



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/15145

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/15145>



RESEARCH ARTICLE

ENCEPHALITES AIGUES INFECTIEUSES CHEZ L'ENFANT, EXPERIENCE DU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DE L'HOPITAL D'ENFANT DE RABAT

Z. Moussaid¹, C. Khairoun¹, F. Benbrahim¹, N. El Hafidi^{1,3}, C. Mahraoui^{1,3}, L. Chatt^{2,3} and S. Benchekroun^{1,3}

1. Service des Maladies Infectieuses, Hôpital d'Enfant, Rabat, Maroc.

2. Service de Radiologie, Hôpital d'Enfant, Rabat, Maroc.

3. Faculté de Médecine et de Pharmacie de RABAT-Université Mohammed V de RABAT.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 05 June 2022

Final Accepted: 09 July 2022

Published: August 2022

Key words:-

Acute encephalitis, Child

Abstract

Acute infectious encephalitis is a rare neurological pathology with a varied etiology and a serious prognosis. The purpose of this work is to report the experience of the pediatric infectious diseases department of the Children's Hospital of Rabat in the management of this condition in order to identify the clinical, paraclinical, etiological, therapeutic and evolutionary and to determine the prognostic factors.

Materials and methods: This is a retro-prospective monocentric study, conducted from January 2014 to March 2019. Included in the study are children under 15 years of age, hospitalized for acute infectious encephalitis, confirmed or retained on presumption criteria. An operating sheet has been prepared for each file collecting epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and progressive data and reported in an Excel sheet.

Results : 60 cases have been collected. The average age of the patients is 4 years, the sex ratio M/F is 1.14. The onset of symptoms was acute in 77% of patients. The reason for consultation was fever (78%), convulsions (63%) and febrile disturbances of consciousness (13%). On admission, functional signs were dominated by fever (90%), disturbance of consciousness (53%), immediate coma (20% of cases) and convulsions (75%). The clinical examination found signs of deficit (43.33%), meningeal syndrome (20%), gait disturbances (16.6%), aphasia (2 cases), cerebellar syndrome (2 cases) and hypotonia (3 cases). Brain CT was instrumental in the diagnosis of encephalitis (26.4%), brain MRI (70%) and EEG (51%). The CSF analysis was pathological in 46% of the cases with a positive direct examination (1 case) and positive culture at MNO (1 case). PCR on CSF was positive in 25.6% of cases (HSV1: 5cases, EBV: 1 case, TB: 4cases). The etiology found was viral (50 cases: unknown germ (42 cases), HSV1 (5 cases), chickenpox (1 case), mumps virus (1 case), EBV (1 case)) and bacterial (10 cases: unknown germ (2 cases), MNO (2 cases), PNO (1 case); BK (5 cases)). Treatment was based on the etiology. Corticotherapy was recommended for 25 children and anticonvulsant treatment in all cases.

Discussion: Despite its mono-centric nature and its time limitation, this series highlight the severity of acute infectious encephalitis in children.

Corresponding Author:- Z. Moussaid

Address:- Service des Maladies Infectieuses, Hôpital d'Enfant, Rabat, Maroc.

Viral encephalitis is the most common including herpetic encephalitis. The diagnostic difficulties are significant due to the routine unavailability of cerebral MRI and PCR in the CSF. However, a probabilistic treatment must be started without delay, the time to have more elements for the etiological orientation. Physicians' awareness and the availability of these examinations remain essential for obtaining better results.

Copy Right, IJAR, 2022., All rights reserved.

Introduction:-

L'encéphalite aiguë est une pathologie neurologique rare et potentiellement grave causée par à une inflammation du parenchyme cérébral. Deux formes d'encéphalites ont été décrites, l'encéphalite primitive où l'inflammation est due à une infection directe du parenchyme cérébral par un germe pathogène, et l'encéphalite immuno-médiée (dont l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), et l'encéphalite auto-immune provoquée par des anticorps à tropisme cérébral (exemple : anti- N-methyl-D-aspartate receptor = NMDAR, maladie d'Hashimoto, ...)) qui est la conséquence d'une réponse inappropriée du système immunitaire du patient à une agression, entraînant une atteinte inflammatoire du cerveau [1]. 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. Le but de ce travail est de rapporter l'expérience du service d'infectiologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat en matière de prise en charge des encéphalites aiguës d'allure primitives afin de dégager les particularités cliniques, paracliniques, le profil étiologique, thérapeutique et évolutif et de déterminer les facteurs pronostics.

Matériel Et Méthodes:-

C'est une étude rétro prospective mono centrique menée durant la période de janvier 2014 à Mars 2019.

Les critères d'inclusion sont :

1. L'âge de moins de 15 ans
2. L'existence à l'admission des signes d'atteinte encéphalitique (selon les critères de la conférence de consensus, réalisées en 2013 par un groupe international d'experts (cf Encadré) [2].

Chaque patient admis pour encéphalite infectieuse aiguë, a bénéficié d'un bilan biologique comprenant une analyse du LCR en absence de contre-indication de ponction lombaire, avec PCR herpes et /ou Genexpert du BK (s'il existe des éléments évoquant une tuberculose), une imagerie cérébrale (une IRM cérébrale d'emblée sinon une TDM cérébrale avec injection de produit de contraste complétée par une IRM cérébrale quand elle est disponible), un EEG quand c'est possible.

Une fiche d'exploitation a été élaborée pour chaque dossier recueillant les données épidémiologiques, cliniques paracliniques, thérapeutiques et évolutifs et rapportée sur un fichier Excel.

Résultats:-

De janvier 2014 à Mars 2019 sur une durée de cinq ans 2 mois, 60 cas d'encéphalites aiguës infectieuses (EAI) ou primitives ont été répertoriés. L'âge moyen des patients était de 4ans (2 mois à 14 ans). Le sex ratio G/F est de 1,14. Les patients ont été admis durant toute l'année, avec légère prédominance au printemps (Fig 1). Tous les enfants étaient vaccinés selon le programme national d'immunisation. Un patient était suivi pour déficit immunitaire combiné sévère. Une notion de contag tuberculeux récent a été constatée chez 3 patients.

Les signes d'atteintes encéphaliques étaient précédés dans 21,67% des cas, 3 à 20 jours auparavant par une infection récente, le plus souvent une angine (Fig 2).

Le début de la symptomatologie était aigu chez 77% des patients. Le motif de consultation était la fièvre (78%), les convulsions (63%) et des troubles conscience fébriles (13%) (Fig 3).

A l'admission, les signes fonctionnels retrouvés sont rapportés sur la figure 4 dominés par la fièvre (90%), les troubles de conscience (obnubilation, somnolence et trouble de vigilance) (53%) alors que le coma (Score de

Glasgow (GCS) <9) a été constaté d'emblée chez 20% des enfants. Les convulsions étaient présentes dans 75% des cas dont 42% de type localisé.

Les données de l'examen clinique sont rapportées sur la figure 5 dominés par les signes déficitaires (43,33%).

Une TDM cérébrale a été réalisée dans le contexte d'urgence chez 88% des cas. Elle a été contributive dans le diagnostic d'encéphalite dans 26,4% des cas (cf. tableau 1).

Tableau 1:- Données de la TDM cérébrale.

| Données de la TDM cérébrale | Nombre des cas(N : 53/60) |
|---|---------------------------|
| TDM Normale | 27 |
| TDM pathologique | 26 |
| • Hydrocéphalie | 5 |
| • Œdème cérébral | 4 |
| • Lésions ischémiques | 3 |
| • Atteinte bilatérale des noyaux NGC | 2 |
| • Hypodensité | 4 |
| • Tuberculomes | 2 |
| • Thrombophlébite du sinus longitudinal | 1 |
| • Abscess cérébral | 1 |
| • Empyème cérébral | 1 |
| • Méga-grande citerne | 1 |
| • Hémorragie méningée | 1 |
| • Pan-sinusite | 1 |

Cette TDM cérébrale a été complétée par une IRM cérébrale avec injection de gadolinium chez 26 patients (43%) entre 4 à 7 jours par rapport au début des signes d'atteinte neurologiques. Elle a objectivé des signes en faveur d'une atteinte encéphalitique dans 18 cas /26 (70%) (cf. tableau 2). 11 patients avaient une TDM cérébrale normale alors que l'IRM montrait des signes en faveur d'encéphalite.

Tableau 2:- Données de l'IRM cérébrale.

| Données de l'IRM cérébrale | Nombre de Cas (N : 26/ 60) |
|---|----------------------------|
| IRM Normale | 8 |
| Anomalies de l'IRM cérébrale | 18 |
| • Hyper-signal de la substance blanche | 4 |
| • Hyper-signal en T2 et flair multifocal, disséminé et mal limité de la substance blanche | 1 |
| • Lésions ischémiques de la sylvienne | 2 |
| • Encéphalite avec atteinte mésencéphalique | 1 |
| • Atteinte des noyaux gris centraux | 1 |
| • Anomalie de signal cortico sous corticale pariéto-temporales bilatérales | 1 |
| • Anomalie de signal de pallidum gauche | 1 |
| • Lésion du splénium du corps calleux | 1 |
| • Méningo-encéphalite pariéto-occipital gauche | 1 |
| • Nécrose laminaire | 1 |
| • Œdème cérébral | 1 |
| • Prise de contraste méningée | 1 |
| • Thrombophlébite cérébrale | 1 |
| • Atrophie cortico-sous corticale hémisphérique | 1 |

La ponction lombaire a été effectuée chez 54 cas. Les résultats sont rapportés sur le tableau 3 :

Tableau 3:- Données du LCR (N :54).

| Analyse du LCR | Nombre des cas (N: 54/60) |
|------------------------------|---------------------------|
| Normal | 28 |
| Anormal | 26 |
| • Liquide trouble | 02 |
| • Liquide clair | 24 |
| • Pleiocytose | 26 |
| • Prédominance neutrophile | 7 |
| • Prédominance lymphocytaire | 19 |
| • Hypo glycorachie | 7 |
| • Hyper proteinorachie | 16 |
| • Examen direct positif | 1 (Cocci Gram positif) |
| • Culture positive | 1 (N. Meningitidis) |
| • Ag solubles positifs | 2 (PNO, MNO) |
| PCR | N : 39/54 |
| • Négative | 29 |
| • Positive | 10 |
| • HSV1 | 5 |
| • BK | 4 |
| • EBV | 1 |

Par ailleurs, un syndrome inflammatoire biologique était présent chez tous les patients. La valeur moyenne de la protéine-C-Réactive (CRP) était de 40,94mg/l. Une hyperleucocytose (GB \geq 14 g/l) était présente chez 41,66% des cas.

L'électro-encéphalogramme a été réalisé entre 2 et 7 jours par rapport au début des signes neurologiques : chez 33 des cas. Il était pathologique dans plus la moitié des cas (Tableau 4).

Tableau 4:- Résultats de l'EEG.

| Résultats de l'EEG | Nombre des cas (N : 33/60) |
|---|----------------------------|
| Normal | 16 |
| Pathologique | 17 |
| • Activité de fond ralentie, bouffées d'ondes lentes en temporo-occipital bilatérales | 1 |
| • Ondes lentes et pointes pseudo-périodiques en temporal antérieure bilatéral | 1 |
| • Tracé de souffrance hémisphérique | 2 |
| • Tracé de souffrance cérébrale diffuse | 6 |
| • Bouffées d'ondes lentes, pointes lentes fronto-temporales bilatérales | 1 |
| • Pointes lentes diffuses | 3 |
| • Pointes lentes temporo-occipitales | 3 |

Selon l'étiologie, les patients ont été répartis en

* 11 cas confirmés, le germe ou son matériel génétique a été identifié dans le LCR.

* 2 cas probables : par la mise en évidence d'un titre élevé unique d'IgM dans le LCR.

* 47 cas possibles : par la conjonction d'éléments cliniques et épidémiologiques en faveur d'une étiologie.

Ainsi, les étiologies retenues des EAI dans cette série sont rapportées dans le tableau 5.

Au plan thérapeutique, une mise en condition initiale est préconisée selon la gravité du tableau clinique. Le traitement est adapté selon l'orientation étiologique. Ainsi, L'acyclovir a été prescrit chez 50 patients à la dose de 500mg/m²/8h et pendant une durée de traitement de 1 à 21 jours avec une durée de moyenne de 19,4 jours. Une

antibiothérapie à base de ceftriaxon, à dose méningée a été démarrée chez 42 cas, pendant une durée de 1 à 21 jours avec une durée moyenne de 7,4 jours.

Le traitement anti-bacillaire a été instauré chez les 5 patients atteints de méningo-encéphalite tuberculeuse, selon un régime thérapeutique associant 4 antibacillaires pendant 2 mois (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol), suivi par l'isoniazide et la rifampicine de 7 à 10 mois.

La corticothérapie a été prescrite chez 21 patients (35% des cas) :

17 cas ayant reçu trois doses de méthyl-prédnisolone en bolus ($1g/1,73m^2/j$) ; 3 cas de l'hydrocortisone pour méningo-encéphalite bactérienne. Pour les méningoencéphalites tuberculeuses, un bolus de méthyl-prednisolone est administré, suivi de $2mg/kg/jour$ de prednisone pendant un mois avec une dégression progressive jusqu'à arrêt au bout de 3 mois.

Les anticonvulsivants ont été utilisés chez les patients ayant présenté des crises convulsives ou un état de mal convulsif. 4 cas ont reçu aux urgences le diazepam en intra-rectal, le phénobarbital a été prescrit en injectable en dose de charge puis en dose d'entretien chez 14 cas vu la répétition des crises. 31 patients ont été mis sous Valproate de sodium. Le paracétamol a été prescrit chez tous les patients fébriles. 18 enfants ont nécessité un séjour en réanimation dont 9 cas ont été intubés et ventilés, pour une durée moyenne de 8,7 jours. Une dérivation ventriculaire externe a été pratiquée chez 2 patients pour hydrocéphalie active.

La durée totale d'hospitalisation était de 5 heures à 3 mois avec une durée moyenne de 23,7 jours.

Au plan évolutif, le recul était d'un mois à 5 ans. L'évolution était favorable chez 34 enfants (56,66 %), avec des séquelles chez 25 patients (35% des cas) et fatale chez 5 patients. Une récurrence d'encéphalite herpétique, une semaine après l'épisode initial a été observée chez un seul patient qui décéda par la suite (cf Tableau 6). Les profils des cas décédés sont bien détaillés au niveau du tableau 7.

Tableau 5:- Répartition des cas selon l'agent infectieux retenu.

| Évolution | Nombre de cas |
|--|---------------|
| Favorable | 34 |
| Séquelles | 21 |
| • Hémiplégie | 05 |
| • Déficit moteur | 04 |
| • Épilepsie | 02 |
| • Trouble de mémoire | 02 |
| • Trouble du langage | 02 |
| • Retard psychomoteur | 02 |
| • Trouble de la marche | 01 |
| • Hypotonie des 2 membres supérieurs | 01 |
| • Parésie 6 ^{ème} paire crânienne | 01 |
| Décès | 5 |

Tableau 6:- Répartition des cas selon le profil évolutif.

| Origine infectieuse | Pourcentage | Effectif |
|---|---------------|-----------|
| Encéphalite virale | 83,33% | 50 |
| • Encéphalite virale à germe inconnu | 70% | 42 |
| • Encéphalite virale herpétique | 8,33% | 5 |
| • Encéphalite virale varicelleuse | 1,66% | 1 |
| • Encéphalite virale ourlienne | 1,66% | 1 |
| • Encéphalite virale à EBV | 1,66% | 1 |
| Encéphalite bactérienne | 16,67% | 10 |
| • Encéphalite bactérienne à germe inconnu | 3,33% | 2 |
| • Encéphalite bactérienne à méningocoque | 3,33% | 2 |
| • Encéphalite bactérienne à pneumocoque | 1,66% | 1 |
| • Encéphalite bactérienne tuberculeuse | 8,33% | 5 |

Tableau 7:- Profil des cas décédés.

| | Age | Intervalle entre prise en charge et le décès | Étiologie de l'encéphalite aigue infectieuse |
|-------|-----------------|--|--|
| Cas 1 | 4 mois | 1 jour | Pneumocoque |
| Cas 2 | 3 ans | 28 jours | Herpès |
| Cas 3 | 2 ans et 8 mois | 5 heures | Virale à germe inconnu |
| Cas 4 | 7 ans | 2 heures | Virale à germe inconnu sur terrain d'immunodépression |
| Cas 5 | 9 mois | 1 heure | Etiologie inconnue, la ponction lombaire n'a pas été faite (instabilité hémodynamique) |

Discussion:-

Malgré que cette étude soit mono centrique et limitée dans le temps, des corrélations avec d'autres séries ont pu être établies [3-5].

En effet, une légère prédominance masculine est retrouvée (53%) qui fût également mentionnée dans la littérature [6, 7].

Une infection récente précédant l'encéphalite avec un intervalle de 0 à 20 jours a été rapportée [8]. Il s'agit souvent d'une éruption virale (Rougeole, Rubéole, varicelle) [9-12]. Dans cette série, on a trouvé la notion d'infection récente chez 21,67% des cas, avec un intervalle de 3 à 20 jours dont 3 cas d'oreillons, un cas de varicelle. La vaccination contre les virus à tropisme cérébrale notamment la rougeole, la rubéole et les oreillons [9-13] pourrait prévenir ces encéphalites. A l'instar des vaccins de la rougeole et de la rubéole, l'introduction du vaccin contre les oreillons dans le programme national d'immunisation serai d'un grand apport. Par ailleurs, la survenue d'une encéphalite aigue infectieuse à pneumocoque chez un enfant vacciné contre le PNO soulève la question de la couverture de ce vaccin à 10 valences des sérotypes circulants et inciterait à l'optimisation de cette vaccination par l'introduction dans le programme nationale d'immunisation, un vaccin anti PNO à 13 valences.

La symptomatologie des encéphalites est polymorphe, avec des degrés d'atteinte encéphalitique modérée à sévère, allant d'une simple fébricule à un coma profond.

Dans cette étude, la fièvre est le signe le plus constant retrouvé chez 90% des patients, rapportée également dans la série de Witley R.J et Coll [14][14] où la fièvre était présente chez 89% des patients atteints d'encéphalite virale herpétique.

Les convulsions ont été constatées chez 63% de nos patients dont 41,6 % des convulsions partielles (dont 8,33% des encéphalites herpétiques confirmés). Dans les différentes séries pédiatrique le taux des malades qui consultent pour des convulsions, oscille entre 14% et 67% [4, 15-17], il est de 90 à 100 % dans les encéphalites herpétiques [8, 18], avec un taux de 83% des convulsions localisées, principalement au niveau de la face et du membre supérieur homolatéral [9, 10, 19].

Les trouble de conscience allant de la somnolence au coma profond, sont présents dans la totalité des séries publiées. Ils peuvent être en rapport avec une souffrance générale diffuse ou secondaire à des crises convulsives [12, 20]. Un taux de trouble de vigilance estimé à 59% a été constaté dans l'étude de C. Vial et Coll [21], ce qui est proche de celui retrouvé dans notre série (53%).

Les signes déficitaires (l'hémiplégie, le déficit moteur, l'aphasie et l'atteinte des paires crâniens) sont la traduction des lésions focalisées du SNC. Ces derniers sont beaucoup plus marqués au cours des encéphalites virales. Whitley et coll [22, 23] rapporte 51 % de cas d'hémiplégie, vermersh et coll [24], estime 32 % des cas avec atteinte des nerfs crâniens et 38 % avec une aphasie, Sum Jum Kim et coll [13], estime que 25 % des cas présentaient une hémiplégie aiguë. Chez nos patients on a trouvé un taux de 3% d'aphasie, 16% d'hémiplégie, 21% des cas ayant un déficit moteur, et 2 patients ayant une atteinte des paires crâniens (un cas de paralysie faciale et un cas de paralysie oculomotrice).

Devant un tableau clinique évocateur, l'imagerie cérébrale permet de conforter le diagnostic, toutefois elle ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement anti-infectieux probabiliste.

En urgence, la TDM cérébrale est le plus souvent réalisée de par sa disponibilité. Toutefois elle expose à une irradiation et elle ne présente de signes objectifs qu'à un stade avancé. La normalité du scanner au début (57% [25], 40% en cas d'encéphalite herpétique [26]) ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'encéphalite. Les images sont rarement spécifiques et la valeur réelle de la TDM repose sur l'orientation étiologique [12, 24, 27-29]. L'œdème cérébral est fréquent mais n'est pas constants. L'étude de Detiège et Coll [30] a relevé dans sa série pédiatrique un grand pourcentage de l'extension des lésions aux lobes frontaux, pariétaux et occipitaux. Ce ratio est plus important que dans les séries adultes, où les lésions demeurent toujours plus localisées aux lobes temporaux. Dans notre série l'hypodensité a été objectivée chez 4 enfants (temporale :2 cas, occipitale : 2 cas). Pour ce qui est de l'encéphalite tuberculeuse, la TDM pourrait objectiver différentes lésions : Selon une étude en Algérie [31] faite sur 61 malades adultes atteints de tuberculose neuro-méningée, les lésions sont multiples et variées (tuberculome unique ou multiples : 28 % des cas, hydrocéphalie :12%, œdème cérébral :8 %, accidents vasculaires cérébraux :10% des cas dont 5 % de nature ischémique, abcès cérébral :1 cas). Chez les 5 patients atteints d'encéphalite tuberculeuse dans cette série, l'hydrocéphalie était présente chez 3 cas, un tuberculome cérébral chez 2 patients et une ischémie sous tentorielle chez un patient.

L'IRM cérébrale plus sensible, non irradiante ,peut montrer des anomalies 48 h après le début de la symptomatologie [32, 33].

En cas d'encéphalite herpétique, les lésions apparaissent en hypersignal en T2/FLAIR, mal limitées, touchant préférentiellement et de façon asymétrique la partie médiale des lobes temporaux, les lobes insulaires et frontaux inférieurs (gyrus cingulaire, plus rarement les lobes pariétaux) avec une atteinte de la substance blanche et de la substance grise. Leur prise de contraste est inconstante.

En l'absence de traitement, les lésions évoluent sur un mode nécrotico-hémorragique responsable de graves séquelles. Chez l'enfant, les anomalies visualisées grâce à l'IRM diffèrent de celle de l'adulte avec des lésions multifocales et thalamiques et de fréquentes transformations hémorragiques. Des complications ischémiques sont possibles.

Chez les enfants atteints d'encéphalite herpétique dans cette série, l'IRM a objectivé un hyper signal de la substance blanche chez 3 patients, une atteinte des noyaux gris centraux chez un patient, et une nécrose laminaire chez un enfant diagnostiqué au stade de séquelle neurologique grave.

La lésion splénium du corps calleux et la prise de contraste méningée ont été objectivées chez 2 cas atteints de tuberculose neuro-méningée. L'anomalie de signal de pallidum gauche a été trouvé chez une fillette de 13 ans, atteinte de cérébellite à EBV.

L'EEG est très recommandé devant toute suspicion d'encéphalite, car il permet de distinguer une encéphalite aiguë d'une encéphalopathie métabolique. C'est un examen sensible mais peu spécifique (sensibilité 84%, spécificité 32,5%) [32]. Dans les différentes séries pédiatriques, l'EEG était pathologique dans 86% des cas dans l'étude de LAHAT et Coll [34], dans 64% des cas dans l'étude de panagariya [35]. Parmi les 60 cas de notre série, 33 cas ont bénéficié d'EEG. Il était pathologique chez 51,5% des cas.

Au plan étiologique, les études portant sur 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 prédominantes , avec en première position les causes virales [36-41]. 50 % des cas d'encéphalites infectieuses restent à germe non identifié, situation qui va changer avec l'avènement de la biologie moléculaire (PCR).

La mise en place de la technique FilmArray Approche Syndromique [42, 43] serait d'un grand apport, toutefois son cout élevé reste un obstacle majeur.

L'encéphalite herpétique est responsable de 10 à 20 % des encéphalites virales. Elle constitue la principale forme fatale des encéphalites virales aiguës sporadiques [8, 19, 26, 29, 35]

L'HSV1 est responsable de 95 % des encéphalites herpétiques, après la période néonatale. Le HSV2 est la cause de 75 % à 80 % des infections herpétiques néonatales, dont 30 % sont des encéphalites [9, 18, 44].

Le test de référence pour le diagnostic d'une encéphalite herpétique est la détection de l'ADN de HSV dans le LCR par la Polymérase Chain Reaction (PCR). Elle est très sensible et spécifique dans 96% des cas. La négativité de la PCR ne peut pas éliminer le diagnostic d'encéphalite herpétique, surtout si elle a été faite au début d'évolution de la maladie [45, 46]. En effet, selon une étude américaine [47] faite sur des patients atteints de méningo-encéphalite herpétique, la PCR réalisée entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jours d'hospitalisation est revenue positive à l'herpes alors que la PCR initiale était négative. La PCR peut rester positive jusqu'à 7 à 10 jours après un traitement antiviral bien adapté [48-50]. Une PCR de contrôle avant l'arrêt du traitement est préconisé selon certains auteurs [45, 46].

La gravité de l'atteinte encéphalitique par HSV ne se limite pas à un taux de morbidité et de mortalité élevé, mais aussi à un risque de récurrence malgré un traitement antiviral bien conduit même chez des sujets immunocompétents. Cette récurrence serait expliquée, par une susceptibilité génétique de l'hôte aux récurrences herpétiques [51, 52].

D'après l'analyse des étiologies des encéphalites trouvées dans les différentes séries publiées, l'âge de l'enfant serait un déterminant de la cause de l'encéphalite. Les entérovirus et les causes bactériennes sont très fréquentes chez les très jeunes nourrissons, alors que la grippe et le HSV surviennent chez les nourrissons et les petits enfants [5].

Les résultats étiologiques des EAI dans les différentes séries publiées sont rapportés dans le tableau 8.

Tableau N°8:- Agent causal des EAI chez l'enfant selon la littérature.

| Année | Pays | Nombre des cas | Étiologies | | |
|-----------|-----------------------------|----------------|---|---|----------------------|
| | | | Virales | Bactériennes | Autres |
| 1974-1986 | Finlande [53] | 410 cas | VZV (11,7%), Ourlienne (12,2%), HSV (4,9%), Rougeole (9,7%), Entérovirus (7,3%), Adénovirus (6,6%), Influenza A et B (4,1%), Parainfluenza (3,2%). | - | - |
| 1979-1991 | Slovénie [54] | 170 cas | EBV (29%), VZV (17%), HSV (10%), rubéole (3%), ourlienne (3%), rougeole (1%). | - | - |
| 1983-1990 | Japon [55] | 256 cas | Rougeole (23%), HSV (19%), rubéole (23%). | - | - |
| 1991-2002 | Saint-Etienne (France) [21] | 32 cas | VZV (31%), HSV (19%), entérovirus (12,5%). | - | - |
| 2005-2006 | Angleterre [56] | 203 cas | HSV 19%, VZV 5%, Entérovirus 1%, Influenza A 1%, EBV 0,5%, Hepresvirus 6 0,5%, HIV 0,5% | BK 5%, streptococci 2%, streptococcus pneumoniae 1%, méningocoque 1%, enterococcus faecium 0,5%, listéria monocytogène 0,5%, | Toxoplasma gondii 1% |

| | | | | | |
|-------------------------|---------------|---------|--|---|--|
| | | | | pseudomonas SPP 0,5% | |
| 2010 | Vietnam [57] | 194 cas | JEV 26%, entérovirus 9,3%, virus de dengue 4,6%) HSV 0,5% CMV 0,5% grippe 0,5% | 3% HI type B, 3% streptococcus pneumoniae) | - |
| 2013-2016 | Australie [5] | 526 cas | Parechovirus (10%), entérovirus (10%), influenza (6%), HSV (6%), HHV6 (1%), EBV (1%), MVEV (1%), CMV (<1%), VRS (1%), adénovirus (1%), VZV (<1%), HMPV (<1%), norovirus (<1%), rotavirus (<1%) | Méningo-encéphalite bactérienne (8%), mycoplasme pneumoniae (6%) | cryptococcus.sp (<1%), toxocariose (<1%) |
| Notre série : 2014-2019 | RABAT | 60 cas | Encéphalite virale à germe inconnu 70%, ourlienne 1,66%, HSV 8,33%, VZV 1,66%, EBV 1,66% | Encéphalite bactérienne à germe inconnu 3,33%, méningocoque 3,33%, pneumocoque 1,66%, bacille de koch 8,33% | - |

Concernant cette série, le diagnostic étiologique a été fait sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, radiologiques, bactériologiques, ou par l'identification du matériel génétique de l'agent pathogène (PCR).

Dans cette série, 39 PCR ont été réalisées sur les 54 LCR prélevés. Seulement 10 sont revenues positives. Ceci peut être expliqué par le retard d'acheminement du prélèvement, une possible mauvaise conservation du prélèvement et /ou des PCR qui n'englobent pas tous les virus incriminés. Pour les encéphalites bactériennes, en dehors du GenXpert BK, nous étions limités par le non disponibilité des PCR pour les germes incriminés (MNO, PNO).

Une prédominance des encéphalites virales est constatée (82,8% des cas). Aucun cas de rougeole et de rubéole n'a été trouvé chez nos patients, et c'est probablement grâce à l'introduction du vaccin combiné R-R dans le programme national d'immunisation depuis 2010.

La tuberculose demeure un problème de santé public au Maroc. L'encéphalite a été retenue dans cette étude comme d'origine tuberculeuse chez 5 patients (8,3 % des cas) en bas âge. Le dépistage chez l'enfant au contact des adultes tuberculeux doit être renforcé.

Au plan thérapeutique, La mise en place d'un traitement anti-herpétique (Acyclovir) est recommandée dès le début des symptômes et jusqu'à l'infirmation du diagnostic [58-60]. Son utilisation dans la population pédiatrique a démontré son efficacité et son innocuité [61] toutefois, il expose à un risque d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique [62] qu'il faudrait appréhender. Il n'existe pas à ce jour de consensus international basé sur des études de recherche permettant d'établir qu'une plus longue durée de traitement ou une posologie plus élevée d'Acyclovir puisse être plus efficace sur l'évolution neurologique [63]. Une étude récente a recommandé une dose de 15mg/kg/8h pendant au moins 21 jours et jusqu'à la négativation de la PCR dans le LCR [64]. D'autres études préconisent la dose de 20mg/kg/8h pour les enfants de moins de 3 mois et 10mg/kg/8h pour les plus de 3 mois, en présence d'une fonction rénale normale, le traitement doit aussi être poursuivi jusqu'à la négativation de la PCR dans le LCR [47, 58].

Une antibiothérapie est recommandée en fonction de risque d'infection bactérienne apprécié par les cliniciens et à adapter selon l'épidémiologie locale et les résultats des différents prélèvements. Dans notre série 83,3% des cas ont été mis sous Acyclovir et 70% des cas ont reçu un traitement antibiotique au cours de leur hospitalisation. Ces chiffres sont similaires à ceux de la littérature et répondent aux recommandations émises par les experts [1]. Le traitement anti-bacillaire a été instauré chez les 5 patients atteints d'encéphalite tuberculeuse, selon un régime thérapeutique associant 4 antibiotiques pendant 2 mois (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol), suivi par l'isoniazide et la rifampicine de 7 à 10 mois pour totaliser une durée de 9 à 12 mois de traitement.

Concernant la corticothérapie, il n'existe pas de recommandations claires sur son utilisation malgré son efficacité prouvée dans certaines situations (ADEM, encéphalite auto immune ...) [65-67] L'ADEM reste la seule indication reconnue, mais non validée scientifiquement pour l'utilisation de la corticothérapie dans les encéphalites aiguës infectieuses. Plusieurs études ayant adopté le schéma thérapeutique basé sur le bolus de méthylprédnisolone en IV à raison de 10- 30mg/kg/j sans dépasser 1g/jour pendant 3 à 5j, avec relais par la prednisone par la voie orale 1 à 2 mg/kg/jour pendant 4-6 semaines, vu le risque de rechute en cas de durée de traitement moins de 3 semaines. [68-70]

En raison d'une réponse immunitaire aberrante contre les antigènes cérébraux, la possibilité de la coexistence d'une encéphalite primitive et d'encéphalite à médiation immunitaire a été démontrée [71, 72] ce qui justifie l'utilisation accrue de la corticothérapie chez les patients atteints d'encéphalites aiguës primitives .

En matière de tuberculose neuro-méningée, l'efficacité de la corticothérapie a été évaluée après une durée de traitement de 2 mois à 2 ans par une méta-analyse, qui a montré la réduction de 25% de taux de décès notamment chez les patients séronégatifs, alors que l'effet sur les séquelles neurologiques était minime [73]. Cette efficacité est expliquée par la diminution de l'inflammation en particulier dans l'espace sous arachnoïdien, la réduction de l'œdème cérébrale et médullaire et la pression intracrânienne [74, 75], la réduction de l'inflammation des petits vaisseaux et des dégâts induits par le ralentissement de débit sanguin dans le tissu cérébral. La posologie utilisée était de 2 à 4 mg/kg/jour pour les enfants et 60mg pour les adolescents et les adultes pendant 2 semaines, avec une dégression progressive de 10 mg / semaine pendant 6 semaines jusqu'à arrêt afin de totaliser 8 semaines de traitement [76].

Dans notre série la corticothérapie sous forme d'un bolus de méthyl-prédnisolone (pendant 1 à 2 jours) a été démarrée chez 21,67% des cas devant la suspicion de la méningo-encéphalite post infectieuse, mais elle a été arrêtée chez eux après la confirmation de l'origine infectieuse de l'encéphalite.

Chez les 5 patients atteints de tuberculose neuro-méningée, le bolus a été poursuivi par 1mg/kg/jour de prednisone pendant un mois avec une dégression progressive jusqu'à arrêt au bout de 3 mois. Devant l'installation des signes d'hypertension intracrânienne, l'hydrocortisone a été prescrit chez 3 patients atteints d'encéphalite bactérienne.

La mise en place d'un traitement antiépileptique préventif a été appuyé par plusieurs auteurs même en absence de crises convulsives. Il a été administré aux mêmes doses que pour le traitement des crises [9, 10]. Dans notre série les anticonvulsivants ont été prescrits devant les convulsions chez 75% des cas. Ce traitement a été maintenu chez eux même après l'arrêt des crises pour assurer une protection cérébrale.

L'utilisation des antipyrétiques est nécessaire pour lutter contre la fièvre, facteur aggravant la pression intracrânienne, la survenue de crises convulsives ainsi que les troubles de conscience, d'où son utilisation chez 90% des cas de nos patients.

Concernant l'évolution des malades atteints d'encéphalite, La plupart présentent après leur sortie de l'hôpital une récupération incomplète [77-80] voir des séquelles neurologiques modérées à sévère dans 29% des cas [5].

A long terme, des séquelles neurologiques ont été constatés par plusieurs chercheurs [77-80], les problèmes d'apprentissage, du comportement ainsi que le retard de développement psychomoteur. L'épilepsie est plus fréquente chez les enfants qui ont présenté initialement des convulsions [77, 80, 81].

Une autre étude asiatique a montré que 25% des enfants atteints d'encéphalite, ont présenté des séquelles neurologiques avec 10% des séquelles graves, 10% séquelles modérés et 5% des séquelles légères [57]. D'autres

études ont démontré un taux des séquelles neurologiques estimé à 50% (altération de l'état mental, épilepsies, céphalées, troubles du sommeil...) [4, 40, 77].

L'étiologie représente un facteur pronostic majeur, puisque de nombreux enfants atteints d'encéphalite à HSV représentent des troubles neurologiques à long terme, en particulier ceux dont le traitement spécifique (acyclovir) a été retardé [34, 79, 82, 83].

Le taux de mortalité est variable selon les différentes études. Britton et Coll [5] ont mentionné un taux de 5% dont 3,8% est d'origine infectieuse. D'autres études récentes estiment à 3% le taux de mortalité par encéphalite chez les enfants, dont la cause principale est l'HSV [84-87].

Un taux de 29% des décès a été rapporté dont 49% des cas sont décédés dans les 7 jours suivant le début de la maladie et 51% des cas avaient un âge compris entre 0 et 1 an [57].

Dans notre étude, cinq décès sont rapportés soit un taux de décès de 8,33 %. Ces décès sont expliqués par la gravité du tableau clinique et le retard de consultation.

Les séquelles neurologique (l'hémiplégie, déficit moteur, l'épilepsie, retard psychomoteur, trouble de la marche, atteinte des paires crâniens) et cognitives (trouble de mémoire et de parole) ont été observés chez 21 de nos patients (35% des cas) après un recul allant d'un mois au 5 ans.

Un enfant immunocompétent a eu une récurrence d'encéphalite herpétique, une semaine après l'arrêt de l'acyclovir administré pendant 3 semaines. Ceci peut être expliqué par la prédisposition génétique à l'infection par le virus Herpès simplex I [88].

Conclusion:-

Les encéphalites infectieuses aiguës chez l'enfant sont des affections graves, d'étiologie variée et souvent indéterminée. L'origine virale est la plus fréquente, elle n'a pas de traitement spécifique en dehors de l'encéphalite herpétique. Le pronostic est fortement lié à la précocité du diagnostic et une prise en charge adaptée. Une étude multicentrique appuyée par des outils d'investigation (IRM, PCR en temps réelle ...) et un suivi à long terme serait d'un grand apport pour une meilleure approche.

Encadré N ° 1 : Signes d'atteinte encéphalique (selon les critères de la conférence de consensus, réalisées en 2013 par un groupe international d'experts (2) :

- **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 :

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

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 »). 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 :

1. La confirmation anatomo-pathologique d'une inflammation cérébrale compatible avec une encéphalite sur une biopsie cérébrale (exceptionnellement réalisée)
2. 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).
3. Une preuve biologique d'une maladie auto-immune fortement associée à une encéphalite (exemple : mise en

évidence d'anticorps anti NMDA).

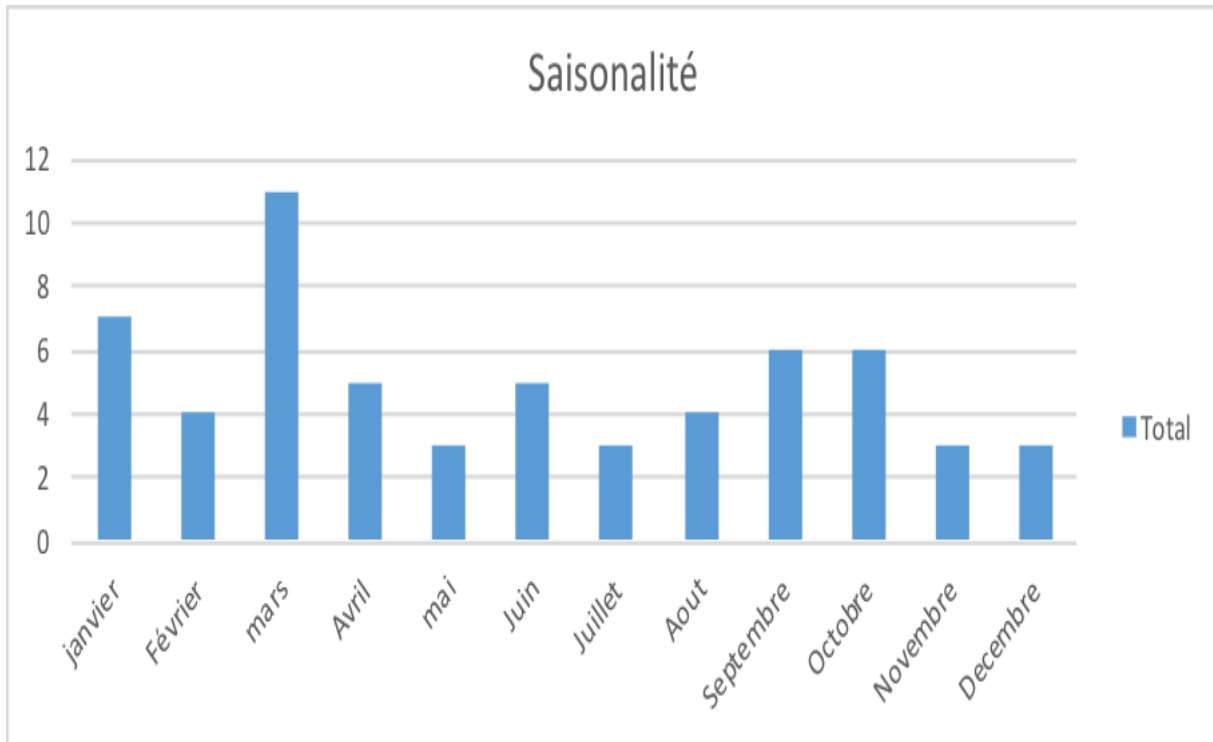


Fig 1:- Répartition des cas selon les mois.

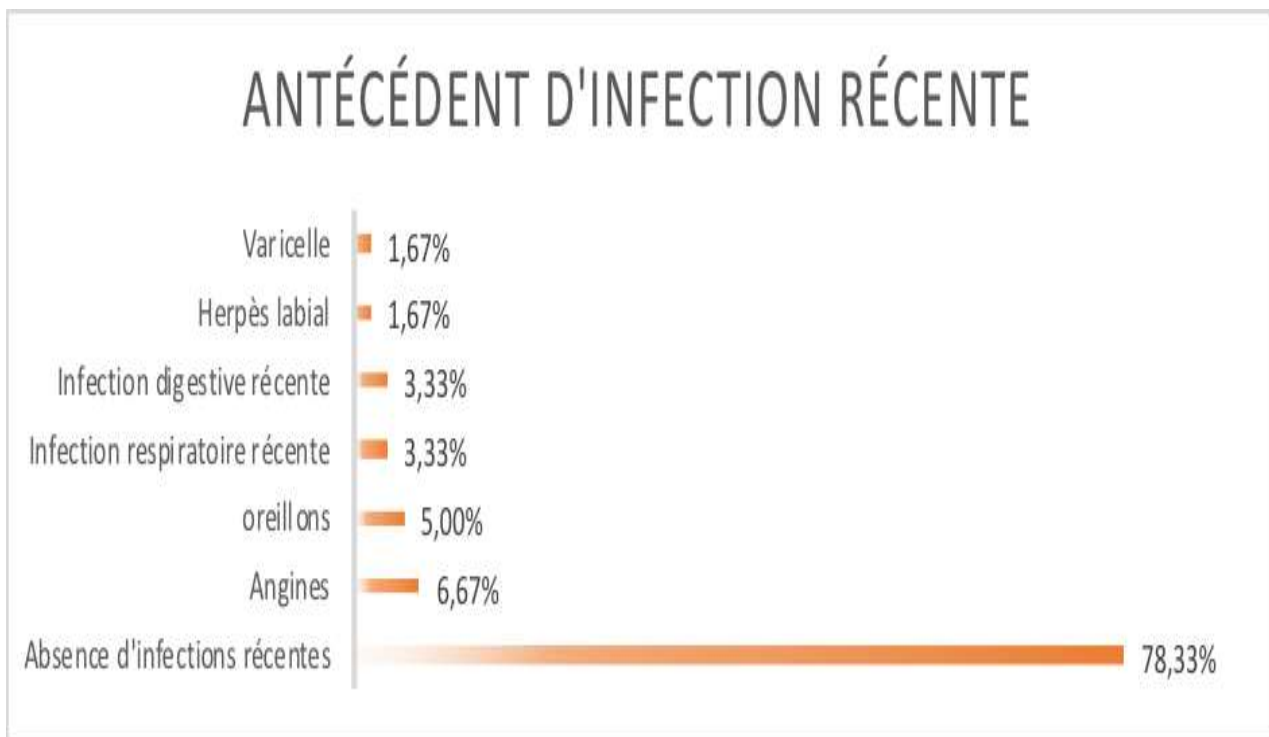


Fig 2:- Nature de l'infection récente précédant l'installation des signes d'encéphalite aigue.

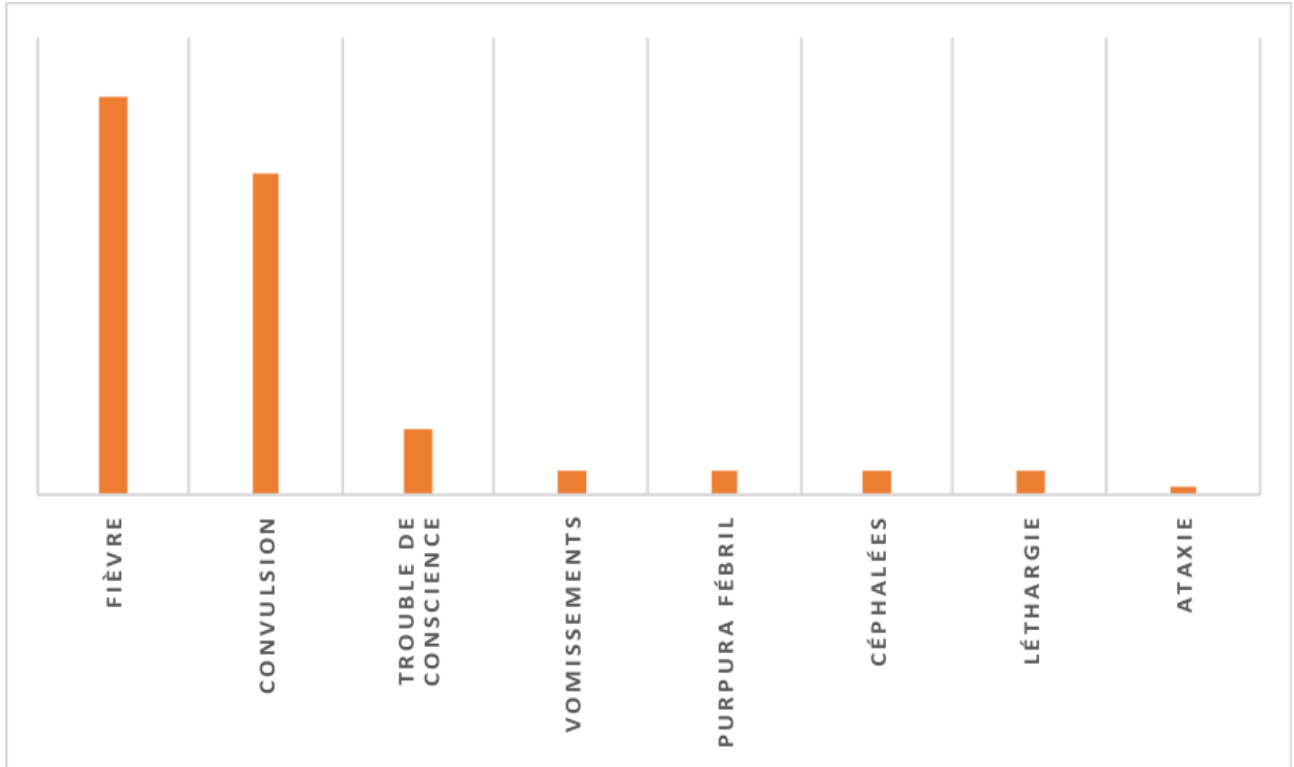


Fig 3:- Répartition des cas selon le motif de consultation.

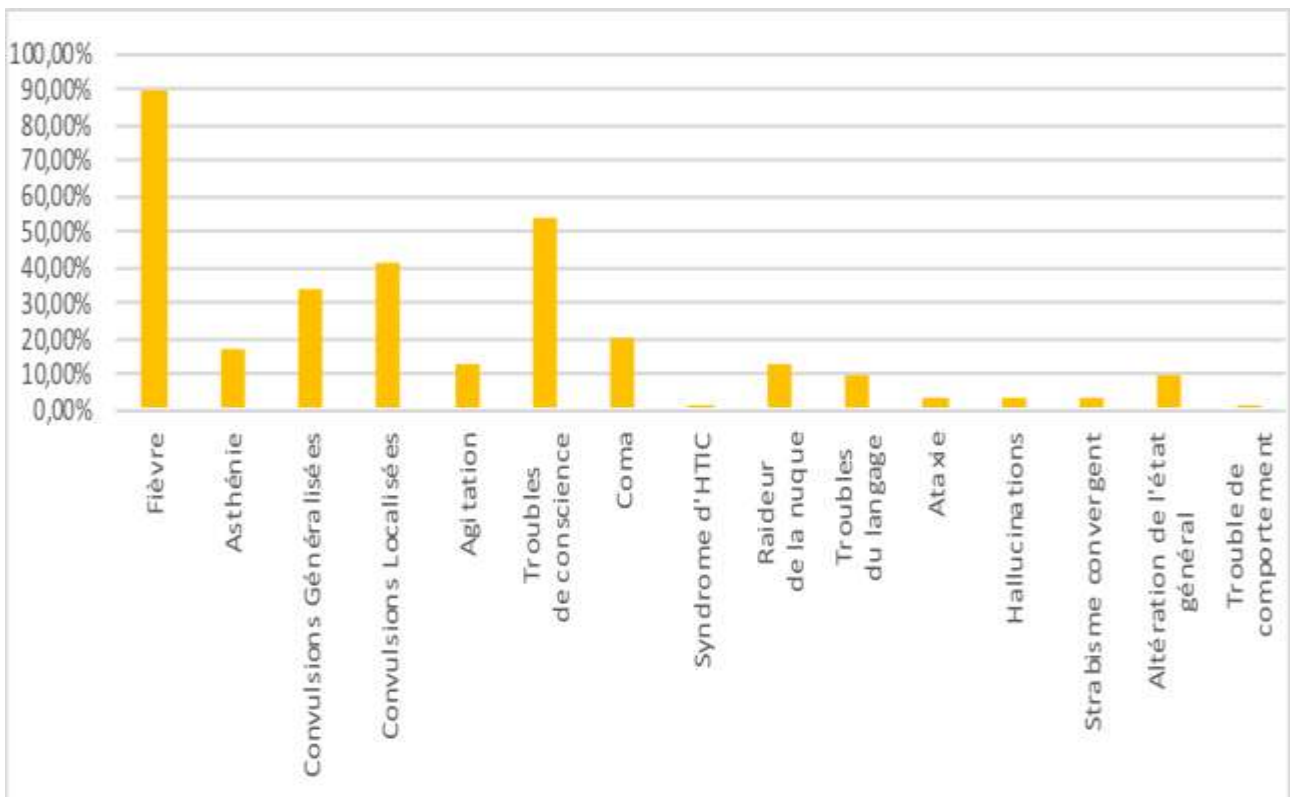


Fig 4:- Répartition des cas selon les signes fonctionnels à l'admission (N :60).

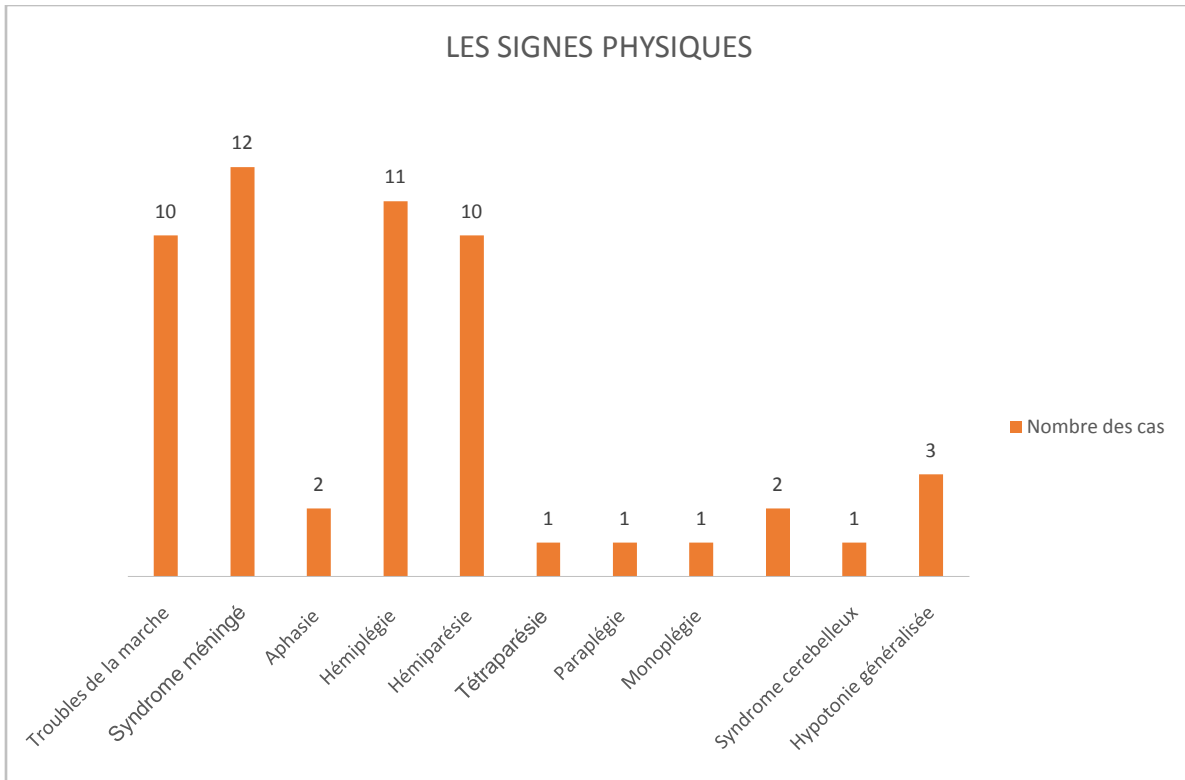


Fig 5:- Répartition des cas selon les signes physiques à l'admission (N :60).

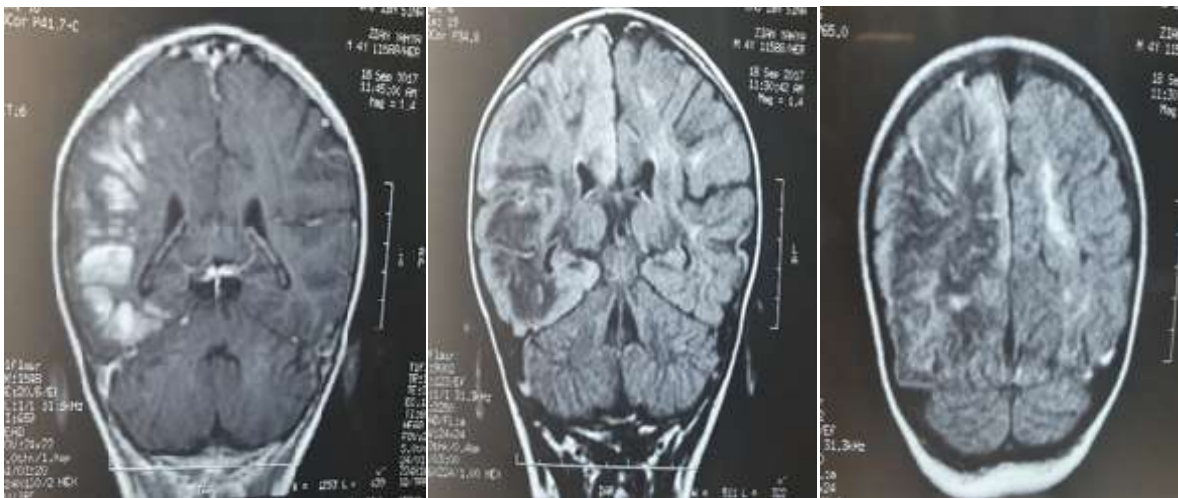


Fig 6:- IRM cérébrale chez un enfant âgé de 4ans, admis pour crise convulsive fébrile hémicorporelle sur méningo-encéphalite herpétique : aspect en faveur d'une nécrose laminaire hémisphérique droite.



Fig 7:- IRM cérébrale chez un nourrisson de 15 mois, admis pour crise convulsive fébrile hémicorporelle sur méningo-encéphalite virale à germe indéterminé : lésions de la substance blanche sous corticales fronto-pariétal bilatérales.

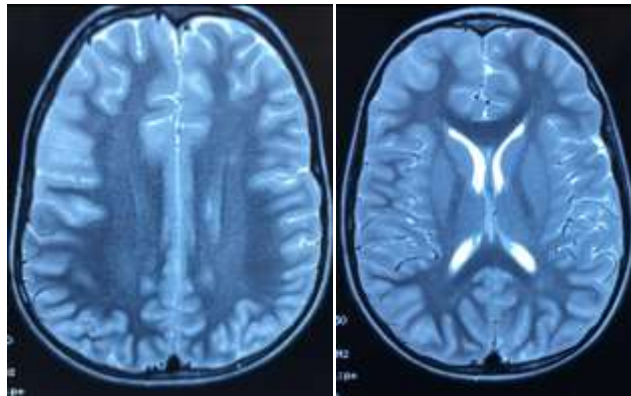


Fig 8:- IRM cérébrale chez un enfant âgé de 9ans, admis pour trouble de conscience fébrile sur méningo-encéphalite tuberculeuse : anomalies de signal en plages axiales, cortico sous corticales, pariéto-temporales bilatérales plus marquée à droite, en hyper-signal T2 flair et diffusion.

Références:-

1. Lacarra B. Les encéphalites grave en réanimation pédiatrique: étude descriptive sur 37 cas au centre hospitalier de Rouen. 2019.
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring A, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(8):1114-28.
3. Britton PN, Khoury L, Booy R, Wood N, Jones CA. Encephalitis in Australian children: contemporary trends in hospitalisation. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(1):51-6.
4. Fowler Å, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2008;12(6):484-90.
5. Britton PN, Dale RC, Blyth CC, Clark JE, Crawford N, Marshall H, et al. Causes and Clinical Features of Childhood Encephalitis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
6. Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, D'ERRICO M, Prospero E. Trend of hospital utilization for encephalitis. *Epidemiology & Infection*. 2012;140(4):753-64.
7. Mailles A, Stahl J-P, Committee botS, Group tI. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(12):1838-47.
8. Tardieu M. Encéphalites virales aiguës: conceptions actuelles et implications thérapeutiques. *Archives françaises de pédiatrie*. 1986;43(4):283-90.

9. Ponsot G. Les encephalites aiguës de l'enfant. MINERVA PEDIATRICA. 1992;44:101-.
10. Bouguerra L. Encéphalites aiguës de l'enfant. Archives de pédiatrie. 1996;3(3):267-73.
11. Bellagra N, Lecoq P, Dewilde A, Cointe D, Guerbeau G, Mikolajczak P, et al. Encéphalite rubéolique: détection de l'ARN du virus par RT-PCR nichée dans le liquide céphalorachidien. Virologie. 2000;4(5):412-4.
12. Bayle L. Encéphalites virales aiguës de l'enfant: étude de l'évolution d'une population de 53 enfants atteints entre 1984 et 1994: Bordeaux 2; 1995.
13. Kim SJ, Kim JS, Lee D-Y. Neurologic outcome of acute measles encephalitis according to the MRI patterns. Pediatric neurology. 2003;28(4):281-4.
14. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. The Lancet. 2002;359(9305):507-13.
15. Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, Roilides E. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. The Pediatric infectious disease journal. 2009;28(8):740-2.
16. Flores-Gonzalez JC, Jordan-Garcia I, Turon-Vinas E, Montero-Valladares C, Tellez-Gonzalez C, Fernandez-Carrion F, et al. Etiology, clinical presentation and outcome of severe viral acute childhood encephalitis (ECOVE study). Revista de neurologia. 2015;61(1):7-13.
17. Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stephan J, Chabrier S. Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. Médecine et maladies infectieuses. 2007;37(4):208-14.
18. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, Wounsky JS, Roedenbeck S, de Soriano IL, et al. Measles Encephalomyelitis—Clinical and Immunologic Studie. New England Journal of Medicine. 1984;310(3):137-41.
19. STAHL J-P. Encéphalite herpétique: Diagnostic et traitement. La Revue du praticien (Paris). 2000;50(7):773-6.
20. Vermersch P, Caparros-Lefebvre D. Encéphalites d'origine virale. Encycl Med Chir. Elsevier, Paris), Neurologie; 1997.
21. Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan J-L, Chabrier S. Encéphalite aiguë: à propos de 32 enfants vus consécutivement dans un même service de pédiatrie. Médecine et maladies infectieuses. 2007;37(4):208-14.
22. KAREN L. RM. Central nervous system infections. Neurologic Clinics 1999;17(4):813-34.
23. Whitley RJ, Kimberlin DW. Viral encephalitis. Pediatrics in review. 1999;20(6):192.
24. Vermersch P, Caparros-Lefebvre D. Encéphalites d'origine virale. Encycl Med Chir. 1997.
25. McGrath N, Anderson N, Crosson M, Powell K. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1997;63(3):321-6.
26. JOSEPH R BERGER AN. The Herpes viruses: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, Saunders Company; 2000.
27. Chaudhuri A, Kennedy P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgraduate medical journal. 2002;78(924):575-83.
28. Aurelius E, Johansson B, Staland A, Forsgren M, Skoldenberg B. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. The Lancet. 1991;337(8735):189-92.
29. Kennedy P. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004;75(suppl 1):i10-i5.
30. Domingues R, Fink M, Tsanaclis A, De Castro C, Cerri G, Mayo M, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Journal of the neurological sciences. 1998;157(2):148-53.
31. Guenifi W, Boukhrissa H, Gasmî A, Rais M, Ouyahia A, Hachani A, et al. Cerebral venous thrombosis during tuberculous meningoencephalitis. Journal des maladies vasculaires. 2016;41(3):210-4.
32. Aubry P, Gaüzère B. Arboviroses tropicales. Méd trop[En ligne] Décembre. 2016.
33. Halperin J. Diagnosis and management of acute encephalitis. Handbook of clinical neurology. 140: Elsevier; 2017. p. 337-47.
34. Lahat E, Barr J, Barkai G, Paret G, Brand N, Barzilai A. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. Archives of disease in childhood. 1999;80(1):69-71.
35. Panagariya A, Jain R, Gupta S, Garg A, Sureka R, Mathur V. Herpes simplex encephalitis in North West India. Neurology India. 2001;49(4):360.
36. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. PloS one. 2014;9(9).
37. Granerod J, Cousens S, Davies NW, Crowcroft NS, Thomas SL. New estimates of incidence of encephalitis in England. Emerging Infectious Diseases. 2013;19(9):1455.
38. Glaser C, Honarmand S, Anderson L, Schnurr D, Forghani B, Cossen C, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clinical Infectious Diseases. 2006;43(12):1565-77.

39. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011–2014. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019;38(1):37-41.
40. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US children. *Infectious Disease Clinics*. 2018;32(1):145-62.
41. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(6):557-66.
42. Visseaux B, Armand-Lefèvre L. Approche syndromique multiplexe en réanimation. *Méd Intensive Réa*. 2019;28(3):217-31.
43. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US Children. *Infectious disease clinics of North America*. 2018;32(1):145-62.
44. Cameron P, Wallace S, Munro J. Herpes simplex virus encephalitis: problems in diagnosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1992;34(2):134-40.
45. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(3):303-27.
46. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.
47. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(8):1154-7.
48. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL. Rapid and direct detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid by use of a commercial real-time PCR assay. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(12):4361-2.
49. Bhullar SS, Chandak NH, Baheti NN, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF, et al. Diagnosis of Herpes Simplex Encephalitis by ELISA Using Antipeptide Antibodies Against Type-Common Epitopes of Glycoprotein B of Herpes Simplex Viruses. *Journal of immunoassay & immunochemistry*. 2016;37(3):217-27.
50. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Current infectious disease reports*. 2017;19(3):13.
51. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science (New York, NY)*. 2006;314(5797):308-12.
52. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L, Halwani R, Alangari A, Israelsson E, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(12):4889-902.
53. Rantala H, Uhari M. Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *The Pediatric infectious disease journal*. 1989;8(7):426-30.
54. Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *The Pediatric infectious disease journal*. 1993;12(11):903-8.
55. Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, Nagashima M, Sobue G, Watanabe K, et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis: Aichi Prefecture, Japan, 1984–1990. *Brain and Development*. 1993;15(3):192-7.
56. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(12):835-44.
57. Tan LV, Qui PT, Ha DQ, Hue NB, Bao LQ, Cam BV, et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of a One-Year Prospective Descriptive Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2010;4(10):e854.
58. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(3):303-27.
59. Solomon T, Michael B, Smith P, Sanderson F, Davies N, Hart I, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults—association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *Journal of infection*. 2012;64(4):347-73.
60. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European journal of neurology*. 2010;17(8):999-e57.
61. Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.

62. Da Conceição M, Genco G, Favier JC, Verrot D, Pitti R. Toxicité cérébrale et rénale de l'aciclovir chez un patient traité pour méningo-encéphalite. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1999;18(9):996-9.
63. Aksamit AJ. Herpes simplex encephalitis in adults and older children. *Current treatment options in neurology*. 2005;7(2):145-50.
64. Maraş Genç H, Uyur Yalçın E, Sayan M, Bayhan A, Öncel S, Arısoy ES, et al. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy. *Journal of Clinical Virology*. 2016;80:87-92.
65. Fillatre P, Crabol Y, Morand P, Piroth L, Honnorat J, Stahl J, et al. Infectious encephalitis: Management without etiological diagnosis 48 hours after onset. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017;47(3):236-51.
66. Genç HM, Yalçın EU, Sayan M, Bayhan A, Öncel S, Arısoy ES, et al. Clinical outcomes in children with herpes simplex encephalitis receiving steroid therapy. *Journal of Clinical Virology*. 2016;80:87-92.
67. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy. *Antivir Ther*. 2014;19(2):133-9.
68. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9 Supplement 2):S38-S45.
69. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 Pt 12:2407-22.
70. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59(8):1224-31.
71. Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*. 2012;72(6):902-11.
72. Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015;85(20):1736-43.
73. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(4).
74. Feldman S, BEHAB A, WEBER D. Experimental Tuberculous Meningitis in Rabbits. 1. Results of Treatment with Anti-tuberculous Drugs separately and in combination with Cortisone. *Arch Pathol*. 1958;65(3):343-54.
75. Parsons M. *Tuberculous Meningitis: Tuberculomas and Spinal Tuberculosis: A Handbook for Clinicians*: Oxford University Press, USA; 1988.
76. Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(3):259-72.
77. Rao S, Elkon B, Flett KB, Moss AF, Bernard TJ, Stroud B, et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(1):20-7.
78. DuBray K, Anglemeyer A, LaBeaud AD, Flori H, Bloch K, Joaquin KS, et al. Epidemiology, outcomes and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):839-44.
79. Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, Wickstrom R. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics*. 2010;126(4):e828-35.
80. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser C, Sheriff H, Proudfoot J, et al. Neurological Outcomes After Presumed Childhood Encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2015;53(3):200-6.
81. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser CA, Sheriff H, Proudfoot J, et al. Epilepsy after resolution of presumed childhood encephalitis. *Pediatric neurology*. 2015;53(1):65-72.
82. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 1991;10(6):441-6.
83. Ward KN, Ohrling A, Bryant NJ, Bowley JS, Ross EM, Verity CM. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(2):162-5.
84. Renaud C, Harrison CJ. Human parechovirus 3: the most common viral cause of meningoencephalitis in young infants. *Infectious Disease Clinics*. 2015;29(3):415-28.
85. Gaensbauer JT, Lindsey NP, Messacar K, Staples JE, Fischer M. Neuroinvasive arboviral disease in the United States: 2003 to 2012. *Pediatrics*. 2014;134(3):e642-e50.
86. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009;66(1):11-8.

87. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, Yagi S, Schnurr D, Oberste MS, et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998–2005. *The Journal of infectious diseases.* 2008;198(11):1685-91.
88. De Tieghe X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut J, Lebon P, Ponsot G, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology.* 2003;61(2):241-3.