénéficié d'un scanner cérébral (TDM) et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), seuls les résultats de l'IRM étaient analysés pour le diagnostic et la classification de l'encéphalite.

Nous avons analysé les tracés électriques des EEG effectués à J0, J5 d'hospitalisation et à la sortie.

Les examens d'IRM et d'EEG n'ont pas été relus *a posteriori* spécifiquement pour notre étude.

Nous nous sommes intéressés uniquement aux examens réalisés dans le service d'accueil des urgences et/ou pendant le séjour en réanimation. Leurs résultats étaient analysés même s'ils étaient reçus après la date de sortie du service du

patient. A l'inverse, un examen réalisé après la date de sortie du patient n'était pas pris en compte pour notre étude.

Les encéphalites ont pu être classées à partir des résultats des différents examens complémentaires réalisés pour chaque enfant. La classification s'est faite en différentes étapes :

- Primitive ou immuno-médiée,
- La certitude du diagnostic d'encéphalite,
- L'étiologie de l'encéphalite : infectieuse, ADEM, auto-immune ou inconnue,
- En cas de mise en évidence d'un agent pathogène, le degré de causalité de ce dernier devait être déterminé selon les recommandations (Tableau 2) (15).

Le diagnostic d'ADEM était fait à partir d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. La clinique devait être compatible avec une encéphalite aiguë selon la conférence de consensus, il ne devait pas y avoir d'arguments microbiologiques en faveur d'une infection directe du SNC et l'IRM devait montrer des atteintes de la substance blanche des hémisphères cérébraux et/ou de la moelle épinière et/ou du cervelet en séquence FLAIR et/ou T2 compatible avec une ADEM. Un patient n'ayant pas eu d'IRM lors de son séjour en réanimation ne pouvait donc pas être classé dans la catégorie d'ADEM. La mise en évidence d'un germe n'était pas incompatible avec le diagnostic d'ADEM à partir du moment où il n'était pas retrouvé dans le LCR.

#### 4. Les traitements

Pour l'étude nous nous sommes intéressés aux différents traitements mis en place lors du séjour, d'une part dans le cadre de la réanimation et d'autre part dans le cadre de la maladie causale et des symptômes.

Concernant les traitements en lien avec les mesures de réanimation, nous avons cherché à savoir si les patients avaient bénéficié d'une intubation, d'amines vasopressives et/ou de traitements spécifiques de l'hypertension intracrânienne (HTIC). Ceci nous permettait *a posteriori* d'évaluer la sévérité clinique de l'encéphalite aiguë.

Pour les traitements des symptômes, nous nous sommes essentiellement focalisés sur l'utilisation ou non d'antiépileptiques et, s'il y avait eu utilisation de ce traitement, leur classe thérapeutique.

Enfin, pour le traitement causal nous avons recherché l'utilisation d'antibiotiques et d'antiviraux, leurs types et leurs nombres.

L'utilisation de traitements spécifiques des encéphalites a aussi été recherchée : une corticothérapie, des échanges plasmatiques, la perfusion d'immunoglobulines intra veineuse. Pour notre étude, la corticothérapie fait référence à des bolus intra veineux à hautes doses (30 mg/kg/jour ou 1 g/1,73 m<sup>2</sup>). L'utilisation d'une posologie inférieure n'était pas prise en compte dans nos analyses.

## 5. Le devenir et les séquelles des enfants malades

Nous avons étudié le devenir de nos patients à moyen terme. Le devenir des patients a été classé en fonction de leur statut après la sortie de réanimation ou de l'hôpital : décès, sortie à domicile, sortie dans un centre spécialisé ou inconnu. La mise en place d'un suivi médical à la sortie de l'hospitalisation (à 1 mois, 6 mois et 12 mois) et la mention d'éventuelles séquelles étaient recherchées pour l'étude. La recherche de séquelles s'est faite à partir de la lecture des comptes rendus des consultations de suivi. Aucun contact direct n'a été pris avec les patients inclus ni avec leur famille. Les séquelles étaient classées en fonction de leur retentissement sur la vie quotidienne (tableau 3) (45) :

Tableau 3: Classement des séquelles.

<b>Séquelle</b>	<b>Définition</b>
Aucune	Pas de séquelle retrouvée.
Modérée	Déficit n'interférant pas avec la vie courante ou l'activité scolaire et/ou une épilepsie contrôlée par un traitement simple.
Importante	Déficit nécessitant une adaptation scolaire (établissement médico-social, unité localisée pour l'inclusion scolaire...).
Majeure	Handicap nécessitant une orientation spécialisée.

## 6. Les analyses statistiques

L'ensemble des analyses statistiques de cette étude ont été réalisées avec le logiciel RStudio version 1.0.153 (2009-2017RStudio, Inc).

Les variables continues à distribution normale et non normale sont présentées, respectivement, par leur moyenne  $\pm$  1 écart-type et leur médiane avec intervalle interquartile. Les variables discrètes sont présentées par leur effectif et leur pourcentage.

Les variables catégorielles sont comparées à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fischer en fonction des conditions de validité de chaque test.

Les variables continues ont été représentées à l'aide d'histogramme et/ou de boîtes à moustaches et les variables qualitatives à l'aide de diagramme en bâtons. Les tests statistiques étaient réalisés avec un risque de première espèce de 5%, ils étaient considérés comme significatifs si la valeur de la p-value était inférieure à 0,05.

# RESULTATS

## 1. Généralités

Entre janvier 2000 et novembre 2018, 81 dossiers ont été sélectionnés à l'aide des codes du PMSI. Après étude de chaque dossier clinique, 44 dossiers ont été retirés, car n'ayant pas les critères d'inclusions ou ayant des critères d'exclusions. Nous avons conservé pour l'analyse uniquement les cas d'encéphalites correspondants à la définition de la conférence de consensus de 2013, soit 37 patients, dont 17 filles (46 %) et 20 garçons (54 %) (Figure 1).

Les enfants étaient âgés de 1 mois à 14 ans au moment du diagnostic, avec une moyenne de 5,8 ans  $\pm$  3,5 (Figure 2 et 3). Les filles étaient plus âgées que les garçons en moyenne (6,5 ans versus 5,3).

Les patients atteints d'encéphalite auto-immune étaient plus âgés que les autres, de manière non significative (Figure 4).

Figure 1: Diagramme de flux de sélection des patients inclus dans l'étude

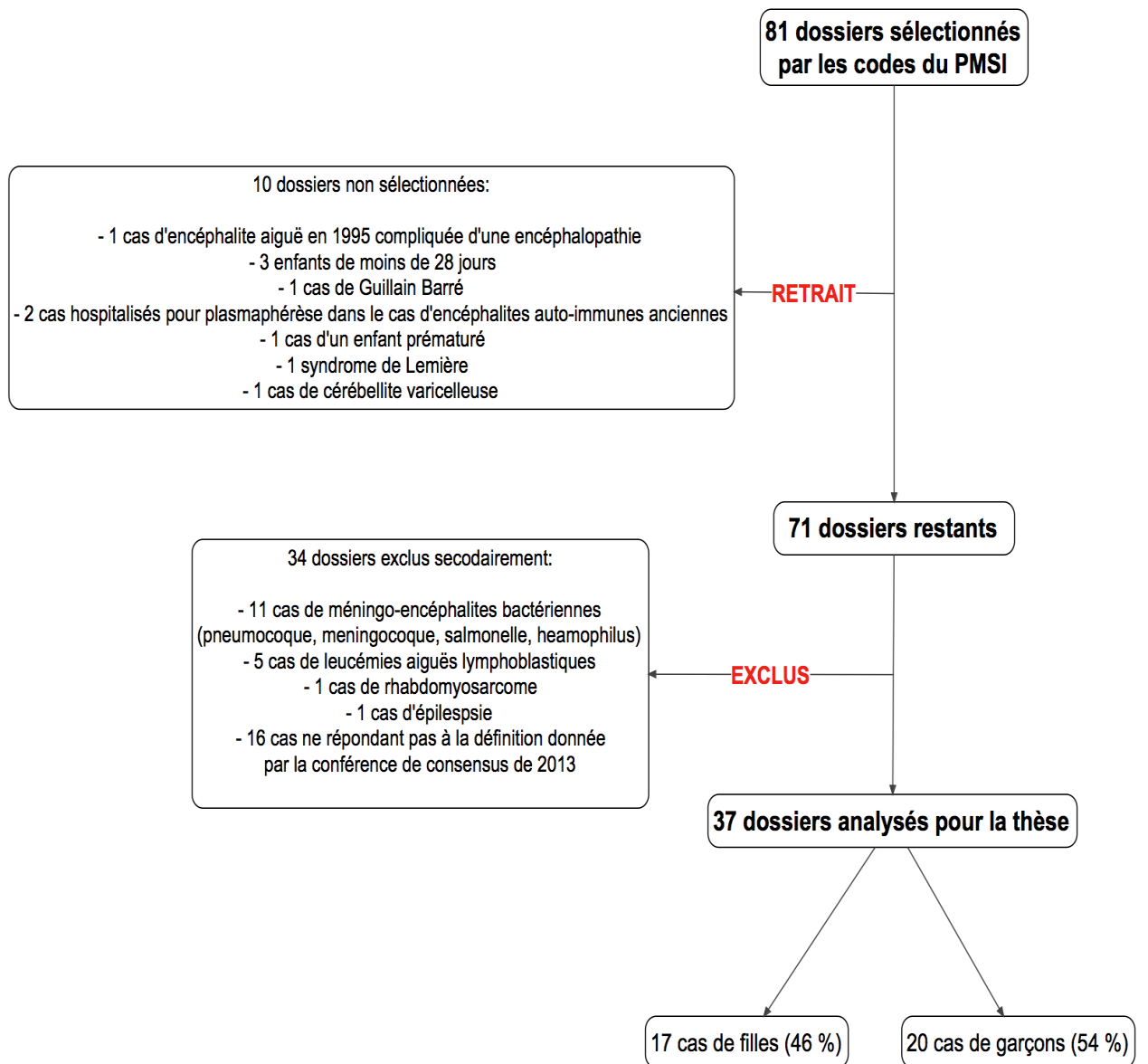


Figure 2: Histogramme de l'âge en mois de l'ensemble des patients retenus pour l'étude

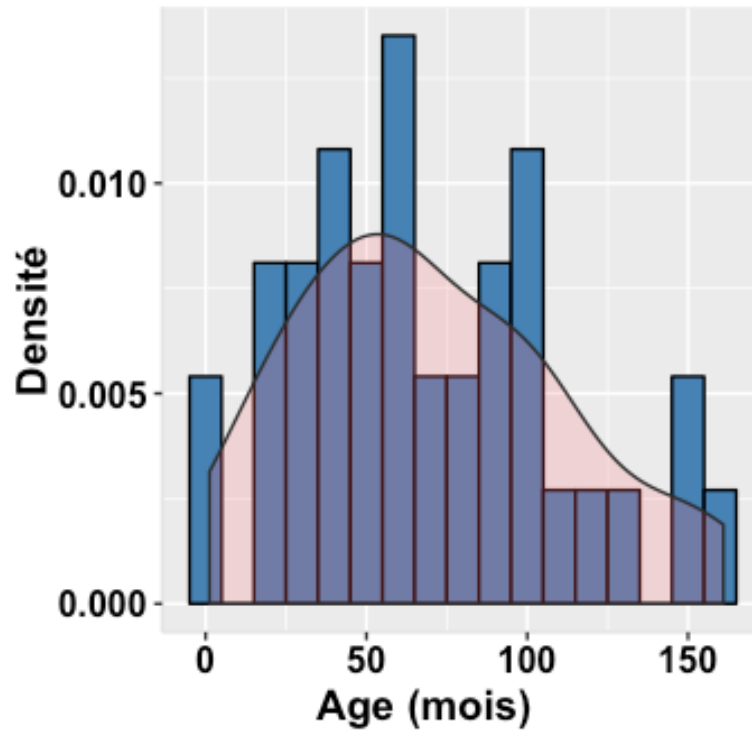


Figure 3: Histogramme de l'âge des patients retenus pour l'étude en fonction du sexe

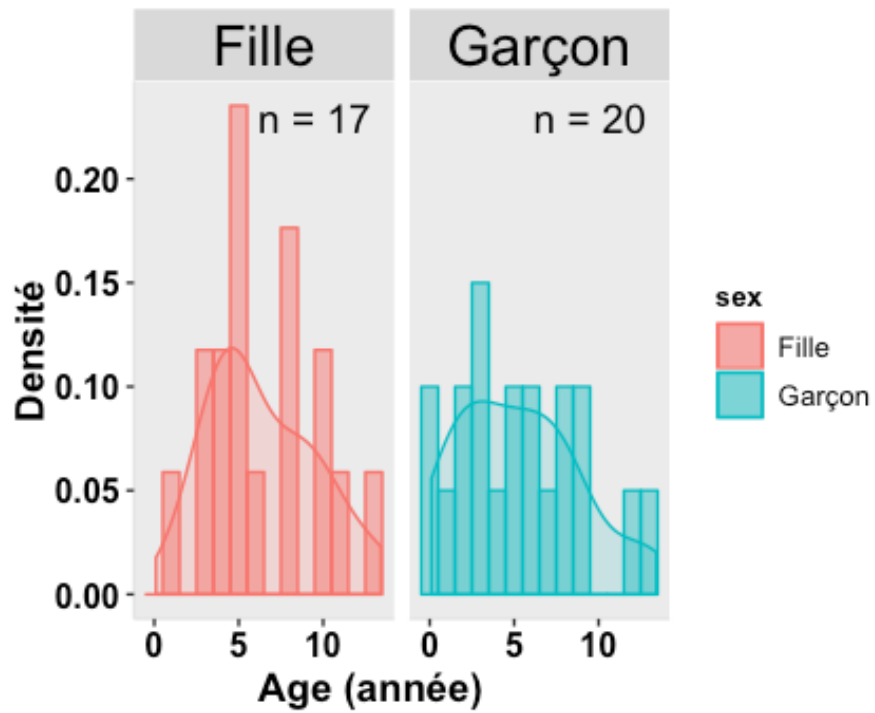
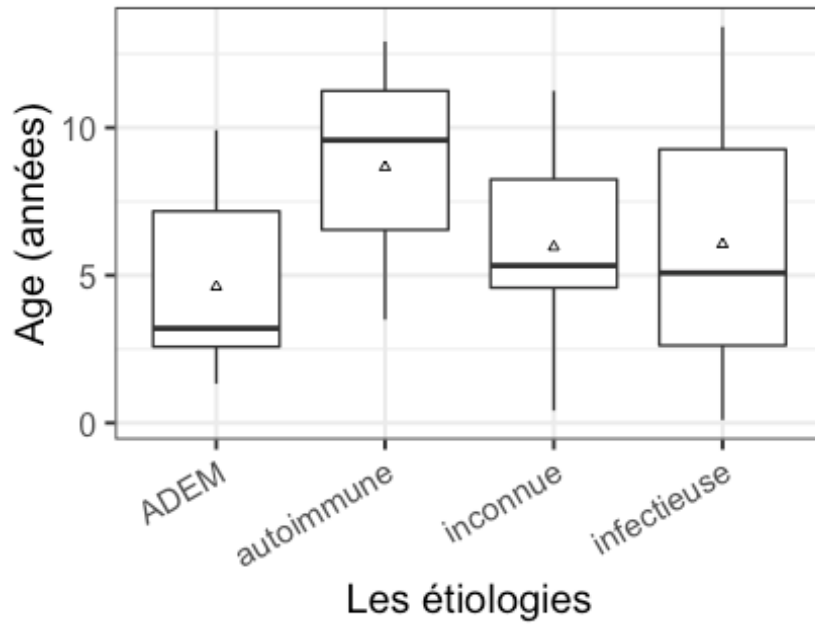


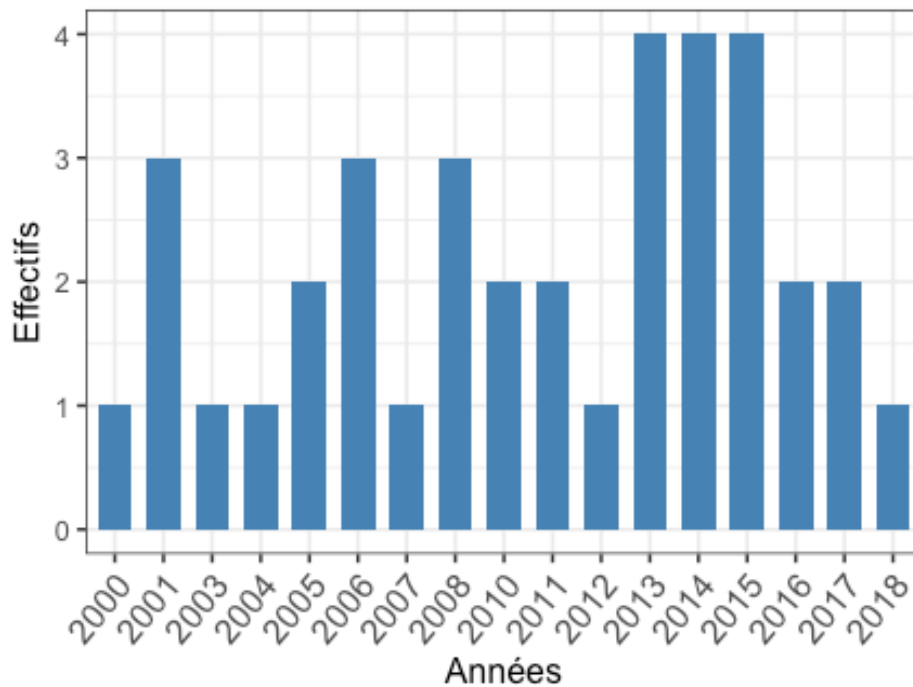
Figure 4: L'âge des patients retenus pour l'étude en fonction des étiologies



Les hospitalisations ont eu lieu majoritairement entre les mois d'octobre et mars (25 cas versus 12 cas entre avril et septembre).

Chaque année, en moyenne 2,2 enfants étaient hospitalisés dans le service pour une encéphalite, avec une légère variation autour de cette moyenne sur l'ensemble des années de l'étude (Figure 5).

Figure 5: Répartition des effectifs en fonction des années de l'étude



La majorité des enfants était à jour dans leur calendrier vaccinal (51,5 %). Pour 6 enfants, il manquait au moins un vaccin (16 %) et le statut vaccinal était manquant pour 12 enfants (32,5 %).

Un contage infectieux survenu dans un délai de 8 et 15 jours avant la symptomatologie d'encéphalite était retrouvé chez 2 enfants (5 %) à type de rhinopharyngite. Aucun contact avec un animal n'a pu être mis en évidence chez les enfants atteints d'encéphalite.

La durée d'hospitalisation médiane dans le service de réanimation était de 10 jours (IQR à 7) avec un minimum de 2 jours et un maximum de 54 jours. Les durées de séjour n'étaient pas différentes en fonction du sexe ( $p = 0,66$ ) (Figure 6). De même, la durée de séjour n'était pas corrélée avec l'âge ( $r = 0,076$  [- 0,25 - 0,39],  $p=0,65$ ) (Figure 7).

Figure 6: Boîtes à moustaches représentant les durées de séjour en réanimation des patients retenus pour l'étude en fonction du sexe

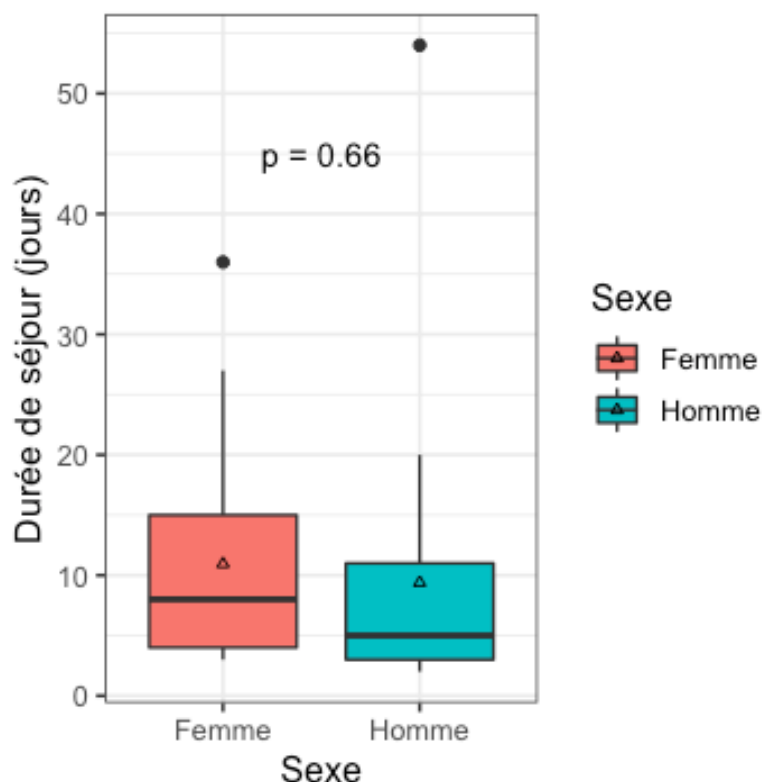
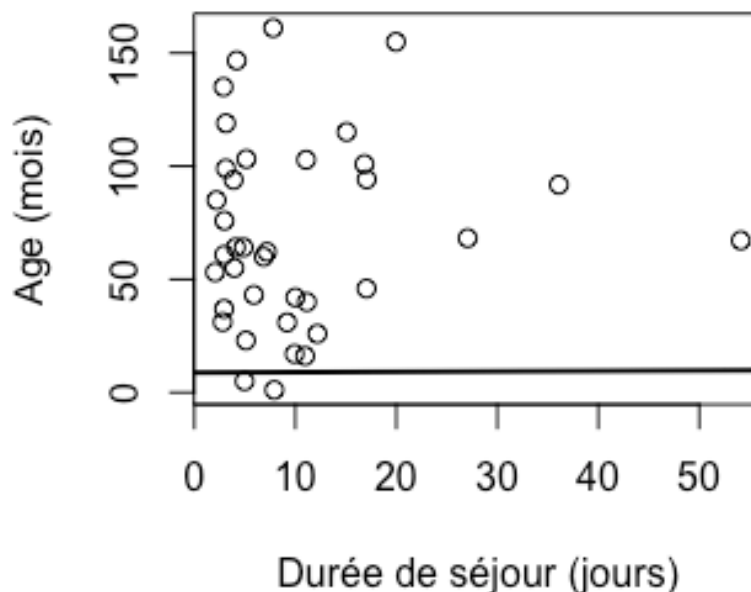


Figure 7: Distribution de la durée de séjour en réanimation en fonction de l'âge (mois) des enfants retenus pour l'étude



## 2. Classement et étiologie des encéphalites

Parmi les 37 enfants retenus atteints d'une encéphalite aiguë, il y avait (Figure 8) :

- Cinq cas d'encéphalites « confirmées » (le critère majeur + 3 critères mineurs et l'identification d'un agent pathogène dans le LCR) :
  - Quatre d'origines infectieuses pour lesquels un germe a pu être identifié dans le LCR : 1 cas de VZV, 2 cas d'HSV et 1 cas de tuberculose.
  - Un d'origine auto immune avec l'identification d'anticorps anti-NMDA dans le LCR.
- Vingt trois cas d'encéphalites « probables » (le critère majeur + 3 critères mineurs), dont :
  - Trois d'origines infectieuses avec identification d'un germe :
    - Deux patients avec une grippe A positive sur leur écouvillon nasal,

- Un patient avec un rotavirus dans les selles.
  - Neuf cas d'ADEM parmi lesquels deux patients avaient un germe retrouvé.
  - Un cas d'encéphalite auto immune sans mise en évidence d'un anticorps.
  - Dix cas sans étiologie identifiée.
- Neuf cas d'encéphalites « possibles » (le critère majeur + 2 critères mineurs), dont :
  - Un cas d'ADEM.
  - Un cas d'encéphalite auto immune sans anticorps identifié.
  - Sept cas sans étiologie retrouvée.

Au total, une étiologie a pu être posée pour 20 enfants de la cohorte, parmi lesquels il y avait 4 encéphalites primitives (infectieuses) et 16 encéphalites immuno-médiées, dont 10 cas d'ADEM, 3 cas d'encéphalites auto immunes et 3 cas d'encéphalites infectieuses (Figure 9).

Les 4 cas d'encéphalites primitives correspondaient à des diagnostics d'encéphalites confirmées d'origines infectieuses, pour lesquelles un germe était identifié dans le LCR :

- Deux cas atteints d'une infection herpétique,
- Un cas atteint d'une infection à VZV,
- Un cas atteint d'une encéphalite tuberculeuse.

Parmi les 10 enfants atteints d'ADEM, 8 avaient une encéphalite « probable » et 2 une encéphalite « possible ». Le diagnostic d'ADEM était retenu à partir d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (cf Matériel et méthodes, section 3).

Au sein de ces 10 cas, 2 enfants étaient classés comme une encéphalite post-infectieuse dans les comptes radiologiques d'IRM et les comptes rendus médicaux de leur séjour en réanimation. Pour ces deux sujets, un agent infectieux a été mis en évidence. Dans un cas, il a été retrouvé dans le sang, une sérologie

positive à *Epstein Barr Virus* qui n'a pas pu être datée. Pour l'autre enfant, il y avait une sérologie faiblement positive (à la limite de la normale) pour *Borrelia Brugdorferi*. Leurs IRM montraient des lésions de la substance blanche. Au vu de leur présentation clinique et de leur IRM, nous avons choisi de les reclasser secondairement en ADEM. Les deux cas étaient classés comme une encéphalite « probable » et la responsabilité de l'agent infectieux identifié classée comme « possible ».

Les trois cas d'encéphalites immuno-médiées d'origines infectieuses étaient classés comme encéphalites « probables » d'origines infectieuses. Ces trois enfants n'ont pas pu être classés comme encéphalite primitive, car il n'y avait pas d'arguments biologiques pour une atteinte directe du SNC par le germe mis en évidence. De même, ils n'ont pas pu être considérés comme des ADEM étant donné que les résultats de leurs IRM n'étaient pas en faveur. Pour deux d'entre eux (1 cas de grippe A dans l'écouvillon nasal et 1 cas de rotavirus dans les selles) l'IRM était normale. L'IRM du 3<sup>e</sup> enfant (grippe A dans l'écouvillon nasal) retrouvait des lésions nécrotico hémorragiques prédominant au niveau du système limbique, du tronc cérébral et du cervelet avec une atteinte modérée de la substance blanche périventriculaire.

Parmi les 3 enfants vraisemblablement atteints d'une encéphalite auto immune, il y avait :

- Le cas d'une fille de 3 ans considéré comme certain, car des anticorps anti NMDA ont été mis en évidence dans son LCR alors qu'elle présentait des troubles de la vigilance depuis plus de 72 heures, de types accès de pleurs et agitation, avec des dyskinésies bucco faciales, des mouvements athétosiques, des mâchonnements, un blépharospasme bilatéral et des troubles de la déglutition. Il y avait des ondes lentes et amples diffuses sur son EEG, et des hypersignaux en séquence FLAIR de la substance blanche sous corticale à l'IRM.
- Le cas d'un garçon âgé de 12 ans considéré comme probable, car il présentait, en plus d'une fluctuation de la conscience depuis 48 heures, des convulsions associées à des troubles neurologiques focaux et un EEG

anormal avec des poussées d'ondes lentes diffuses (= 3 critères mineurs). Son IRM était normale. Bien que le tableau clinique a été jugé en faveur d'une encéphalite auto immune, aucun anticorps n'a pu être mis en évidence chez lui.

- Le cas d'une fille de 9 ans considéré comme possible, car elle présentait des troubles de la vigilance depuis 24 – 48 heures avec des troubles neurologiques focaux et des anomalies de la substance blanche cortico sous corticale et fronto-pariétale bilatérales à l'IRM (= 2 critères mineurs). Aucun anticorps n'a pu être mis en évidence chez cette enfant, mais l'histoire clinique et certains résultats d'examens biologiques réalisés à distance étaient compatibles avec une maladie d'Hashimoto avec atteinte cérébrale.

Les 17 cas restants étaient classés comme étiologie inconnue, parmi lesquels il y avait 8 diagnostics probables d'encéphalites et 9 diagnostics possibles. Aucun agent pathogène n'a été identifié chez ces patients. Parmi les 15 d'entre eux qui ont bénéficié d'une IRM, aucun n'avait de résultats d'IRM compatibles avec une ADEM. Pour 11 d'entre eux, l'IRM était normale, les 4 autres avaient des signes radiologiques peu spécifiques ne permettant pas de conclure :

- Un cas avec des lésions ischémiques de l'hippocampe gauche.
- Un cas présentant des lésions d'HTIC avec un œdème cortical diffus.
- Un cas avec des hypersignaux en FLAIR et T2 du bulbe.
- Un cas avec des hypersignaux T2 des noyaux gris centraux.

Figure 8: Répartition des cas inclus dans l'étude en fonction du niveau de certitude concernant le diagnostic des encéphalites

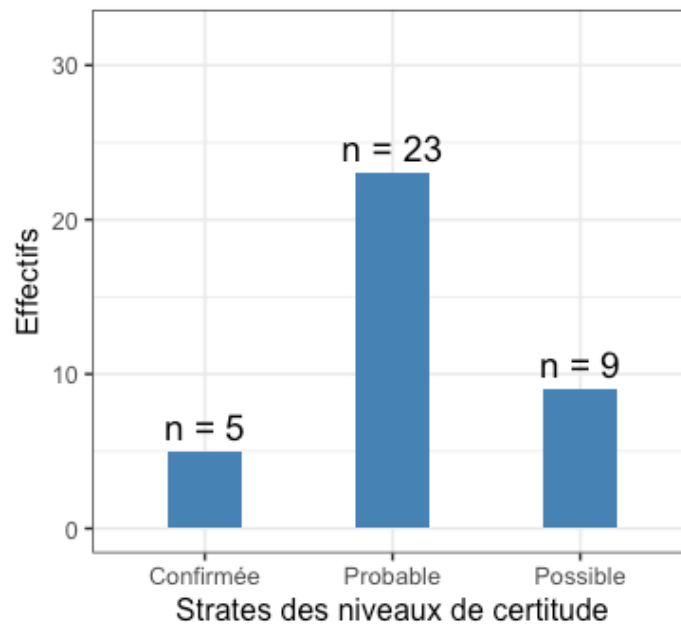
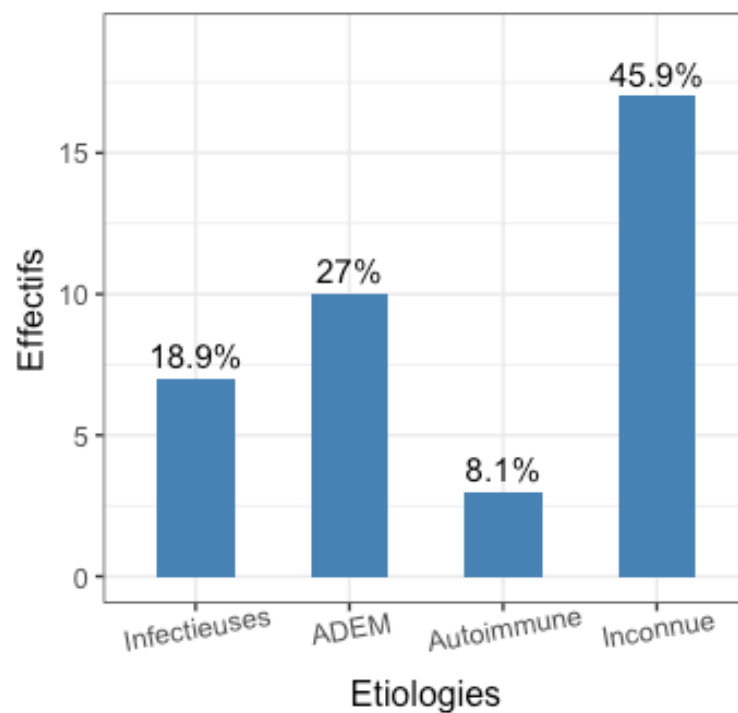


Figure 9: Les étiologies des encéphalites de l'ensemble des patients inclus dans l'étude



Un germe a été mis en évidence chez 9 des 20 enfants avec une étiologie identifiée, dont 4 cas d'encéphalites primitives (infectieuses) et 5 cas d'encéphalites immuno-médiées (3 d'origines infectieuses et 2 ADEM). Il y a eu 7

germes différents retrouvés : Rotavirus (1 cas), *Borrelia Brugdorferi* (1 cas), *Bacille de Koch* (1 cas), Grippe A (2 cas), *Herpes Virus Simplex* (2 cas), *Varicelle-Zona Virus* (1 cas) et *Epsetein-Barr virus* (1 cas).

Le niveau de certitude de responsabilité de ces agents était variable, selon son association connue à une encéphalite et le lieu où l'agent a été mis en évidence. Le nombre de cas où la responsabilité de l'agent mis en évidence était certaine reste minoritaire (Tableau 4).

L'analyse en fonction des catégories d'âge montre que la répartition de ces étiologies ne varie pas avec l'âge des enfants (Tableau 5).

Tableau 4: Degrés de certitude de responsabilité des agents infectieux pour les patients inclus dans l'étude

Type d'encéphalite	Agent pathogène	Le patient	Localisation de l'agent pathogène	Degré de certitude de responsabilité de l'agent	Etiologie retenue
PRIMITIVE	<b>Bacille de Koch</b>	Fille de 13 ans	Culture positive dans le LCR à deux reprises.	Certain	Infectieuse
	<b>Herpes Simplex Virus</b>	Garçon de 1 mois	Virologie LCR et sang positive (PCR)	Certain	Infectieuse
	<b>Herpes Simplex Virus</b>	Garçon de 12 ans et 2 mois	Virologie LCR positive (PCR)	Certain	Infectieuse
	<b>VZV</b>	Garçon de 6 ans et 4 mois	Virologie LCR positive (PCR)	Certain	Infectieuse
IMMUNO-MÉDIÉE	<b>Rotavirus</b>	Garçon de 5 ans	Dans les selles (PCR)	Possible	Infectieuse
	<b>B. brugdorferi</b>	Garçon de 2 ans et demi	Sérologie positive dans le sang et négative dans le LCR.	Possible	ADEM
	<b>Grippe A</b>	Fille de 17 mois	Ecouvillon nasal (PCR)	Possible	Infectieuse
		Fille de 3 ans et 10 mois	Ecouvillon nasal (PCR)	Possible	Infectieuse
	<b>Epstein Barr Virus</b>	Garçon de 2 ans et 7 mois	Virologie dans le sang (PCR)	Possible	ADEM

Tableau 5: Répartition des étiologies en fonction de l'âge des patients inclus dans l'étude

	[0 – 2 ans]	]2 – 5 ans ]	]5 – 10 ans]	>10 ans	<b>Total</b>
Infectieuse	2	1	2	2	<b>7</b>
ADEM	1	5	4	0	<b>10</b>
Auto-immune	0	1	1	1	<b>3</b>
Inconnue	2	4	10	1	<b>17</b>
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>4</b>	<b>37</b>

### 3. La présentation clinique et paraclinique

#### 3.1 La clinique

La majorité des patients ont présenté des signes cliniques autres que des symptômes neurologiques (23 cas, soit 62 %) dans les 15 jours précédents le diagnostic d'encéphalite aiguë. Quinze enfants avaient des prodromes digestifs (douleurs abdominales, vomissements ou diarrhée) dont 3 avec des signes oto-rhino-laryngologiques (ORL) associé, et 3 avec des signes cutanés en plus. Des prodromes ORL, de type rhinites, otites ou angines, étaient présents chez 11 patients dont trois avaient des signes digestifs associés. Enfin, 4 enfants avaient des signes cutanés de type éruptions peu spécifiques, sauf un cas de varicelle, et tous avaient des signes digestifs ou ORL associés.

Par définition, tous les enfants inclus dans notre cohorte présentaient un état mental altéré d'une durée d'au moins 24 heures sans autre cause identifiable retrouvée (critère majeur obligatoire). Concernant les critères mineurs cliniques de la conférence de consensus :

- Quinze enfants (40,5 %) présentaient de la fièvre au diagnostic, définie comme une température corporelle > 38°C sur une durée de plus de 72 heures.
- Vingt enfants (54 %) avaient des convulsions cliniques généralisées ou partielles au moment du diagnostic.

- Vingt-quatre enfants (65 %) avaient des troubles neurologiques focaux. Les troubles neurologiques étaient très divers : une paralysie faciale, des troubles de la motricité des membres (hypotonie ou hypertonie) ou de la sensibilité, des troubles visuels, une dysarthrie ou encore des dyskinésies.

D'autres signes neurologiques, non inclus dans la définition consensuelle de l'encéphalite, pouvaient être présents au moment du diagnostic. Neuf enfants (24 %) avaient un syndrome méningé au moment du diagnostic et 2 (5,4 %) présentaient des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC). Aucun enfant n'a présenté de syndrome cérébelleux au diagnostic.

L'évolution des signes neurologiques variait avec le temps. Vingt-quatre enfants ont été hospitalisés plus de 5 jours dans le service et vingt-et-un (87,5 %) d'entre eux présentaient toujours un examen neurologique anormal au 5<sup>e</sup> jour. Parmi les enfants qui ont eu une durée de séjour en réanimation de plus de 5 jours, 15 sujets (62,5 %) présentaient toujours des anomalies à la sortie, alors qu'ils étaient 21 au 5<sup>e</sup> jour. A la sortie de réanimation, 17 enfants (46 %) présentaient toujours des anomalies à l'examen neurologique et deux enfants étaient décédés.

### 3.2 Les signes biologiques

Une pleiocytose a été constaté chez 21 enfants (57 %). Deux enfants (5,4 %) avaient une hypoglycorachie, et 9 (24 %) avaient une hyperproteïnorrhée. Les 4 enfants atteints d'une encéphalite primitive d'origine infectieuse avaient une pleiocytose et un taux moyen de lactate dans le LCR plus élevé que l'ensemble de la cohorte (4,3 mmol/l versus 2,2 mmol/l).

Parmi les patients atteints d'une ADEM, 6 avaient une pleiocytose. Le taux moyen de lactate dans le LCR de ces sujets était de 2 mmol/l, similaire au taux moyen de l'ensemble de la cohorte (2,2 mmol/l).

Le taux moyen de globules blancs dans le sang (GB) était de 12 G/l (minimum à 2,4G/l et maximum à 33,2 G/l). Une hyperleucocytose était considérée lorsque les GB étaient supérieurs à 14 G/l ; 11 enfants (30 %) avaient une

hyperleucocytose contre 21 (57 %) avec un taux normal et 5 données manquantes. La valeur moyenne de Protéine-C-Réactive (CRP) était de 22,3 mg/l. Tous les enfants atteints d'une encéphalite d'origine infectieuse présentaient un syndrome inflammatoire biologique, de même que la grande majorité des cas d'ADEM (8 enfants sur 10).

Il n'y avait pas de lien significatif entre un syndrome inflammatoire biologique (CRP  $\geq$  5 mg/l ou GB  $>$  14000/mm<sup>3</sup>) et la présence d'une pleiocytose ( $\geq$ 5 éléments dans le LCR) au sein de notre cohorte (OR = 0,65, IC<sub>95%</sub> [0,08 – 4,28]).

Aucun enfant n'a bénéficié d'une PL de contrôle pendant leur séjour en réanimation.

### 3.3 Les signes électroencéphalographiques

A leur admission, 35 patients ont bénéficié d'un EEG. Il était évocateur d'une encéphalite aiguë chez 29 enfants (83 %). Cet examen a été refait à J5 d'hospitalisation chez 19 sujets (79 % des enfants hospitalisés plus de 5 jours) et des anomalies persistaient pour 13 d'entre eux (68 %). A la sortie d'hospitalisation, 15 enfants sur les 37 admis ont eu un EEG, dont 8 (53 %) présentaient des anomalies en lien avec une encéphalite ou des séquelles d'encéphalite.

### 3.4 Les signes à l'imagerie par résonance magnétique

Au cours de leur séjour, 35 enfants ont eu une IRM cérébrale, dont 20 (57 %) mettaient en évidence des lésions compatibles avec une encéphalite, 14 (40 %) étaient normales et 1 (2,8 %) présentait des lésions d'hypertension intracrânienne isolées qui a été classé comme « autre ». L'ensemble des patients pour lesquels une étiologie a été identifiée ont eu une IRM au cours de leur séjour.

Les cas d'encéphalites primitives avaient pour la majorité d'entre eux une IRM pathologique (3 versus 1 normale), de même pour les encéphalites immuno-médiées (13 versus 3 IRM normales). L'inverse a été constaté chez les enfants atteints d'une encéphalite d'origine inconnue, seulement 4 d'entre eux avaient une IRM pathologique.

L'IRM était pathologique chez 100 % (10 enfants) des cas classés comme ADEM, chez 60 % (4 enfants sur 7) des cas classés comme origine infectieuse, chez 70 % (2 enfants sur 3) des cas d'encéphalite auto immune et chez 30 % (5 enfants sur 17) des cas classés comme origine inconnue, dont un enfant avec des signes HTIC seulement.

La jeune fille de 3 ans où il a été retrouvé des anticorps anti NMDA positif dans son LCR, avait une IRM montrant des hypersignaux T2 de la substance blanche sous corticale spécifiques d'une encéphalite. Les signes étaient compatibles avec un processus immuno-médiée entraînant une démyélinisation. L'IRM de la fille de 9 ans, chez qui aucun anticorps n'a pu être mis en évidence, montrait des anomalies peu spécifiques et bilatérales de la substance blanche cortico sous corticale et fronto-pariétale. Ces lésions évoquaient un mécanisme immuno-médié sans pouvoir l'affirmer.

Enfin, chez le garçon de 12 ans pour qui une cause auto immune a été retenue uniquement à partir de la clinique (pas de preuves biologiques), l'IRM était normale.

Parmi les 7 cas d'encéphalites d'origine infectieuses, quatre avaient une IRM pathologique, dont trois cas d'encéphalites primitives et un cas d'encéphalite immuno-médiée (Tableau 6). Chez les 4 enfants avec une IRM pathologique, les anomalies mises en évidence ne correspondaient pas à des signes de démyélinisation, mais plutôt à des signes de nécrose du tissu cérébral. Ces signes radiologiques sont en lien avec le mécanisme physiopathologique de ces atteintes infectieuses.

L'ensemble des patients avec un diagnostic d'ADEM avait des anomalies spécifiques de la substance blanche plus ou moins étendues à l'IRM. Elles correspondaient à des lésions parfois bilatérales de la substance blanche, de type hyper-signaux en séquences FLAIR et en T2 et/ou parfois d'hypo-signaux en T1, évoquant une démyélinisation aiguë dans différentes régions du cerveau (noyaux gris centraux, pédoncules cérébraux, espace cortico-sous-corticale).

Tableau 6: Résultats de l'IRM des encéphalites infectieuses

Type d'encéphalite	Agent infectieux	Résultats de l'IRM
Immuno-médiée	Grippe A	Normal
	Rotavirus	Normal
	Grippe A	Encéphalite nécrotico-hémorragique prédominant au niveau du système limbique, du tronc cérébral et du cervelet. Atteinte modérée de la substance blanche périventriculaire.
Primitive	HSV	Encéphalomalacie multikystique bilatérale étendue. Atteinte hippocampique.
	HSV	Hypersignaux cortico sous cortico en séquence T2, prédominant dans les régions fronto temporal gauche et hippocampique
	Bacille de Koch	Rehaussement méningé diffus avec présence d'une zone d'infarctus localisé visible en séquence T2.
	VZV	Normale

#### 4. Les traitements

##### 4.1 Des signes de gravité

Une intubation oro ou naso-trachéale a été nécessaire chez 11 enfants (30 %) et 3 sujets (8 %) ont nécessité l'utilisation d'amines vasopressives.

Un traitement pour une HTIC a été mis en place chez 4 enfants, dont 2 qui présentaient des signes HTIC à l'admission et 1 qui en a développé au cours de son hospitalisation.

Parmi les enfants ayant eu recours à des amines vasopressives, deux cas avaient une HTIC à leur arrivée en réanimation et ont bénéficié d'un traitement pour cela.

#### 4.2 Antibiotiques et antiviraux

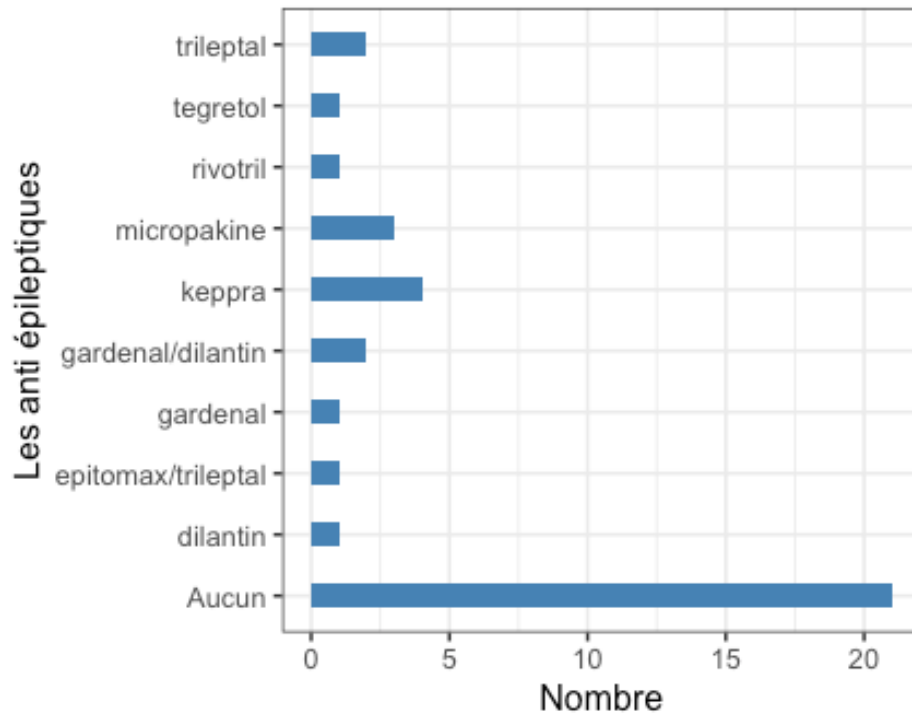
Des antibiotiques ont été utilisés chez 30 enfants (81 %) : 18 (60 %) avaient une mono antibiothérapie, 6 (20 %) une bi-antibiothérapie, 5 (16,6 %) une triple antibiothérapie et 1 enfant avec une quadrithérapie anti-tuberculeuse.

La durée moyenne d'antibiothérapie était de 5,6 jours avec un minimum de 1 jour et un maximum de 60 jours (patient atteint d'une encéphalite tuberculeuse).

#### 4.3 Traitements anti épileptiques

Seize sujets (43,2 %) ont été traités par au moins un anti épileptique au cours de leur séjour en réanimation pédiatrique, en mono ou en bithérapie (Figure 10).

Figure 10: Les différents anti épileptiques utilisés sur les sujets étudiés



#### 4.4 Les autres traitements

Un peu plus de la moitié des sujets de la cohorte (22 enfants) ont été traités par au moins une cure de corticoïde au cours de leur séjour, sur une durée moyenne de 3 jours chacune (minimum 1 jour et maximum 4 jours). Ils recevaient entre une à deux cures au total.

Le délai de mise en place des corticoïdes n'a pas pu être analysé.

Aucun enfant atteint d'encéphalite primitive n'a reçu de bolus de corticoïdes.

Parmi les 16 enfants atteints d'encéphalites immuno-médiées, 13 ont bénéficié d'une corticothérapie :

- 9 enfants atteints d'ADEM,
- 2 enfants atteints d'une encéphalite infectieuse,
- 2 enfants atteints d'une encéphalite auto immune.

Les immunoglobulines ont été utilisées comme traitement chez 4 enfants au cours de leur hospitalisation, pour une durée de 2 jours à chaque fois. Deux enfants atteints d'une ADEM sans germe identifié, un enfant atteint d'une

encéphalite auto immune à anticorps anti NMDA et un cas d'encéphalite infectieuse grippale. Ces 4 enfants ont reçu des bolus de corticoïdes (2 cures pour 2 d'entre eux et 1 seule cure pour les deux autres) avant la perfusion d'immunoglobulines.

La jeune fille atteinte d'une encéphalite auto immune à anticorps anti NMDA avait aussi bénéficié de 5 séances de plasmaphérèse avant la perfusion d'immunoglobulines.

Six enfants de la cohorte ont bénéficié de séances d'échanges plasmatiques au cours de leur hospitalisation, parmi lesquels il y avait :

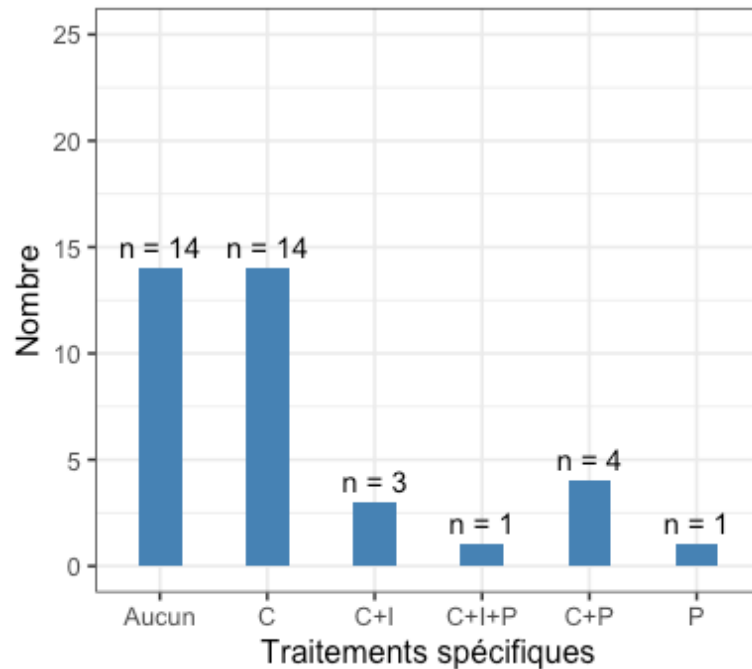
- 3 enfants atteints d'une encéphalite auto immune,
- 1 enfant atteint d'une ADEM,
- 2 enfants avec une encéphalite d'origine inconnue.

Tous, sauf la fille atteinte d'une encéphalite auto immune avec suspicion de maladie d'Hashimoto, ont bénéficié d'une corticothérapie avant leur séance d'échange plasmatique. Un enfant a eu 3 séances alors que tous les autres ont bénéficié de 5 séances. Les séances ont eu lieu sur des jours consécutifs.

Parmi les sujets ayant bénéficié de séance de plasmaphérèse, 3 ont eu des séquelles jugées importantes, 1 a eu des séquelles majeures avec une dépendance dans ses activités quotidiennes, pour les autres leur devenir était inconnu.

Au total, concernant les thérapeutiques spécifiques (corticothérapie, plasmaphérèses, immunoglobulines), les enfants ont bénéficié soit d'une corticothérapie seule, soit d'une plasmaphérèse seule, soit d'une association corticothérapie avec des immunoglobulines, soit corticothérapie avec plasmaphérèse ou encore une association des trois mesures thérapeutiques (Figure 11). Lorsqu'une corticothérapie était mise en place, elle précédait toujours les autres traitements spécifiques.

Figure 11: Les différents schémas de traitements spécifiques



C = corticothérapie, I = immunoglobuline, P = plasmaphérèse

## 5. Le devenir et les séquelles

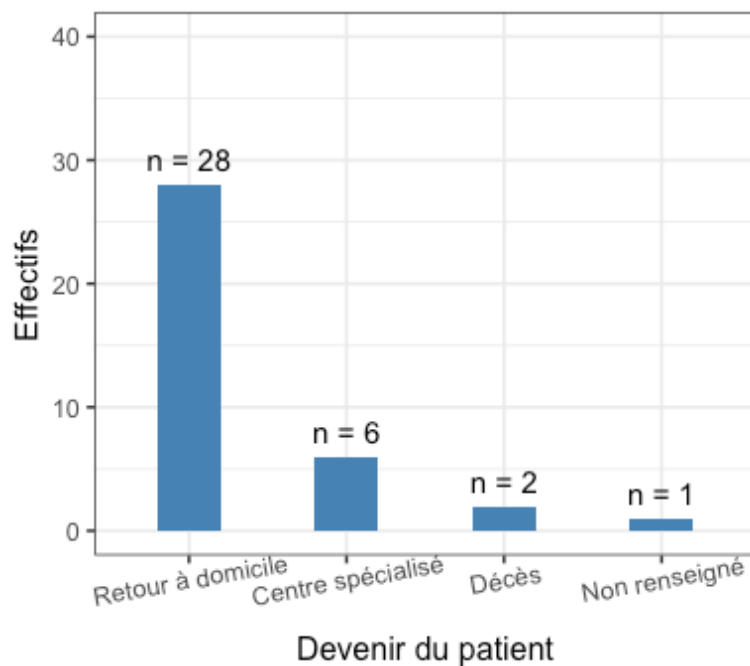
Deux enfants de notre cohorte sont décédés au cours de leur séjour en réanimation :

- Un garçon âgé de 4 ans hospitalisé pour un tableau d'HTIC sévère qui a nécessité une intubation immédiate avec l'introduction d'amines vasopressives. Le scanner réalisé en urgence était normal. La PL faite aux urgences était sans particularité. Son état neurologique s'est rapidement dégradé vers un tableau clinique d'état de mort encéphalique ne permettant pas la réalisation d'une IRM cérébrale. Son décès est survenu au deuxième jour de son hospitalisation. L'autopsie a confirmé le diagnostic d'encéphalite aiguë sans aucun germe identifié.
- Un garçon âgé d'un mois, hospitalisé pour une altération de l'état de conscience évoluant depuis plus de 24 heures au domicile, associés à une fièvre, une hypotonie axiale majeure avec une hypertonie périphérique et

une disparition de certains réflexes archaïques (absence de succion). Le scanner cérébral et son IRM étaient en faveur d'une méningo-encéphalite herpétique. Les analyses biologiques (PL et prise de sang) ont confirmé l'infection à HSV 2. Il est décédé au 8<sup>e</sup> jour d'hospitalisation dans un contexte d'arrêt des soins.

Au total, le devenir à moyen terme des enfants était connu pour 35 d'entre eux. La majorité est rentrée à leur domicile après leur hospitalisation (réanimation + service conventionnel). Pour certains cas, il a été décidé d'un transfert vers un centre spécialisé sur une durée plus ou moins longue (Figure 12).

Figure 12: Le devenir des enfants de l'étude après la réanimation



Parmi les 35 enfants vivants, vingt-cinq (71,4 %) ont eu une consultation de suivi médical 1 mois après leur sortie d'hospitalisation, dix-sept avaient une consultation à 6 mois et treize à 12 mois. Pour 10 enfants (28,5 %) le suivi était inconnu, et pour un enfant atteint d'une encéphalite avec anti-MOG positif aucun suivi n'avait été mis en place.

Plus de 50 % des enfants qui étaient retournés à leur domicile après l'épisode ont bénéficié d'un suivi médical, dont 9 avec trois consultations dans l'année (Tableau 7).

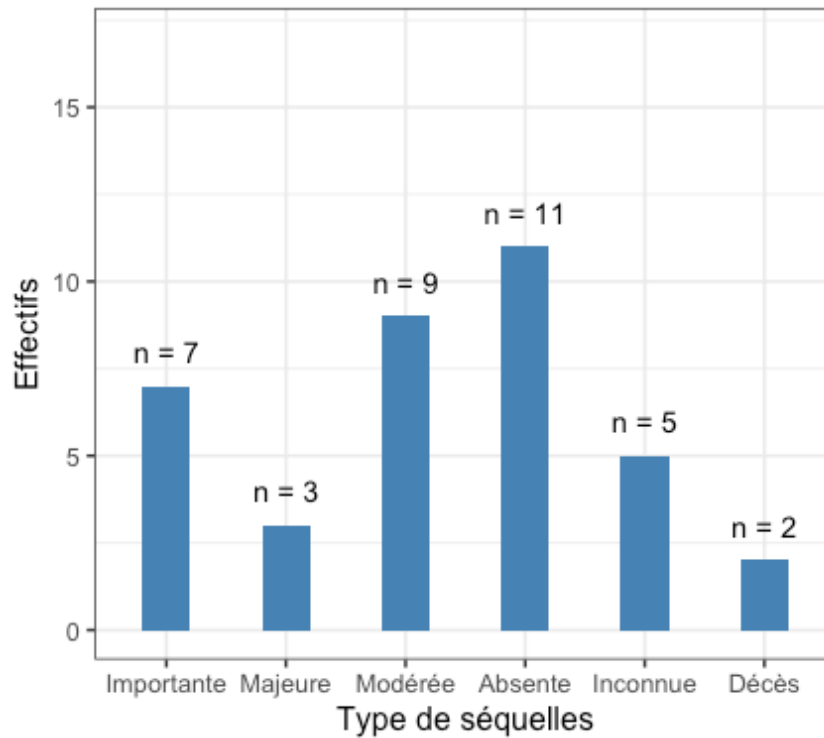
Pour un enfant de 8 ans et demi, la consultation à 1 mois après sa sortie a permis d'infirmier le diagnostic d'encéphalite aiguë et de diagnostiquer un syndrome d'Alpers.

Tableau 7: Répartition du suivi dans l'année suivant l'hospitalisation en fonction du devenir des enfants

	Suivi dans l'année	Pas de suivi	Donnée manquante
Retour au domicile	20	1	7
Centre spécialisé	5	0	1
Décès	0	2	0
Non renseigné	0	0	1

Le niveau de séquelle à moyen terme était connu pour 32 enfants (86,4 %) de la cohorte dont deux décédés (Figure 15). Au total, dix-neuf enfants ont présenté une séquelle de niveau variable dans les suites de leur encéphalite aiguë, parmi lesquels 12 (63 %) avaient un examen neurologique anormal le jour de la sortie de l'hôpital.

Figure 13: Niveau des séquelles des enfants de l'étude



Les séquelles étaient réparties en différentes classes : cognitives, motrices, psychologiques / psychiatriques, sensorielles ou neurologiques. A partir des dossiers, nous avons pu identifier 16 patients présentant des séquelles : 6 cas (37,5 %) avec des séquelles motrices, 4 enfants (25 %) avec des troubles cognitifs (2 enfants présentaient des séquelles motrices et cognitives), 3 enfants (18,7 %) avec des séquelles psychologiques ou psychiatriques, 3 enfants (18,7 %) présentant des troubles sensoriels et enfin 5 sujets (31,2 %) avec des troubles neurologiques (épilepsie ou autre pathologie neurologique, pouvant être associée à d'autres types de séquelles) (Tableau8).

La durée moyenne d'hospitalisation était plus longue chez les sujets avec des séquelles (6,25 jours IC<sub>95%</sub> [2,98 – 9,51] versus 13,05 jours IC<sub>95%</sub> [7,50 – 18,59],  $p = 0,03$ ) (Figure 16).

Figure 14: Durée de séjour en réanimation des patients de l'étude en fonction de la présence de séquelles

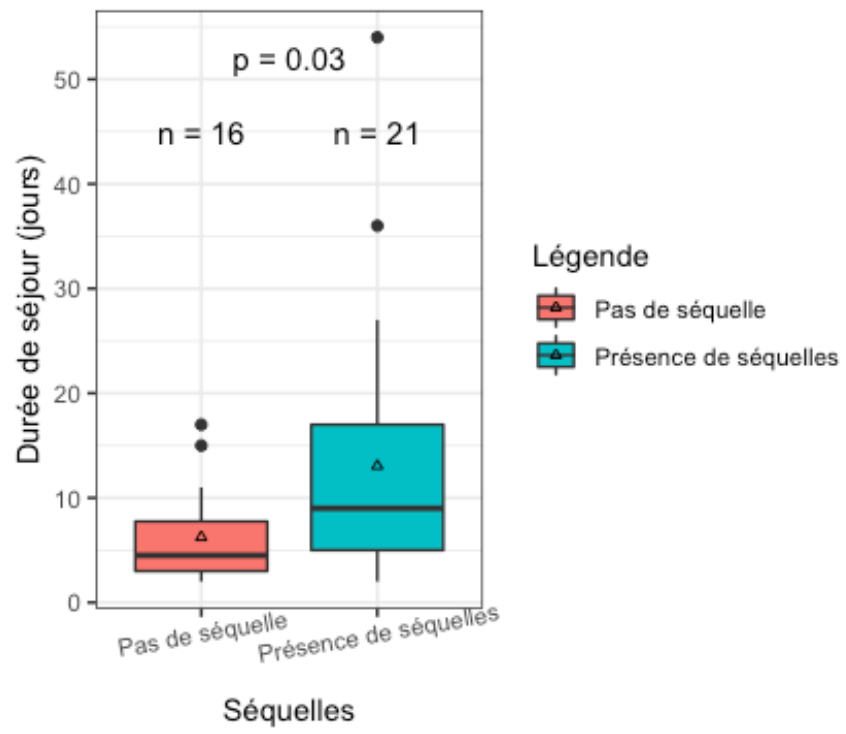


Tableau 8: Les différents troubles présentés par chacun des 16 enfants ayant des séquelles neurologiques

Type de séquelles	Motrices	Cognitives	Psychologiques ou psychiatriques	Sensorielles	Neurologiques autre
1	Asymétrie droite – gauche				
2	Hypotonie axiale				
3					Epilepsie
4			Hyperactivité		
5					Epilepsie
6	Asymétrie droite – gauche	Troubles de l'attention et syndrome dysexécutif			
7	Handicap moteur du membre inférieur gauche				
8			Troubles de la concentration et intolérance à la frustration		
9		Troubles de la mémoire			
10					Epilepsie réfractaire
11		Agitation et troubles cognitifs			
12					Ataxie cérébelleuse
13				Trouble de l'élocution	
14	Troubles exécutifs	Troubles mnésiques		Trouble de l'élocution	Syndrome frontal
15	Troubles moteurs multiples			Trouble de l'élocution	
16			Régressions psychomotrices		

# DISCUSSION

## 1. Discussion des résultats

Les 37 enfants de notre étude constituent une cohorte conséquente d'encéphalites aiguës hospitalisées dans une unité de réanimation pédiatrique. Avec des résultats comparables aux rares études en réanimation pédiatrique sur ce domaine, elle permet de fournir des données épidémiologiques et de suivis sur les formes graves de cette maladie (29,30).

La proportion de sujets âgés de moins de 18 ans au sein des études en population générale est souvent faible, ne permettant pas une bonne description des encéphalites de l'enfant ni une extrapolation juste des résultats.

Certains auteurs se sont intéressés plus spécifiquement aux encéphalites aiguës de l'enfant, mais avec des effectifs réduits. Cependant le design de chaque étude était différent avec des critères d'inclusion différents (toute cause confondue d'encéphalite ou bien seulement des causes infectieuses), des niveaux de gravités différents des malades (réanimation et service conventionnel) et une classification peu standardisée des cas.

Nous nous sommes intéressés aux enfants hospitalisés dans notre unité de réanimation entre les années 2000 et 2018. Afin de diminuer au maximum le biais de sélection nous avons sélectionné les patients en deux temps : un premier temps consacré à l'analyse de tous les dossiers codés pour une encéphalite ou encéphalomyélite, ce qui nous a permis de retirer les dossiers correspondant à des diagnostics différentiels ou mal codés ; puis un deuxième temps où seuls les cas répondant strictement aux critères de diagnostic de la conférence de consensus de 2013 ont été conservés puis détaillés. Ce choix a pu abaisser la puissance de notre étude, mais a augmenté sa spécificité en obtenant une cohorte fiable et reproductible avec des critères de sélection de nos patients bien définis et validés par la communauté internationale.

Le centre hospitalo-universitaire de Rouen couvre le département de la Seine-Maritime et de l'Eure, il constitue le seul hôpital de l'ancienne région Haute-Normandie à disposer d'un service de réanimation pédiatrique. Les formes graves des encéphalites sont essentiellement prises en charge dans ce type d'unités, c'est pourquoi au sein de notre région notre cohorte constitue une bonne représentation de cette forme sévère de la maladie.

### 1.1 La clinique et para clinique

Notre cohorte comporte une petite majorité de garçons (54 %) avec un âge moyen de nos patients de 5,8 ans. Ces résultats sont en concordance avec les cohortes pédiatriques décrites dans la littérature (18,24,25,28,45,46). Les études en population générale montrent aussi que les hommes sont plus fréquemment atteints (7,19,20).

A notre connaissance, en pédiatrie seule une étude s'est intéressée aux prodromes survenant dans les jours précédents le diagnostic d'encéphalite, ils étaient présents chez de 69 % des enfants (45). Cela concorde avec nos résultats (62 % de prodromes) où la majorité de ces signes sont des symptômes digestifs.

La totalité des sujets inclus dans notre étude a une altération de leur état mental depuis plus de 24 heures sans autre cause identifiée. Ce critère est rarement obligatoire dans les études publiées aussi bien en pédiatrie qu'en population générale.

Les patients de notre étude présentent moins de fièvre (40,5 %) que ce qui est décrit dans la littérature pédiatrique (64 % à 82 %). Le nombre de nos enfants ayant des convulsions se situe dans la fourchette haute (54 %) du nombre décrit habituellement dans la littérature pédiatrique qui oscille entre 14 % et 67 % (24,25,29,45). L'état de mal convulsif constitue un motif fréquent d'admission en unité de réanimation ; en s'intéressant aux cas graves d'encéphalite, il est attendu que le nombre de patient présentant des convulsions soit plus important que la moyenne. Au sein des cohortes adultes les convulsions sont moins souvent associés aux encéphalites (30 % à 52 %) (15,19,20).

Une pleiocytose est décrite dans environ 55 % à plus de 90 % des patients des différentes études, une anomalie à l'EEG initial dans 43 % à 90 % des cas et une anomalie à l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) dans 6 % à 60 % des cas (20,24,25,27,45), ce qui est concordant avec nos résultats.

La très grande majorité de nos patients (94 %) bénéficie d'une imagerie cérébrale de type IRM au cours de leur séjour. Cet examen est essentiel pour pouvoir faire la différence entre les différentes formes d'encéphalites existantes.

Le fait que nos patients de réanimation soient similaires aux autres enfants de secteur conventionnels est rassurant vis-à-vis de l'extrapolation de nos résultats à la population générale.

## 1.2 La classification et les étiologies

Les études qui s'intéressent à l'ensemble des causes d'encéphalite montrent que dans environ la moitié des cas aucune étiologie n'est identifiée, que ce soit en population générale ou en pédiatrie. Parmi les étiologies retrouvées, les causes infectieuses sont majoritaires, avec en première position les causes virales (4,5,15,46–48).

Paradoxalement, ces mêmes études montrent que dans 50 % des cas d'encéphalites infectieuses aucun germe n'est identifié. Ce qui pose la question sur la manière dont les auteurs classent les encéphalites dans la catégorie infectieuse. La définition des encéphalites dite infectieuse n'est jamais donnée par les auteurs et ne semble pas être standardisée.

La majorité des auteurs de nombreuses études ont recherché les germes responsables d'encéphalites sans différencier celle qui étaient primitives de celles qui étaient immuno-médiées. Il y a souvent un mélange entre ces deux mécanismes physiopathologiques, ce qui génère une confusion entre deux types d'encéphalites infectieuses différents : les causes infectieuses par infection directe du SNC (primitive) et celles par atteintes indirectes du SNC via une dérégulation du système immunitaire dans les suites d'une agression par un agent pathogène (anciennement appelées post-infectieuse).

On peut se demander si parler d'encéphalite infectieuse a réellement un sens car en le faisant on mélange deux formes différentes. Pourtant c'est ce qui est fait au sein des études sur le sujet. Dans les deux cas un agent infectieux peut-être retrouvé, mais son mécanisme d'action sur le SNC est différent et son lieu de mise en évidence ne sera pas le même.

Granerod et son équipe classent les patients atteints d'encéphalite en plusieurs sous catégories et parlent de causes primitives ou immuno-médiées (20). Les critères qui leur ont permis de séparer ces entités et d'arriver à cette classification ne sont pas donnés dans l'étude.

Notre travail est accès sur la classification faite par Granerod, on s'efforce à distinguer les encéphalites primitives des encéphalites immuno-médiées. Elle est souvent plus simple à faire lorsqu'un agent infectieux ou immunologique est mis en évidence, ce qui est rarement le cas. Une encéphalite primitive implique de mettre en évidence une infection directe du SNC par un agent pathogène, ce qui peut être difficile et contribue probablement à diminuer le nombre d'encéphalites dite primitives et à surévaluer les causes immuno-médiées. Après avoir séparé les encéphalites en 2 groupes (primitives et immuno-médiées), nous avons classé en sous-catégories les encéphalites immuno-médiées. Le suivi des différentes étapes de classification d'un cas d'encéphalite, permet de se rendre compte de la complexité sous jacente à cette pathologie et de ces étiologies.

Dans notre étude, une étiologie est déterminée chez 20 patients (54 %), ce qui correspond à la fourchette haute retrouvée dans la littérature.

Pour 9 patients un germe a pu être identifié, parmi lesquels 4 étaient atteints d'une encéphalite primitive et 5 autres d'une encéphalite immuno-médiée.

Concernant les 5 cas d'encéphalites immuno-médiée où un germe est retrouvé, deux enfants sont classés comme atteints d'une ADEM. Ces derniers ont des lésions à l'IRM cérébrale compatibles avec une démyélinisation aiguë en plus de la mise en évidence d'un agent infectieux dans leur organisme en dehors

du LCR. Le tableau est compatible avec ce qu'on appelait avant une encéphalite post-infectieuse.

Pour les 3 autres enfants, le germe est identifié en dehors du LCR mais leurs IRM cérébrales ne montrent pas de signes pouvant évoquer une ADEM. Ces derniers illustrent bien la difficulté qui existe à classer les encéphalites aiguës chez qui un germe est retrouvé en dehors du LCR.

Un germe est retrouvé ce qui suggère une cause infectieuse (primitive ou immuno-médiée), or ce dernier n'est pas mis en évidence dans le LCR ce qui élimine l'origine primitive et suggère la cause immuno-médiée (probablement post infectieuse). Le terme post infectieux est actuellement regroupé sous l'entité ADEM, pour évoquer une ADEM il est nécessaire que l'IRM cérébrale montre des lésions spécifiques de démyélinisation aiguë. Leurs IRM étant normales cela ne nous permet pas de les classer sous le terme d'ADEM.

Nous avons préféré ne pas les classer comme étiologie inconnue, car un germe connu pour donner des encéphalites (grippe A et rotavirus) est retrouvé et que leur histoire est évocatrice d'une encéphalite post infectieuse. Ce terme ne devant plus être utilisé, nous avons fait le choix de conclure à une cause infectieuse d'origine immuno-médiée.

Un de ces trois cas concerne une enfant atteinte d'une encéphalite à rotavirus admis pour déshydratation sur gastro-entérite aiguë virale avec secondairement des troubles neurologiques. L'IRM est normale et on retrouve un rotavirus dans ses selles. On estime que 2 à 4 % des patients atteints d'une gastro-entérite à rotavirus ont des troubles neurologiques (49). Le rotavirus possède des protéines spécifiques au niveau des macrophages et des lymphocytes B lui permettant de sortir du tissu intestinal et de provoquer une virémie (50). En cas de convulsion chez un patient (exemple : sur déshydratation), la barrière hémato-méningée est plus perméable ce qui permettrait au rotavirus de contaminer le SNC et de provoquer une encéphalite. Plusieurs cas d'encéphalites concomitantes à une infection à rotavirus sont décrits dans la littérature (49,51). A la compréhension du mécanisme d'atteinte du cerveau par le rotavirus on peut conclure que c'est bien une encéphalite immun-médiée.

Dans notre cohorte, les causes immuno-médiée prédominent, au sein desquelles l'ADEM constitue la principale forme. L'âge moyen de nos patients atteints d'ADEM est de 5,1 ans.

L'ADEM est une entité spécifique des inflammations du système nerveux central par mécanisme indirect. Une première définition de l'ADEM est donnée en 2007, puis révisée par des experts en 2013 (52). Cette maladie est plus fréquente chez l'enfant avec une moyenne d'âge comprise entre 5 et 8 ans, une présentation clinique diverse et des signes radiologiques nécessaires (1,2,53).

Il est décrit que certains patients présentant des épisodes répétés de type ADEM peuvent être atteints, au final, d'une sclérose multiple ou d'une neuromyéélite avec troubles du spectre optique. Un seul épisode encéphalitique ne permet pas de faire la différence entre l'ADEM et ces deux autres entités. Une imagerie cérébrale répétée permet de faire la différence entre une ADEM simple et une sclérose multiple. La sclérose multiple est définie chez l'enfant comme une démyélinisation initiale et discrète du SNC sans encéphalopathie, suivie d'une dissémination dans le temps des lésions, démontrée par un nouvel événement clinique ou de nouvelles lésions à l'IRM. L'identification d'anticorps anti aquaporine 4 ou d'anticorps anti *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG) orientent vers le diagnostic de neuromyéélite avec troubles du spectre optique (2,3,52). Il semble important dans ce cadre-là de répéter l'imagerie cérébrale dans les mois qui suivent l'épisode et de rechercher certains anticorps spécifiques.

Certains signes à l'IRM sont assez spécifiques (atteinte prédominant au niveau de la substance blanche souvent bilatérale et asymétrique faisant évoquer une démyélinisation aiguë), mais peu sensibles. Au sein de notre cohorte, tous les patients classés comme ADEM bénéficient d'une IRM au cours de leur séjour, qui retrouve des signes radiologiques faisant évoquer une atteinte de la substance blanche. Cependant, les imageries ne sont pas relues spécifiquement pour l'étude et la recherche de nouvelles anomalies à l'IRM 3 mois après le premier épisode n'est pas faite. Or il semble nécessaire de vérifier cette absence de nouvelles anomalies dans les 3 mois avant de poser le diagnostic formel d'ADEM.

Parmi les 9 patients chez qui un germe est retrouvé 4 sont atteints d'une encéphalite primitive dont 1 cas d'infection à VZV, deux cas d'infection herpétique et un cas d'infection par le bacille de Koch.

Un seul cas d'infection à VZV est décrit dans notre cohorte, soit 11 % des agents identifiés ce qui est comparable aux différentes études (20,24). Ayant fait le choix d'exclure les cas de cérébellites sans troubles de la conscience, ce taux est représentatif de la responsabilité du VZV.

Deux cas d'encéphalite à HSV sont décrits dans notre série, soit 22 % des agents identifiés. Dans les études pédiatriques, HSV est retrouvé dans 1,5 % à 19 % des cas (24,30,45,46) et représente 19 % à plus de 50 % des cas d'encéphalites virales en population adulte (19,20,48). Les populations à risque d'encéphalite à HSV sont les nouveau-nés (*HSV-2*) et les jeunes adultes de plus de 20 ans (*HSV-1*). Chez le jeune adulte, elle est essentiellement due à une réactivation du virus et cette réactivation survient essentiellement en cas d'immunodépression. La primo-infection se traduit majoritairement par une atteinte oropharyngée sans atteinte cérébrale.

L'ensemble des études (adultes et pédiatriques) s'accordent à dire que la cause la plus fréquente d'encéphalite est infectieuse avec majoritairement des infections virales représentant 20 à 60 % des cas selon les séries. L'entérovirus et l'HSV semblent prédominer (4,15,46,48). Notre série converge sur ce point étant donné que parmi les agents infectieux identifiés, 71 % sont des virus et 29 % des bactéries, aucun parasite n'est retrouvé. Le *mycoplasma pneumoniae* qui est habituellement la bactérie prédominante dans les études pédiatriques ne concerne aucun cas de notre cohorte. L'herpès et la grippe apparaissent en première place parmi les encéphalites virales de notre série. Aucun cas d'encéphalite à entérovirus n'a été diagnostiqué alors qu'il est le virus majoritaire dans les grandes cohortes (18,46).

Enfin, nous avons retenus le diagnostic d'encéphalite auto-immune pour 3 enfants de notre série. Dans un cas le diagnostic était certain compte tenu de la mise en évidence d'anticorps anti NMDA, dans les deux autres cas le diagnostic

reste incertain compte tenu d'une recherche négative des auto anticorps. Il semble que l'incidence des encéphalites auto-immunes à anticorps anti NMDA soit en forte augmentation depuis sa première description en 2007 puis ses descriptions multiples dans le *CEP* (16,54,55). Aujourd'hui il est préconisé de recherché cet anticorps en première intention lorsque le sujet présente d'emblée des signes psychiatriques ou bien en deuxième intention lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée.

Le diagnostic d'encéphalite auto immune est difficile à faire, soit parce que la technique de recherche d'anticorps spécifique est peu sensible, soit parce que les patients ont une symptomatologie atypique ne faisant pas suspecter en premier lieu ce diagnostic. Le faible taux d'identification d'anticorps anti NMDA dans notre série peut être expliqué par le fait que ce diagnostic n'était pas connu avant 2007 et n'est recherché de façon systématique que depuis peu. Par ailleurs, nous avons exclus les patients déjà atteints d'une encéphalite chronique chez qui des anticorps ont pu être mis en évidence. Enfin la présentation clinique de ces enfants ne justifie que rarement une hospitalisation en réanimation.

### 1.3 La prise en charge

La seule recommandation validée avec un grade A est la mise en place d'un traitement anti herpétique à dose adaptée dès le début des symptômes et jusqu'à infirmation du diagnostic (exemple : aciclovir) (34,56,57). L'efficacité et la sécurité de ce traitement sont largement démontrées en pédiatrie en cas d'infection par le virus de l'herpès (58).

La mise en place d'une antibiothérapie est aussi recommandée en fonction de l'appréciation des cliniciens sur le risque d'une infection bactérienne et est à adapter selon l'épidémiologie locale et les résultats des différents prélèvements.

Plus des deux tiers des sujets de notre étude (78 %) bénéficient d'un traitement antiviral de type aciclovir et 81 % reçoivent au moins un antibiotique au cours de leur séjour en réanimation. Ces chiffres sont similaires à ceux de la littérature et répondent aux recommandations émises par les experts.

Hormis les traitements anti-infectieux il existe, à ce jour, un vide important vis-à-vis du ou des traitement(s) spécifique(s) des encéphalites à mettre en place. Aucun ne fait l'objet de recommandations fortes et validées par de larges essais thérapeutiques ayant démontré leurs efficacités.

Plus de la moitié de nos patients sont traités par au moins une cure au cours de leur hospitalisation, soit seule soit en association à d'autres thérapeutiques, pour une durée allant de 3 à 5 jours.

La place de la corticothérapie est encore aujourd'hui largement débattue et il n'existe pas de recommandations claires sur son utilisation en routine bien qu'elle ait démontré son efficacité dans certaines situations (ADEM, encéphalite auto-immune, vascularite associée...) (59–61). Son utilisation est basée sur sa capacité à diminuer l'œdème cérébral associé à une encéphalite. Or la physiopathologie est sûrement bien plus complexe et variable en fonction des formes d'encéphalites (primitive ou immuno-médiée). Lorsque l'inflammation est la conséquence d'une atteinte directe par une bactérie ou un virus du tissu cérébral (avec mécanisme cytotoxique ou ischémique) son utilisation peu être délétère. Inversement lorsque l'inflammation est la conséquence d'une réponse inappropriée du système immunitaire à une agression, un blocage partiel de cette réponse inadaptée par la corticothérapie est bénéfique.

La seule indication reconnue, mais non validée scientifiquement pour l'utilisation de la corticothérapie reste les encéphalites de type ADEM avec une posologie entre 20 à 30 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours (3,62). Probablement qu'elle peut être étendue à toutes les formes immuno-médiées.

Bien que la mise en place de ce traitement ne soit pas consensuelle, son utilisation dans la prise en charge des encéphalites est répandue au sein des différentes équipes de même que dans notre cohorte.

Deux autres traitements spécifiques souvent cités dans la littérature dans l'algorithme de prise en charge des encéphalites aiguës sont, la plasmaphérèse et la perfusion intra veineuse d'immunoglobulines. Contrairement à la corticothérapie, ils ne sont jamais utilisés en première ligne et très souvent en

association à d'autres traitements. La plasmaphérèse semble être légèrement plus fréquemment utilisée que les immunoglobulines.

Dans notre étude, 6 patients bénéficient d'échanges plasmatiques et 4 enfants de séances de perfusion d'immunoglobulines IV. Leur utilisation est toujours associée à une corticothérapie.

La plasmaphérèse est une technique simple souvent utilisée dans les unités de réanimations qui a pour but de remplacer le plasma du patient par du plasma frais provenant de donneur sain. Cette technique permettrait de diminuer le nombre de marqueurs pro inflammatoires et/ou d'anticorps circulants chez le patient ce qui pourrait diminuer l'inflammation cérébrale.

En pratique, il est difficile d'affirmer que ces marqueurs circulants sont présents et que ce sont eux qui provoquent l'inflammation responsable des symptômes. L'efficacité de cette thérapeutique n'a jamais été prouvée scientifiquement à ce jour, c'est pourquoi son utilisation n'est pas recommandée en routine. Cependant, elle aurait sa place en cas d'échec de la corticothérapie et la communauté scientifique s'accorde à dire que leur utilisation dans les encéphalites auto immunes est raisonnable et semble montrer un bénéfice sur les patients (55).

Les résultats de notre étude confirment que l'effet des échanges plasmatiques est plus important en cas d'encéphalite auto-immune. Chez les 3 malades suspects d'une encéphalite auto-immune, cette technique a été utilisée et semble avoir permis un contrôle de la pathologie et une diminution des séquelles à long terme.

La place des immunoglobulines est encore plus débattue. Le rationnel est faible, il repose sur leurs actions immunologiques en cas de réponse inappropriée du système immunitaire. La perfusion d'immunoglobuline permettrait au sujet de mieux se défendre contre certains antigènes favorisant l'inflammation du tissu cérébral. Il semble que cette arme thérapeutique soit plus efficace en cas d'ADEM (3).

Au sein de notre service, l'utilisation de ces deux thérapeutiques est conforme à l'idée générale de la communauté scientifique, elle se fait en cas d'échec d'une corticothérapie et après discussion avec des médecins neurologues spécialistes.

#### 1.4 Le devenir de nos patients

Deux décès sont rapportés dans notre série soit un taux de décès de 5 %, ce qui est légèrement plus élevé que la littérature pédiatrique où il est compris entre 0 et 3 % (25,28,45,46). Cependant, une étude en réanimation pédiatrique rapporte un taux de mortalité de 11 % (30).

Le devenir à court terme des patients est connu pour tout le monde sauf un enfant. Après leur séjour en réanimation, la grande majorité des enfants de notre série est rentrée à domicile (80 %) et 17 % sont partis en centre spécialisé. Ces chiffres sont conformes à ceux que l'on retrouve dans la littérature pédiatrique où la grande majorité rentre à domicile après leur hospitalisation (46).

Il a été montré qu'après une hospitalisation pour une encéphalite aiguë, plus de 50 % des sujets présentent des signes neurologiques persistants (altération de l'état mental, épilepsies, céphalées, troubles du sommeil...) (24,47,63).

Notre série est conforme à la littérature sur ce point de vue, étant donné que dix-sept enfants (48 %) présentent des signes neurologiques anormaux à la sortie du service. Ce chiffre est potentiellement sous-évalué étant donné le caractère rétrospectif de notre étude et le mauvais renseignement de cette variable. La recherche de symptômes à la sortie n'a pas pu se faire de manière fine, cette recherche repose sur une évaluation très globale du sujet à sa sortie de réanimation. Aucune évaluation psychologique ou psychiatrique n'a pas pu être faite de manière systématique et standardisée pour les sujets de notre série. De plus, nous nous sommes intéressés qu'à l'état neurologique à la sortie de notre service de réanimation. L'état le jour de sa sortie de l'hôpital n'est pas connu. Ensuite nous nous sommes intéressés au suivi de ces malades permettant parfois d'extrapoler sur leur état à la sortie de l'hôpital.

Le suivi de nos malades est bien mis en place, car parmi les 35 enfants vivants en sortie de réanimation les deux tiers ont une consultation de suivi à 1 mois et la moitié sont toujours suivis à 1 an. Ceci est très important, car on sait

que le risque de séquelles est très important après une hospitalisation pour encéphalite aiguë et qu'elles peuvent apparaître tardivement.

Certaines études se sont intéressées au suivi de ces enfants et montrent qu'entre 25 % et 70 % des sujets ont des séquelles dans l'année suivante (42,43,64). Comme le montrent plusieurs études, dont la méta-analyse faite par Khandaker et son équipe, le taux de séquelles varie en fonction des étiologies.

Parmi les 32 enfants pour lesquels l'analyse du suivi a pu être faite, deux sont décédés et dix-neuf ont des séquelles dans l'année suivant leur séjour en réanimation. Ces résultats sont tout à fait compatibles avec la littérature pédiatrique et adulte.

Pour diminuer le biais d'information, le classement du niveau de séquelle s'est fait à partir d'une échelle largement utilisée dans les études françaises (27,45). Au sein de notre série, il s'ajoute au risque de séquelles liées aux encéphalites le risque de séquelles iatrogènes liées aux soins prodigués dans les unités de réanimation.

Rao et son équipe ont cherché des facteurs prédictifs de séquelles et montrent que des anomalies à l'IRM et la présence de crise convulsive au moment du diagnostic sont des signes associés au risque de séquelle par la suite (63).

## 2. Discussion des biais de l'étude

Comme pour de nombreux travaux rétrospectifs, le biais de sélection constitue un biais important de notre étude. La sélection de nos cas a été faite après plusieurs étapes, au sein de chacune desquelles il a pu y avoir un biais de sélection.

Le codage est réalisé par les différents médecins du service à partir du compte rendu d'hospitalisation (CRH) élaboré à partir du dossier médical du patient. Il se peut qu'en fonction de la qualité du dossier médical, le codage ne soit pas très précis et que certains sujets ayant une forme peu sévère ne soient pas codés comme atteints d'une encéphalite, dans ce cas le dossier n'est pas pris en compte à la première sélection.

La deuxième étape de notre sélection de patient permet de retirer les dossiers cliniques codés à tort comme encéphalite aiguë. Elle dépend aussi de la qualité des dossiers médicaux. Mais, elle ne permet pas de rattraper ceux qui ne sont pas sélectionnés à la première étape.

Le choix de ne garder que les patients qui présentent les critères émis par la conférence de consensus nous permet de contrôler en partie le biais de sélection. De cette façon, tous les enfants inclus sont des vrais cas d'encéphalite aiguë. Il est possible que par ce choix, que notre étude ait perdu en puissance (quelques « vrais » cas n'aient pas été conservés pour l'étude). Ce choix constitue une des forces de l'étude, car nos critères de sélection sont validés, reproductibles et rigoureux, ce qui n'a jamais pu être fait sur les différentes études datant d'avant 2013 et peu fait après la parution des « guidelines ».

On peut aussi supposer qu'il y a un biais de classement au sein de notre étude. Le degré de certitude du diagnostic est selon le nombre de critères mineurs associés au critère majeur. Les examens complémentaires (EEG ou IRM), qui constituent une partie des critères mineurs, n'ont pas été relus à *posteriori* pour ce travail. On se base sur l'interprétation au moment de leurs réalisations en absence d'aveugle de la situation. Ceci peut être source d'un biais de classement. Enfin, si les données des différents critères mineurs sont mal notifiées dans le dossier clinique du patient le degré de certitude est impacté.

La responsabilité des agents mis en évidence est classée selon les recommandations, « certaine », « possible » ou « probable » (15). Les classifications faites a *posteriori* lors de la relecture des dossiers médicaux et des examens complémentaires sont susceptibles de générer des biais de classement différentiel. Il est possible que les séquelles ne soient pas retranscrites de la même façon dans le dossier médical en fonction de leur sévérité. Par exemple, une séquelle minime peut ne pas être abordée dans le dossier, car considérée comme insignifiante par le médecin en charge à ce moment. Ceci ne sera pas le cas pour une séquelle grave avec impact sur la vie du patient.

Le caractère rétrospectif de notre travail ne nous permet pas de rechercher des facteurs favorisant une encéphalite aiguë, comme un contact infectieux ou un voyage ou la présence d'animaux domestiques. Ces variables sont trop mal renseignées dans les dossiers cliniques. De même, il ne nous permet pas de rechercher des facteurs prédictifs de séquelles à long terme, ce qui pourrait être intéressant pour cibler plus précisément l'intensité du suivi chez les patients à risque de séquelles sévères.

Au total, malgré le caractère rétrospectif de notre étude, le choix de suivre les recommandations émises par la conférence de consensus sur le diagnostic et le classement des malades nous permet de contrôler au mieux l'ensemble des biais.

## CONCLUSION

Notre étude regroupe une importante cohorte d'enfants atteints d'encéphalites aiguës hospitalisés en réanimation pédiatrique. C'est une des rares études qui s'attache à classer les cas d'encéphalites en différentes sous-catégories en fonction du mécanisme physiopathologique. L'accent est mis sur la séparation entre les causes primitives et les causes immuno-médiées des encéphalites.

En faisant cette distinction entre cause primitive et cause immuno-médiée, notre étude montre qu'une forme clinique est retrouvée chez 54 % des enfants. Les formes immuno-médiées sont les plus fréquentes parmi lesquelles l'ADEM prédomine. Parmi les formes cliniques identifiées, un agent pathogène (infectieux ou non) est mis en évidence dans 50 % des cas.

Notre étude confirme la difficulté qui existe dans la classification des formes cliniques des encéphalites aiguës. Cette classification nécessite que le bilan étiologique soit fait de manière exhaustive avec un bilan infectieux minutieux et une IRM. La recherche de virus dans le LCR ou dans d'autres liquides de l'organisme est essentielle et doit être large. L'IRM va permettre en plus de classer l'encéphalite de rechercher des signes de gravités qui pourraient nécessiter de soins spécifiques. Il est nécessaire de savoir bien classer les encéphalites afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques, les causes possibles et de bien orienter les thérapeutiques. On se rend compte que parler d'encéphalites infectieuses n'a que peu de sens, car cette entité mélange plusieurs mécanismes différents (infectieuse et post infectieuse) pour lesquels il existe des thérapeutiques différentes.

La surveillance radiologique à distance d'un épisode d'ADEM semble cruciale pour rechercher un diagnostic différentiel ou une pathologie sous-jacente.

Notre étude confirme la morbi-mortalité importante liée à cette pathologie, avec dans certains cas une évolution gravissime pouvant entraîner des séquelles neurologiques graves parfois irréversibles. Pour le meilleur intérêt de l'enfant, il est crucial de mettre en place un suivi régulier, par des spécialistes, après une hospitalisation pour encéphalite aiguë. Ce suivi permet de rechercher des séquelles à distance de la maladie, mais aussi de rechercher une pathologie

chronique sous-jacente non diagnostiquée lors de l'épisode initial pouvant être associée et nécessiter une prise en charge spécifique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS, International Pediatric MS Study Group (2007). Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*, 68(16 Suppl 2), 23-36.
2. Tenenbaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis (2013). *Handb Clin Neurol*, 112, 1253-62.
3. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al (2016). Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*, 87(9 Suppl 2), 38-45.
4. George BP, Schneider EB, Venkatesan A (2014). Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PloS One*, 9, e104169.
5. Granerod J, Cousens S, Davies NWS, Crowcroft NS, Thomas SL (2013). New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*, 19(9).
6. Kulkarni MA, Lecocq AC, Artsob H, Drebot MA, Ogden NH (2013). Epidemiology and aetiology of encephalitis in Canada, 1994-2008: a case for undiagnosed arboviral agents? *Epidemiol Infect*, 141(11), 2243-55.
7. Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, D'Errico MM, Prospero E (2012). Trend of hospital utilization for encephalitis. *Epidemiol Infect*, 140(4), 753-64.
8. Khetsuriani N, Holman RC, Anderson LJ. (2002). Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis*, 35(2), 175-82.
9. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, et al (2003). In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*, 36(6), 731-42.

10. Vora NM, Holman RC, Mehal JM, Steiner CA, Blanton J, Sejvar J. (2014). Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998-2010. *Neurology*, 82(5), 443-51.
11. Lakeman FD, Whitley RJ. (1995). Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*, 171(4), 857-63.
12. Bloch KC, Glaser CA. (2015). Encephalitis Surveillance through the Emerging Infections Program, 1997-2010. *Emerg Infect Dis*, 21(9), 1562-7.
13. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A, et al.(2001). Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol*, 7(5), 400-8.
14. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. (2006). Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*, 66(1), 75-80.
15. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. (2006) Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*, 43(12), 1565-77.
16. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. (2012). The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*, 54(7), 899-904.
17. Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, Dalton C, Williams D, Clements MS, et al. Etiology of encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis*. sept 2009;15(9):1359-65.
18. Britton PN, Khoury L, Booy R, Wood N, Jones CA. (2016). Encephalitis in

- Australian children: contemporary trends in hospitalisation. *Arch Dis Child*, 101(1), 51-6.
19. Mailles A, Stahl J-P, Steering Committee and Investigators Group.(2009). Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*, 49(12), 1838-47.
  20. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 10(12), 835-44.
  21. Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DWG, Andrews NJ. (2003) Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis*, 9(2), 234-40.
  22. Simon DW, Da Silva YS, Zuccoli G, Clark RSB. (2013). Acute encephalitis. *Crit Care Clin*, 29(2), 259-77.
  23. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. (2005). Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect*, 51(5), 343-54.
  24. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. (2008). Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*, 12(6), 484-90.
  25. Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, Roilides E. (2009).A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. *Pediatr Infect Dis J*, 28(8), 740-2.
  26. Milshtein NY, Paret G, Reif S, Halutz O, Grisaru-Soen G. (2016). Acute Childhood Encephalitis at 2 Tertiary Care Children's Hospitals in Israel: Etiology and Clinical Characteristics. *Pediatr Emerg Care*, 32(2), 82-6.

27. Arata-Bardet J. Étiologie et pronostic des encéphalites infectieuses pédiatriques : à propos de 31 cas au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Th D Med, Grenoble, 2015.
28. Bagdure D, Custer JW, Rao S, Messacar K, Dominguez S, Beam BW, et al. (2016). Hospitalized Children With Encephalitis in the United States: A Pediatric Health Information System Database Study. *Pediatr Neurol*, 61, 58-62.
29. Flores-Gonzalez JC, Jordan-Garcia I, Turon-Vinas E, Montero-Valladares C, Tellez-Gonzalez C, Fernandez-Carrion F, et al. (2015). Etiology, clinical presentation and outcome of severe viral acute childhood encephalitis (ECOVE study). *Rev Neurol*, 61(1), 7-13.
30. Hon K-LE, Tsang YCK, Chan LCN, Tsang HW, Wong KYK, Wu YHG, et al. (2016). Outcome of Encephalitis in Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*, 83(10), 1098-103.
31. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, et al. (2017). Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect*, 47(3), 221-35.
32. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. (2013). Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*, 57(8), 1114-28.
33. Soleimani M. Encéphalite auto-immune chez l'enfant et l'adolescent : expression psychiatrique et catatonie. Th D Med, Rouen, 2016.
34. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 47(3), 303-27.
35. Koch's postulates (Robert Koch), Disponible sur:

<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/3610.html>, consulté le 29 avril 2019.

36. Henle J. Von den Miasmen und Kontagien: und von den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten. Harvard Mirador Viewer; 1840. [https://iif.lib.harvard.edu/manifests/view/drs:6482926\\$8i](https://iif.lib.harvard.edu/manifests/view/drs:6482926$8i), consulté le 29 avril 2019.
37. Rivers TM. (1937). Viruses and Koch's Postulates. *J Bacteriol*, 33(1), 1-12.
38. Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton K, Davies NWS, Walsh AL, et al. (2010). Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect*, 138(6), 783-800.
39. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser C, Sheriff H, Proudfoot J, et al. (2015). Neurological Outcomes After Presumed Childhood Encephalitis. *Pediatr Neurol*, 53(3), 200-6.
40. Ilias A, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. (2006). Childhood encephalitis in Crete, Greece. *J Child Neurol*, 21(10), 910-2.
41. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. (2010). Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics*, 126(4), 828-835.
42. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. (2014). Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics*, 133(3), 546-552.
43. Khandaker G, Jung J, Britton PN, King C, Yin JK, Jones CA. (2016). Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 58(11), 1108-15.
44. ATIH, 2015. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Disponible sur: [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10\\_2015\\_final\\_0.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf), consulté le 29 avril 2019.

45. Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan J-L, Chabrier S. (2007). Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. *Med Mal Infect*, 37(4), 208-14.
46. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. (2019). Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J*, 38(1), 37-41.
47. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. (2018). Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am*, 32(1), 145-62.
48. Tyler KL. (2018). Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med*, 379(6), 557-66.
49. Lynch M, Lee B, Azimi P, Gentsch J, Glaser C, Gilliam S, et al. (2001). Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 33(7), 932-8.
50. Brown KA, Offit PA. (1998). Rotavirus-specific proteins are detected in murine macrophages in both intestinal and extraintestinal lymphoid tissues. *Microb Pathog*, 24(6), 327-31.
51. Ohnishi T, Mishima Y, Shinozuka S, Shikoro N, Kamimaki I. (2018). Apnea and delirious behavior caused by mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion complicated with rotavirus infection. *Pediatr Int*, 60(6), 602-4.
52. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. (2013). International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 19(10), 1261-7.
53. Pohl D, Tenenbaum S. (2012). Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol*, 14(3), 264-75.

54. Jones KC, Benseler SM, Moharir M. (2013). Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*, 23(2), 309-20.
55. Stingl C, Cardinale K, Van Mater H.(2018). An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *Curr Treat Options Rheumatol*, 4(1), 14-28.
56. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, et al. (2012). Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*, 64(4), 347-73.
57. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. (2010). Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*, 17(8), 999-e57.
58. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. (2001). Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 108(2), 230-8.
59. Fillatre P, Crabol Y, Morand P, Piroth L, Honnorat J, Stahl JP, et al. (2017). Infectious encephalitis: Management without etiological diagnosis 48hours after onset. *Med Mal Infect*, 47(3), 236-51.
60. Maraş Genç H, Uyur Yalçın E, Sayan M, Bayhan A, Öncel S, Arısoy ES, et al. (2016). Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy. *J Clin Virol*, 80, 87-92.
61. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A. (2014). A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther*, 19(2), 133-9.
62. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL, et al. (2011). Management of pediatric central nervous system demyelinating

disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*, 26(6), 675-82.

63. Rao S, Elkon B, Flett KB, Moss AFD, Bernard TJ, Stroud B, et al. (2017). Long-Term Outcomes and Risk Factors Associated With Acute Encephalitis in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 6(1), 20-7.
64. Wang I-J, Lee P-I, Huang L-M, Chen C-J, Chen C-L, Lee W-T. (2007). The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol*, 11(2), 63-9.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.