



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 234

MÉNINGO-ENCÉPHALITE GRAVE RÉVÉLANT UNE
INFECTION COVID-19 : QUELLE RELATION ET QUEL
IMPACT (À PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC REVUE
DE LITTÉRATURE)
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :/..... / 2021

PAR

Madame MAATALLAOUI Chaymaa

Née le 10/03/1996 à Khémisset

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire – Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : meningoencephalitis, COVID-19, SARS-CoV2, neurotropism,
neurovirulence

Membres du Jury :

Monsieur Abdelouahed BAITE

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Monsieur Nawfal DOGHMI

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Monsieur Jawad TADILI

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Monsieur Abderrahman EL WALI

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Monsieur Abdelhafid HOUBA

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Président et rapporteur

Juge

Juge

Juge

membre invité

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

سبحانك يا معلم لنا
إلهنا ما علمتنا إنك أنت
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie générale

Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness**

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal*

Pr. GHANNAM Abdel ilah

Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne

Anesthésie Réanimation

Anesthésie –Réanimation

urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Médecine préventive, santé publique et Hyg

Radiologie

Anesthésie Réanimation

Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

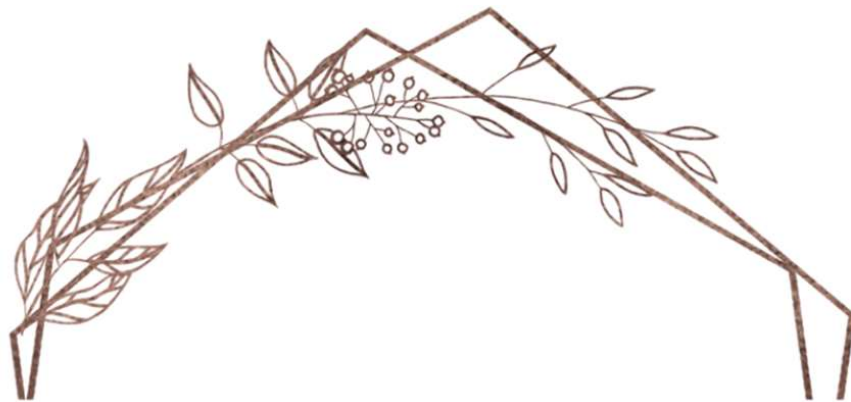
Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

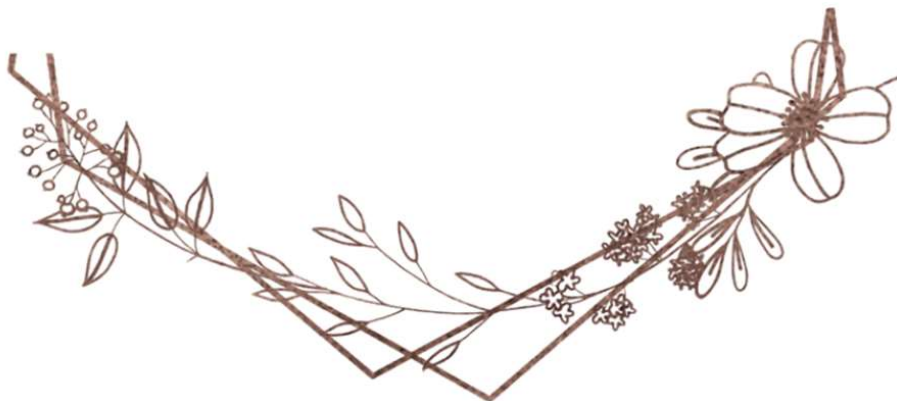
KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

*À
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ÉTAT-MAJOR GÉNÉRAL
DES FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE*



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital

Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major AMEZIANE Taoufiq
Professeur de médecine interne
Directeur de l'E.R.S.S.M.

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.

À

*Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM*

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

*A mes très chers parents, Khadija AGRAOU et Abdelmajid
MAATALLAOUI:*

A ma très chère mère, la prunelle de mes yeux

*A toi ma petite " Mamouch ", à la personne qui n'as jamais cessé de
prier pour moi. A celle qui m'a soutenu et encouragé tout au long de mes
années d'études. Aucun mot " Maman " ne saurait exprimer l'amour que
je te porte.*

*En témoignage de mes sentiments sincères et de ma reconnaissance
ultime, je te dédie ce travail en espérant pouvoir te remercier pour tous
tes sacrifices et tes efforts*

*JE T'AI ME Maman. Que DIEU te garde et te procure santé et longue
vie.*

A mon très cher PAPA

*A la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Aucune
dédicace " Papa " ne saurait exprimer mes sentiments d'amour. Je te
remercie pour le goût de l'effort que tu as suscité en moi.*

*Je te dédie ce travail, que tu puisses y trouver le fruit de ton
dévouement et de tes efforts.*

*JE T'AI ME PAPA. Que DIEU te garde et te procure santé et longue
vie.*

*A ma chère tante Yamina AGRAOU et à mon cher oncle EL Mehdi
Boudine*

Tati

*Ta générosité, ta modestie, ton innocence, ta tolérance font de toi la
personne la plus aimable de toute la famille. Je te remercie pour tout ce
que tu m'as appris*

Merci de m'avoir soutenue sans cesse

*Que tu puisses trouver, Tati, dans ce travail le témoignage de mon
amour profond.*

A mon frère Mohammed MAATALLAOUI

*A nos beaux souvenirs d'enfance, A notre petite boîte rouge de
friandises, à tous les problèmes de mathématiques que tu m'expliquais, à
tous les dessins animés qu'on avait regardés ensemble. Je te dédie ce
travail et je te souhaite tout le bonheur et le succès du monde.*

A Sarah AGRAOU

Ma " Saroush ", ma complice, ma confidente, mon âme sœur et ma sœur.

*Aucun adjectif ne saurait décrire l'amour que je te porte. Tu es la
personne qui partage mes pensées, celle qui me soutient et m'incite à
progresser. T'es mon refuge.*

*Tu me rends toujours fière de toi, et si je devais te décrire en un seul
mot, je t'accorderai l'adjectif d'une " dure à cuire ". Ma chère, je te
souhaite tout le bonheur et le succès du monde.*

A ma chère amie Fatima zahra SEMMANE

Notre amitié ma "Tīm tima " a commencé par une simple coïncidence, et je remercie DIEU de t'avoir mis sur mon chemin. T'es ma sœur, la personne sur laquelle je peux compter sans me soucier. JE T'AI ME et je te dédie ce travail comme expression de mes sentiments les plus sincères. Que tes vœux les plus chers se réalisent.

A mon très cher oncle El Maati MAATALLAOUI

Tu es l'exemple de l'ambition, de la volonté et de la persévérance. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi. Aucun mot ne saurait exprimer la gratitude et le respect que je te porte.

A ma chère cousine Fatiha MAATALLAOUI

Je te remercie infiniment pour l'aide et le soutien que tu m'avais accordé durant mes deux premières années d'études. Et en guise de remerciement, je te dédie ce travail comme expression de ma profonde reconnaissance.

A mon très cher oncle "Benaissa AGRAOU "

Depuis toute petite, tu m'inspirais. A mes yeux, tu as toujours été l'exemple type de la réussite.

Je te remercie "hbibi " pour ta générosité et pour le soutien que tu m'as toujours accordé.

Je te dédie ce travail pour exprimer la gratitude et le respect que je te porte.

A ma chère cousine Safae KHDARNA

Tu es à la fois la cousine, l'amie et la confidente. Ma sœurlette je te remercie pour tous les moments de folie, tous les fous rires, pour le réconfort que tu m'as toujours accordé. JE T'AI ME (Karma)

A ma chère cousine Hajar BOUDINE, à mon cher Salim MOULINE et à ma petite nièce adorable "Lyna MOULINE ". Je vous dédie ce travail pour exprimer l'amour profond que je vous porte.

A mes grands-parents, mes tantes et mes oncles, à mes cousins et cousines maternels et paternels

A ma chère amie Maryam AMANAHOU

Ma " Mimoush ou Mamoushka ". L'histoire de notre amitié remonte à une simple connaissance, suivie d'une colocation à l'improviste, le tout évoluant dans un contexte de papotage incessant rebelle à tout réveil matinal. Pour finir avec le partage de secrets grandioses. Que tes vœux les plus chers se réalisent.

A ma chère amie Karima MERRAS

A nos moments de folie, à nos fous rires, à nos appels téléphoniques avec score imbattable afin de résoudre les problèmes qui nous pèsent le plus.

A la copine gourmande auprès de laquelle toute perte d'appétit disparaît.

*Ta délicatesse ma chère, ta sincérité ainsi que ta tendresse font de toi
une amie particulière.*

A ma chère amie Raja KATY:

*Je dédie ce travail à la plus douce de notre bande d'amies, à celle que j'ai
tant décrit de pacifique. A notre petit "Babyface coréen", la petite
maman avec le soutien qu'elle accorde à toute personne de son cercle
amical et familial.*

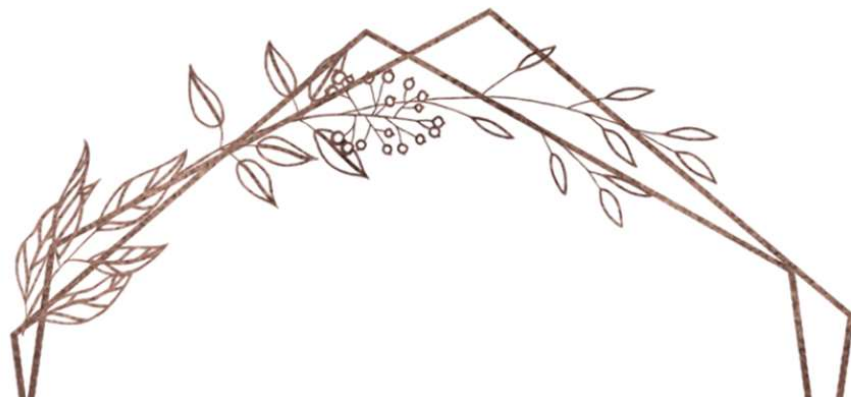
A ma chère amie Nada BAABOUCHI

*A tous nos moments de joie, de folie. A toutes nos petites soirées. A la
personne formidable et enthousiaste que tu es.*

*Ta compagnie me tient à cœur, et je te souhaite tout le bonheur du
monde*

***A mes amis : Safae EL ALAMI, Maryam ABOUSSABR, Mehdi
DIDI, Requia boulgoua***

***A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer, que cette thèse
soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus affectueux.***



REMERCIEMENTS



A mon cher Maître, rapporteur et président de thèse
Monsieur Abdelouahed BAITE,
Professeur d'anesthésie et de réanimation et chef de pôle de
Réanimation et anesthésie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail, ainsi qu'en acceptant de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos conseils précieux dans la réalisation de cette thèse. Vos qualités professionnelles, vos compétences, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail, le témoignage de mon respect et de ma profonde gratitude.

A mon cher Maître et juge de thèse
Monsieur Nawfal DOGHMI
Professeur d'anesthésie et de réanimation

Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail l'assurance de mon profond respect.

*A mon cher maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur Jawad TADILI,
Professeur d'anesthésie et de réanimation*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour la simplicité
dont vous m'avez accueillie. Je vous remercie d'avoir accepté
aimablement de juger cette thèse. Veuillez accepter, cher maître,
dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond
respect.*

*A mon cher Maître et juge de thèse,
Monsieur Abderrahman EL WALI,
Professeur d'anesthésie et de réanimation*

*Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence, ainsi que
d'avoir accepté aimablement de juger cette thèse. Je tiens à
exprimer ma profonde gratitude pour la bienveillance et la
simplicité dont vous m'avez accueillie. Veuillez trouver ici, cher
Maitre, le témoignage de ma grande estime et de ma
reconnaissance.*

*A mon cher Maître, Monsieur Abdelhafid HOUBA,
professeur d'anesthésie et de réanimation*

*Votre présence au sein de cet honorable jury constitue pour moi
un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la
signification morale de notre profession. Veuillez croire à
l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand
respect.*



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTES DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ADEM : acute disseminated encephalomyelitis ou encéphalomyélites aiguës disséminées

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ou Angiotensin-Converting Enzyme 2

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATB : antibiotique

BHE : barrière hémato-encéphalique

CRP : C reactive protein ou protéine C réactive

CMI : concentration minimale inhibitrice

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

CT : corticoïdes

CMV : Cytomégalovirus

CoV : coronavirus

Covid-19 : Coronavirus Disease 2019

CO-RADS : Covid Raw data system

CQ : Chloroquine

EP : échanges plasmatiques

EEG : électroencéphalogramme

EBV : Virus d'Epstein-Barr

E : protéine d'enveloppe

FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery

FC : fréquence cardiaque

FiO2 : fraction inspirée en Oxygène

GB : globule blanc

GCS (Glasgow coma scale) : score de Glasgow

GR : globules rouges

Hib : Haemophilus influenzae type b

HTIC : hypertension intracrânienne

HIV ou VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

HSV : Virus Herpes simplex

HTIC : hypertension intracrânienne

HHV6 : herpèsvirus humain type 6

HCoV-OC43 : coronavirus humain OC43

HCoV : coronavirus humain

hACE2 : human angiotensin-converting enzyme 2

HCoV-NL63 : coronavirus humain NL63

HTA : hypertension artérielle

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

HCoV-HKU1 : Coronavirus humain HKU1

HCoV-22 E : Coronavirus humain 229^E

HE : Hémagglutinine-Esterase

IL : interleukine

IV : intraveineuse

IRM : imagerie par résonance magnétique

Ig : immunoglobuline

IFN : Interféron

IVL : intraveineuse lente

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

IDSA : Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA)

Kb : kilobases

L. monocytogenes : *Listeria monocytogenes*

LCR : liquide céphalorachidien

LCS : liquide cérébrospinal

LBA : lavage bronchoalvéolaire

LDH : lactates déshydrogénases

ME : méningo-encéphalite

MEH : méningo-encéphalite herpétique

MEVE : méningo-encéphalite verno-estivale

MTB ou M. tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*

MP ou M. pneumoniae : *Mycoplasma pneumoniae*

MET : méningo-encéphalite à tiques

MHV-3 : virus de l'hépatite virale murine de type 3

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

M : protéine membranaire

NRO : neurone récepteur olfactif

N : protéine de nucléocapside

NCBI : National Center for Biotechnology Information

nCoV-2019 : nouveau coronavirus 2019

NF-κB : nuclear factor-kappa B

ORL : otorhinolaryngologie

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ORF : cadre de lecture ouvert ou open reading frame

PCR : polymerase chain-reaction (réaction en chaîne par polymérase)

PL : ponction lombaire

PNN : polynucléaire neutrophile

Protéine S : protéine Spike

Pp : polyprotéines

PCT : procalcitonine

PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PaO2 : pression partielle d'oxygène

RT-PCR : Reverse Transcriptase PCR

RdRp : ARN polymérase ARN dépendante

SKB : Syndrome de Klüver-Bucy

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ou coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

SARS-CoV-1 ou **SARS-CoV** : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

S. aureus : staphylococcus aureus

SEP : sclérose en plaques

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SaO2 : saturation artérielle en oxygène

SpO2 : Saturation pulsée mesurée avec un oxymètre de pouls

TDM : tomodensitométrie

TNF : tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)

TP : taux de prothrombine

TCA : temps de céphaline activée

TBEV : Tick-borne Encephalitis Virus

TMPRSS2 : protéase membranaire ou transmembrane protease serine 2

UFC : unité faisant colonie

UI : unité internationale

UMC-19 : the unusual manifestation of covid-19

VZV : virus varicelle-zona ou varicella-zoster virus

VEJ : virus de l'encéphalite japonaise

VMET : virus de la méningo-encéphalite à tiques

VNI : ventilation non-invasive

WNV : Virus West Nile

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les indicateurs du suivi de la COVID-19 au Maroc jusqu'à la date du 30 juin 2020, et leur évolution mensuelle entre mars et juin 2020	19
Tableau II: Situation épidémiologique de la COVID-19 au Maroc et dans quelques pays arabes et européens, jusqu'au 30 juin 2020	23
Tableau III: Les stades CO-RADS et degré de suspicion d'une infection pulmonaire au COVID-19.....	31
Tableau IV: Les données épidémiologiques de trois études multicentriques intéressant les encéphalites.....	66
Tableau V: Les éléments anamnestiques d'orientation devant une méningo-encéphalite à liquide clair.....	74
Tableau VI: Les signes cliniques permettant une orientation étiologique devant une méningo-encéphalite.....	76
Tableau VII: Les principales étiologies des méningo-encéphalites à liquide clair chez l'adulte immunocompétent	85
Tableau VIII: Les caractéristiques des méningo-encéphalites fongiques.....	100
Tableau IX: Les caractéristiques des méningo-encéphalites parasitaires	103
Tableau X: Comparaison des comorbidités dans les deux groupes COVID-ME et non-COVID-ME, d'une étude espagnole faisant partie du projet "the unusual manifestation of covid-19".....	121
Tableau XI: Les thérapies ayant été utilisées chez les 54 patients atteints de méningo-encéphalite associée au COVID-19 d'une revue systématique.....	141
Tableau XII: Cas cliniques de méningo-encéphalites associées au COVID-19 rapportés dans la littérature, et point sur l'évolution de cette affection en fonction du traitement utilisé.....	144

Tableau XIII :Les caractéristiques des vaccins anti-COVID-19 utilisés au Maroc	
.....	154

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure et organisation des coronavirus.....	11
Figure 2: Structure du SARS-CoV-2	12
Figure 3: Cycle viral du SARS-CoV-2	16
Figure 4: Epidémiologie et chronologie des événements au cours de la pandémie covid-19.....	18
Figure 5: Évolution quotidienne des nouveaux cas et des cas cumulés de la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020.....	20
Figure 6: Évolution hebdomadaire des nouveaux cas et des cas cumulés de la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020.....	21
Figure 7: Evolution quotidienne des décès liés à la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020	22
Figure 8: Evolution hebdomadaire des décès liés à la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020	22
Figure 9: Les évolutions mensuelles des taux de létalité, au Maroc et dans quelques pays arabes et européens de mars à juin 2020	24
Figure 10: Présentation scanographique typique de pneumonie COVID-19 chez un homme de 35 ans.....	29
Figure 11: Evolution des lésions scanographiques de pneumonie COVID-19 chez un homme de 58 ans.	30
Figure 12: Mécanismes expliquant la coagulopathie liée au COVID-19	38
Figure 13: Expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) au niveau du cerveau.....	125
Figure 14 : Les mécanismes de propagation du SARS-CoV-2 à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE)	128

Figure 15: Mécanismes proposés pour la neuro-invasion du SARS-CoV-2 par voie neuronale rétrograde.....	131
---	-----

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
OBSERVATION	4
DISCUSSION	8
RAPPEL SUR LA COVID-19 :.....	9
A-Les coronavirus en général et leur structure :.....	9
B-Le SARS-CoV-2 :	11
1-Le génome du SARS-CoV-2 :	11
2-La structure du Sars-Cov-2 :.....	12
3-Une anthroponose :	13
4-La transmission du Sars-Cov2 :.....	14
5-Le cycle viral :	15
C-Epidémiologie de la COVID-19 à l'échelle mondiale :.....	17
D-Epidemiologie de la covid-19 au Maroc (7):.....	19
E-Le diagnostic de la COVID-19 :	24
1-Les manifestations cliniques :.....	24
2-Le diagnostic biologique :	26
a-Biologie moléculaire :.....	26
b-La sérologie :	27
c-Les examens biologiques de routine :.....	28
3-La tomodensitométrie pulmonaire :.....	28
F-Prise en charge de la covid-19 :.....	32
1-Les thérapies antivirales :	32
2-Les thérapies adjuvantes :.....	33

3-Protocole thérapeutique élaboré par le Ministère de la santé du Maroc pour prendre en charge les patients atteints de la COVID-19 :	40
G-Pronostic :	42
RAPPEL SUR LES MENINGITES BACTERIENNES ET LES MENINGO-ENCEPHALITE A LIQUIDE CLAIR :	43
I-Introduction :	43
II-Les méningites bactériennes :	44
A- Epidemiologie :.....	44
B-Physiopathologie :.....	46
C-Diagnostic positif :.....	47
1-La clinique :.....	48
2-Les examens complémentaires :.....	50
D- Les étiologies :.....	56
1-Le méningocoque :	56
2-Le pneumocoque :	57
3-Listeria :.....	57
4-Haemophilus :.....	58
5-Méningites purulentes nosocomiales :	58
E- La prise en charge thérapeutique :	58
F-Evolution, complications et pronostic :.....	63
1-Evolution :	63
2-Les complications neurologiques :.....	64
3-Mortalité et facteurs pronostiques:	64
III-Méningo-encéphalite à liquide clair :	65
A-Epidemiologie :.....	65
B-Physiopathologie :.....	70

1-L'agent pathogène infecte le tissu cérébral :	71
2-L'agent pathogène n'infecte pas le tissu cérébral :	71
C-Diagnostic positif:	73
1-L'Anamnèse :	73
2-L'Examen clinique :	75
3-Les examens paracliniques :	78
4-Stratégie diagnostique devant une méningo-encéphalite :	83
D-Les étiologies :	85
1-Les étiologies virales:	86
2- les Etiologies bacteriennes :	96
3-Les Meningo-encephalites fongiques :	99
4-Les meningo-encephalite parasitaires :	102
5-Point sur l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) :	105
E-Complications, séquelles et pronostic des méningo-encéphalites :	106
F- Prise en charge thérapeutique des méningo-encéphalites :	110
MENINGO-ENCEPHALITE ASSOCIEE AU COVID-19 :	117
A-Histoire de la méningo-encéphalite et COVID-19 :	117
B-Epidémiologie des méningo-encéphalites associées au COVID-19:	119
C-Facteurs de risque favorisant la survenue d'une méningo-encéphalite lors d'une infection au SARS-CoV-2 :	120
D-Physiopathologie des méningo-encéphalites associées au COVID-19:	122
1-Les voies d'invasion du SARS-CoV-2 dans le système nerveux central (SNC):	123
a-La voie hématogène à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) :	
b-La voie neuronale rétrograde :	128
2-Les mécanismes de la neurovirulence du SARS-CoV-2 :	132

E-Diagnostic des méningo-encéphalites associées au COVID-19 :	135
1-Les manifestations cliniques :	135
2-Les signes biologiques :	137
3-L'électroencéphalogramme (EEG):	139
4-La neuro-imagerie :	139
F-Prise en charge de la méningo-encéphalite associée au covid-19 :	139
G-Evolution des méningo-encéphalites associées au COVID-19 et leurs complications :	143
H-Prévention des méningo-encéphalites associées au COVID-19:	151
I-Pronostic :	157
CONCLUSION	158
RESUMES	160
REFERENCES	164

INTRODUCTION

Après l'émergence du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) en 2002 en Chine, et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012 dans la péninsule arabique, qui ont été à l'origine de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels. Une troisième menace sanitaire mondiale est apparue en décembre 2019, c'est la pandémie de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) liée au nouveau coronavirus, intitulé SARS-CoV-2, qui a été identifié pour la première fois à Wuhan, en province de Hubei en Chine. Bien que les coronavirus sont connus pour leur capacité à infecter principalement les voies respiratoires supérieures et inférieures, les manifestations cliniques liées à l'infection au SARS-CoV-2 restent très polymorphes, multisystémiques et semblent dépasser largement le cadre nosologique typiquement respiratoire (se manifestant principalement par une fièvre, toux, asthénie et gêne respiratoire), et intéresser d'autres appareils. Des manifestations neurologiques ont été décrites depuis le début de la pandémie COVID-19. Ainsi une étude réalisée à Wuhan ayant intéressée 214 patients atteints d'une infection au SARS-CoV-2, sur une période s'étendant du 16 janvier 2020 au 19 février 2020, avait conclu que 36,4% des patients (n=78) avaient développé des manifestations neurologiques, et ceci essentiellement chez les patients sévèrement infectés (1). Les complications neurologiques liées au COVID-19 peuvent intéresser le système nerveux central (SNC) comme le système nerveux périphérique (SNP), et doivent attirer l'attention du personnel médical vu qu'elles peuvent être dévastatrices.

Notre thèse s'intéresse à discuter la méningo-encéphalite comme étant une manifestation neurologique corrélée à l'infection au SAR-CoV-2. Et en cette faveur on rapporte l'observation d'un cas de méningo-encéphalite associée au

covid-19, qui a été signalé à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de rabat.



OBSERVATION

Il s'agit d'une patient âgée de 57 ans, originaire de Rabat. Mère de trois enfants. Ayant comme antécédents une hypertension artérielle (HTA) sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques, une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) sous Condensiel et Xarelto, elle rapporte également une notion de traumatisme crânien à l'âge de 6 ans.

L'histoire de la maladie remonte au 20/08/2020, par l'installation initiale d'une symptomatologie digestive faite de diarrhées liquidiennes, et de douleurs abdominales diffuses. La patiente n'avait pas consulté, et s'est contenté d'un traitement symptomatique. Huit jours plus tard, l'apparition dans un contexte fébrile d'une confusion, de céphalées et de vomissements, avait motivé sa consultation aux urgences de l'HMIMV de Rabat. A son admission, la température était à 38,5 °C, la pression artérielle était à 120/60 mmHg, la fréquence cardiaque (FC) à 80 battements /minute, la saturation à 92% en air ambiant et à 99% sous lunettes à oxygène à 3-4 L/mn. L'indice de masse corporelle (IMC) de la patiente était estimé à 45 Kg/m². L'examen clinique trouvait une patiente obnubilée, confuse avec un score de Glasgow (GCS) à 12/15, pupilles égales et réactives, aucun déficit sensitivo-moteur n'a été retrouvé. Sur le plan biologique, les leucocytes étaient à 16000/mm³, la C-réactive protéine (CRP) était à 20 mg/L et la natrémie à 131mmol/L. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale était normale. Une ponction lombaire (PL) a été réalisée (après arrêt de Xarelto) qui ramenait un liquide trouble, les leucocytes étaient à 3790/ mm³, l'examen direct et la culture sont revenus en faveur du pneumocoque. Ainsi le diagnostic de méningo-encéphalite a été porté, d'où l'instauration d'un traitement par Ceftriaxone à la posologie de 100mg/Kg. Après 24H, la patiente avait commencé à être plus lucide, et vu la persistance de la fièvre et la désaturation à 88-89% en air ambiant, une TDM pulmonaire a été indiquée, revenue en faveur

de lésions pulmonaires bilatérales classées CO-RADS 5. Le SARS-CoV2 a été détecté par polymérase chain reaction (PCR) dans le prélèvement oropharyngé. Ainsi le diagnostic d'infection au SARS-CoV2 a été porté, d'où l'hospitalisation de la patiente en réanimation COVID-19 pour complément de la prise en charge.

A son admission en réanimation, la patiente était confuse avec un GCS à 08/15, sans aucun déficit neurologique, ni notion de crises convulsives. Sur le plan hémodynamique, la FC était à 90 battements par minute, la pression artérielle à 130/80mmHg. Sur le plan respiratoire, la patiente était légèrement polypnéique (fréquence respiratoire (FR) à 30 cycles/minute) avec une saturation à 60% en air ambiant, et à 80% sous masque à oxygène haute concentration, d'où l'indication d'une intubation et d'une ventilation mécanique avec sédation en continue. Le reste de l'examen était sans particularités. Une IRM cérébrale a été réalisée, revenue en faveur d'une méningo-encéphalite septique. Sur le plan biologique, les globules blancs (GB) étaient à 17000/ mm³, la CRP était à 110 mg/L, la procalcitonine (PCT) à 2,61 ng/ml, lactates déshydrogénases (LDH) à 840 UI/L, la ferritine à 997 ng/ml, la natrémie à 135 mmol/L, la kaliémie à 3 mmol/L, les D-dimères à 3700 µg/l, et le fibrinogène à 6 g/L. La recherche du SARS-CoV-2 par PCR dans le liquide céphalorachidien (LCR), n'a pas été réalisée car elle n'était pas encore valide dans notre contexte.

La prise en charge thérapeutique reposait sur :

- ✓ La ventilation mécanique avec sédation Hypnovel-Fentanyl.
- ✓ Traitement de la méningo-encéphalite : Ceftriaxone 100 mg/Kg.
- ✓ Traitement spécifique du COVID-19 :
 - Plaquenil 200mg x 3/j pendant 10 jours
 - Azithromycine 500mg le premier jour puis 250mg /j pendant 06 jours.
 - Lopinavir-Ritonavir : 2cp x 2/j pendant 10 jours

- ✓ Anticoagulation efficace par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :
100 UI/Kg x 2/j
- ✓ Corticothérapie : Solupred 40mg /j
- ✓ Vitaminothérapie :
 - Vitamine C : 1000mg x2/j
 - Vitamine D : 25000 UI/j
 - Zinc : 45mg x2/j
- ✓ Prévention de la maladie ulcéreuse : Oméprazole 40mg/j
- ✓ Supplémentation potassique

Concernant l'évolution, la patiente était extubée à J+4 après son réveil complet. On note également une amélioration nette sur les plans respiratoire et neurologique (GCS à 15/15). Sur le plan biologique, les GB étaient à 12000/ mm³, la CRP était à 6 mg/L, la PCT à 0,8 ng/ml et LDH à 340 UI/L. Devant cette évolution favorable, la patiente a été transférée au service d'infectiologie.



DISCUSSION

RAPPEL SUR LA COVID-19 :

A-LES CORONAVIRUS EN GENERAL ET LEUR STRUCTURE :

Les coronavirus (CoV) sont des agents pathogènes qui touchent les vertébrés en général et particulièrement l'homme. Ils appartiennent à l'ordre des Nidovirales, la famille des Coronaviridae et la sous-famille des Coronavirinae. On distingue 4 genres de Coronavirinae ; les alphacoronavirus et les bêtacoronavirus qui infectent les mammifères dont l'homme ; les gammacoronavirus et les deltacoronavirus qui infectent principalement les oiseaux et les poissons. Les coronavirus (CoV) sont doués pour leur pouvoir à infecter les voies respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques ainsi que le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) de l'homme, du bétail, des oiseaux, des chauves-souris, des rongeurs et de nombreux autres animaux sauvages (2).

Jusqu'en 2019, six CoV humains (HCoV) ont été responsables d'infections humaines. Quatre de ces virus peuvent provoquer des atteintes mineures des voies respiratoires supérieures avec de rares complications associées : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et deux betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1). Deux autres bêtacoronavirus hautement pathogènes, intitulés SARS-CoV-1 et MERS-CoV et identifiés respectivement en 2003 et 2012, peuvent infecter les voies respiratoires inférieures et provoquer un syndrome respiratoire sévère chez l'homme. En janvier 2020, un nouveau betacoronavirus, intitulé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), a été isolé en Chine chez des patients présentant un tableau clinique de pneumonie virale sévère (3).

Concernant la structure des coronavirus, ce sont des virus enveloppés d'environ 120 nanomètres, présentant une capside à symétrie hélicoïdale. Leur génome est un ARN simple brin de polarité positive d'environ 30 kilobases (kb)

en moyenne (donc parmi les plus grands des virus à ARN). Ils possèdent une coiffe en 5' et une queue poly(A) en 3' (Figure 1). L'ARN génomique possède au moins 6 cadres de lecture ouverts (open reading frame, ORF). Les premiers ORF (ORF1a/b), qui constituent environ les 2/3 du génome, codent pour 16 protéines non structurales permettant notamment la formation du complexe de transcription ou réplication. Les ORF situés près de l'extrémité 3' de l'ARN codent au moins pour 4 protéines structurales principales que l'on retrouve chez tous les CoV : Spike (S), la protéine membranaire (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N) (Figure 1). La glycoprotéine S (qui forme une couronne autour du virus, d'où le terme de coronavirus), constituée de deux sous-unités S1 et S2, est indispensable à l'entrée du virus dans les cellules hôtes. La protéine E, hautement hydrophobe, est la composante principale de l'enveloppe virale. La protéine M comporte un domaine transmembranaire ainsi qu'une longue partie carboxy-terminale qui peut interagir avec la protéine de nucléocapside N. Elle est principalement impliquée dans l'assemblage des virions ainsi que dans le maintien de la structure virale. La protéine N possède dans sa partie N-terminale, un domaine de liaison à l'ARN : elle s'associe ainsi à l'ARN viral lors de l'assemblage du virion et permet l'empaquetage du génome à l'intérieur de la capside. Entre ces cadres de lecture, sont localisées des ORF codant des protéines accessoires, dont le nombre et la fonction sont spécifiques de chaque CoV (2).

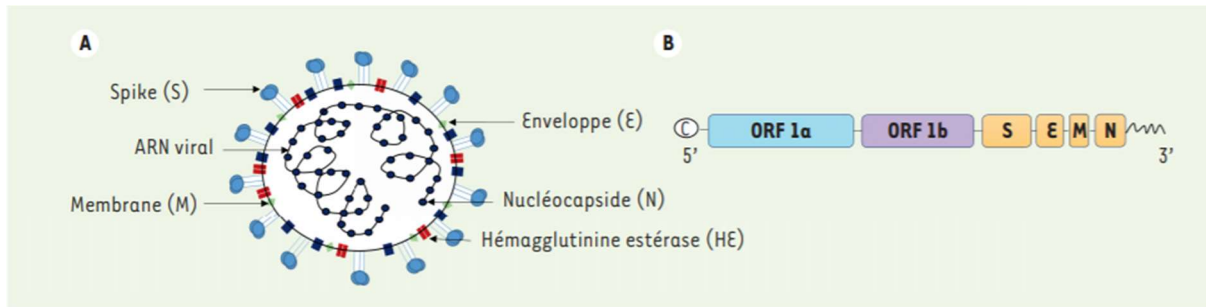


Figure 1: Structure et organisation des coronavirus (2).

A : Vue de l'ensemble de la particule virale enveloppée à capsid de symétrie hélicoïdale. Taille d'environ 120 nanomètre.

B : Représentation simplifiée du génome viral. ARN simple brin de polarité positive d'environ 30kb. Les deux premiers cadres de lecture ouvert (ORF 1a et 1b) codent notamment les protéines nécessaires au complexe de réplication et les derniers cadres de lecture ouvert les protéines structurales S, E, M et N. Il existe plusieurs ORF codant des protéines accessoires variables en fonction des coronavirus (non représentés ici) qui ne sont pas essentiels à la réplication in vitro. L'ARN viral possède une coiffe en 5' et une queue Poly(A) en 3'.

B-LE SARS-COV-2 :

1-Le génome du SARS-CoV-2 :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les 2/3 du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en 2 polyprotéines, par la suite clivées en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le 1/3 restant du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus dont 4 glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N) (3). Une étude avait montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S (4).

2-La structure du Sars-Cov-2 :

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capside (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 représenté par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2 ou Angiotensin-Converting Enzyme 2), et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (3).

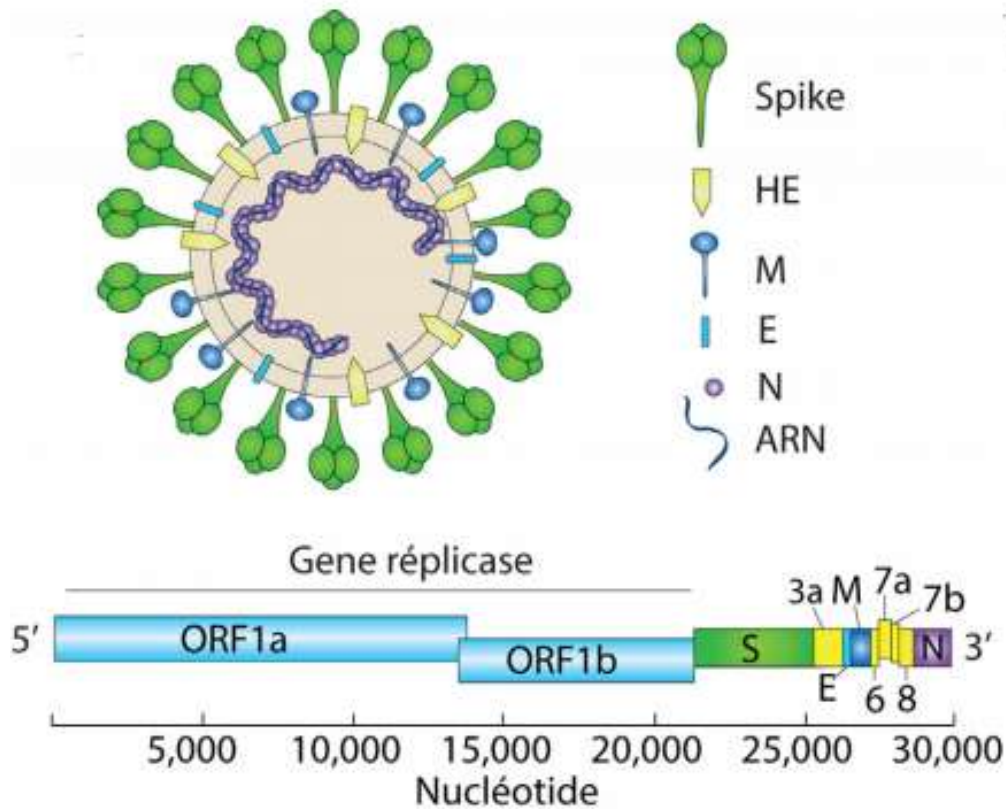


Figure 2: structure du SARS-CoV-2 (3)

3-Une anthroponose :

Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie). Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie). Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin, accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison. Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins 2 souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits (3).

4-La transmission du Sars-Cov2 :

Au début, il était conçu que ce virus n'est transmis que de l'animal à l'homme, car plus de la moitié des sujets atteints avaient visité le marché de fruits de mer. Quelques jours plus tard, cette hypothèse a été écartée, et la transmission interhumaine est désormais la voie essentielle de transmission (4).

a) Les gouttelettes :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins 3 heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (3).

b) Autres voies de transmission :

La transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés. Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible (4).

5-Le cycle viral :

a) Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour accéder à la cellule hôte (figure 3). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous-unité S1 à l'ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion exige l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine, permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale, et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (3).

En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (3).

b) Cycle de réplication :

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside

et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (3).

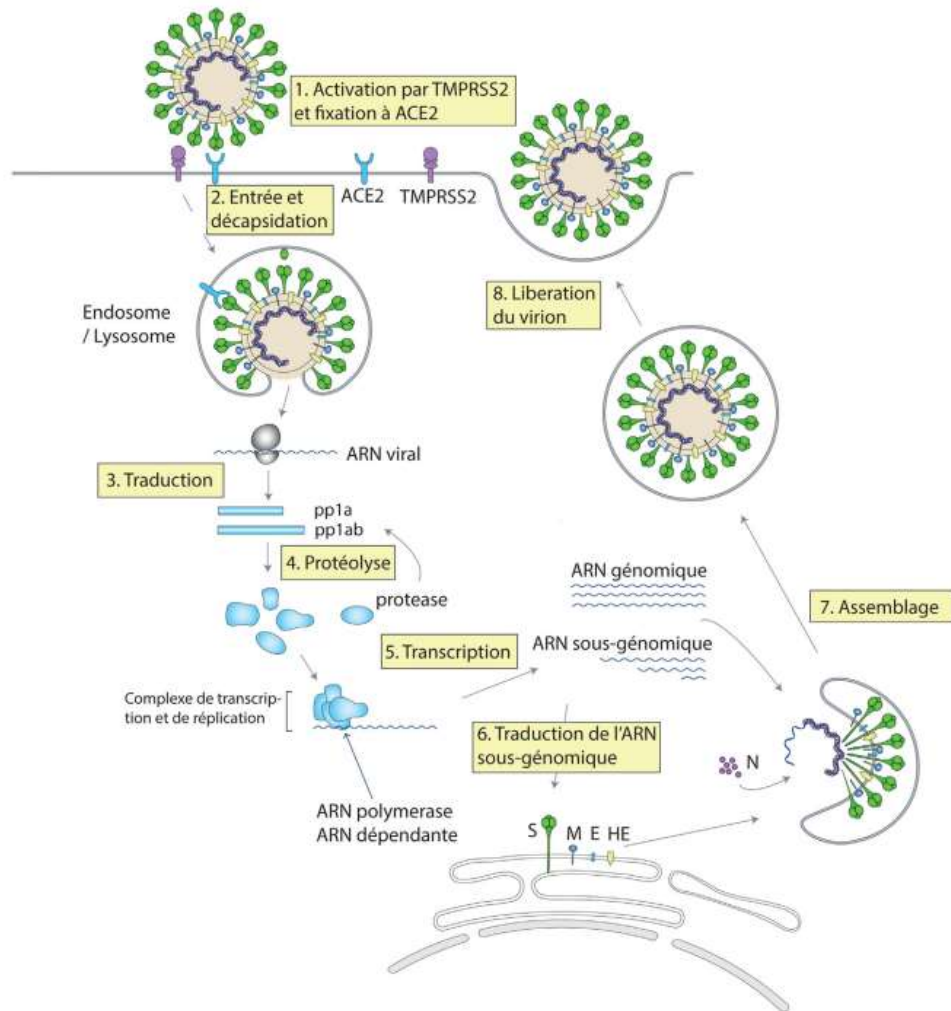


Figure 3: Cycle viral du SARS-CoV-2 (3)

C-EPIDEMIOLOGIE DE LA COVID-19 A L'ECHELLE MONDIALE :

Concernant l'épidémiologie de la COVID-19, on distingue principalement trois phases :

- Une 1^{ère} phase d'épidémie dite locale, intéressant essentiellement les sujets ayant visité le marché des fruits de mer de Huanan. Depuis le premier cas déclaré en décembre 2019 jusqu'à l'émergence de nouveaux cas en dehors de Wuhan le 13 janvier 2020, un total de 41 cas ont été confirmés. Et l'analyse épidémiologique avait montré que déjà dans cette phase initiale, la transmission interhumaine avait eu lieu (5).
- Une 2^{ème} phase avait débuté le 13 janvier, marquée par une expansion et une propagation rapide du virus dans les hôpitaux (infection nosocomiale) et par une transmission familiale (transmission par contact étroit). Au cours de cette phase, l'épidémie s'est étendue de Wuhan à d'autres régions. Le premier cas hors de la Chine a été signalé en Thaïlande le 13 janvier. Le 19 janvier, des cas ont été signalés en dehors de Wuhan, dans la ville de Pékin et dans la province du Guangdong, et le nombre de cas confirmés est passé à 205 cas. Le 23 janvier, 29 provinces et 6 pays étrangers, avaient signalé un total de 846 cas confirmés. Pendant ce temps, la ville de Wuhan avait opté pour un confinement interdisant tout mouvement à l'intérieur ou à l'extérieur de la ville (5).
- La 3^{ème} phase avait débuté le 26 janvier, elle était marquée par l'augmentation rapide des cas groupés, et par l'une augmentation flagrante du nombre de cas. Ainsi l'OMS avait déclaré cette épidémie comme une urgence de santé publique de portée internationale. Le 11 février, 44 730 cas confirmés et 16 067 cas suspects ont été signalés dans 1386 comtés et districts en Chine. Alors que, seuls 441 cas confirmés ont été recensés dans

24 pays hors de Chine. Le taux de mortalité était élevé en Chine, avec un total de 1114 décès. Un seul décès a été enregistré hors de la Chine, aux Philippines (5).

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS avait officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 constitue une pandémie mondiale (6).

Le 02/05/2021, 152 869 370 cas ont été rapportés à travers le monde et 3 202 511 personnes en sont décédés. Et le Maroc avait signalé 511 856 de cas confirmés, 498 415 cas rétablis et 9 028 décès (6).

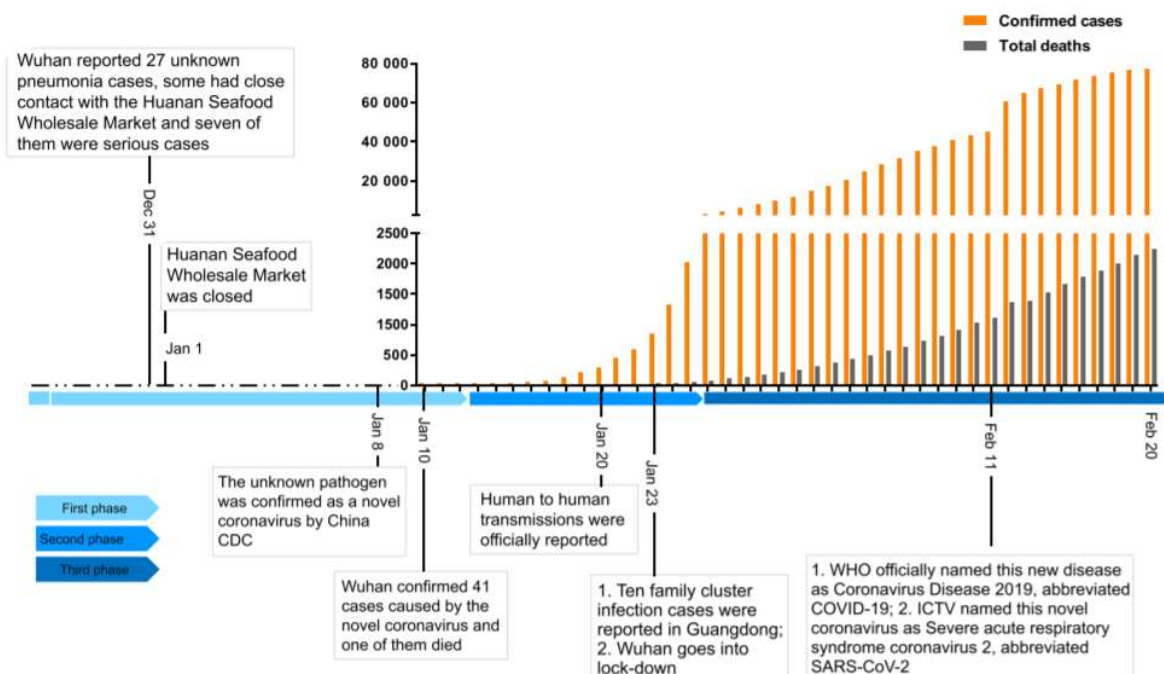


Figure 4: Epidémiologie et chronologie des événements au cours de la pandémie covid-19 (5)

D-EPIDEMIOLOGIE DE LA COVID-19 AU MAROC (7):

Au Maroc, le premier cas de la Covid-19 a été déclaré le 02 mars 2020, et le 1er décès le 11 mars 2020. A la date du 30 juin, un total de 12.533 cas confirmés a été enregistré. L'incidence cumulée étant de 33,96/100.000 habitants avec une incidence quotidienne moyenne de $103,6 \pm 95,6$. L'évolution a été caractérisée par 228 décès (1,82 %), 8.920 guérisons et 3.385 cas (27,01 %) encore actifs. Le pic des nouveaux cas a été enregistré le 17 avril avec 281 cas puis l'évolution a été dégressive avec des vagues successives qui diminuaient régulièrement d'amplitude. Le 19 juin le tableau évolutif avait complètement changé avec un nouveau pic à 539 cas. Pendant le mois d'avril, le cumul des cas a été multiplié par 6,2 fois comparativement au mois de mars, en juin le facteur multiplicateur était de 1,4. Parmi les décès, 76 % sont survenus entre le 23 mars et le 11 mai (7).

Tableau I: les indicateurs du suivi de la COVID-19 au Maroc jusqu'à la date du 30 juin 2020, et leur évolution mensuelle entre mars et juin 2020 (7).

Indicateurs	A la date du 30 juin 2020	Mois : Nombre (Facteur multiplicateur)			
		Mars	Avril	Mai	Juin
Tests RT-PCR de dépistage réalisés à visée diagnostique	681.191	3.079	31.762 (10)	174.288 (5)	472.062(2,7)
Taux de positivité (%)	1,83%	20%	12%	1,9%	1%
Malades cas confirmés	12.533	617	3.806 (6,2)	3.384 (0,9)	4.726(1 ,4)
Cas guéris rétablis	8.920	24	960	4.475	3461
Décès	228	36	134 (3,7)	35 (0,3)	23(0,7)
Taux de létalité (%)	1,82%	5,8%	3,5% (0,6)	1,0% (0,3)	0,49% (0,5)

➤ Evolution temporelle des cas confirmés :

L'analyse de l'évolution épidémiologique (figure 5 : évolution quotidienne, figure 6 : évolution hebdomadaire) montre que l'épidémie avait connu un pic le 17 avril avec 281 cas, puis elle avait évolué en 3 phases de plusieurs jours chacune sous forme de vagues successives qui globalement et régulièrement diminuaient d'amplitude. Sauf que le 19 juin un pic à 539 cas a été enregistré. L'évolution hebdomadaire était plus nuancée. Après une augmentation régulière jusqu'au 19 avril, une stagnation a été observée avec une baisse régulière. Puis à partir du 08 juin une augmentation régulière des chiffres hebdomadaires a été notée. Depuis la semaine du 01 au 07 juin, une hausse régulière a été observée et qui avait atteint son apogée lors de la semaine du 22 au 28 juin. Pendant le mois de mars, un total de 617 cas a été enregistré. Ce chiffre a été multiplié par 6,2 fois pendant le mois d'avril puis il avait discrètement baissé en mai (facteur multiplicateur de 0,9) pour augmenter en juin avec un facteur multiplicateur de 1,4 (Tableau I).

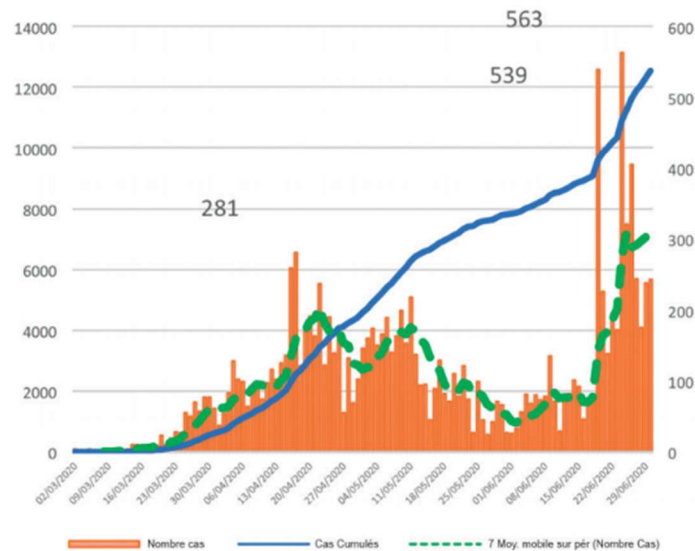


Figure 5: Évolution quotidienne des nouveaux cas et des cas cumulés de la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020 (7)

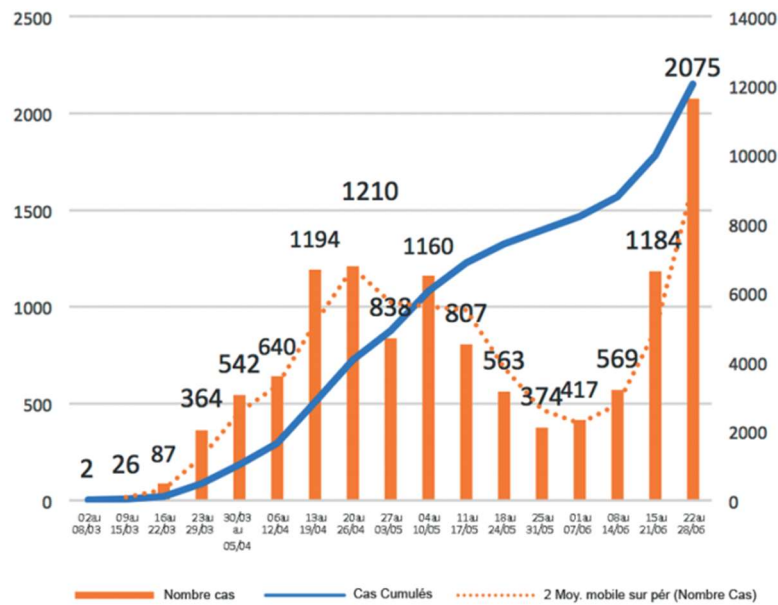


Figure 6: Évolution hebdomadaire des nouveaux cas et des cas cumulés de la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020 (7)

➤ Evolution temporelle des décès liés à la Covid-19 :

Le 30 juin 2020, le nombre total des décès, avait atteint 228 cas. Soit une létalité de 1,82 %. Les décès avaient progressé pendant les premières semaines pour atteindre un pic de 48 décès lors de la semaine du 06 au 12 avril. Puis ils avaient constamment diminué (Figures 7 et 8). Pendant le mois de mars un total de 36 décès a été enregistré. Puis le chiffre a été multiplié par 3,7 pendant le mois d'avril, pour chuter à 35 pendant le mois de mai (Tableau I).

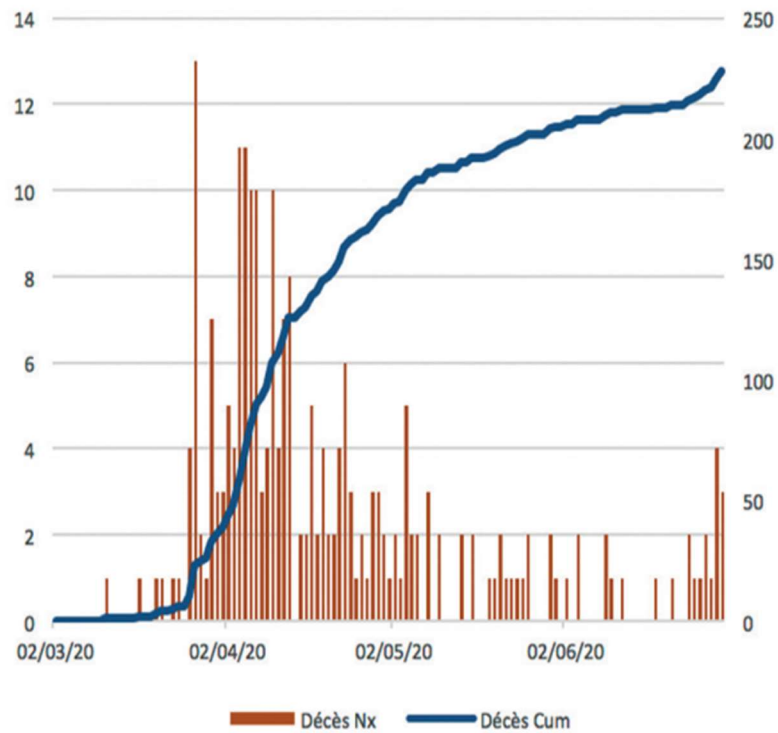


Figure 7: évolution quotidienne des décès liés à la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020 (7)

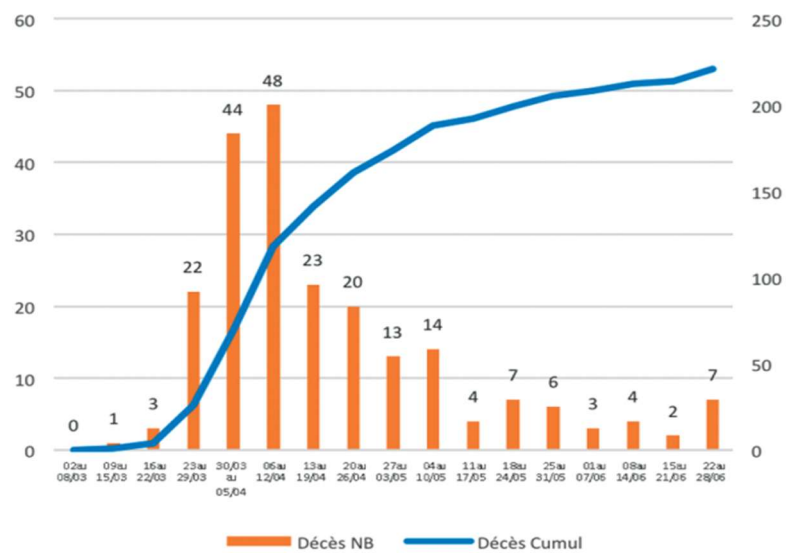


Figure 8: évolution hebdomadaire des décès liés à la COVID-19 au Maroc, du 2 mars 2020 au 30 juin 2020 (7)

- Comparaison de la situation épidémiologique au Maroc avec celle observée dans d'autres pays arabes et européens :

En se basant sur la comparaison des chiffres cumulés, on note qu'au Maroc l'incidence des cas confirmés pour 100.000 habitants étaient de 33,96. Elle se positionne après l'Egypte et l'Algérie et avant la Tunisie et la Jordanie. Le taux de létalité au Maroc est l'un des plus bas au niveau des pays arabes (Tableau II). Comparativement aux 3 pays européens, les incidences pour 100.000 habitants sont très inférieures au Maroc avec des facteurs multiplicateurs respectivement pour les cas confirmés de 10 à 20 fois (Tableau II).

Tableau II: situation épidémiologique de la COVID-19 au Maroc et dans quelques pays arabes et européens, jusqu'au 30 juin 2020 (7).

	Maroc	Tunisie	Algérie	Jordanie	Egypte	France	Italie	Espagne
Total des habitants	36,907,949	11,817,969	43,843,759	10,202,629	1,102,315,827	65,273,353	60,461,762	46,754,775
Total des cas COVID-19	12.533	1.174	13.907	1.132	66.754	164.891	240.578	296.351
Incidence cumulée des cas pour 100.000 habitants	33,96	9,93	31,72	11,10	66,76	252,62	397,90	633,84
Total des décès	228	50	912	9	2.872	29.813	34.767	28.355
Taux de létalité (%)	1,82%	4,26%	6,56%	0,80%	4,30%	18,08%	14,45%	9,57%

Concernant les taux de létalité (figure 9), au Maroc et en Jordanie les taux sont en baisse continue. Alors qu'en Italie par exemple, le contraire a été observé (7).

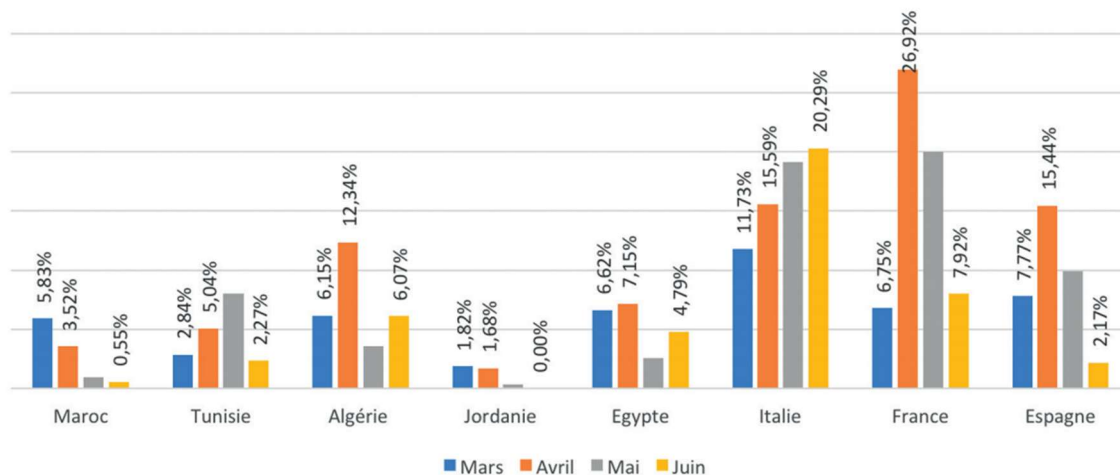


Figure 9: les évolutions mensuelles des taux de létalité, au Maroc et dans quelques pays arabes et européens de mars à juin 2020 (7)

E-LE DIAGNOSTIC DE LA COVID-19 :

1-Les manifestations cliniques :

La durée d'incubation moyenne est d'environ 5 jours (2 à 7 jours), environ 97,5% des patients qui vont développer les symptômes, le feront dans les 11,5 jours suivants l'infection. L'intervalle médian entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital est de 7 jours (3 à 9 jours), l'âge médian des patients hospitalisés varie entre 47 et 73 ans avec une prédominance masculine estimée à 60% (8).

La COVID-19 se caractérise par une symptomatologie protéiforme avec différents degrés de gravité, dans une étude ayant porté sur 44672 patients atteints de COVID-19 en Chine : 81% des patients présentaient des symptômes légers,

14% présentaient des manifestations sévères et 5% présentaient des manifestations critiques (définies par une insuffisance respiratoire, un choc septique et / ou une défaillance multiviscérale) (8).

Les comorbidités les plus rencontrées chez les patients hospitalisés sont dominées par l'hypertension artérielle (HTA) (48-57% des patients), le diabète (17-34%), les maladies cardio-vasculaires (21-28%), les affections pulmonaires chroniques (4-10%), les maladies rénales chroniques (3-13%) et les tumeurs malignes (6-8%). Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont représentés par la fièvre (jusqu'à 90% des patients), la toux sèche (60-86%), la dyspnée (53-80%), l'asthénie (38%), les nausées/vomissements ou diarrhées (15-39%). Toutefois, les patients peuvent se présenter avec une symptomatologie moins spécifique faite, par exemple, de troubles gastro-intestinaux isolés (8).

L'anosmie et l'agueusie constituent deux symptômes dont la présence doit faire suspecter systématiquement une infection au SARS-CoV-2. Dans une étude chinoise, ces symptômes n'étaient relevés que chez, respectivement, 5,1 % et 5,6 % des patients, tandis que leur prévalence était de 19,4 % en Italie, et de 85,6 % pour l'anosmie et 88 % pour la dysgueusie dans une étude majoritairement européenne (ces différences de prévalence entre les populations chinoises et occidentales pourraient être attribuées à des mutations des protéines de surface du virus) (9).

L'anosmie ne pouvait être accordée à une rhinite, tant que des patients n'ayant aucune congestion nasale ont été hyposmiques ou anosmiques dans 79,7 % des cas. Les femmes étaient majoritairement les plus concernées. Les troubles étant d'installation précoce, font de ce symptôme un marqueur précoce de la COVID-19 en contexte épidémique. La récupération de ces troubles de l'olfaction peut être rapide : de 1 à 4 jours dans 33 % des cas, de 5 à 8 jours dans 39,6 % des

cas, de 9 à 14 jours dans 24,2 % des cas et en plus de 15 jours dans 3,3 % des cas (9).

Les complications courantes de l'infection au SARS-CoV 2 peuvent toucher différents organes, elles sont représentées principalement par une pneumonie (75%) ; un syndrome de détresse respiratoire aigu avec hypoxémie réfractaire (15%) ; une atteinte hépatique aiguë avec élévation des transaminases (19%) ; une atteinte cardiaque avec élévation de la troponine (7-17%) ; les dysrythmies ; une myocardite ; une coagulopathie prothrombotique entraînant des événements thromboemboliques veineux et artériels (10% à 25%) ; une atteinte rénale aiguë (9%) (8). Les complications neurologiques durant la COVID-19 peuvent être inaugurales ou évolutives, elles intéressent aussi bien le système nerveux central que périphérique. Elles sont dominées par une instabilité posturale ; des céphalées ; des troubles de la conscience ; des tableaux de méningo-encéphalite ; d'encéphalopathie ainsi que des syndromes de Guillain barré (9).

2-Le diagnostic biologique :

Le diagnostic positif de la COVID-19 repose principalement sur la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par Reverse Transcriptase PCR (RT-PCR) sur des prélèvements respiratoires. Cependant, vu la possibilité de faux négatifs, l'analyse des données cliniques ; biologiques de routine ainsi que l'analyse des résultats d'imagerie peuvent s'avérer utiles pour poser le diagnostic.

a-Biologie moléculaire :

La détection de l'ARN viral par RT-PCR s'effectue sur des prélèvements respiratoires sur des sites différents (écouvillonnage naso/oropharyngé,

expectorations et liquide du lavage bronchoalvéolaire (LBA)). La sensibilité de cette technique dépend du délai entre l'exposition et le moment de la réalisation du test ; elle est estimée à 33% 4 jours après l'exposition ; à 62% le jour d'apparition des symptômes et à 80% 3 jours après l'apparition des symptômes. Une étude ayant porté sur 1070 prélèvements obtenus chez des patients atteints de COVID-19, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement, avait démontré que les prélèvements à partir du LBA représentaient le taux le plus élevé de positivité (93 %), suivis par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %) (8).

b-La sérologie :

De nombreuses options de tests sérologiques sont présentes dont :

➤ Les tests antigéniques :

Les tests antigéniques peuvent détecter les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ils sont réalisés sur des prélèvements nasopharyngés ainsi que sur des prélèvements des voies respiratoires basses. Ils peuvent assurer le diagnostic précoce dès la phase aigüe. Cependant, vu leurs faibles performances spécifiquement en cas de charge virale basse, l'OMS avait souligné le 8 avril 2020 qu'ils ne sont pas recommandés en usage clinique dans le cadre de COVID-19 (10).

➤ Tests sérologiques :

Ces tests permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ils sont réalisés sur des prélèvements sanguins et sont utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Ils permettent de déterminer le statut sérologique de

personnes exposées. Une étude avait montré que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de 5 jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de 14 jours et dans 77,9 % des cas (10).

c-Les examens biologiques de routine :

Une revue systématique de 19 études ayant porté sur 2 874 patients, majoritairement originaires de la Chine (âge moyen estimé à 52 ans) et dont 88% ont été hospitalisés, avait signalé que les perturbations du bilan biologique de routine ont été dominées par une élévation de la CRP (augmentée chez >60% des patients) ; des LDH (augmentées dans environ 50 à 60 % des cas) ; de l'alanine-Amino-Transférase (ALAT) (élevée chez environ 25 % des patients) et de l'Aspartate aminotransférase (ASAT) (élevée chez environ 33 % des cas). Environ 75% des patients avaient une hypoalbuminémie. La lymphopénie est très courante chez les patients atteints de covid-19 (retrouvée chez 83% des patients hospitalisés). Une thrombopénie a été retrouvée chez 30% des patients et les D-dimères ont été élevés chez 43 à 60% des patients (8). Il convient également de demander une ferritinémie ainsi qu'un dosage de l'interleukine-6 (IL-6), qui sont des marqueurs pouvant attester les orages inflammatoires.

3-La tomодensitométrie pulmonaire :

La présentation scanographique typique de la pneumonie COVID-19, est marquée par des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales et asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales (figure 10). Généralement il n'y a pas de

syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intralésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse (11).

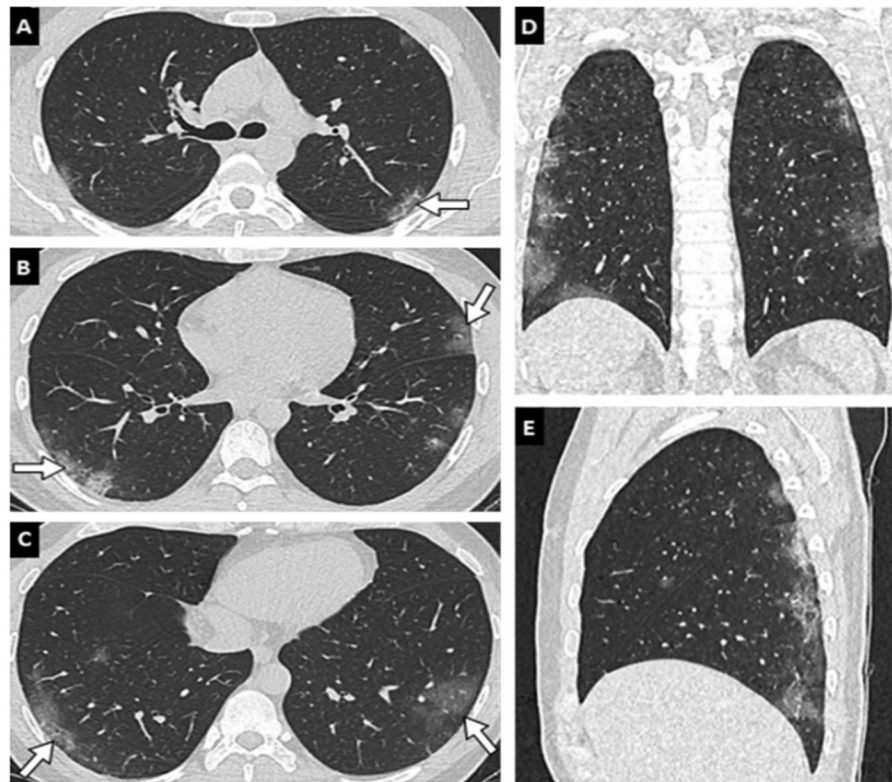


Figure 10: Présentation scanographique typique de pneumonie COVID-19 chez un homme de 35 ans. Tomodensitométrie thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales, prédominant dans les régions postérieures

L'évolution des lésions scanographiques est marquée par le développement de l'aspect en verre dépoli vers un aspect dit de « crazy paving » (superposition de verre dépoli et de réticulations intra-lobulaires) et/ou de condensations parenchymateuses plus ou moins rétractiles (figure 11). L'atteinte scanographique est maximale autour de J10, puis on observe le plus souvent une diminution progressive en taille et en densité des opacités parenchymateuses (11).

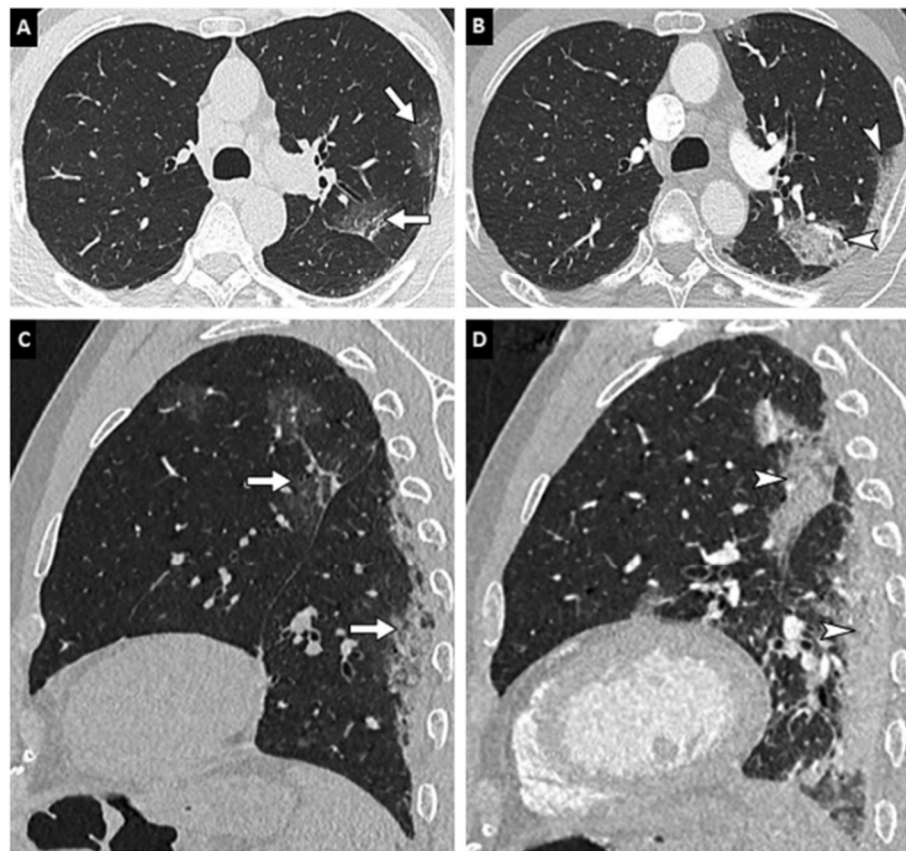


Figure 11: Evolution des lésions scanographiques de pneumonie COVID-19 chez un homme de 58 ans. A et C : coupes d'une tomодensitométrie pulmonaire sans injection réalisée au début des symptômes. B et C : coupes d'un scanner thoracique sans injection réalisé après une semaine d'évolution. Les zones pathologiques initialement en verre dépoli (flèches) laissent place à des plages de condensation discrètement réticulées et rétractiles (têtes de flèche) (11).

Afin de donner une orientation concernant le degré de suspicion de la pneumonie Covid-19, le médecin radiologue doit utiliser un lexique CO-RADS : Covid Raw data system, tel que détaillé dans le tableau ci-dessous (tableau III) :

Tableau III: Les stades CO-RADS et degré de suspicion d'une infection pulmonaire au COVID-19.(12)

CORADS 1	Non	TDM normale ou lésions non infectieuses (sarcoïdose, fibrose, tumeur...)
CORADS 2	Faible	Anomalie en rapport avec d'autres infections (bronchiolite, aspect en bourgeon d'arbre...)
CORADS 3	Indéterminé	Signes en faveur d'une infection , mais pas très évocateur du COVID-19 : verre dépoli focal, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, embole septique...)
CORADS 4	Elevé	✓ Verre dépoli unilatéral, Crazy paving unilatéral. ✓ Condensations multiples sans lésion typique associée.
CORADS 5	Très élevé	Aspect typique : ✓ Atteinte périphérique, bilatérale et basale ; ✓ Verre dépoli et Crazy paving : atteinte multifocale ; ✓ Verre dépoli et condensations multifocales ; ✓ Signes du halo inversé : dilatation vasculaire.
CORADS 6	PCR +	

F-PRISE EN CHARGE DE LA COVID-19 :

1-Les thérapies antivirales :

Bien qu'il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité est confirmée contre le SARS-CoV-2, certains médicaments antiviraux sont prometteurs dans la prise en charge thérapeutique de la COVID-19. Ces médicaments peuvent être à l'origine de plusieurs effets indésirables, d'où la nécessité de surveiller leur tolérance. On note également qu'une mutation potentielle du coronavirus peut conduire à une résistance à ces médicaments.

Parmi ces médicaments, on a :

a) La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) :

L'une des options thérapeutiques les plus utilisées contre le SARS-COV-2 est sans doute la chloroquine. Il est admis que l'ACE2 est un récepteur fonctionnel du virus, qui pourra faciliter l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte en se liant à la protéine de pointe (S) du virus. Par conséquent, bloquer cette liaison, semble être une piste prometteuse pour traiter une infection au SARS-CoV-2. Autrefois, utilisé contre le paludisme, la chloroquine a également des effets antiviraux à large spectre. En effet, en raison de son effet inhibiteur sur l'ACE2, elle est considérée comme un puissant inhibiteur de l'infection par le SARS-CoV. Outre l'activité antivirale, la chloroquine possède une activité de modulation immunitaire, qui pourra renforcer synergiquement son effet antiviral in vivo. Chez 100 patients atteints de la COVID-19, les résultats avaient démontré que les sels de chloroquine ont été plus efficaces que le traitement témoin, en inhibant l'exacerbation de la pneumonie ; en améliorant l'imagerie pulmonaire ; en favorisant la clairance du virus et en raccourcissant la durée d'évolution de la

maladie. Cependant, il est primordial de surveiller la tolérance de cette molécule (13).

L'hydroxychloroquine est également un antipaludique. Elle est mieux tolérée, et est donc plus utilisée que la chloroquine comme option thérapeutique de la Covid-19. On note également qu'elle a présenté une action inhibitrice supérieure à celle de la chloroquine contre le SARS-COV-2 (13).

b) Lopinavir / ritonavir :

L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase, il est utilisé comme une option thérapeutique dans l'infection par le VIH. Ces médicaments ont également montré une efficacité in vitro contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus. Il a été mis en évidence dans un essai clinique randomisé, que chez les patients adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère ; le lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg, 2 x/jour pendant 14 jours) n'a aucun effet bénéfique par rapport au groupe de soins standard. De plus l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la gastrite aiguë sont considérés comme les effets indésirables les plus imputables à ce traitement. Il convient de surveiller la tolérance de ce traitement (13).

2-Les thérapies adjuvantes :

a) La thérapie antibactérienne :

Une co-infection ou une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus (S. aureus), peut être observée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la cinétique de la PCT et de la CRP chez les patients atteints de la COVID-19 pour le diagnostic et l'intervention en

temps opportun d'une infection bactérienne. La Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA) en 2018 recommande l'administration d'antibiotique en plus du traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave, ainsi que chez les patients dont l'état s'est détérioré après une amélioration initiale ou ne s'est pas amélioré après 3 à 5 jours de traitement antiviral. On déduit alors qu'un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients COVID-19 (13).

- L'azithromycine :

C'est un macrolide qui possède des propriétés immunomodulatrices, il est utilisé comme un traitement d'appoint. Les macrolides sont connus pour leur capacité à réguler la baisse des réponses inflammatoires et réduire la production excessive de cytokines associée aux infections virales respiratoires (13).

b) Les immunomodulateurs :

Diverses molécules ont été proposées afin de moduler les réponses immunitaires des patients atteints de la Covid-19. On note que des troubles immunitaires ont été rapportés chez les patients atteints de Covid-19. Et ceci vu l'activation des cellules immunitaires suite à l'infection virale, entraînant ainsi une augmentation des cytokines et une aggravation de l'état du patient (13).

- Les corticostéroïdes :

L'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement de la COVID-19 est controversée. D'une part, des données suggèrent que la méthylprednisolone à haute dose pourrait être utile pour moduler les réponses inflammatoires et les lésions pulmonaires. D'autre part, l'utilisation des corticoïdes est associée à un risque élevé d'infection bactérienne, à une mortalité accrue et même à une résistance aux antiviraux dans les cas de pneumonie. Cependant, les résultats

d'une étude de cohorte rétrospective ayant porté sur 201 patients atteints de la COVID-19, avaient confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) pouvait être bénéfique pour les patients pouvant développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et réduire le risque de décès (13).

- Tocilizumab :

L'un des mécanismes les plus importants à l'origine de la détérioration de l'état des patients atteints de la Covid-19, est l'augmentation des niveaux de cytokines. L'IL-6 joue un rôle central dans la pathogenèse du syndrome de libération de cytokines associé au SARS-CoV-2 et, par conséquent, le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'IL-6, avait gagné en intérêt comme traitement potentiel de la COVID-19. Une étude rétrospective portant sur 21 patients atteints de COVID-19 grave avait montré qu'un traitement par le tocilizumab à raison de 4 à 8 mg/kg améliore la saturation en oxygène, les anomalies visibles au scanner, le nombre de lymphocytes et normalise les niveaux de PCR chez la plupart des patients (14).

Une méta-analyse chinoise avait évalué l'efficacité du tocilizumab dans le traitement de la COVID-19 sévère, à partir de 7 études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, avec 240 patients dans le « groupe tocilizumab » et 352 patients dans le « groupe témoin ». Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité, toutes causes confondues, entre le groupe tocilizumab (16,3%) et le groupe contrôle (24,1%). Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI) : 35,1% versus 15,8%; le besoin en ventilation mécanique : 32,4% versus 28,6%. Les auteurs concluent que : « Sur la base de preuves de faible qualité, il n'y a aucune

preuve concluante que le tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID19 sévère. Par conséquent, toute recommandation supplémentaire de tocilizumab pour les cas de COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles. » (15).

L'essai RECOVERY avait évalué "le tocilizumab et soins standards" versus "soins standards seuls", chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et souffrant d'hypoxie (saturation artérielle en oxygène (SaO_2) $< 92\%$ dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie), et avec preuve d'une inflammation ($\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$). Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de 400 mg à 800 mg selon le poids, avec possibilité d'une seconde injection 12 à 24h plus tard si l'état du patient ne s'améliore pas. Le critère de jugement principal a été la mortalité à 28 jours, évaluée dans la population en intention de traiter. Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4116 adultes ont été inclus dans l'évaluation du tocilizumab, dont 562 (14 %) patients recevant une ventilation mécanique invasive, 1686 (41 %) recevant une assistance respiratoire non invasive et 1868 (45 %) ne recevant aucune assistance respiratoire autre que l'oxygène. La CRP médiane a été de 143 mg/L et 3385 (82 %) patients avaient reçu des corticostéroïdes systémiques lors de la randomisation. Dans l'ensemble, 596 (29 %) des 2022 patients du groupe "tocilizumab" et 694 (33%) des 2094 patients du groupe "soins standards" sont décédés dans les 28 jours. Les sorties d'hospitalisation à 28 jours ont été plus fréquentes dans le groupe "tocilizumab" que dans le groupe "soins standards" : 54 % versus 47 %. Parmi les patients n'ayant pas reçu de ventilation mécanique invasive à l'inclusion, une proportion plus faible de patients traités par tocilizumab que par des soins standards avait évolué vers la ventilation mécanique ou le décès (critère de jugement composite)

: 33 % versus 38 %. Les auteurs concluent que : « chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxie et inflammation systémique, le tocilizumab améliore la survie et les autres résultats cliniques. Ces bénéfices ont été observés quel que soit le niveau d'assistance respiratoire et ont été additionnels à ceux de la corticothérapie systémique » (15).

c) Les anticoagulants :

➤ Point sur la coagulopathie liée au COVID-19 :

La COVID-19 est une maladie pro-thrombotique, et les patients atteints d'une infection au SARS-CoV-2 présentent un risque accru de coagulopathie. Cette dernière peut être expliquée par un certain nombre de mécanismes (figure 12). On note que l'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. L'hypoxémie survient suite à une atteinte sévère. Et en réponse à cette hypoxémie, une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » se produit et concourt à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. En même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie nuclear factor-kappa B (NF-KB), vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels. Elles vont également favoriser l'activation de la coagulation en générant le facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, qui fait suite à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, va favoriser la coagulation et l'interaction avec les plaquettes

circulantes. En dernier lieu, la fibrine, les globules rouges (GR) et les plaquettes s'agrègent, formant un thrombus fibrino-cruorique (3).

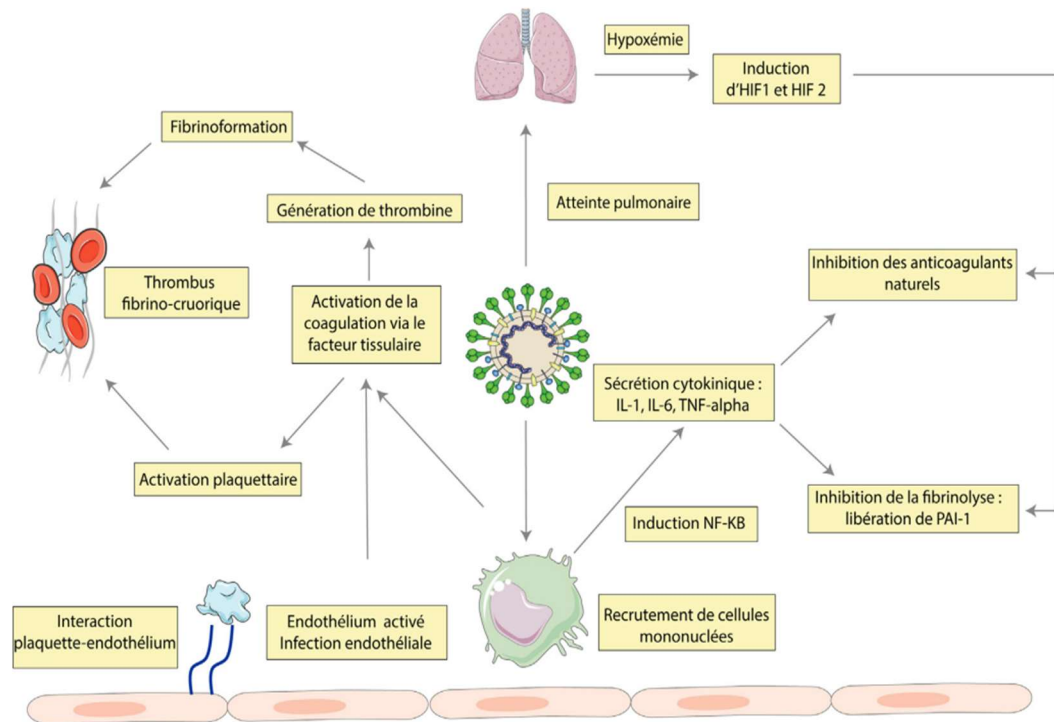


Figure 12: Mécanismes expliquant la coagulopathie liée au COVID-19 (3).

L'héparine possède des propriétés anticoagulantes ainsi que anti-inflammatoires, et donc elle peut s'avérer très utile dans l'atténuation de la coagulopathie pulmonaire dans le contexte de la COVID-19. Une méta-analyse avait noté que le traitement d'appoint par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pourrait réduire le risque de mortalité de 7 jours de 48%, et le risque de mortalité de 28 jours de 37%. En plus d'améliorer considérablement le rapport PaO₂ / FiO₂ (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose ≥ 5000 unités / jour). L'héparine peut donc s'avérer bénéfique chez les patients atteints de COVID-19 (13).

d) La vitaminothérapie et les micronutriments :

La vitamine C, la vitamine D et le zinc peuvent jouer un rôle essentiel dans le renforcement du système immunitaire des patients COVID-19. Les rôles que jouent les vitamines C et D dans l'immunité sont particulièrement bien connus. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps.

▪ le zinc :

Le zinc est un micronutriment essentiel, avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées. Il possède une activité antivirale efficace. En effet, il a été démontré que le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) du virus de l'hépatite E et que les ionophores de zinc bloquaient la réplication du coronavirus in vitro. Des auteurs avaient émis l'hypothèse qu'une supplémentation efficace en zinc pendant le traitement de COVID-19 en association avec la CQ ou l'HCQ pourrait entraîner une augmentation des niveaux intracellulaires du zinc en général, et une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-CoV-2, améliorant ainsi les résultats cliniques des patients COVID-19 traités par CQ ou HCQ (13).

e) L'oxygénothérapie et la ventilation mécanique :

L'hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires suite à une infection par le SARS-CoV-2. Le traitement de supplémentation en oxygène permet de corriger l'hypoxémie, de soulager les dommages ayant touchés les organes suite à la détresse respiratoire et l'hypoxémie. Une méta-analyse avait montré que chez les patients atteints de COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis aux services des urgences

présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Ainsi un soutien respiratoire rapide et efficace pourrait contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades (13). Les patients peuvent bénéficier d'une ventilation non invasive (VNI) ou oxygénation à haut débit (Optiflow)

La ventilation mécanique des patients atteints de COVID-19 et présentant un syndrome respiratoire aigu sévère, doit être gérée avec des stratégies de protection pulmonaire pour minimiser les lésions pulmonaires associées au ventilateur, et pour améliorer la survie (13).

3-Protocole thérapeutique élaboré par le Ministère de la santé du Maroc pour prendre en charge les patients atteints de la COVID-19 :

a) Traitement de la forme sans pneumonie et de la pneumonie simple :

- Plaquenil 200mg : 1 Cp x 3 par jour OU Nivaquine 500mg x 2/jour + Azithromycine 500mg le 1^{er} jour puis 250mg/jour ;
- HBPM : Lovenox 0,6 cc/24h en S/C durant toute l'hospitalisation
- Vitamine C 1000 : 1 Cp x 3 par jour pendant 10 jours ;
- Vitamine D : D-Cure Forte 100000 UI : 1 ampoule (cure unique) ;
- Sulfate de Zinc : Zinaskin 45mg 1 Cp x 2 par jour ;
- Durée de traitement : 10 jours pour le Plaquenil ou Nivaquine et 07 jours pour l'Azithromycine. Elle peut être prolongée à 20 jours si évolution lente ;
- PCR :
 - PCR de contrôle : si l'évolution est favorable à J6 et si négative refaire à J8

- Si PCR positive à J6 : refaire à partir de J10

b) Traitement de la pneumonie hypoxémiante :

- Lopinavir/Ritonavir 200/100mg 2 Cp x 2 par jour + Plaquenil 200mg : 1 Cp x 3 par jour + Azithromycine 500mg le 1^{er} jour puis 250 mg / jour ;
- HBPM : Lovenox 0,6 cc/24h en S/C durant toute l'hospitalisation ;
- Vitamine C 1000 : 1 Cp x 3 par jour pendant 10 jours ;
- Vitamine D : D-Cure Forte 100000 UI : 1 ampoule (cure unique) ;
- Sulfate de Zinc : Zinaskin 45mg 1 Cp x 2 par jour pendant 10 jours ;
- ATB : si fièvre au-delà du 3^{ème} jour : Amoxicilline protégée per os 1g/8h pendant 10 jours ;
- Durée de traitement : 10 jours pour le Plaquenil et Lopinavir/Ritonavir et 07 jours pour l'azithromycine, elle peut être prolongée à 20 jours si évolution lente.
- PCR :
 - PCR de contrôle si évolution favorable à J6 et si négative refaire à J8
 - Si PCR positive à J6 : refaire à partir de J10

c) Traitement de la pneumonie grave (Réanimation) :

- Lopinavir/ Ritonavir : généralement inefficace et effets indésirables potentiellement très graves (interaction avec les sédatifs+++)
- Plaquenil 200mg : 1 Cp x3 par jour + azithromycine 500mg le 1^{er} jour puis 250 mg/jour ;
- Rocéphine : 2g/24H en IV ;
- Corticothérapie : 240 mg Solumedrol en IV en bolus puis 1mg/Kg/jour d'équivalent Prednisone : durée en fonction de l'évolution clinique ;

- HBPM : Lovenox 0,6 cc/24h en S/C durant toute l'hospitalisation ;
- Vitamine C 1000 : 1 Cp x 3 par jour pendant 10 jours ;
- Vitamine D : D-Cure Forte 100000 UI : 1 ampoule (cure unique) ;
- Sulfate de Zinc : Zinaskin 45mg 1 Cp x 2 par jour;
- Si orage cytokinique : IL-6, ferritine, LDH élevés :
 - Immunoglobuline en IV : 0,4g/Kg J1, J2, J3, J4 et J5.
 - Ou Tocilizumab (ACTEMRA) : 8mg/Kg cure unique à passer en 1 heure et à diluer dans 500cc de SS 0,9% ; à renouveler 12h après si évolution insuffisante.
 - Ou faire demande de Remdisivir.

G-PRONOSTIC :

La mortalité hospitalière globale due à la COVID-19 est d'environ 15 à 20 %, mais peut atteindre 40 % chez les patients ayant nécessité une hospitalisation en soins intensifs. Elle varie de moins de 5 % (chez les patients âgés de moins de 40 ans) à 35 % (chez les patients âgés de 70 à 79 ans), et à plus de 60 % pour les patients âgés de 80 à 89 ans. On note que le taux de mortalité est variable d'une cohorte à l'autre.

Le pronostic à long terme de la COVID-19 est actuellement inconnu. Généralement les patients atteints de maladies graves sont susceptibles de souffrir de séquelles graves. On présume que des séquelles similaires peuvent être observées sur le long terme chez des patients atteints de covid-19 (8).

RAPPEL SUR LES MENINGITES BACTERIENNES ET LES MENINGO-ENCEPHALITE A LIQUIDE CLAIR :

I-INTRODUCTION :

La méningite correspond à l'inflammation des enveloppes méningées. L'encéphalite, introduit par BOUILLAUD en 1825, fait appel à deux entités, l'une topographique convenant à l'atteinte encéphalique, l'autre anatomopathologique se rapportant à l'inflammation. Ainsi l'encéphalite se définit étymologiquement comme une inflammation de l'encéphale.

L'association d'une inflammation méningée à une encéphalite, définit la méningo-encéphalite. Elle est généralement suspectée devant des troubles traduisant une méningite ; se manifestant principalement par un syndrome méningée et une hypercellularité du liquide céphalorachidien (LCR), ainsi que des signes cliniques traduisant une souffrance encéphalitique dont la confusion, la désorientation, les troubles du comportement, les signes de localisation et l'épilepsie.

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est incontournable devant toute suspicion d'infection du système nerveux central. Le LCR normal présente un aspect macroscopique dit en « eau de roche », il est normo-tendu, sa composition est la suivante: globules blancs inférieur à $10 / \text{mm}^3$ (5 à $10 / \text{mm}^3$ = suspect), protéinorachie de $0,15$ à $0,40 \text{ g/L}$ (possiblement un peu plus élevé chez le sujet âgé), glycorachie: 50 à 60% de la glycémie, avec un examen direct bactériologique négatif et une culture négative (16).

Au cours des infections méningées, le LCR peut être macroscopiquement purulent, trouble ou clair. Il est habituel d'exclure du champ des encéphalites, les

méningites purulentes (liquide céphalo-rachidien trouble), dues à des bactéries facilement identifiables et dont le traitement est parfaitement codifié.

On distingue deux grandes entités, les méningites bactériennes et les méningo-encéphalites infectieuses à LCR clair. Les deux tableaux constituent des urgences médicales nécessitant une prise en charge précise, axée principalement sur la recherche de l'agent pathogène en cause et de proposer un traitement convenable. Leur pronostic dépend principalement de l'agent infectieux causal, de l'état immunologique du patient ainsi que de la précocité de la mise en route du traitement approprié.

II-LES MENINGITES BACTERIENNES :

Elles sont principalement dominées par les méningites bactériennes aiguës communautaires. Que la méningite bactérienne aiguë soit prouvée ou simplement suspectée, la démarche clinique de prise en charge diagnostique et thérapeutique est une urgence absolue.

A- Epidemiologie :

En 2006, d'après l'institut de veille sanitaire, l'incidence des méningites bactériennes aiguës communautaires était de 23 pour 100 000 habitants tous âges et toutes bactéries confondus. L'épidémiologie bactérienne est fonction de l'âge. Chez le nourrisson de 1 à 3 mois, quatre bactéries sont impliquées : le streptocoque du groupe B, le méningocoque, le pneumocoque et plus rarement *Escherichia coli*. Chez l'enfant entre trois et 12 mois, le pneumocoque représente la moitié des cas, suivi de près par le méningocoque. Chez l'enfant au-delà de 1 an et jusqu'à l'âge de 24 ans, le méningocoque et le pneumocoque représentent

environ 95 % des cas, la prépondérance du méningocoque augmentant avec l'âge. Chez l'adulte au-delà de 24 ans, les bactéries impliquées sont par ordre de fréquence, le pneumocoque (50 % des cas chez l'adulte jeune, 70 % des cas au-delà de 40 ans), le méningocoque et plus rarement *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* et le streptocoque du groupe B (16).

La méningite à pneumocoque a une incidence annuelle de 1 à 2 sur 100 000 dans les pays développés, alors qu'elle peut atteindre jusqu'à 20 sur 100 000 dans les pays en développement. La mortalité des méningites à pneumocoque est d'environ 20 % (16).

En situation non épidémique, le méningocoque est la cause de 10 à 40 % des méningites purulentes, avec une incidence annuelle de 1,2 sur 100 000 en France, tous âges confondus, de 1 à 5 sur 100 000 dans les autres pays développés, et jusqu'à 20 sur 100 000 dans les zones arides de l'Afrique sub-saharienne (le groupe A y est la principale cause des épidémies) (16).

En ce qui concerne l'*Haemophilus influenzae*, on note que l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est l'une des bactéries responsables des méningites du jeune enfant. L'introduction dans les pays développés du vaccin contre Hib a profondément modifié la physionomie des méningites purulentes, puisque ce vaccin a permis de diminuer le nombre de cas de méningite à *Haemophilus* de 94 % entre 1986 et 1995, aux États-Unis, et de déplacer l'âge médian des patients atteints de méningite purulente de 15 mois à 25 ans. L'incidence globale des méningites à *H. influenzae* en France est estimée à 0,08/100 000 en 2006, alors qu'elle était de 0,91/100 000 en 1992. Les souches responsables de méningite purulente sont capsulées, le plus souvent de type b (Hib). Les séquelles (surdité le plus souvent) sont observées dans 10   30 % des cas (16).

B-Physiopathologie :

Pour développer une méningite purulente, la bactérie doit être capable d'envahir le LCR, de s'y multiplier et d'y produire une inflammation. La première étape est la colonisation de la muqueuse de l'oropharynx par des bactéries qui deviennent invasives (essentiellement pneumocoque, méningocoque et *Hæmophilus*). Cette invasion est facilitée par plusieurs mécanismes : pili à la surface des bactéries (méningocoque, *Hæmophilus*) favorisant la fixation à l'épithélium, polysaccharide de la capsule (pneumocoque, *Hæmophilus*), synthèse de protéases détruisant les IgA sécrétoires (16).

L'invasion du LCR peut se faire selon deux mécanismes très différents :

- ✓ Soit une bactériémie, favorisée par l'encapsulation qui permet aux bactéries d'échapper au complément. Les méninges sont alorsensemencées par voie hématogène et le LCR est envahi, après avoir franchi la barrière hémato-méningée, soit directement au niveau de l'endothélium des capillaires méningés, soit par franchissement au niveau des plexus choroïdes. Dans les deux cas, cela fait suite à une phase d'adhésion à l'épithélium par des antigènes spécifiques. C'est le cas des méningites à méningocoque, *Listeria*, *Haemophilus* et de quelques pneumocoques ;
- ✓ Soit une invasion par contiguïté directe, favorisée par une brèche anatomique (constitutive ou post-traumatique) et/ou une infection de voisinage (mastoïdite, sinusite). C'est le mécanisme préférentiel des méningites à pneumocoque.

En ce qui concerne l'inflammation méningée et l'altération de la barrière hématoencéphalique, les bactéries, une fois dans le LCR, s'y multiplient facilement, compte tenu de la faiblesse des mécanismes de défense

(concentrations faibles d'immunoglobulines et de complément). Sous l'influence de divers facteurs de virulence bactériens (lipopolysaccharide, peptidoglycane, acide teichoïque), les macrophages des méninges synthétisent in situ des cytokines, IL-1 et TNF mais aussi IL-6 et IL-8. Ces cytokines induisent l'expression de plusieurs adhésines à la surface des polynucléaires neutrophiles et des cellules endothéliales des veinules méningées, ce qui entraîne l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales, puis l'afflux des polynucléaires dans le LCR. La barrière hématoencéphalique est altérée selon plusieurs mécanismes : diminution de son étanchéité (médiée surtout par l'IL-1 en synergie avec le TNF), par l'ouverture des jonctions serrées des capillaires cérébraux, libération par les polynucléaires activés in situ par les cytokines de plusieurs médiateurs (notamment radicaux libres). La perméabilité augmentée de la barrière hématoencéphalique permet une exsudation d'albumine responsable de l'hyperprotéinorachie observée, et favorise l'afflux de cellules de l'inflammation qui vont contribuer à majorer la réaction inflammatoire, mais aussi favoriser la diffusion des antibiotiques dans le LCR (16).

C-Diagnostic positif :

Il ne faut pas méconnaître une méningite bactérienne, car le délai entre les premiers symptômes et la mise en route du traitement, conditionne le pronostic de cette pathologie. Elle est définie cliniquement par un syndrome méningé et infectieux avec mise en évidence, à l'examen du liquide céphalorachidien, d'une bactérie ou d'anomalies fortement évocatrices de cette étiologie.

1-La clinique :

Le patient se présente en position couchée dos à la lumière, dite « en chien de fusil », et le tableau clinique associe un syndrome méningé et un syndrome infectieux :

a) Le syndrome méningé :

Il associe de façon inconstante la triade suivante : céphalées, vomissements et raideur méningée

➤ Les céphalées :

Décrites comme intenses, quasi-constantes, précoces, diffuses et rebelles aux traitements antalgiques habituels. Accentuées par la mobilisation de la tête, s'accompagnent souvent de photophobie ou phonophobie.

➤ Les vomissements : inconstants, en jet et favorisés par les changements de position

➤ La raideur méningée :

Elle traduit l'atteinte méningée. La flexion passive de la tête engendre une résistance invincible et douloureuse de la nuque, alors que les manœuvres de rotation et de latéralité de la tête sont conservées mais augmentent les céphalées.

Les autres signes de cette atteinte méningée sont inconstants et de sensibilité minime dans cette pathologie, ils sont représentés par :

- Le signe de Brudzinski : qui se traduit par la flexion involontaire des membres inférieurs (cuisses sur le bassin et jambes sur les cuisses) à la flexion passive antérieure de la nuque ;

- Le signe de Kernig : impossibilité de s'asseoir sans fléchir les genoux avec résistance douloureuse empêchant l'extension passive complète des membres inférieurs, hanches préalablement fléchies sur le bassin.

Ces deux signes, autrefois mis en avant, n'ont plus de pertinence diagnostique. Ils ne sont retrouvés que dans environ 50 % des cas et leur absence n'élimine donc pas le diagnostic (16).

Chez l'adulte, la triade « fièvre, raideur de nuque et altération de la conscience » a une sensibilité d'environ 45 % pour le diagnostic de méningite bactérienne communautaire, 95 % des patients avec méningite bactérienne ont au moins deux des signes parmi les suivants : céphalées, fièvre, raideur de nuque, altération de la conscience. Des signes cutanés, essentiellement un purpura, évoquent un méningocoque. Les signes de Kernig et Brudzinski et la raideur de nuque ont une mauvaise sensibilité (17).

Chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans :

- Une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, une raideur de nuque et soit des céphalées, soit des troubles de la conscience ;
- Une méningite est hautement probable chez un patient présentant de la fièvre, et un purpura, ce d'autant que sont associées des céphalées;
- Une méningite doit être évoquée chez un patient présentant de la fièvre et des signes neurologiques de localisation ou des convulsions (17).

b) Le syndrome infectieux :

Ce syndrome est marqué par une altération de l'état général, une fièvre dont l'intensité dépend du germe responsable pouvant s'associer à des frissons, sueurs et des arthro-myalgie.

On peut même rechercher des signes signalant une infection associée : une pneumopathie, une infection de la sphère ORL (otite, sinusite, mastoïdite, rhinopharyngite, angine), infection urinaire, atteinte digestive (diarrhées), atteinte cardiaque (endocardite, myocardite).

2-Les examens complémentaires :

a) La ponction lombaire (PL) :

Elle est indispensable devant toute infection du SNC. Devant une suspicion de méningite bactérienne, la PL constitue l'examen clé qui permet, en l'absence de contre-indication, de poser le diagnostic après analyse du LCR.

Le diagnostic de méningite doit toujours être gardé à l'esprit chez un patient présentant des céphalées et de la fièvre sans trouble de la conscience ni raideur de la nuque ni troubles neurologiques. En l'absence d'un autre diagnostic possible, une ponction lombaire doit être discutée, en particulier s'il existe un syndrome inflammatoire évocateur d'une infection bactérienne (CRP et/ou PCT élevées) (17).

➤ Les contre-indications de la PL :

Les situations citées ci-dessous, imposent la réalisation d'une imagerie cérébrale avant ponction lombaire chez les patients suspects de méningite bactérienne :

- Les signes de localisation neurologiques ;
- Les troubles de vigilance mesurés par un score de Glasgow inférieur ou égal à 11 ;

- Les crises épileptiques récentes ou en cours, focales ou généralisées après l'âge de cinq ans, et seulement si hémicorporelles avant cet âge (17).

Les signes d'engagement (mydriase unilatérale, hoquet, trouble ventilatoire, mouvements d'enroulement) constituent une contre-indication à la ponction lombaire tant qu'ils sont présents, qu'une TDM ait été réalisée ou non. Si la TDM montre un effet de masse ou des signes d'engagement, la ponction lombaire est également contre-indiquée (17).

La PL est contre-indiquée biologiquement devant un taux de prothrombine (TP) < 50 %, un temps de céphaline activée (TCA) ratio > 1,5 et/ou une thrombopénie (plaquettes < 50 000/mm³, sans oublier de prêter attention aux anticoagulants oraux directs).

Toutes les situations détaillées ci-dessus ne doivent pas retarder la prise en charge, et donc on peut procéder à la mise en route d'un traitement antibactérien d'emblée devant une forte suspicion de méningite bactérienne.

➤ La technique de réalisation de la PL :

- Après un examen clinique minutieux du patient, afin d'éliminer les contre-indications, la PL doit être réalisée avec respect strict des règles d'asepsie.
- Installation du patient en une position convenable à son état :
 - Mettre le patient en position assise s'il est conscient ou sans déficit (assis sur le bord du lit, penché en avant pouvant s'enrouler autour d'un oreiller, nuque fléchie, jambes pendantes et dos rond pour dégager le massif rachidien.
 - En position couchée (tête fléchie et cuisses bien fléchies sur l'abdomen), s'il est inconscient ou présente un déficit.

- La réalisation de la PL se fait à l'aide d'une aiguille à mandrin entre deux apophyses épineuses au niveau de l'espace inter-épineux L4-L5. Prendre les repères de la ponction et désinfecter la peau de façon concentrique à l'aide de la chlorhexidine.
- Mettre des gants stériles. Désinfecter et reprendre ses repères de nouveau.
- Vérifier que le mandrin coulisser bien, puis opter pour la ponction en enfonçant l'aiguille entre les deux épineuses allant un peu vers le haut en restant toujours sur la ligne médiane. A la ponction on doit sentir une première résistance (ligament jaune) puis une seconde (dure mère), si on bute sur un massif osseux, se retirer légèrement sans sortir l'aiguille et prendre un autre angle de ponction. On recueille le LCR dans des tubes stériles, prélever au minimum 3 tubes (biochimie, bactériologie, cytologie), sans oublier de noter l'aspect du liquide céphalorachidien (sanguinolent, purulent, clair, xanthochromique).
- Il est nécessaire de surveiller étroitement l'état du patient après la PL : apparition de céphalées (syndrome post-PL), de troubles de conscience, d'une asymétrie motrice ou pupillaire, de troubles sphinctériens.

➤ Limites et complications de la PL :

De nombreuses difficultés peuvent être envisagées durant la réalisation de la PL :

- Patient agité ou qui présente une scoliose, une calcification du ligament inter-épineux.
- PL blanche : ne ramène pas de liquide cébrospinal (LCS) liée souvent à une déshydratation sévère.
- PL traumatique avec LCS hémorragique.

Les complications sont représentées principalement par :

- Des décharges électriques dans un membre par contact avec une racine nerveuse.
- Un engagement cérébral en cas de réalisation d'une PL dans un contexte d'hypertension intracrânienne.
- Un syndrome post-PL : on lui décrit des céphalées typiquement orthostatiques, parfois accompagnées d'une vision floue, d'acouphènes, d'hypoacousie, de nausées et de vomissements.

➤ L'analyse du LCR :

L'étude du LCR doit comporter :

- Une analyse macroscopique : l'aspect normal est dit en « eau de roche »), il est anormal quand il s'agit d'un aspect purulent, hémorragique ou xanthochromique ;
- Une analyse microscopique (cytologique) : visant à étudier les globules rouges et blancs avec identification des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes ;
- Une analyse biochimique étudiant la protéinorachie, la glycorachie, la chlorurorachie, les lactates
- Une analyse microbiologique ou bactériologique : visant à rechercher le germe causal, en se basant sur :
 - Un examen direct avec coloration de Gram : La coloration de Gram permet la mise en évidence des bactéries dans le LCR. Si l'examen direct a une spécificité de 97 %, la sensibilité varie en fonction des micro-organismes, d'un traitement antibiotique préalable et des conditions de transports. La concentration initiale des germes influence fortement les résultats de l'examen direct. Ainsi le pourcentage d'examens positifs est inférieur à 25 % quand la

concentration initiale des bactéries dans le LCR est inférieure à 103 UFC/ml et s'élève à 60 % pour des concentrations comprises entre 103 et 105 UFC/ml. La sensibilité de l'examen direct varie également en fonction de l'espèce bactérienne : 90 % pour le pneumocoque, 86 % pour *Hemophilus influenzae*, 75 % pour le méningocoque, et seulement 30 % pour *listeria monocytogenes*. (18).

- Cultures bactériennes : quel que soit le nombre d'éléments, le LCR estensemencé sur milieu de culture adapté, une réponse provisoire est donnée à 48 h et les cultures sont conservées en incubation 5 jours. L'antibiogramme est systématique si la culture est positive (18).

b) Les recommandations concernant les examens biologiques, pour poser le diagnostic d'une méningite bactérienne communautaire (17) :
Devant la suspicion de méningites bactériennes communautaires, les examens paracliniques cités ci –dessous, sont recommandés de façon systématique pour poser le diagnostic (17):

- L'analyse biochimique, cytologique et microbiologique du LCR. Cela nécessite de recueillir trois tubes de LCR (volume total : 40 à 100 gouttes, soit 2 à 5 ml chez l'adulte ; 40 gouttes, soit 2 ml chez l'enfant). En cas de positivité de l'examen direct à la coloration de Gram, un antibiogramme doit être fait directement. La culture du LCR reste l'examen de référence : elle affirme le diagnostic, identifie l'agent étiologique, étudie la sensibilité aux antibiotiques. En cas de culture positive, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être faite;
- Au moins une hémoculture.
- Les examens suivants sont optionnels :

- Test immuno-chromatographique sur le LCR, lorsque le contexte clinique est fortement évocateur d'une méningite bactérienne, en particulier lorsque l'examen direct du LCR est négatif;
- PCR sur le LCR. En cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif : PCR méningocoque, PCR pneumocoque sauf si le test immuno-chromatographique a été réalisé, ou PCR universelle. Dans les cas de faible suspicion de méningite bactérienne, la réalisation d'une PCR à la recherche d'un entérovirus est recommandée. Sa positivité permet d'éviter la réalisation de PCR bactériennes et d'arrêter le traitement antibiotique;
- PCR méningocoque sur le sang en cas de forte suspicion de méningococcémie ;
- Biopsie cutanée en présence de purpura, surtout si un traitement antibiotique a été initié avant la réalisation de la ponction lombaire ou si l'examen direct du LCR est négatif ou non pratiqué : PCR méningocoque, examen direct et culture ;
- Dosage du lactate dans le LCR : une valeur au-dessous de 3,2 mmol/L rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne ;
- Dosage de la procalcitonine sérique : une valeur au-dessous de 0,5 ng/ml rend très peu probable le diagnostic de méningite bactérienne.

c) Les examens radiologiques (16):

L'imagerie cérébrale n'a en principe aucune indication dans l'exploration des méningites purulentes non compliquées de l'adulte, sauf dans les circonstances suivantes :

- Lors de la prise en charge initiale, avant la ponction lombaire mais toujours après le début d'une antibiothérapie empirique, s'il existe un œdème papillaire et/ou des signes de localisation. Il s'agit généralement d'un scanner sans, puis avec injection ;
- Durant l'évolution sous traitement, l'imagerie doit être discutée en cas d'anomalies neurologiques persistantes (coma prolongé, hypertension intracrânienne, convulsions, signes de localisation), de fièvre prolongée ou d'anomalies du LCR persistantes.
- Dans les cas de méningites récidivantes (où il faut rechercher une brèche ostéoméningée) et quand l'anamnèse peut faire évoquer une fistule de LCR (après un traumatisme crânien, si fuite de LCR extériorisée, après neurochirurgie ou chirurgie oto-rhino-laryngologique), le scanner pourra mettre en évidence la solution de continuité ostéoméningée et en diagnostiquer l'origine (brèches congénitale ou acquise).

D- Les étiologies (16) :

1-Le méningocoque :

Les facteurs épidémiologiques en sa faveur sont : la survenue hivernale, la notion d'un déficit en complément et la notion d'épidémie. Le début très brutal, la présence d'un purpura ou d'une atteinte articulaire sont en faveur de cette étiologie.

Le purpura fulminans est une urgence absolue. Il s'agit d'une méningite aiguë avec bactériémie (à méningocoque dans la très grande majorité des cas) caractérisée par un purpura nécrotique rapidement extensif et par un état de choc grave.

2-Le pneumocoque :

Les facteurs épidémiologiques en sa faveur sont un terrain prédisposant (alcoolisme chronique, asplénie, antécédents de traumatisme crânien ou de chirurgie de la base du crâne), un ou des antécédents de méningite. Le début brutal, l'existence de troubles de la conscience marqués et rapidement évolutifs, une rhinorrhée ou une infection des voies aériennes (otite, sinusite, pneumopathie) sont des arguments en faveur de cette étiologie. Un purpura, voire un purpura fulminans, sont aussi possibles avec le pneumocoque, mais beaucoup plus rarement qu'avec le méningocoque

3-Listeria :

Les facteurs épidémiologiques en sa faveur sont l'âge (nouveau-né, et âge supérieur à 60 ans), une grossesse en cours, une immunodépression cellulaire (chimiothérapie, corticothérapie, greffe d'organe, néoplasies) et une notion d'épidémie. Cependant, l'absence de ces facteurs ne permet jamais d'éliminer cette étiologie. Le début subaigu, un tableau infectieux plus modéré que dans le cas du méningocoque ou du pneumocoque, et une évolution progressive des signes cliniques sont en faveur de l'étiologie listérienne. L'argument le plus évocateur d'une listériose est une atteinte des nerfs crâniens : paralysies oculomotrices, paralysies faciales périphériques, troubles de la déglutition, nystagmus, ataxie et syndromes alternes. Néanmoins, le tableau de

rhombencéphalite est loin d'être constant et d'authentiques listérioses neuroméningées peuvent se présenter sans aucun signe de localisation : les signes de localisation et/ou les convulsions sont présents dans seulement 23 % des cas de listérioses neuroméningées. En revanche, une altération de la conscience est fréquente, retrouvée dans 65 % des cas.

4-Hæmophilus :

Les arguments qui peuvent orienter sont un sujet jeune, souvent âgé de moins de cinq ans, l'absence de vaccination, l'association otite et conjonctivite. Un purpura est possible, mais rare.

5-Méningites purulentes nosocomiales :

Elles sont responsables d'une mortalité de l'ordre de 35 %. Les bactéries en cause sont essentiellement des bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas*, entérobactéries), impliqués dans le cadre des interventions neurochirurgicales ; mais aussi des staphylocoques (*S. aureus* ou à coagulase négative), ou des corynébactéries, après mise en place de cathéter cérébral intraventriculaire. Ces méningites posent d'importants problèmes thérapeutiques en raison de la fréquence des résistances bactériennes (bêtalactamases des bacilles à Gram négatif, méticilline résistance des staphylocoques).

E- La prise en charge thérapeutique :

- L'antibiothérapie :

Le traitement consiste en une antibiothérapie par voie intraveineuse (IV) et des mesures symptomatiques. La place de la corticothérapie est essentielle en cas d'infection à pneumocoque et à *Haemophilus*, plus discutable en cas d'infection à méningocoque. La recherche d'une porte d'entrée et son traitement spécifique sont envisagés dans un second temps. L'hospitalisation est obligatoire, en réanimation si la gravité l'exige (16).

La mise en route de l'antibiothérapie au cours des méningites bactériennes est une urgence absolue, le pronostic immédiat et à moyen terme dépendant de sa précocité. Elle doit être instaurée au plus tard dans les 3 heures, idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital, quel que soit le temps déjà écoulé depuis le début présumé de la méningite (17).

La ponction lombaire est l'élément clé du diagnostic. Toute situation conduisant à retarder la PL impose la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en raison du lien étroit entre le pronostic et la précocité de mise en route du traitement. L'antibiothérapie doit être débutée avant la ponction lombaire dans trois situations :

- Purpura fulminans ;
- Prise en charge hospitalière ne pouvant pas être réalisée dans les 90 minutes ;
- Contre-indication à la réalisation de la ponction lombaire pour l'une des raisons suivantes :
 - Anomalie connue de l'hémostase ;
 - Traitement anticoagulant efficace ;
 - Suspicion clinique d'un trouble majeur de l'hémostase (saignement actif) ;

- Risque élevé d'engagement cérébral;
- Instabilité hémodynamique (17).

Il est recommandé dans les situations citées ci-dessus de pratiquer une hémoculture avant l'antibiothérapie lors de la prise en charge initiale. La PL sera réalisée dès que possible après correction des anomalies (17)

Chez l'adulte, l'antibiothérapie de première intention est une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone à la dose de 70 à 100 mg/kg par jour). L'adjonction initiale de vancomycine n'est pas conseillée (16).

En cas d'évolution favorable, il convient d'adapter l'antibiothérapie aux résultats microbiologiques. Lorsque aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue et que le diagnostic de méningite bactérienne reste envisagé (absence de diagnostic alternatif, présentation évocatrice), l'antibiothérapie initiale est maintenue à l'identique pour une durée de 14 jours. L'absence de documentation microbiologique doit faire reconsidérer le diagnostic de méningite bactérienne et envisager les diagnostics différentiels (17).

➤ Les critères d'admission en réanimation sont (17) :

- Un purpura extensif ;
- Un GCS inférieur ou égal à 8 ;
- Des signes neurologiques focaux ;
- Des signes de souffrance du tronc cérébral ;
- Un état de mal convulsif ;
- Une instabilité hémodynamique

➤ La ponction lombaire de contrôle :

La réalisation d'une PL de contrôle a pour objectif de s'assurer de la stérilisation du LCR

- Il convient de ne pas réaliser systématiquement une PL de contrôle chez un patient évoluant favorablement ;
- De faire un contrôle du LCR à 48 heures chez tous les patients présentant une méningite à pneumocoque avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céphalosporine utilisée supérieure à 0,5 mg/l ;
- De faire un contrôle du LCR si l'évolution clinique n'est pas favorable après 48–72 heures de traitement quelle que soit la bactérie en cause (non amélioration des troubles de vigilance et/ou des signes de sepsis), après imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intracérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical. Un tube supplémentaire de LCR est prélevé afin de pouvoir mesurer la concentration de la C3G utilisée. Un contrôle de LCR peut être effectué à 48–72 heures de traitement pour les méningites à bactéries inhabituelles (autres que pneumocoque, méningocoque, Haemophilus et Listeria).
 - Place de la corticothérapie dans le traitement des méningites bactériennes :
- Chez l'adulte, l'efficacité de la corticothérapie a été démontrée dans les méningites à pneumocoque présentant un GCS entre 8 et 11 (16).
- La dexaméthasone est le seul adjuvant au traitement des méningites bactériennes correctement évalué dans des études cliniques. Son action anti-inflammatoire s'exprime si elle est administrée avant l'antibiotique (17).
- Une étude européenne randomisée en double insu et contrôlée contre placebo, ayant porté sur 301 adultes atteints de méningite bactérienne, a montré qu'un traitement précoce par dexaméthasone (avant – ou avec – la première dose d'antibiotique) était associé à une réduction significative du

risque de mortalité et de séquelles neurologiques à la 8^{ème} semaine. Le bénéfice de la dexaméthasone était plus élevé chez les patients atteints de méningite à pneumocoque et n'était pas contrebalancé par une incidence accrue de séquelles neurologiques ou de complications induites par les stéroïdes. Le bénéfice de la dexaméthasone n'est pas démontré chez les patients dont le diagnostic de méningite bactérienne n'est pas établi bactériologiquement ainsi que chez les patients immunodéprimés (17).

- La dose initiale chez l'adulte est de 10 mg, cette dose est répétée toutes les six heures pendant quatre jours (17).

➤ Le traitement symptomatique :

Il est particulièrement important dans les formes graves de méningites bactériennes, en réanimation. La ventilation mécanique après intubation orotrachéale est indiquée en cas de coma profond et/ou de détresse respiratoire. La voie nasotrachéale est contre-indiquée dans les méningites.

Il convient de traiter l'œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne, vu qu'elle est associée à un risque élevé d'évolution défavorable.

Le traitement anticonvulsivant repose principalement sur les benzodiazépines et le phénobarbital.

La prise en charge d'un état de choc septique, notamment dans le cas du purpura fulminans, passe tout d'abord par la restauration de l'hypovolémie, puis, en l'absence de réponse au remplissage vasculaire, par les catécholamines, en s'aidant souvent du cathétérisme droit.

L'équilibre hydro-électrolytique doit être assuré en prenant garde à maintenir la natrémie autour de 140 mmol/L et en optimisant la glycémie.

Le contrôle de l'hyperthermie passe par le paracétamol en IV et les mesures symptomatiques.

En cas de purpura, il convient d'entourer quelques plaques purpuriques et quelques zones de peau saine afin de surveiller l'extension des lésions.

➤ **Antibioprophylaxie en cas de méningite à méningocoque :**

Devant une méningite à méningocoque, la déclaration est obligatoire. Elle déclenche la procédure de santé publique à la recherche des sujets contacts et leurs éventuels traitements et vaccinations. Les sujets contacts ne sont retenus pour une antibioprophylaxie que si le contact a eu lieu dans les dix jours précédents le diagnostic. L'antibiotique administré de façon prophylactique pendant 2 jours est la rifampicine, chez l'adulte : 600 mg, 2 fois par jour. En cas d'impossibilité de prescription de la rifampicine, opter pour la Ceftriaxone en dose unique, par voie injectable. Chez l'adulte : injection unique de 250 mg (16).

F-Evolution, complications et pronostic :

I-Evolution :

Généralement l'évolution est favorable sous traitement adéquat et précoce. En absence de facteurs de gravité, la régression des signes cliniques est constatée en 2 à 5 jours (notamment l'apyrexie). Dans cette situation, si la première PL a isolé le germe et qu'il est normalement sensible aux antibiotiques, il n'y a pas d'indication à une deuxième PL ou à une imagerie cérébrale.

L'évolution peut être défavorable sous traitement et entraîner des rechutes. Une seconde PL avec analyse du LCR est alors indiquée. Il faudra également discuter et explorer plusieurs éventualités : inadaptation du traitement (dose, durée, faible passage dans le LCR et résistances), persistance de la porte d'entrée infectieuse, immunodépression ainsi que la présence d'une brèche ostéoméningée (16).

2-Les complications neurologiques :

Leur fréquence est estimée à environ 10 à 15 % chez l'adulte atteint de méningite purulente. L'hydrocéphalie aiguë est une indication à la dérivation ventriculaire en urgence vu le risque d'engagement. Les abcès cérébraux et les empyèmes, en l'absence d'une infection oto-rhino-laryngologique ou d'une endocardite gauche, compliquent très rarement de façon directe une méningite purulente. En contrepartie, près de 40 % des empyèmes sous- ou extraduraux s'accompagnent d'une méningite (16).

3-Mortalité et facteurs pronostiques:

La mortalité des méningites purulentes est variable selon les germes : elle de 5 à 10 % pour *H. influenzae*, de 5 à 10 % pour le méningocoque, de 15 à 20 % pour le pneumocoque, et enfin de 25 à 30 % pour *Listeria*. La mortalité du purpura fulminans varie de 35 à 54%.

Les principaux facteurs pronostiques du décès chez les adultes atteints d'une méningite aiguë bactérienne sont l'âge supérieur à 60 ans, les crises convulsives durant les 24 premières heures et le coma à l'admission. En ce qui concerne les méningococcémies, une large étude récente isolait en analyse multivariée l'âge supérieur à 60 ans, la présence de signes de localisation et l'existence d'une hémorragie clinique spontanée comme facteurs pronostiques de décès, et considère l'administration d'une antibiothérapie efficace avant l'admission comme un facteur protecteur. L'existence d'un état de choc, surtout dans le cadre d'un purpura fulminans, est à l'évidence un facteur de mauvais pronostic. Concernant les méningites à pneumocoque, les facteurs pronostiques sont classiques dominés principalement par l'âge et l'état neurologique initial.

Cependant, la diminution de sensibilité à la pénicilline n'est pas considérée comme un facteur de mauvais pronostic (16).

III-MENINGO-ENCEPHALITE A LIQUIDE CLAIR :

A-Epidemiologie :

Les encéphalites s'accompagnent généralement d'une réaction méningée et sont donc, stricto sensu, des méningo-encéphalite. Ce sont des affections plutôt rares, avec une incidence annuelle généralement estimée entre 3,5 et 7,4 pour 100 000 habitants (19). L'analyse des bases de données de gestion hospitalière de plusieurs pays (USA, Angleterre et Californie) évalue l'incidence des encéphalites à 1,5 cas pour 100 000 habitants en Angleterre (immunocompétents seulement), 4,3 cas/100 000 habitants en Californie (immunodéprimés inclus), et 7,3 hospitalisations/100 000 habitants (USA, immunodéprimés inclus) (20).

Différentes études ont été réalisées, ayant permis d'avoir une idée sur l'épidémiologie des méningo-encéphalites (ME), ainsi que d'étudier leurs étiologies :

En France métropolitaine, une étude multicentrique a été menée en 2007 (21), ayant inclus 253 patients atteints d'encéphalites infectieuses seulement (VIH positifs et nouveau-nés exclus), avec une moyenne d'âge estimée à 50 ans et une prédominance masculine. Un diagnostic étiologique a pu être établi pour 52 % des patients. Les agents infectieux identifiés étaient, par ordre décroissant, le HSV, le M. tuberculosis et L. monocytogenes. La létalité était estimée à 10%.

Concernant le California Encephalitis Project (22), étude à visée étiologique et épidémiologique menée entre 1998 et 2000, ayant intéressée 334 patients (seuls les cas immunocompétents et âgés d'au moins 6mois ont été inclus). Le diagnostic

étiologique a été établi chez 38% des cas, l'entérovirus était l'agent pathogène le plus retrouvé, suivi du HSV et du *M. pneumoniae*. Les étiologies non infectieuses étaient estimées à 10%.

Une étude anglaise (English Encephalitis Study Group) réalisée en 2007/2008 (23), ayant inclus 203 patients avec une moyenne d'âge estimée à 30 ans. Le diagnostic étiologique a été établi chez 63% des cas, il s'agissait dans 21% des cas d'étiologies inflammatoires, et dans 42% des cas d'étiologies infectieuses dont le chef de file des agents pathogènes était le HSV ; suivi du VZV et du *M. tuberculosis*.

Le tableau IV présenté ci-dessous regroupe les données épidémiologiques de ces trois études multicentriques.

Tableau IV: données épidémiologiques de trois études multicentriques intéressant les encéphalites. (24).

Etude	California Encephalitis Project (22)	English Encephalitis Study Group (23)	Etude France Encéphalites 2007 (21)
Année	1998-2001	2007-2008	2007
Lieu	Californie	Royaume-uni	France métropolitaine
Nombre de patients	334	203	253
Age	0-84	0-89 (médiane : 30 ans)	0-89 (médiane : 54 ans)
Sex-ratio	1,13	1,16	1,6
Létalité	15%	12%	10%
Proportion de patients avec un diagnostic étiologique documenté	38%	63% (42% d'étiologies infectieuses et 21% d'étiologies inflammatoires)	52%
Principales étiologies retrouvées	Entérovirus :6% HSV : 5% <i>M.pneumoniae</i> : 4% Autres Herpesviridae : 3% <i>Bartonella</i> : 2%	HSV : 19% ADEM :11% VZV : 5% <i>M.tuberculosis</i> : 5% Anticorps NMDA : 4% Anticorps VGKC : 3%	HSV : 22% VZV : 8% <i>M.tuberculosis</i> : 8% <i>L.monocytogenes</i> : 5% TBE/CMV/EBV :1% chacun

	Etiologies non infectieuses : 10%		
Remarques	Immunodéprimés et enfants de moins de six mois exclus	Toutes causes infectieuses ou non	• Patients VIH positifs et nouveaux-nés exclus • Métropole uniquement • Encéphalites infectieuses seulement

Une autre étude rétrospective a été menée entre le 01/01/2011 et le 31/12/2014, ayant porté sur des patients atteints de ME (immunodéprimés inclus), et qui sont hospitalisés au CHRU Bretonneau de Tours (25). La moyenne d'âge des patients était de $55,3 \pm 21,5$ ans, avec une prédominance féminine (le sex-ratio était de 1,54). 29,1 % des patients ont été immunodéprimés dont 6,3% séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine VIH, et 53,2 % des cas avaient des comorbidités. Dans cette étude le diagnostic étiologique a pu être établi pour 57% des cas. 46,8% des méningo-encéphalites ont été d'origine infectieuse (43,2% virales, 43,2% bactériennes, 8,1% parasitaires et 5,4% fongiques). Les ME non infectieuses représentaient 10,1%. Le diagnostic étiologique n'a pas pu être défini pour 43% des cas.

Concernant les agents pathogènes responsable de méningo-encéphalites, l'Herpès simplex virus de type 1 est la cause de ME sporadique non épidémique la plus fréquente. La fréquence varie de 1/250 000 à 1/500 000/an. Il existe deux pics de fréquence : avant 20 ans dans un tiers des cas, en rapport avec une primo-infection, et après 50 ans dans 50 % des cas, lié à une réactivation du virus

quiescent au niveau des ganglions trigéminals. Un cas sur trois survient chez des sujets de moins de 20 ans (26).

D'après une revue de littérature (27) dont le but était d'étudier l'épidémiologie des étiologies des encéphalites infectieuses, en se basant sur 25 études publiées entre 2000 et 2015. Le virus de l'herpès simplex (HSV) était l'agent le plus fréquent, observé dans 65% des études, suivi du virus varicelle-zona (VZV).

HSV1 est la première cause identifiée d'encéphalite infectieuse. Son incidence est estimée entre 2 et 4 cas par million d'habitants et par an. C'était l'agent étiologique le plus fréquemment rapporté dans 17 des 25 études épidémiologiques. L'encéphalite à HSV était létale dans 5 à 20 % des cas (70 % avant la disponibilité du traitement à l'acyclovir) (27).

Le VZV était le deuxième agent infectieux pouvant causer une encéphalite dans les pays développés. Il a été signalé comme étant le premier agent pathogène dans les études pédiatriques, ainsi que dans d'autres études portant sur les adultes. Les patients immunodéprimés présentent un risque plus élevé d'encéphalite (27).

La tuberculose est une cause fréquente d'encéphalite dans toutes les régions du monde. *M. tuberculosis* a été rapportée comme étant la première cause d'encéphalite bactérienne dans plusieurs études : en France (8%), Angleterre (5%), Cambodge (4%), Taiwan (8%). La létalité corrélée à cette étiologie était élevée (> 30%). En France, 20 % des patients présentant une encéphalite à *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) avaient des antécédents antérieurs ou actuels de tuberculose, et 60% des patients présentaient des facteurs de risque épidémiologiques connus pour le MTB (27).

D'après une méta-analyse, 31% des patients atteints de listériose dans le monde étaient des cas de neurolistériose. En France métropolitaine, *L. monocytogenes* était la 4ème cause identifiée d'encéphalite. La létalité observée chez les patients atteints d'encéphalite à *Listeria* est plus élevée par rapport aux autres encéphalites infectieuses (46 % contre 10 %). Les facteurs de risque identifiés pour les infections graves à *Listeria*, dont l'encéphalite, sont l'âge avancé ; les cancers ; les hémopathies malignes ; l'immunodéficience ; l'hémodialyse chronique et l'intoxication alcoolique (27).

Concernant le *Mycoplasma pneumoniae*, Les complications neurologiques concernent 0,1 % des infections à MP, et 1 à 10 % des infections à MP hospitalisées. Parmi ces complications, les atteintes centrales sont dominées par les méningites ; encéphalites et méningo-encéphalites. Selon des études, MP représente 5 à 30 % des étiologies identifiées de méningo-encéphalite chez l'enfant. Les enfants de tous âges peuvent être atteints mais la tranche d'âge 5–10 ans est la plus concernée (28).

Au Maroc, peu d'études ont été réalisées. On peut tirer quelques informations sur le profil épidémiologique des méningo-encéphalites (ME) au Maroc à partir d'une étude rétrospective (29), ayant porté sur 230 patients hospitalisés pour des infections du système nerveux au service de neurologie au CHU Mohamed VI de Marrakech entre 2002 et 2011.

- 83 cas de Neurosyphilis ont été rapportés chez des patients avec une médiane d'âge estimée à 47 ans et une prédominance masculine. 12,04% de ces cas de neurosyphilis se présentaient sous forme de méningoencéphalite aiguë.

- La neurotuberculose était diagnostiquée chez 37 patients, avec une prédominance féminine et une moyenne d'âge de 36 ans. La forme clinique la plus dominante était la méningoencéphalite (54,07%).
- Concernant les méningites et méningo-encéphalites bactériennes, 43 cas ont été signalés. 62% des cas convenaient à des méningo-encéphalites, et 38% à des méningites. Les principales étiologies étaient le Pneumocoque (26 cas), le méningocoque (11 cas), l'Haemophilus influenza (2 cas), Listéria monocytogenes (2cas), Streptocoque (1 cas), et klebsiella (1 cas).
- 25 cas de méningites et de méningo-encéphalites d'origine virale ont été rapportées, avec 10 cas de ME dont 8 causés par le Herpès Simplex Virus type 1.
- Les cas de Neuro-VIH étaient au nombre de 20 cas, dont 9 étaient associés à d'autres infections opportunistes. Concernant les 11 cas restants, La prédominance était masculine dans 90% des cas ; l'âge moyen était de 38 ans, et les formes cliniques enregistrées étaient 10 cas de méningo-encéphalites et un cas de méningo- encéphalomyélite (29).

L'épidémiologie des méningo-encéphalites est en évolution constante, compte tenu de l'émergence possible de nouveaux agents pathogènes, pouvant être doués d'un neurotropisme, et engendrer ainsi des tableaux neurologiques dont la méningo-encéphalite. Cette émergence serait favorisée principalement par les changements environnementaux, et le changement des comportements humains.

B-Physiopathologie :

Concernant la physiopathologie des méningo-encéphalites, les mécanismes de l'atteinte méningée ont été décrits précédemment dans la partie «méningites

bactériennes». Sur le plan pathogénique, l'atteinte de l'encéphale peut être expliquée selon deux modalités :

1-L'agent pathogène infecte le tissu cérébral :

Ce mécanisme repose sur l'infection directe du tissu cérébral, l'accès de l'agent pathogène (le plus souvent un virus) au SNC se fait par voie hématogène ou neuronale. La voie hématogène est la plus commune, on note initialement une réplication de l'agent pathogène au niveau du site d'entrée (tube digestif, voies respiratoires, etc.), suivie d'une phase de virémie ou de bactériémie, puis d'une extension au système réticulo-endothélial et enfin au SNC. La voie neuronale a été principalement évoquée pour le virus Herpès Simplex (HSV) et le virus rabique. Vu l'agression directe de l'encéphale impliquée dans ces deux voies, hématogène et neuronale, on déduit que la mise en évidence de l'agent infectieux ou de ses composants, dans le tissu cérébral, est possible. Des lésions inflammatoires réactionnelles accompagnent les lésions lytiques dues à l'agent pathogène, et contribuent aux destructions du tissu cérébral (30).

2-L'agent pathogène n'infecte pas le tissu cérébral :

Il s'agit d'encéphalites aiguës nommées post-infectieuses, qui surviennent généralement au décours d'un épisode infectieux ou suite à une vaccination. Historiquement, la rougeole et la vaccination variolique ont été les principales causes de ces affections. Ces encéphalites affectent principalement la substance blanche (leuco-encéphalites ou leuco-encéphalomyélites), et sont connues sous le terme anglo-saxon d'ADEM « Acute disseminated encephalomyelitis ».

Depuis la disparition de la variole et l'arrêt de la vaccination antivariolique, et depuis la généralisation de la vaccination rougeoleuse, le nombre de ces méningo-encéphalites a beaucoup diminué (20).

Sur le plan histologique l'agent pathogène ou ses composants ne sont pas retrouvés dans le parenchyme cérébral, rendant impossible un diagnostic direct d'infection. En contrepartie, elles se caractérisent par une importante infiltration périvasculaire lymphocytaire, suivie d'une astrocytose, d'une réaction microgliale et de lésions de démyélinisation (20).

Un des mécanismes permettant d'expliquer les lésions d'ADEM est lié à l'homologie de structure entre le facteur déclenchant (agent infectieux, vaccin) et antigènes myéliniques de l'hôte. On parle de mimétisme moléculaire, l'antigène viral ou vaccinal pris en charge par les cellules présentant l'antigène au site d'inoculation, induit la formation de lymphocytes T autoréactifs contre certains antigènes myéliniques qui activent à leur tour des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Après avoir traversé la barrière hématoencéphalique (BHE), les lymphocytes activés rencontrent l'antigène myélinique présumé étranger à l'organisme et induisent une réaction inflammatoire contre celui-ci. La réponse immune, anormalement dirigée contre certaines protéines myéliniques ; myelin basic protein (MBP) et myelin oligodendrocyte protein (MOG), conduit à des lésions inflammatoires et de démyélinisation du SNC (31).

On note que le mécanisme invoqué dans les encéphalites post-rougeoleuses est également celui du « mimétisme moléculaire » : en raison de communautés antigéniques entre un composant du virus et un composant de la myéline (MBP ou protéine basique de la myéline), l'hôte infecté élabore une réponse immunitaire inappropriée contre son tissu cérébral (20).

C-Diagnostic positif:

I-L'Anamnèse :

Comme dans toute autre pathologie, le contexte du patient est crucial et aidera à cibler les investigations. Il convient alors d'interroger sur les conditions épidémiologiques ; notion de voyage récent (lieu et durée) ; de retour de zones tropicales ou endémiques ; vaccination non effectuée pour un séjour en zone d'endémie d'une méningo-encéphalite contre laquelle existent des vaccins (tel est le cas de la ME japonaise et de la ME à tiques) ; notion de contact avec des animaux (léchage, morsure) et piqûres d'insecte. Il est nécessaire de se renseigner sur la profession du patient vu que certains métiers exposent plus à ces risques tel qu'un travailleur forestier ou fermier. Il convient également de mentionner un terrain d'immunosuppression (notant qu'une primo-infection VIH peut se manifester sous la forme d'une méningo-encéphalite). L'aspect saisonnier peut être utile et orienter le diagnostic vers un agent pathogène précis. Le mode de début ainsi que la durée d'évolution de la symptomatologie sont d'une grande importance, signalant que devant une ME survenant quelques jours après un épisode infectieux (surtout après une infection virale) ou plus rarement après une vaccination, le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée doit être évoqué.

Le tableau V présenté ci-dessous regroupe les éléments anamnestiques d'orientation devant une méningo-encéphalite à liquide clair (32).

Tableau V: les éléments anamnestiques d'orientation devant une méningo-encéphalite à liquide clair (32).

Interrogatoire, anamnèse	Orientation étiologique
Saison	Entérovirus (été-automne) Encéphalite à tiques (printemps-automne) Maladie de Lyme, leptospirose (printemps-été)
Contage familial	Entérovirus Tuberculose
Contage animalier	Bartonella henselae (chats) Virus rabique (morsure de chien, chauve souris) Virus de la chorioméningite lymphocytaire (souris, hamsters) Maladie de Lyme, encéphalite à tiques, borréliose récurrente à tiques (morsure de tiques) Fièvre Q (animaux de la ferme) Leptospirose (rongeurs) Brucellose (ovins, caprins)
Voyage en zone tropicale	Arboviroses (fièvre jaune, Hendra, Nipah, Encéphalite japonaise, Encéphalite West-Nile, Chikungunya) Trypanosomose africaine Amibiases (Naegleria, Acanthamoeba) Borréliose récurrente à tiques
Rapports non protégés avec partenaires multiples ou partenaire à risque	Primo-infection VIH Syphilis
Vaccinations défectueuses	Rougeole, oreillons Bacille de Clmette et Guérin (efficacité partielle documentée en prévention des méningites tuberculeuses) Fièvre jaune, Encéphalite japonaise, Encéphalite à tiques (si séjour en zone d'endémie)

2-L'Examen clinique :

La méningo-encéphalite se traduit sur le plan clinique par un syndrome méningé, un syndrome infectieux (décrits précédemment dans la partie méningites purulentes), ainsi qu'un syndrome encéphalitique se manifestant par :

- Des troubles de la conscience allant d'une simple somnolence au coma profond. Ils peuvent être dus sur le plan physiopathologique à une production de cytokines dans les espaces sous-arachnoïdiens qui induit une inflammation du SNC, d'où l'augmentation de la perméabilité de la BHE, engendrant ainsi un œdème cérébral et une augmentation de la pression intracrânienne, faisant de la sorte partie d'un syndrome d'hypertension intracrânienne. D'autre part Ils peuvent être expliqués par une hydrocéphalie aiguë obstructive ou entrer dans le cadre de convulsions ou d'un état postcritique. La profondeur du coma sera au mieux évaluée par la mesure à l'admission, puis régulièrement, du GCS, et toute altération justifie au minimum une surveillance rapprochée et au maximum un transfert en réanimation.
- Un syndrome confusionnel et des troubles comportementaux
- Des signes de focalisation qui correspondent aux régions atteintes du SNC. Ils ne sont pas spécifiques vu qu'on peut les trouver dans d'autres pathologies focales du SNC, ainsi que dans certaines pathologies systémiques. Ces signes de focalisation peuvent se traduire par un déficit moteur (ex : une mono- ou hémiplegie), une paralysie d'un ou de plusieurs nerfs crâniens, une aphasie, mouvements anormaux (tremblement, myoclonies).

- Des crises épileptiques focalisées ou généralisées, en rapport avec l'inflammation du cortex cérébral, peuvent aggraver les troubles de conscience, voire évoluer vers un état de mal convulsif.
- Des troubles neurovégétatifs : irrégularité du pouls, instabilité hémodynamique, en faveur d'une souffrance du tronc cérébral.

Il est très important de rechercher également d'autres signes cliniques extra-neurologiques, pouvant orienter la quête étiologique, et mettre le point sur un agent pathogène précis. Le tableau VI regroupe les signes cliniques permettant une orientation étiologique devant une méningo-encéphalite)

Tableau VI: les signes cliniques permettant une orientation étiologique devant une méningo-encéphalite (33).

Orientation étiologique en fonction des signes cliniques (selon Tunkel et al (34))	
Signes cliniques	Principales étiologies virales et bactériennes
Hépatite	Coxiella burnetti
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, virus West Nile, Bartonella sp, M.tuberculosis
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV6, virus West Nile, rubéole, entérovirus, M.pneumoniae, Rickettsia B.burgdorferi, Ehrlichia chaffeensis, arboviroses
Signes respiratoires	Influenza A, adénovirus, M.pneumoniae C. burnetti, M.tuberculosis
Rétinite	Virus West Nile
Ataxie cérébelleuse	VZV (enfants), EBV, oreillons, Tropheryma whipplei

Anomalies des paires crâniennes	HSV1, EBV, Listeria monocytogenes M. tuberculosis, B. burgdorferi, T.whipplei
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	T. whipplei
Paralysie pseudopoliomyélitique	Encéphalite japonaise, virus West Nile, encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV1, virus West Nile, entérovirus 71, Listeria monocytogenes

Certains signes cliniques de gravité doivent imposer un transfert en réanimation. Devant des patients risquant à tout moment une dégradation rapide de la vigilance, le passage à la ventilation assistée est indiqué, d'où la nécessité d'un séjour en réanimation chez les patients présentant les situations suivantes :

- Des crises convulsives même transitoires.
- Troubles de la vigilance, absence de contact verbal, signes d'hypertension intracrânienne.
- Troubles respiratoires (dyspnée, encombrement bronchique, trouble du rythme respiratoire).
- Troubles hémodynamiques (tachycardie, hypotension, marbrures) qui peuvent être en rapport avec un état septique.
- Un GCS inférieur à 8 traduisant un coma, qui nécessite généralement le recours à la ventilation mécanique, afin d'assurer la liberté des voies aériennes.

3-Les examens paracliniques :

a) L'étude du LCR après ponction lombaire :

L'examen du LCR est primordial pour le diagnostic et la classification étiologique d'une méningo-encéphalite, d'où la nécessité de réaliser une PL. Les bases de la PL ainsi que l'analyse de routine du LCR ont été discutées antérieurement dans la partie « méningites bactériennes ».

En cas de méningo-encéphalite virale, le dosage de l'interféron alpha dans le LCR peut s'avérer utile. Vu que la réplication virale s'accompagne d'une sécrétion d'interféron alpha. Un dosage biologique spécifique est possible sur culture cellulaire. En cas d'infection virale du système nerveux central, méningite à entérovirus, oreillons, CMV, VZV ou encéphalite herpétique, il y a une augmentation intrathécale de l'interféron alpha (normal < 2 UI/l). Ce dosage doit être interprété en fonction des taux sériques, une concentration dans le LCR plus élevée que dans le sérum plaide en faveur d'une atteinte virale méningée. Cependant, en raison d'un délai d'obtention des résultats de 48 h, ce dosage ne peut être utilisé pour discriminer aux urgences les méningites virales des méningites bactériennes (18).

Le diagnostic étiologique des méningo-encéphalites a largement bénéficié des techniques de la biologie moléculaire, avec au premier rang l'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR ou RT-PCR).

Concernant les ME virales, la composition du LCR correspond à celle d'une méningite virale avec un liquide clair hypertendu, une réaction cellulaire lymphocytaire, une hyperprotéinorachie modérée et une normoglycorachie. Il faut également garder à l'esprit qu'un LCR normal ne permet pas d'exclure une méningo-encéphalite virale ; Une étude ayant porté sur 787 LCR de patients avec suspicion d'encéphalite, révèle que dans plus de 50% des LCR pour lesquels une

PCR a révélé la présence d'un virus, aucune leucorachie n'était retrouvée (35). En outre, bien que la PCR sur LCR permet de mettre en évidence le HSV (type 1 et 2) et le VZV avec une sensibilité et une spécificité excellentes, toutes deux supérieures à 95%. Durant les premiers jours de la maladie, la PCR peut toutefois se révéler faussement négative, d'où la nécessité de renouveler l'analyse du LCR après environ 3 jours en cas de suspicion persistante d'une méningo-encéphalite herpétique (36).

On note également qu'il est inutile de rechercher tous les virus pour lesquels on dispose d'un test diagnostique, soit parce que le résultat d'un tel test n'aura pas de répercussion thérapeutique soit parce que la probabilité qu'il s'agisse de tel ou tel virus est faible a priori (37).

Bien que la PCR sur LCR soit un examen doté d'une haute spécificité, et donc d'une grande utilité dans le diagnostic des méningo-encéphalites, certaines situations réduisent l'apport de cette technique, et ceci peut avoir plusieurs explications :

- La PCR offre un rendement maximal lorsqu'elle est effectuée dans une période qui s'étend de 3 à 14 jours après le début des symptômes. La sensibilité de ce test baisse significativement s'il est effectué soit avant, soit après cette fenêtre de temps (37).
- Même dans les meilleures conditions possibles, la sensibilité (au contraire de la spécificité) des PCR pour certains virus n'est pas toujours optimale. La virémie potentiellement détectable est souvent passagère et la PCR faite dans le LCR ne teste qu'indirectement la dissémination hémato-encéphalique des virus (37).
- Les PCR pour certains virus ne sont pas facilement accessibles en routine et ces virus ne sont la plupart du temps recherchés que par sérologies. A ce

titre, on peut citer l'exemple du Flavivirus responsable de la méningo-encéphalite à tiques (37).

- Certains virus responsables d'encéphalites sont encore inconnus.
- Parfois, il n'est pas possible d'identifier un virus car il s'agit non pas d'une encéphalite infectieuse proprement dite mais d'une encéphalite postinfectieuse (37).

b) L'Electroencephalogramme (EEG) :

Bien qu'il soit considéré comme une investigation non spécifique, il peut, toutefois, s'avérer utile. C'est un indicateur sensible au dysfonctionnement cérébral, et pourrait même signaler une atteinte cérébrale au stade précoce de l'encéphalite avant qu'elle soit détectée par la neuroimagerie.

Parfois l'EEG présente des caractéristiques spécifiques, et peut alors contribuer au diagnostic étiologique devant une méningo-encéphalite, ainsi chez plus de 80% des patients atteints d'encéphalite à HSV ; l'EEG est presque toujours anormal et présente un foyer temporal montrant des décharges épileptiformes latéralisées périodiques (PLEDs). Cet aspect est retrouvé dans les 2 à 14 jours après l'apparition des symptômes. Pourtant un tel résultat n'est ni suffisamment sensible, ni spécifique. Pendant la phase aiguë de l'affection, il a été démontré que la gravité des anomalies observées à l'EEG est corrélée au pronostic ; une amélioration rapide des anomalies plaide en faveur d'un bon pronostic et vice versa (38). En cas de suspicion de crises non convulsives, pouvant s'exprimer sur le plan clinique par des fluctuations de la vigilance ou de la cognition, la réalisation d'un EEG est toutefois essentiel.

c) La neuro-imagerie :

L'IRM est plus sensible et spécifique que la tomodensitométrie cérébrale, et devrait alors être l'examen neuroradiologique de choix devant une

méningoencéphalite. Cependant en pratique, les patients soupçonnés d'être atteints de ME, surtout ceux hospitalisés en réanimation, subissent souvent en un premier temps un scanner, et ceci vu l'instabilité de leur état ou l'indisponibilité de l'IRM.

L'IRM est dotée d'une haute résolution anatomique, pourvu que les séquences suivantes, indispensables à une évaluation précise des lésions, soient réalisées : T1 avec et sans injection de gadolinium, T2, T2*, FLAIR et séquence en diffusion.

L'IRM peut néanmoins être normale, notamment à la phase initiale d'une méningoencéphalite, et ne doit pas alors exclure le diagnostic. Elle joue un rôle important dans le diagnostic étiologique, permettant d'orienter vers des agents pathogènes spécifiques pouvant être à l'origine d'une ME. Ainsi les hyperintensités sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR et l'absorption du produit de contraste dans la région des lobes temporaux ou de l'insula sont typiques de l'encéphalite herpétique. Celles-ci surviennent souvent en phase précoce de l'évolution de la maladie (36).

Plusieurs publications montrent que des lésions non encore visibles en TDM le sont en IRM et que des lésions non encore visibles en séquences « standard » d'IRM le sont avec le FLAIR ou la diffusion, notamment pour le HSV1 ; l'entérovirus 71 et le virus West Nile (33).

d) La sérologie infectieuse :

La sérologie infectieuse a pour but l'identification de l'agent infectieux par la mise en évidence des anticorps chez le patient. La difficulté réside dans le choix des antigènes utilisés pour détecter, à un moment donné, les IgM, IgA ou IgG éventuellement produites dans le sérum. C'est au laboratoire de choisir le test

approprié. Le prescripteur indiquera le contexte précis de sa demande pour obtenir une interprétation plus complète.

Au stade de la primo-infection, le diagnostic se résume à chercher les IgM. Ces molécules étant les toutes premières produites par le système immunitaire, elles sont la cible de la plupart des stratégies sérologiques. Les IgM permettent un diagnostic précoce souvent quelques jours avant l'apparition des IgG. Les meilleurs exemples sont ceux tirés de la sérologie virale, on donne comme exemple le virus de la méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE) transmis par les tiques, la mise en évidence d'IgM sérique est hautement suspecte et généralement suffisante pour compléter le diagnostic. En règle générale, à la fois des IgM et des IgG anti-MET peuvent être mises en évidence au moment de la survenue d'une méningo-encéphalite. En revanche, la mise en évidence directe d'agents pathogènes par PCR sur sang et/ou LCR se révèle négative à ce moment. Une vaccination préalable peut rendre l'interprétation de la sérologie difficile. Donc le diagnostic de la MET est basé primordiallement sur la sérologie.

Cependant, les IgM ne représentent jamais la preuve d'une infection, car elles manquent foncièrement de spécificité. Les réactions croisées avec les IgM d'autres agents infectieux, les facteurs rhumatoïdes, les autoanticorps et autres causes doivent être exclues. La preuve sérologique est la séroconversion des IgG. Elle nécessite un deuxième prélèvement de sang quelques jours à plusieurs semaines après les symptômes dépendant de l'agent infectieux. Ce délai de réponse est souvent inadéquat pour une prise en charge optimale du patient.

Il faut rappeler qu'au stade très précoce de l'infection, la séronégativité n'exclut pas une primo-infection. La réponse humorale est toujours en décalage avec l'activité de l'agent infectieux. Elle dépend du pathogène, des symptômes, du site d'infection et du système immunitaire de l'hôte. Un patient n'aura pas

obligatoirement des anticorps dès les premiers symptômes, c'est ce que l'on appelle la fenêtre sérologique (39).

e) Autres outils paracliniques :

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

4-Strategie diagnostique devant une meningo-encephalite (30) :

La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), a établi des recommandations de démarche diagnostique, qui tiennent compte de l'incidence des agents infectieux ; de leur imputabilité dans les encéphalites ; de leur potentiel épidémique et de l'urgence thérapeutique.

Globalement, trois niveaux de recherche successifs ont été établis en fonction de la fréquence des infections considérées. Cette classification repose sur la situation épidémiologique des infections pour la France.

Une fois le diagnostic clinique d'encéphalite est établi, il convient d'effectuer immédiatement une première série de recherche. Il est recommandé de réaliser un examen bactériologique standard du LCR, une hémoculture, une sérologie VIH rapide, et sur le LCR, une amplification par PCR de HSV 1 et 2, VZV et *M. pneumoniae*. Lors d'encéphalite herpétique, la PCR HSV peut être faussement négative dans les premiers jours suivant le début des manifestations neurologiques, une deuxième PCR est donc recommandée au 4^{ème} jour au plus tôt après le début des symptômes en cas de négativité précoce. À cette seule condition, le diagnostic de méningo-encéphalite herpétique peut être exclu sans risque pour le patient.

En cas de négativité du premier niveau, une seconde série de recherches étiologiques est recommandée : entérovirus, CMV et EBV (mais de plus en plus disponibles avec les herpès virus du premier niveau dans les PCR consensuelles), adénovirus, HHV6, chlamydiose, borréliose de Lyme, bartonellose, listériose, coxiellose, TBE.

En dernier recours, si ces examens diagnostiques s'avèrent négatifs, un troisième niveau de recherche peut être entrepris, comprenant les rickettsies, les virus influenza A et B et parainfluenzae, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia* sp, les virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons, les arbovirus rarement décrits en France tel que West Nile ou Toscana, l'arénavirus de la chorioméningite lymphocytaire, les paréchovirus.

Il n'est pas paru opportun de recommander la recherche systématique de certains agents infectieux responsables d'infections dont l'aire géographique est très limitée, telles que les infections à virus Henipah ou l'encéphalite japonaise. Ces infections ne devraient être explorées qu'en cas d'exposition possible à l'occasion d'un voyage en zone endémique ou en cas d'apparition de ces maladies dans une zone jusque-là indemne.

D-LES ETIOLOGIES :

Les principales étiologies des méningo-encéphalites à liquides clair sont regroupées dans le tableau VII représenté ci-dessous (32)

Tableau VII: les principales étiologies des méningo-encéphalites à liquides clair chez l'adulte immunocompétent (32).

Etiologies infectieuses			Etiologies post-infectieuses
Virus	Bactéries	Parasites	
Virus du groupe Herpès (EBV, HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, HHV-6) VIH (primo-infection) Entérovirus Virus ourlien Virus de la rougeole Virus rabique Grippe Arboviroses potentiellement autochtones : West Nile Virus, encéphalite à tiques, Toscana virus Arboviroses d'importation : encéphalite japonaise, encéphalites américaines (La Crosse, St Louis), fièvre jaune, virus Hendra et Nipah, Chikungunya	Listériose Tuberculose Spirochètes (syphilis, leptospirose, maladie de Lyme, borrélioses récurrentes endémiques) Mycoplasma pneumoniae Bartonella henselae (maladie des griffes du chat) Coxiella burnetti (fièvre Q) Rickettsioses Pneumocoque Légionellose Brucellose Fièvre typhoïde Maladie de Whipple (Tropheryma whipplei)	Cysticercose Trypanosomose africaine	Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) ou encéphalomyélite aiguë disséminée ou encéphalite postinfectieuse démyélinisante

1-Les étiologies virales:

a) Herpès Simplex Virus (HSV) :

La méningo-encéphalite à HSV peut se manifester de manière différente selon le type de virus (1 ou 2). En effet, l'encéphalite herpétique, la plus fréquente des encéphalites virales chez l'adulte immunocompétent (5 à 13 % des encéphalites virales), est due à HSV1 dans 90 % des cas. Son incidence est de l'ordre de 1 à 3 cas documentés par million d'habitants et par an (40). Elle se présente le plus fréquemment à l'admission par : une fièvre, une confusion, une désorientation temporo-spatiale, des céphalées, une aphasia et une comitialité (41,42)

Les symptômes semblent plus sévères lors d'une atteinte par HSV1 que par HSV2. Ainsi dans une étude ayant comparé les manifestations cliniques initiales entre une affection du SNC par HSV1 et par HSV2. Les symptômes communs aux deux groupes sont : les céphalées (88 %), les vomissements/nausées (65 %) et la fièvre (60 %). Les symptômes prédominants dans le groupe HSV1 sont : le changement de comportement (47 % dans le groupe HSV1 vs 8 % dans le groupe HSV2), la comitialité (38 % vs 3 %) et les troubles mnésiques (14 % vs 1,5 %) (43).

Les études montrent de façon quasi systématique que l'analyse du LCR en cas d'atteinte du SNC par HSV met en évidence une hypercellularité (à environ 100 éléments/mm³) à prédominance lymphocytaire. La glycorachie est normale dans 95 % des cas et la protéinorachie est supérieure à 1 g/L (40). La PCR dans le LCR est clairement le standard du diagnostic avec, par rapport à la biopsie cérébrale, une sensibilité et une spécificité de 98 et 94 % respectivement, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 95 % (44). La PCR HSV peut être négative si elle est réalisée trop tôt, d'où l'importance de

la répéter au moindre doute. L'EEG peut orienter le diagnostic en mettant en évidence des activités périodiques avec une périodicité de 2 à 4 secondes dans les régions temporales de façon unilatérale ou bilatérale.

L'examen complémentaire de référence est l'IRM cérébrale (plus sensible que le scanner cérébral) qui retrouve de façon typique des lésions à la phase de début, l'imagerie en particulier le scanner peut demeurer normal jusqu'à 3 à 5 jours du début des symptômes. L'IRM permet de faire le diagnostic à un stade plus précoce en montrant des plages d'hypersignal sur les séquences pondérées en T2, mal limitées, intéressant les lobes temporaux internes de façon bilatérale et asymétrique avec une prise de contraste variable de la substance grise temporale en T1 après injection de gadolinium. Le rehaussement méningé est souvent absent. Les calcifications, l'hémorragie et la nécrose peuvent donner un signal hétérogène (45).

b) Virus de la Varicelle-Zona :

Le VZV est un virus à ADN appartenant à la famille des Herpesviridae, il est à l'origine de la varicelle, et devient latent dans les nerfs crâniens et les ganglions rachidiens. La réactivation de l'infection à VZV donne des complications protéiformes : méningite bénigne de pronostic favorable, ME et vascularite. Le VZV a été signalé comme premier agent pathogène responsable d'encéphalites dans les études pédiatriques (46,47). Dans les études multicentriques française et anglaise (48,49), il vient en deuxième position parmi les microorganismes identifiés.

Les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les ME à VZV sont en fait le plus souvent des vasculopathies avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux (50).

Les méningo-encéphalites à VZV peuvent se présenter sans éruption cutanée associée ; une étude a été réalisée entre 2002 et 2008, au CHU de Brest, dont le VZV était détecté par la PCR dans le LCR de 34 patients. Parmi ces derniers, 10 n'avaient pas d'atteinte cutanée et ont été retenus pour l'analyse. L'âge moyen lors du diagnostic était de 27 ans et un seul patient était immunodéprimé (séropositif pour le VIH). Les tableaux cliniques étaient majoritairement des méningites (7/10) et plus rarement des méningo-encéphalites (3/10). Dans tous les cas, le nombre de leucocyte dans le LCR était supérieur à 250/mm³. Le pourcentage de lymphocytes était supérieur à 80 % sauf dans un cas. La valeur moyenne de la protéinorachie était à 2,7 g/l. Le scanner cérébral réalisé dans 6 cas était normal (51).

c) Virus Epstein Barr :

La forme clinique patente la plus connue de la primo-infection à EBV est la mononucléose infectieuse (MNI). La fréquence des formes neurologiques liées à l'EBV varie selon les auteurs de 1 à 5 % (52,53). Diverses manifestations neurologiques ont été rattachées à ce virus, et leur diagnostic est d'autant plus difficile qu'elles surviennent en l'absence de MNI.

On note qu'une primo-infection à EBV peut être révélée d'emblée par une méningo-encéphalite, tel est le cas de deux patients, âgés de 19 et 16 ans (54), qui ont été hospitalisés pour des symptômes de méningo-encéphalite, initiés par crise comitiale généralisée dans un cas et par un état de coma agité dans l'autre cas. Aucun des patients ne présentait des signes typiques de(MNI). Ces ME ont été reliées à une primo-infection d'Epstein-Barr devant une réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (RPBD) positive confirmée par la sérologie, la RPBD ne pouvait à elle seule affirmer le caractère récent de l'infection ; puisqu'elle peut rester positive

plusieurs mois après une primo-infection ou être réactivée à l'occasion d'une infection intercurrente. Seule la recherche systématique des anticorps anti-EBV dans le cadre du bilan infectieux a permis d'incriminer avec certitude l'EBV par mise en évidence d'un profil typique de primo-infection récente (55). Dans l'un des cas, l'amplification génique(PCR) a permis de détecter le génome viral dans le liquide céphalorachidien. Le diagnostic étiologique d'une ME d'allure virale doit donc comporter une sérologie EBV éventuellement associée à une détection du génome dans le LCR. Ce diagnostic est important dans la mesure où il apporte un pronostic favorable devant un tableau clinique initialement grave (54).

d) Cytomegalovirus :

La méningo-encéphalite à CMV survient presque exclusivement chez des patients très fortement immunodéprimés. Parmi 676 cas inclus dans une étude réalisée entre 1965 et 1995, 85% des patients étaient infectés par le VIH, 12% présentaient une autre immunodéficience et seulement 21 (3%) étaient définis comme immunocompétents (56).

La méningo-encéphalite associée au cytomégalovirus (CMV) est responsable d'un syndrome confusionnel, de signes focaux variés et de troubles mnésiques. Le diagnostic d'encéphalite à CMV repose également sur la PCR dans le LCR.

e) HHV6 :

Le virus humain herpès 6 est un membre des β -herpès (Roseolovirus) dont fait également partie le CMV (57). La réactivation du virus HHV-6 est retrouvée chez 40% des patients en cours de transplantation hématopoïétique. Il existe deux sous-types de virus HHV-6 (variantes A et B) qui partagent une homologie de

structure d'environ 90%, mais dont l'épidémiologie varie considérablement. La variante B est retrouvée dans la majorité des primo-infections chez l'enfant, elle est à l'origine de la roséole. Cette variante est une cause fréquente d'encéphalite à HHV-6 chez l'hôte immunosupprimé (58). La variante A possède la particularité d'être plus neurotropicque que la variante B (59), et peut être responsable d'encéphalite chez des hôtes immunocompétents (60). Le diagnostic étiologique des deux variantes de l'HHV-6 reste difficile par le fait que les techniques de détection classiques (Elisa, Western-blot, immunofluorescence indirecte) ne permettent pas de les différencier. En pratique courante, seule la PCR spécifique permet de distinguer les variantes A et B du virus HHV-6. Une étude rétrospective japonaise a rapporté 23 vrais cas d'encéphalite à HHV6 (PCR positive dans le LCR) sur 5 484 receveurs d'allogreffes, soit 4/100 000 transplantations. Le délai médian entre la transplantation et l'apparition des symptômes était de 22 jours (61).

f) Entérovirus :

Le neurotropisme de certaines souches d'entérovirus mérite d'être rappelé, une étude rétrospective ayant comme but d'analyser les cas de méningites et d'encéphalites à entérovirus diagnostiquées au CHU de Limoges durant les années 2005 et 2006, a porté sur 72 patients (15 enfants < 1 an, 38 enfants > 1 an et 19 adultes), ayant tous bénéficié d'une ponction lombaire sur laquelle une PCR à la recherche d'entérovirus a été réalisée et si le volume était suffisant, une culture a été entreprise. Des prélèvements de gorge et de selles ont été également réalisés respectivement chez 34 et 29 patients pour culture virale, l'identification du virus a été réalisée sur les cultures positives. Les résultats de cette étude ont trouvé que les sujets de sexe masculin étaient plus nombreux quelle que soit la

tranche d'âge. Chaque année, le maximum de cas a été enregistré en octobre. En 2005, c'est l'échovirus 30 qui était prépondérant alors qu'en 2006 de nombreux types différents ont été diagnostiqués. Sur le plan clinique, l'hyperthermie était le signe le plus fréquent (81,9 % des cas) quel que soit l'âge. Chez les enfants > 1 an et chez les adultes, des nausées/ vomissements étaient présents dans 61,4 % des cas, des céphalées dans 71,9 % des cas, une raideur de la nuque dans 57,9 % des cas. Les éruptions cutanées et les diarrhées ont été trouvées surtout chez les enfants < 1 an. Des signes d'atteinte encéphalitique ont été retrouvés chez 25 % des patients ; ils étaient plus fréquents et beaucoup plus marqués chez les adultes (62).

g) Flavivirus :

Les arboviroses à flavivirus doivent être recherchées, en tenant compte de leur répartition géographique. Les principaux arbovirus de la famille des Flaviviridae à l'origine de méningo-encéphalite sont représentés par le virus West Nile (WNV), et le virus de l'encéphalite japonaise (VEJ).

➤ Le virus West Nile (VWN) :

Dans les zones tempérées, la majorité des infections humaines à VWN surviennent à la fin de l'été et au début de l'automne, en rapport avec l'abondance des moustiques à cette période de l'année (63). L'infection à VWN est asymptomatique dans la majorité des cas. Environ 20 % des personnes infectées par ce virus développent une simple fièvre avec un syndrome pseudogrippal et moins de 1 % des infectées développent une maladie du système nerveux central (SNC) (64). Le VWN est classé parmi les flavivirus qui peuvent être responsable de manifestations à type d'encéphalite (65), l'âge avancé constitue le facteur de risque le plus important (66) Le traitement immunosuppresseur, les pathologies

chroniques comme le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires constituent également des facteurs de risque d'une infection grave à VWN (67).

Au cours de la méningoencéphalite à VWN, les manifestations neurologiques sont habituellement précédées par une phase prodromique survenant après une période d'incubation de trois à 15 jours. Cette phase prodromique est faite d'un syndrome pseudo-grippal d'apparition brutale avec une fièvre élevée, des frissons, des céphalées, une asthénie et des arthro-myalgies (64).

➤ Le virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) :

L'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est le plus souvent asymptomatique (68). En moyenne, seul 1 cas sur 300 se traduira par des signes cliniques (69). Après une période d'incubation de 6 à 14 jours, les premiers signes apparaissent à type de fièvre d'emblée élevée supérieure à 38°C, de céphalées diffuses en casque avec méningisme accompagnées de vomissements. Chez l'enfant, le tableau peut être inauguré par des symptômes digestifs : nausées, vomissements et douleurs abdominales diffuses pouvant revêtir le caractère d'un syndrome abdominal aigu. Pendant 2 à 4 jours, ce tableau non spécifique va persister. Très rapidement, l'état du patient s'aggrave. Les troubles de la conscience vont s'installer, allant d'un état d'obnubilation au coma de plus en plus profond. Les convulsions surviennent chez 85 % des sujets (70).

Une analyse multivariée des signes cliniques chez 116 patients pour lesquels le diagnostic d'encéphalite japonaise a été confirmé, en comparaison avec 57 autres qui présentaient une encéphalite et chez qui l'encéphalite japonaise a été définitivement écartée, a montré que deux signes pouvaient avoir une valeur prédictive. Il s'agit de l'association d'une hyperpnée centrale et de signes

extrapyramidaux avec une valeur prédictive positive de 81,3% et négative de 41,3 % (71).

La sérologie par méthode ELISA permet de mettre en évidence les anticorps (IgM) dirigés contre les particules virales dans 75 % des cas (72). L'idéal pour le diagnostic biologique est la mise en évidence d'une IgM du virus par méthode ELISA associée à une séroconversion des IgG sur 2 prélèvements successifs. La technique d'amplification du génome viral par RT-PCR a été décrite (73). Elle permet une détection rapide de l'ARN dans le LCR.

➤ Le Virus de la méningoencéphalite à tiques (VMET):

La méningo-encéphalite à tiques est une arbovirose transmise à l'homme par pique de tiques, elle constitue un problème de santé publique dans de nombreux pays (Allemagne, Suisse, Autriche, Europe centrale, Europe de l'Est, Russie asiatique et Sibérie, Asie, Pays scandinaves), elle est à l'origine de 10 000 à 15 000 hospitalisations par an (74).

On distingue 3 sous-type du virus selon la répartition géographique (européen, sibérien et far-eastern) qui, bien que très proches génétiquement, induisent cliniquement des manifestations variables. La plupart des infections surviennent lors du pic d'activité des tiques qui s'étale d'avril à novembre en Europe (75). L'incubation dure en moyenne 7 à 14 jours après la pique de tique et la maladie évolue ensuite en deux phases (76). Une première phase (dite virémique) qui dure de 2 à 7 jours et voit apparaître des symptômes non spécifiques de type grippal : fièvre, asthénie, douleurs, nausées, anorexie, etc. Une deuxième phase, inconstante (20 à 30 % des malades), survient après un possible intervalle libre de tout symptôme dont la durée est en moyenne de 7 jours (extrêmes de 1 à 21 jours). Cette deuxième phase se caractérise par une reprise de la fièvre associée à l'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central :

méningite (forme prédominante chez l'enfant, 69 % des cas), méningo-encéphalite (30 %), méningo-encéphalo-myélite (1 %) (77). Des lésions du thalamus, du cervelet, du tronc cérébral ou du noyau caudé peuvent être observées à l'IRM dans 20 % des cas (75). Le diagnostic est immunologique et doit être confirmé par la présence d'IgM et d'IgG spécifiques dans le sérum. Comme les signes d'atteinte du système nerveux central ne sont observés que 2 à 4 semaines après la morsure de tique, les anticorps sont pratiquement toujours présents à ce stade. Les IgG apparaissent rapidement après les IgM. Ces immunoglobulines spécifiques peuvent être détectées dans le LCR plusieurs jours après leur détection dans le sérum.

h) Rubéole :

La méningo-encéphalite aiguë est une complication rare de la rubéole. Elle survient dans 1/6000 cas (1/3000 à 1/24 000 selon les pays), chez des enfants le plus souvent non vaccinés contre la rubéole (78,79), avec une prédominance masculine (78). La survenue chez l'enfant vacciné est exceptionnelle et elle est le plus souvent post-vaccinale (80,81).

Les céphalées, l'ataxie et l'hémiplégie constituent les symptômes neurologiques les plus couramment rapportés. Les crises épileptiques et les troubles de la conscience, sont plus rares et constituent des signes de gravité de la maladie (79, 82). Les troubles neurologiques surviennent classiquement 1 à 6 jours après un exanthème morbiliforme ou scarlatiniforme non prurigineux touchant la face, le tronc et les membres, spontanément régressif au bout de 4 à 5 jours (78,79). Toutefois, d'authentiques encéphalites rubéoliques sans rash ont été rapportées (81). Le diagnostic étiologique de ces formes atypiques est parfois difficile à établir en présence d'une positivité d'autres sérologies virales

notamment pour EBV ou CMV (81). L'étude du LCR au cours de l'encéphalite rubéolique montre souvent une hyperprotéinorachie et une pléiocytose lymphocytaire modérée (78,79).

Le diagnostic positif se fonde sur la détection d'IgM anti-rubéole dans le sang ou dans le LCR ou la détection du génome viral par réaction en chaîne par polymérase (PCR) (79).

i) Les méningo-encéphalites causées par des agents infectieux émergents :

Les virus Hendra et Nipah sont deux paramyxovirus de structures très proches, membres d'un genre nouvellement décrit, Henipavirus. Pour ces deux virus, le réservoir semble être les chauves-souris frugivores, largement répandues en Asie (83).

➤ Le virus Nipah :

Le virus Nipah a été détecté pour la première fois en 1998 lors d'une épidémie touchant des éleveurs de porcs en Malaisie et des employés d'abattoirs à Singapour. Un total de 265 d'encéphalite, dont 105 décès, ont été observés en Malaisie et 11 cas d'encéphalite dont un décès à Singapour (84).

Outre les signes classiques d'encéphalite, l'encéphalite liée au virus Nipah se caractérise par la fréquence des signes cérébelleux et d'atteinte du tronc cérébral (85).

➤ Le virus Hendra :

Le virus Hendra a été découvert pour la première fois en 1994 lors d'une épidémie équine à Brisbane, en Australie. L'épidémie a entraîné deux cas humains d'infections pulmonaires et un cas humain d'encéphalite (86).

2- les Etiologies bactériennes :

a) *Mycobacterium tuberculosis (MTB) :*

La tuberculose est une cause fréquente de méningo-encéphalite dans toutes les régions du monde. Elle continue d'être une maladie endémique dans plusieurs pays africains (87). Au Maroc, le nombre de nouveaux cas de tuberculose est estimé entre 27000 et 28000 par an selon les chiffres du « plan national d'accélération de la réduction de l'incidence de la tuberculose 2013-2016 » du ministère de la santé. Le pourcentage de l'atteinte du système nerveux central (SNC) varie selon les auteurs entre 1 et 30% (88,89). Il peut s'agir d'une méningite et/ou d'une méningo-encéphalite, d'une atteinte médullaire ou radiculaire, d'une lésion expansive intracrânienne ou intra médullaire (89).

La méningo-encéphalite tuberculeuse est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle associe au tableau méningé, une atteinte encéphalique avec des troubles de la conscience, une perturbation des fonctions supérieures et des signes de focalisation neurologique (90). Classiquement, la phase prodromique de la tuberculose du SNC se caractérise par, une fièvre modérée, des sueurs, une anorexie, une tendance à la somnolence diurne, des céphalées, une irritabilité et plus rarement des troubles de l'humeur et du comportement sans pour autant constituer un véritable tableau psychiatrique (88,91). Il s'agit donc de symptômes non spécifiques, rendant le diagnostic précoce difficile. Ce n'est qu'au cours de la phase d'état que le tableau clinique devient plus clair, avec l'apparition des symptômes confusionnels et d'un syndrome neuro-méningé, avec une altération de l'état général.

Le diagnostic de la tuberculose méningée repose sur l'isolement du bacille tuberculeux dans le LCR. La positivité des cultures varie de 10 à 30 % (92,93,94), même si des taux plus élevés ont été rapportés (95). Ce rendement faible des

cultures pourrait s'expliquer par l'inoculum bactérien peu important au niveau du LCR. Plus récemment, le diagnostic de la tuberculose méningée a bénéficié de l'apport des techniques d'amplification génique. En effet, l'application de la PCR a permis le diagnostic chez des patients où les recherches microbiologiques dans le LCR sont restées négatives. La PCR dans le LCR possède une sensibilité de 60 à 65 % et une spécificité pouvant aller à 100 % (96,97).

Parfois la ME tuberculeuse peut se révéler par des troubles psychiatriques au cours de sa phase prodromique. On rapporte le cas d'un patient âgé de 36 ans, sans antécédents personnels ou familiaux notables, chez qui la phase prodromique a été caractérisée par la prédominance d'un trouble dépressif typique, avec une évolution trompeuse au début, orientant vers un virage maniaque induit par l'antidépresseur prescrit. Ensuite, le patient a présenté une symptomatologie neurologique faite d'une chute de la paupière supérieure droite avec diplopie, des vomissements en jet et une augmentation de l'intensité des céphalées. Un examen neurologique réalisé avait trouvé un syndrome méningé fébrile, une diparésie faciale et une paralysie complète du nerf oculomoteur commun droit. L'examen direct du LCR et les cultures étaient négatifs, mais la PCR dans le LCR était positive au *Mycobacterium tuberculosis*, ainsi le diagnostic de ME tuberculeuse a été retenu (98).

b) *Listeria monocytogenes* :

C'est un germe intracellulaire facultatif. La listériose se développe après l'ingestion d'aliments contaminés ou après contact avec un animal infecté. Elle se traduit par des formes invasives avec un tropisme particulier pour le système nerveux central, notamment pour les méninges et le tronc cérébral (99). L'atteinte du système nerveux central par *L. monocytogenes* peut se manifester sous plusieurs formes : méningite, encéphalite le plus souvent à type de

rhomboencéphalite (100). Sur le plan clinique, la céphalée ne concerne que le tiers des patients présentant une encéphalite à *L. monocytogenes* (101). En contrepartie, d'autres signes d'hypertension intracrânienne (nausée, vomissement, confusion et troubles de la vigilance) sont plus souvent rencontrés (60% des cas) (102). Le déficit neurologique focal en rapport avec la localisation de la lésion encéphalique est rencontré dans 87% des cas (101). La fièvre est fréquente dans les encéphalites listériennes (103). Dans la littérature, la neurolistériose s'accompagne d'une bactériémie à point de départ digestif (101). L'examen direct du LCR reste négatif dans deux tiers des cas de neurolistériose (102). Lorsque le LCS est anormal, la culture est positive dans seulement 40% des cas (101).

Une gastro-entérite fébrile peut être à l'origine d'une ME à *Listeria Monocytogenes*, donnant comme exemple le cas d'un patient âgé de 62 ans, ayant comme antécédent un myélome multiple sous chimiothérapie. Qui a présenté une hémiparésie gauche d'installation progressive en 4 jours dans un contexte de céphalées et de fièvre précédée de gastro-entérite. Une première hémoculture réalisée était positive au *Listeria monocytogenes*, et confirmée par une deuxième hémoculture. Et donc le diagnostic de ME à *Listeria monocytogenes* a été retenu. On déduit alors que ce diagnostic doit être évoqué devant tout syndrome neurologique focal fébrile chez un patient immunodéprimé qui présente une gastroentérite (104).

c) Bartonelloses :

- La maladie des griffes du chat due à *B. henselae* peut se compliquer de méningoencéphalites, d'où l'indication de réaliser une sérologie *Bartonella henselae*, si notion de contact possible avec des chats.

- *Bartonella quintana* (Bq) est responsable de divers tableaux cliniques. L'atteinte neuroméningée est rarement rapportée. Toutefois, un cas de méningo-encéphalite à *Bartonella quintana* a été rapporté chez une patiente âgée de 20 ans admise initialement pour fièvre, céphalées évoluant depuis cinq jours. L'examen clinique, la biologie ainsi que la ponction lombaire étaient en faveur d'une méningite virale. La patiente était traitée symptomatiquement et l'évolution était favorable. Trois jours après sa sortie, elle reconsulte pour confusion fébrile. La ponction lombaire (PL) avait noté un LCR d'aspect clair, à prédominance lymphocytaire. L'examen direct du LCR était négatif. La sérologie *B. quintana* était positive. Ainsi, le diagnostic méningo-encéphalite à Bq était retenu (105).

3-Les Meningo-encephalites fongiques :

Le tableau ci-dessous regroupe les caractéristiques des méningo-encéphalites fongiques.

Tableau VIII: Les caractéristiques des méningo-encéphalites fongiques (106)

Germes	Facteurs de risque	Méningite basilaire	Vascularite	Abcès ou granulomes	Particularités cliniques	Localisations extra-neurologiques	Diagnostic	Traitement
Candida	Neutropénie, diabète, corticothérapie, toxicomanie i.v., VIH, matériel de dérivation ventriculaire	+++	±	+++	Paralysie des nerfs crâniens, trouble de la conscience, arachnoïdite spinale	Cutanée++, digestive, pulmonaire	Culture LCR, hémoculture, biopsie cérébrale, antigénémie	Amphotéricine B, flucytosine, fluconazole
Aspergillus	Hémopathies, neutropénie, VIH	+	+++	+++	Ischémies et hémorragie cérébrales, épilepsie, atteintes nasosinusienne et orbitosinusienne	Pulmonaire++, sinus+++	Biopsies cérébrales, sinusiennes, sérologie	Chirurgical des sinus, amphotéricine B, itraconazole
Cryptococcus	VIH+++, transplantation d'organe, corticothérapie	+++	±	+	Pseudo-tumor cerebri, œdème papillaire, baisse de l'acuité visuelle	Pulmonaire, musculaire	Examen direct à l'encre de Chine, antigénémie, culture LCR	Amphotéricine B+, flucytosine, fluconazole

Coccidioides	Insuffisance rénale, corticothérapie VIH, sujets non caucasiens	+++	+	++	Paralysie des nerfs crâniens, œdème papillaire, arachnoïdite spinale	Pulmonaire++, cutanéomuqueuse, splénoganglionnaire	Anticorps par réaction de fixation du complément, culture du LCR	Amphotéricine B, intrathécale, kétoconazole
Histoplasma	VIH, corticothérapie, diabète	+++	±	±	Paralysie des nerfs crâniens, insuffisance surrénale	Pulmonaire++, osseuse, cutanéomuqueuse, splénoganglionnaire	Culture du LCR, antigénémie, anticorps par radioimmunologie	Amphotéricine B, kétoconazole
Zygomycetes	Insuffisance rénale, acidocétose diabétique, toxicomanie i.v., hémopathies	+	++	+++	Ophtalmoplégie, atteinte du sinus caverneux et de l'apex orbitaire, ulcérations et nécroses nasosinusiennes, ischémies cérébrales	Nasopharyngée+++, pulmonaire, cutanéomuqueuse	Biopsies sinusiennes	Chirurgie+++, amphotéricine B et kétoconazole

Les ME d'origine fongique peuvent survenir chez le sujet immunocompétent, mais sont le plus souvent décrites chez les patients immunodéprimés. On donne comme exemple le cas d'une méningo-encéphalite à *Histoplasma capsulatum*, chez une patiente Brésilienne âgée de 39ans ayant comme antécédents une infection par le VIH depuis 6mois, et une tuberculose pleuro-pulmonaire. La patiente était sous un traitement antirétroviral et une quadrithérapie antituberculeuse, elle a été adressée à l'hôpital de Cayenne pour des céphalées et une confusion fébrile. L'examen neurologique retrouvait un syndrome méningé, une diplopie avec paralysie du VI droit et une ataxie. Les prélèvements infectieux sont revenus négatifs, la ponction lombaire est revenue en faveur d'une méningite lymphocytaire. Ainsi un traitement par foscarnet sodique et cotrimoxazole a été instauré. Malgré la continuité du traitement pendant 3 semaines, l'état de la patiente s'est aggravé. Un mois après la première PL, la culture fongique était revenue positive à *Histoplasma capsulatum* sur le premier prélèvement du LCR et dans les hémocultures. L'histoplasmosse est une pathologie à évoquer chez tout patient infecté par le VIH avec un taux de CD4 < 100/mm³, vivant ou ayant séjourné en Amérique latine, et présentant un tableau de méningo-encéphalite (107).

4-Les méningo-encéphalite parasitaires :

Le tableau présenté ci-dessous regroupe les principales caractéristiques des méningo-encéphalites parasitaires.

Tableau IX: Les caractéristiques des méningo-encéphalites parasitaires (106)

Parasites	Distribution géographique	Manifestations cliniques	Atteintes extra-neurologiques	Vecteur ou transmission	Traitement
<i>Plasmodium falciparum</i>	Afrique, Amérique du Sud et centrale	ME, coma, épilepsie	Hépatosplénique, anémie hémolytique	Anophèle	Méfloquine, halofantrine, quinine, proguanil
<i>Toxoplasma gondii</i>	Cosmopolite	Calcifications, ME, abcès cérébral, polymyosite	Oculaire, pulmonaire, musculaire++	Féco-orale	Sulfadiazine, pyriméthamine
<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>gambiensis</i> , <i>rhodesiensis</i>	Amérique du Sud, Afrique équatoriale et de l'Est	ME, trouble du comportement, coma, masse parenchymateuse granulomateuse	Adéno-hépatosplénique	Mouche tsé-tsé/punaise (T. cruzi)	Pentamidine
<i>Naegleria fowleri</i> , <i>Acanthamoeba</i>	Cosmopolite	ME nécrotico-hémorragique, ME granuleuse	Myocarde, pulmonaire (association <i>Legionella</i> + <i>Acanthamoeba</i>)	Eau vive	Amphotéricine B
<i>Taenia saginata</i>	Cosmopolite	ME, épilepsie, vascularite, méningite chronique, granulome, arachnoïdite spinale, polymyosite	Musculaire, cutanée	Porc mal cuit	Praziquantel
<i>Echinococcus multilocularis</i> , <i>granulosus</i>	Cosmopolite	Masse intracrânienne, radiculomyélite, œdème papillaire	Bronchopulmonaire, rachidienne, hépatobiliaire	Féco-orale	Albendazole
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tropiques	ME, méningite bactérienne, polymicrobienne	Intestinale, cutanée, pulmonaire	Féco-orale	Albendazole
<i>Trichinella spiralis</i>	Cosmopolite	ME, épilepsie, polymyosite	Intestinale, pulmonaire++	Porc mal cuit	Thiabendazole

Paragonimus	Asie, Amérique du Sud et centrale	Vascularite, masse intracrânienne, ME	Intestinale, hépatobiliaire	Mollusque	Praziquantel
Schistosoma mansoni, japonicum, haematobium	Afrique, Antilles, Asie	ME, granulome, radiculomyélite	Vésicorénale, splénoportale, génitale	Bain dans de l'eau contaminée	Praziquantel
Fasciola hepatica	Cosmopolite	Vascularite, masse intracrânienne, ME	Hépatobiliaire	Mâche	Praziquantel
Loa loa	Afrique équatoriale	Encéphalopathie	Cutanéomuqueuse	Chrysops	Diéthylcarbama zépine
Toxocara	Cosmopolite	Méningite à éosinophiles	Cutanéomuqueuse	Féco-orale	Albendazole

5-Point sur l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) :

À la frontière entre les méningo-encéphalites infectieuses et non infectieuses, se situent les encéphalites ou encéphalomyélites aiguës disséminées (acute disseminated encephalomyelitis ou ADEM), appelées également encéphalites post-infectieuses ou post-vaccinales. Elles sont caractérisées par des lésions aiguës inflammatoires démyélinisantes prédominant dans la substance blanche du SNC (108).

Concernant l'épidémiologie, l'ADEM est plus fréquente chez l'enfant (estimée chez l'enfant à 0,4/1 00 000 par an) que chez l'adulte. Elle survient le plus souvent après un épisode infectieux ou après une vaccination. On retrouve ceux-ci dans environ 75 % des cas de l'enfant, et dans 45 à 50 % des cas chez l'adulte. Historiquement, les encéphalites post-infectieuses survenant dans les suites d'éruptions exanthémateuses représentaient un tiers des encéphalites, toutes causes confondues (108).

Sur le plan clinique, l'ADEM s'installe typiquement dans les suites d'un épisode infectieux ou d'une vaccination. Il existe souvent un intervalle libre entre le facteur déclenchant et l'apparition des signes cliniques, dont la durée varie de 2 à 30 jours (108). Le tableau classique comprend des signes généraux modérés (fièvre, malaise) suivis, au bout de quelques jours, de l'apparition de signes neurologiques multifocaux (névrite optique bilatérale, amputation du champ visuel, aphasie, troubles moteurs ou sensitifs, ataxie, troubles de la vigilance) (40). L'IRM est l'examen de choix, les lésions sont en hypersignal sur les séquences pondérées Flair et diffusion, mais elles sont typiquement multiples ; de grande taille (> 1 à 2 cm) ; disséminées ; mal délimitées ; confluentes et asymétriques. Elles prédominent dans la substance blanche sous-corticale, des centres semi-

ovales et à la jonction substance grise–substance blanche des hémisphères cérébraux (108).

E-COMPLICATIONS, SEQUELLES ET PRONOSTIC DES MENINGO-ENCEPHALITES :

L'évolution et le pronostic d'une méningo-encéphalite dépendent fortement de son étiologie.

➤ Concernant la ME herpétique :

On note qu'avant le traitement antiviral, elle était mortelle dans 70 % des cas et laissait des séquelles neurologiques (à type épilepsie) et neuropsychologiques souvent graves chez les survivants : démence, syndromes amnésiques de type Korsakoff ou amnésie temporale. L'instauration précoce du traitement antiviral permet de réduire considérablement les séquelles neurologiques, mais des séquelles comportementales et cognitives restent possibles : troubles du comportement alimentaire, modifications de l'humeur (accès maniaques, anxiété ou dépression), apathie, irritabilité, diminution des réactions émotionnelles, troubles mnésiques, difficultés attentionnelles et atteinte des fonctions exécutives (20).

Le pronostic est plus mauvais lors d'une atteinte du SNC par HSV1 par rapport à HSV2. Les séquelles neurologiques les plus fréquentes après une atteinte par le HSV1 sont l'aphasie et les troubles mnésiques, et ils peuvent être observés chez des patients atteints d'encéphalite herpétique. Les facteurs significativement associés à un mauvais pronostic sont : l'âge avancé, la fièvre à l'admission, l'hyponatrémie, la désorientation et la présence d'anomalies précoces à l'imagerie cérébrale. L'encéphalite herpétique à HSV1 peut nécessiter une prise en charge en unité de soins intensifs. Seulement 50 % des patients retrouvent leur état

neurologique antérieur à 1 an. Des séquelles neurologiques ont été retrouvées chez 69 % de patients atteints d'encéphalite herpétique à HSV1, dont 19 % avec des séquelles graves. Des troubles neurologiques séquellaires ont été observés à distance de l'infection tels que des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des troubles du langage, une désorientation temporo-spatiale, des signes neurologiques focaux, un syndrome dysexécutif, ou des hallucinations peuvent être observés (109).

Le taux de mortalité à court terme d'une encéphalite herpétique, malgré le traitement par acyclovir varie selon les études de 5 à 11 %. La mortalité à 6 mois, avec traitement initial par acyclovir IV est de 15 à 20 % pour une encéphalite herpétique à HSV1. Le pronostic vital est meilleur lors des atteintes du SNC par HSV2. Cependant, chez les patients immunodéprimés ou âgés, le pronostic d'une méningoencéphalite à HSV2 est significativement plus mauvais, même après un traitement antiviral bien mené (109).

La méningo-encéphalite herpétique peut également se compliquer d'un Syndrome de Klüver-Bucy (SKB), qui correspond à un syndrome neurocomportemental très rare, qui a été décrit pour la première fois chez l'homme en 1955 par Terzian, après lobectomie bitemporale. Les causes infectieuses sont essentiellement représentées par l'encéphalite herpétique, et le SKB peut être expliqué dans ce cas par la localisation temporelle préférentielle de l'herpès. Ce syndrome est dû à la destruction ou au dysfonctionnement de la partie antérieure et médiale des lobes temporaux, toutefois, il peut être observé (forme complète ou partielle) en cas d'atteinte temporelle unilatérale, ou en cas d'atteinte des connexions reliant le thalamus dorsomédial au cortex frontal et aux aires limbiques. Le premier cas de SKB compliquant une méningo-encéphalite herpétique (MEH) a été décrit en 1975. Le SKB regroupe une atteinte cognitive

(agnosie visuelle ou cécité psychique, amnésie, agraphie, aphasie, démence et hypermétamorphosie), émotionnelle (placidité émotionnelle ou émoussement affectif, parfois remplacée par un état de fureur et d'agressivité) et comportementale (hyperoralité, hypersexualité, modification du comportement alimentaire, hyperfamiliarité et désinhibition). Les crises épileptiques sont très rarement observées. Le SKB est rarement complet chez l'homme, et la présence de 3 des symptômes suivants est suffisant pour retenir le diagnostic : hyperoralité, placidité émotionnelle, hypersexualité, agnosie visuelle, hypermétamorphosie et changement du comportement alimentaire. Le pronostic du SKB dépend de l'étiologie, et dans le cadre des MEH, l'évolution peut être fatale ou grevée d'une lourde morbidité avec la persistance de séquelles lourdes (110).

On rapporte le cas d'une patiente âgée de 24 ans, sans antécédent pathologique notable, enceinte de 27 semaines d'aménorrhée, chez qui le diagnostic de ME herpétique a été retenu. On note un retard de la prise en charge thérapeutique, ainsi une complication par SKB a été observée, l'évolution a été marquée par la régression partielle de la symptomatologie sous traitement antiviral associé à plusieurs traitements symptomatiques (carbamazépine, neuroleptique puis antidépresseur), avec persistance d'une amnésie antéro-rétrograde sévère (110).

➤ Concernant l'ADEM :

La mortalité de l'ADEM est inférieure à 5 % chez l'enfant et d'environ 8 % chez l'adulte. Plus de la moitié des patients traités pour ADEM ont un bon pronostic avec récupération sans séquelles. Une amélioration clinique est en général observée dans les heures ou jours suivant l'instauration du traitement. Les séquelles neurologiques les plus fréquentes consistent en des déficits focaux des membres, une ataxie, ou des troubles visuels. Les troubles cognitifs et du

comportement sont identifiés dans 6 à 50 % des patients des séries pédiatriques (108).

-Le risque de développer une sclérose en plaques (SEP) suite à une ADEM est estimé, selon les séries pédiatriques, de zéro à 28 %. Une étude prospective récente chez l'adulte retrouvait une évolution secondaire de l'ADEM vers une SEP dans 35 % des cas (suivi moyen de 38 mois). Certains auteurs ont étudié les facteurs prédictifs de rechute dans une cohorte de 124 enfants avec un diagnostic d'ADEM (âge moyen six ans). Vingt-quatre patients (18 %) de la cohorte ont eu une seconde attaque. L'existence d'une neuropathie optique, les antécédents familiaux de SEP, l'existence de lésions typiques de SEP à l'IRM (HR = 2,52) et l'absence de séquelles après l'épisode d'ADEM initial étaient retrouvés comme facteurs prédictifs positifs pour développer une SEP (108).

➤ Concernant la méningo-encéphalite tuberculeuse :

L'hydrocéphalie est une affection séquellaire commune de la méningoencéphalite tuberculeuse aggravant l'état neurologique des patients infectés par le VIH. On note qu'environ 30% des patients tuberculeux sont VIH positifs, alors que 5% à 9% des patients VIH positifs ont une tuberculose (tout site confondu). La tuberculose du système nerveux central se voit chez environ 10% des patients présentant une association VIH-tuberculose, et chez seulement 2% à 5% des patients tuberculeux immunocompétents (111).

L'incidence de l'hydrocéphalie compliquant une méningoencéphalite tuberculeuse chez les patients VIH positif, est en augmentation dans les pays en voie de développement, ceci est indubitablement en rapport avec l'importante propagation du virus et l'inaccessibilité aux antirétroviraux. Elle est notée chez 32% à 51% des patients infectés par le VIH associé à une méningoencéphalite tuberculeuse.

Un cas d'hydrocéphalie compliquant une méningo-encéphalite tuberculeuse a été détecté au Maroc chez une patiente âgée de 20 ans, suivie depuis 3 mois pour une infection rétrovirale (VIH1). Elle était admise pour troubles de la conscience, l'imagerie cérébrale était en faveur d'une méningo-encéphalite tuberculeuse. La patiente a été mise sous traitement anti-bacillaire. L'évolution était favorable jusqu'au 3^{ème} mois du traitement où elle a présenté brutalement des troubles de la conscience et une hypertension intracrânienne. Une TDM cérébrale réalisée a montré une hydrocéphalie quadri-ventriculaire active. D'où la réalisation en urgence d'une dérivation ventriculaire externe, puis d'une dérivation ventriculo-péritonéale 72 heures plus tard. Les traitements antituberculeux et antirétroviral ont été poursuivis et l'évolution a été marquée par une bonne amélioration (avec un recul d'un an) (111).

F) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MENINGO-ENCEPHALITES :

Il convient initialement d'évaluer les signes de gravité (dont les troubles de vigilance et les crises épileptiques) pouvant nécessiter un transfert en réanimation, et mettre en route les traitements qui en découlent (intubation si coma aréactif, traitement d'un état de mal convulsif, etc.). Le traitement symptomatique a pour but de corriger tout facteur associé, pouvant être délétère pour le cerveau (fièvre, dysglycémies, dysnatrémie, etc.).

Il est nécessaire de couvrir les méningo-encéphalites pour lesquelles la précocité du traitement constitue un facteur pronostique essentiel. La méningo-encéphalite herpétique, la listériose neuro-méningée et la ME tuberculeuse constituent des urgences thérapeutiques.

- En pratique le traitement anti-infectieux débuté en urgence, devant un tableau de ME à liquide clair, comprend principalement :

a) L'acyclovir :

Il inhibe l'ADN polymérase, c'est le traitement de référence en cas de MEH.

La posologie recommandée est de 10 mg/kg toutes les huit heures, soit 30 mg/kg par jour. L'utilisation d'une posologie supérieure, par exemple 15 mg/kg toutes les huit heures, doit faire craindre l'apparition d'une cristallurie et d'une insuffisance rénale. La durée de traitement était de dix jours, cependant, les arguments suivants plaident en faveur d'un allongement de la durée de traitement à 14–21 jours: la persistance de PCR positives au-delà de dix jours chez certains malades et l'existence de rechutes lors de traitements d'une durée de dix jours, essentiellement décrites chez des nouveau-nés. Certains auteurs recommandent de refaire une PCR à j10 ou entre j10 et j14 et de poursuivre le traitement pendant 21 jours si celle-ci est toujours positive. La bonne tolérance de l'acyclovir permet de proposer un traitement de 21 jours à tous les patients. L'un des meilleurs signes de la persistance de la réplication virale est l'absence de retour à l'apyrexie, si la responsabilité d'une infection nosocomiale a pu être écartée. Dans ce cas, et surtout si la PCR est toujours positive, il peut être envisagé d'associer l'acyclovir à une autre molécule de famille différente, en pratique le foscarnet. Une étude rétrospective menée chez 45 patients suggère aussi un effet bénéfique des corticoïdes; mais l'intérêt et l'innocuité de cette stratégie ne sont pas validés à ce jour par des essais contrôlés (112).

L'utilisation d'une dose de 20 mg/kg d'acyclovir en IV toutes les 8 heures pendant 21 jours chez les nouveau-nés atteints d'encéphalite à HSV a permis de réduire la mortalité à 5%, avec ~40% des survivants se développant normalement. La rechute de l'encéphalite à HSV après traitement par acyclovir a été rapportée.

Dans les études intéressant les nouveau-nés, ~8% ont eu une rechute documentée après un traitement par l'acyclovir pendant 10 jours à la posologie de 10 mg/kg en IV toutes les 8 heures, alors les rechutes n'ont pas été signalées lorsque des doses plus élevées (20 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 h) étaient administrées pendant 21 jours (113).

b) Le traitement de la listériose neuroméningée :

Il repose sur l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j en IV, sa poursuite dépendra des résultats de la culture du LCR (positive dans seulement 40 % des listérioses neuroméningées) et des hémocultures (positives dans 75 % des listérioses neuroméningées). Le traitement comporte également un aminoglycoside durant les premiers jours (gentamicine : 3 mg/kg/j en perfusion sur 1 heure), malgré la mauvaise diffusion méningée de cette famille d'antibiotiques, car l'association pénicilline A et aminoglycosides permettrait d'obtenir plus précocement la stérilisation des hémocultures (114).

c) Le traitement de méningo-encéphalite tuberculeuse :

Il repose sur un traitement anti-bacillaire, il convient de débiter le traitement par une quadrithérapie associant isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois, puis une bithérapie associant isoniazide et rifampicine est recommandée par précaution pendant 7 à 10 mois. Plusieurs essais ont montré l'intérêt d'une corticothérapie adjuvante pendant les 8 premières semaines (106).

➤ Autres traitements anti-infectieux :

- Pour le virus varicelle zona (VZV), Bien qu'aucun essai clinique n'ait établi l'efficacité d'un traitement antiviral vis-à-vis de l'encéphalite associée au VZV, mais en se basant sur des rapports de cas et de petites séries,

l'acyclovir (10-15 mg/kg en IV toutes les 8 heures pendant 10 à 14 jours) est le médicament de choix. Le ganciclovir a montré une efficacité chez certains patients atteints de méningo-encéphalite à VZN, et peut être considéré comme un agent alternatif pour le traitement (113).

- Concernant le Cytomégalo­virus (CMV), l'approche optimale du traitement antiviral n'est pas clairement définie. Le ganciclovir (5 mg/kg en IV toutes les 12 h pendant 2 à 3 semaines) a été utilisé, bien que les échecs thérapeutiques soient fréquents. La réponse au traitement par ganciclovir ou le foscarnet seul chez des patients atteints d'encéphalite à cytomégalo­virus n'a pas amélioré la survie. Une association de ganciclovir (5 mg/kg en IV toutes les 12 h) et de foscarnet (60 mg/kg en intraveineuse toutes les 8 h ou 90 mg/kg en IV toutes les 12 heures) pendant 3 semaines, suivie d'un traitement d'entretien, est recommandée. Les concentrations efficaces de ganciclovir et de foscarnet peuvent être difficiles à atteindre dans le LCR (113).
- Des rapports de cas ont décrit le traitement réussi de l'encéphalite à l'HHV6 le ganciclovir ou le foscarnet, chez des receveurs de greffe de moelle osseuse, mais une réactivation et des symptômes neurologiques se sont également développés alors que les patients recevaient une prophylaxie antivirale avec ces médicaments. Malgré ces contradictions, le traitement avec l'un de ces agents, seul ou en association, chez les patients immunodéprimés atteints d'encéphalite à HHV6 peut être raisonnable ; car aucun autre traitement n'est actuellement disponible. Les données sont moins claires quant au bénéfice du traitement chez les patients immunocompétents, mais une thérapie avec l'un de ces agents peut être envisagée (113).

- La ribavirine a été utilisée dans un essai ouvert chez des patients atteints d'encéphalite à virus Nipah, les résultats ont suggéré que le médicament était capable de réduire la mortalité, sans effets secondaires graves associés, mais d'autres données sont nécessaires (113).
- Divers agents adjoints ont été étudiés pour leur utilisation chez les patients atteints de méningo-encéphalite virale. L'initiation précoce du traitement par l'IFN-alpha-2b s'est avérée, dans une série limitée, apte de réduire la gravité et la durée des complications de l'encéphalite de St Louis. Cependant, un essai prospectif et randomisé est nécessaire avant de justifier cette approche (113).
- Chez les enfants atteints d'agammaglobulinémie liée au chromosome X et d'encéphalite à entérovirus, une thérapie intraventriculaire par gammaglobulines (0,2 mL/kg) via un réservoir Ommaya pourrait être envisagée (113). L'immunothérapie passive par immunoglobulines par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), ne semble pas protéger des méningo-encéphalites à entérovirus chez les sujets agammaglobulinémiques. Cependant, l'utilisation d'un réservoir d'Ommaya dans le ventricule latéral permet de délivrer de fortes doses d'anticorps sans avoir à passer par la barrière hémato-encéphalique et d'éradiquer le virus dans le système nerveux central. La supériorité de la voie intraventriculaire, par rapport à la voie intra-thécale, semble s'expliquer par la circulation du LCR qui se fait de façon unidirectionnelle des ventricules vers l'espace sous-arachnoïdien. On rapporte le cas d'un patient âgé de trois ans, porteur d'une agammaglobulinémie (d'où son traitement par de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses), qui avait présenté des troubles neurologiques, et après analyse du LCR, le

diagnostic de méningo-encéphalite à Echovirus 27 a été retenu. Le traitement par immunoglobulines intraventriculaires a été administré par la voie d'un réservoir d'Ommaya, et a permis la guérison sur le plan clinique, biologique et virologique. L'évolution, avec un recul de 10 ans, était favorable (115).

➤ Point sur le traitement de l'ADEM :

L'approche thérapeutique repose sur les traitements immunomodulateurs. Les traitements les plus utilisés sont les corticoïdes, les immunoglobulines polyvalentes (Ig IV) et les échanges plasmatiques (EP).

a) Corticoïdes :

Les fortes doses de corticoïdes constituent le traitement le plus souvent rapporté dans la littérature, sous forme de bolus quotidiens de méthylprednisolone. La posologie employée dans les séries pédiatriques varie de 10 à 30 mg/kg par jour sans dépasser 1 g/j, par voie intraveineuse lente (IVL). Les bolus sont répétés pendant 3 à 5 jours. Les bolus de corticoïdes sont suivis d'une corticothérapie orale avec décroissance progressive sur 4 à 6 semaines. Le risque de rechute précoce semble plus important si la durée de la corticothérapie est inférieure à 4 semaines (108).

b) Échanges plasmatiques (EP):

Les EP ont été rapportés dans un petit nombre de cas, essentiellement en cas d'échec des corticoïdes. Une étude contrôlée a été réalisée sur 59 patients présentant une poussée sévère de maladie démyélinisante aiguë du SNC (dont 10 cas d'ADEM), et a montré une amélioration précoce dans 42 % des cas traités par EP. Dans cette étude, 92 % des patients de l'étude avaient reçu un traitement par

corticoïdes avant le début des EP. Les facteurs prédictifs de bonne réponse aux EP étaient le sexe masculin, les réflexes ostéo-tendineux préservés et le début précoce (dans les vingt jours suivant la poussée) du traitement. La place de ce traitement reste à définir mais il semble justifié en cas de non-réponse aux corticoïdes, notamment chez les patients hospitalisés en réanimation. Les échanges plasmatiques peuvent être réalisés selon un schéma de 7 échanges plasmatiques sur 14 jours (108).

c) Immunoglobulines polyvalentes (IgIV) :

L'utilisation des IgIV au cours de l'ADEM a été rapportée dans 25 cas chez l'enfant (après corticothérapie IV dans 11 cas sur les 25) et dans 8 cas chez l'adulte (après corticothérapie IV dans 6 cas sur 8). Une amélioration était notée dans environ 70 % des cas chez l'enfant et dans 50 % des cas chez l'adulte. Le niveau de preuve permettant de recommander l'utilisation des IgIV au cours de l'ADEM est donc limité. Aucune étude n'a directement comparé les IgIV avec les corticoïdes, les EP ou un autre traitement immunomodulateur. On considère néanmoins que les IgIV constituent une alternative raisonnable chez les patients ne répondant pas ou ayant une contre-indication aux corticoïdes fortes doses. Par ailleurs, les IgIV peuvent constituer un traitement d'épargne cortisonique dans les ADEM récurrentes. Elles peuvent être proposées à la posologie de 2 g/kg sur 2 à 5 jours (108).

MENINGO-ENCEPHALITE ASSOCIEE AU COVID-19 :

A-HISTOIRE DE LA MENINGO-ENCEPHALITE ET COVID-19 :

Le 31 décembre 2019, les autorités sanitaires chinoises avaient enquêté sur un groupe de cas atypiques de pneumonie, survenant principalement chez des personnes ayant fréquenté le marché de gros des fruits de mer Huanan à Wuhan, dans la province de Hubei (Chine). Du 31 décembre 2019 au 31 janvier 2020, un total de 44 patients avaient développé des symptômes tels que la toux ; la fièvre et la gêne respiratoire, et le diagnostic de pneumonie avait été retenu en se basant sur des résultats de radiographies pulmonaires et de tomodensitométries. Ensuite il a été démontré que ces cas de pneumonie ont été dû à un nouvel coronavirus intitulé initialement (nCoV-2019) (116). Rapidement, une source secondaire d'infection s'est avérée être la transmission interhumaine par contact étroit, et des personnes ont été infecté sans aucun antécédent de visite au marché ni de visite à Wuhan. Vu l'accélération de la propagation de l'infection au nCoV-2019, l'OMS avait déclaré officiellement le 30 janvier 2020 l'épidémie due à ce nouvel coronavirus comme une urgence internationale de santé publique. Le 11 février 2020, ce virus initialement appelé nCoV-2019, fut intitulé coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) par le comité international de taxonomie des virus. Le même jour, quelques heures plus tard, l'OMS avait attribué le nom de COVID-19 à la maladie causée par ce virus. Le génome complet du SRAS-CoV-2 provenant de Wuhan en Chine a été déposé le 17 janvier 2020 dans la base de données du National Center for Biotechnology Information (NCBI), avec l'ID NC_045512 (117).

L'OMS avait déclaré le 11 mars 2020 que l'épidémie liée au SARS-CoV2 est une pandémie. Le premier cas de covid-19 déclaré au Maroc a été rapporté le 02 mars 2020 et le premier décès le 11 mars 2020 (118).

Les coronavirus humains (HCoV), bien qu'ils sont des virus à tropisme respiratoire, ils peuvent également générer des tableaux neurologiques telle qu'une encéphalite virale ou une méningo-encéphalite. Le HCoV-OC43, faisant partie du genre Betacoronaviridae, s'est retrouvé associé à des formes d'encéphalite virale et d'encéphalomyélite aigue disséminée. Le CoV-NL63, du genre Alphacoronaviridae peut provoquer également une encéphalite aigue. Concernant le SARS-CoV2, il a été corrélé également à des formes de méningo-encéphalite (ME). Le premier cas de ME associée au COVID-19 a été rapporté par une équipe japonaise, chez un patient âgé de 24 ans, à Yamanashi au Japon, ayant présenté initialement en fin février des céphalées ; une fièvre et une asthénie. Le diagnostic de grippe a été retenu avec prescription d'antipyrétiques et de Laninamivir, l'évolution a été marquée par une aggravation avec altération de la conscience et apparition de convulsions généralisées. Bien que l'ARN du SARS-CoV2 n'a pas pu être détecté sur prélèvement nasopharyngé, il a été retrouvé dans le LCR, ainsi le diagnostic de ME liée au covid-19 a été porté (119). Le 4 mars 2020, l'hôpital de Ditan à Pékin en Chine avait signalé pour la première fois un cas d'encéphalite virale causée par le nouvel HCoV. Et les chercheurs avaient confirmé la présence du SARS-CoV-2 dans le LCR par séquençage du génome (120).

Ensuite d'autres cas de méningo-encéphalite ont été signalés. Des études ayant comme objectif d'étudier la corrélation entre l'infection au sars-CoV-2 et les méningo-encéphalites ont été réalisées. Dans notre thèse on rapporte également le cas d'une ME associée au COVID-19, qui a été signalé chez une patiente hospitalisée à l'HMIMV de rabat.

B-EPIDEMIOLOGIE DES MENINGO-ENCEPHALITES ASSOCIEES AU COVID-19:

L'incidence exacte des ME chez les patients atteints de covid-19 est imprécise. Des cas sporadiques ont été rapporté dans la littérature, et des études ont été réalisées ayant pour but d'étudier ces affections. On note que les méningo-encéphalites associées de façon directe au SARS-CoV-2 sont plutôt rares, leur incidence varie de 6 à 9,5 % selon les séries (121).

Pour avoir une idée sur l'épidémiologie de ces ME associées, on se réfère aux résultats d'une étude espagnole (122) faisant partie d'un projet nommé "the unusual manifestation of covid-19(UMC-19) ", qui vise à définir la relation entre la covid-19 et dix autres affections dont la méningo-encéphalite. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, incluant des patients ayant fréquenté 61 départements d'urgence en Espagne (Soit 20% des départements d'urgence en Espagne). Deux groupes de patients ont été définis ; un groupe (COVID-ME) intéressant des patients atteints de la COVID-19 et présentant une ME ; un autre groupe (non COVID-ME) regroupant des patients chez qui le diagnostic de ME a été retenu mais sans infection au SARS-CoV-2. Un troisième groupe (COVID-non-ME) a été également défini, regroupant des patients atteints de COVID-19 sans notion de ME. Selon cette étude, parmi 71904 patients atteints de COVID-19, 29 cas de ME ont été rapporté (soit 0,04%), cette incidence a été supérieure à celle observé dans le groupe non-COVID-ME (dont 150 cas de ME ont été rapportés sur un total de 1358134 patients soit une incidence de 0,01%). On déduit que la ME est une forme inhabituelle de présentation lors de la covid-19 (0,04%), mais la possibilité de sa survenue chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 est plus fréquente (plus de 4 fois) par rapport aux patients non atteints de COVID-19. On note également que la moyenne d'âge dans le groupe COVID-ME était

de 63ans (30-75 ans) avec une prédominance féminine (n =17, 58,6%), alors qu'elle était estimée à 54ans (32-73 ans) dans le groupe non-COVID-ME. Concernant la mortalité hospitalière, elle était estimée à 24,1%(7 décès) dans le groupe COVID-ME, et considérée comme supérieure à celle observée dans le groupe non-COVID-ME (estimée à 10,7% (16décès)).

C-FACTEURS DE RISQUE FAVORISANTS LA SURVENUE D'UNE ME LORS D'UNE INFECTION AU SARS-COV2 :

Plusieurs comorbidités peuvent induire la survenue d'une ME lors d'une infection par le SARS-CoV2, l'étude espagnole mentionnée précédemment (122) avait comme objectif de déterminer les fréquences de 12 comorbidités dans le groupe COVID-ME, ainsi que de les comparer à celles observées dans le groupe non-COVID-ME.

L'hypertension artérielle (HTA) et les dyslipidémies étaient les comorbidités les plus prépondérantes, leurs fréquences dans le groupe COVID-ME étaient estimées respectivement à 44,8% et 11%. Puis, par ordre décroissant, viennent le diabète (20,7%) ; le tabagisme actif (13,8%) ; l'asthme (10,3%) ; les coronaropathies (6,9%) ; l'obésité (6,9%), : les pathologies rénales chronique (6,9%) ; l'immunosuppression (6,9%) ; les maladies vasculaires cérébrales (3,4%) ; la démence (3,4%) ; les cancers actifs (3,4%).

Concernant les comorbidités, on note plusieurs similitudes dans les deux groupes COVID-ME et non-COVID-ME, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau X: Comparaison des comorbidités dans les deux groupes COVID-ME et non-COVID-ME, d'une étude espagnole faisant partie du projet "the unusual manifestation of covid-19"(122).

Comorbidités	Groupe COVID-ME Nombre de cas =29	Groupe non-COVID-ME Nombre de cas = 150
Hypertension artérielle	13 (44,8%)	58 (38,7%)
Dyslipidémies	11 (37,9%)	42 (28,0%)
Diabète	6 (20,7%)	37 (24,7%)
Tabagisme actif	4 (13,8%)	29 (19,3%)
Asthme	3 (10,3%)	7 (4,7%)
Coronaropathies	2 (6,9%)	7 (4,7%)
Obésité	2 (6,9%)	21 (14,0%)
Pathologies rénales chroniques	2 (6,9%)	5 (3,3%)
Immunosuppression	2 (6,9%)	7 (4,7%)
Maladies vasculaires cérébrales	1 (3,4%)	12 (8,0%)
Démence	1 (3,4%)	7 (4,7%)
Cancers actifs	1 (3,4%)	16 (5,3%)

Il paraît que les femmes sont plus susceptibles de développer une ME lors d'une infection par le SARS-CoV-2, comme le prouve la prédominance féminine estimée à 58,6% (n=17) dans le groupe COVID-ME de cette étude espagnole. Ceci est conforme avec le cas de notre patiente.

Il se peut aussi qu'il y ait une corrélation entre le sexe féminin, le diabète et l'augmentation du risque de survenue d'une ME lors du COVID-19. Ainsi on rapporte le cas d'une femme âgée de 35 ans (144), nouvellement diagnostiquée comme diabétique et qui a développé une ME associée au covid-19. Un deuxième cas a été rapporté chez une patiente âgée de 41 ans (135) avec antécédent de diabète, et chez qui le diagnostic de ME liée au COVID-19 a été également retenu.

Dans une autre étude, les comorbidités les plus retrouvées ont été l'hypertension artérielle (37%), le diabète (18,5%), les dyslipidémies (11,11%), les affections cérébrales vasculaires (5,55%), l'obésité (3,7%) et les coronaropathies (3,7%) (123).

On déduit que l'HTA constitue la comorbidité la plus retrouvée dans différentes études concernant les patients atteints de méningo-encéphalites associées au covid-19, ceci est cohérent avec le cas de notre patiente qui rapporte également une notion d'hypertension artérielle.

Notre patiente est obèse, son IMC est estimé à 45kg/m². Et d'après les comorbidités citées ci-dessus, l'obésité a été fréquemment retrouvée chez les patients atteints de ME associée au COVID-19 dans différentes études.

D-PHYSIOPATHOLOGIE DES MENINGO-ENCEPHALITES ASSOCIEES AU COVID-19:

Le SARS-CoV-2 a été détecté dans le cerveau, dans une série d'autopsie ayant porté sur 27 patients atteints du COVID-19. Une autre étude ayant inclut 18

patients atteints de COVID-19 et présentant des manifestations neurologiques non spécifiques, a pu détecter l'ARN du SARS-CoV-2 par (RT-PCR) chez cinq patients. Deux autres études ont trouvé des particules virales du SARS-CoV-2 dans les tissus cérébraux. L'une avait intéressé un patient présentant une anosmie, une dysgueusie ainsi que des crises épileptiques. Les auteurs avaient observé de nombreuses particules dont la morphologie est compatible avec celle des virions du SARS-CoV-2 dans le nerf olfactif et le gyrus rectus. L'autre étude avait rapporté les résultats d'une autopsie, réalisée chez un patient atteint de la maladie de Parkinson et qui n'avait présenté qu'une confusion, l'évaluation post-mortem avait révélé la présence de particules de SARS-CoV-2 dans des vésicules intracytoplasmiques au niveau du lobe frontal du patient (124). Ces données mettent en évidence un éventuel neurotropisme du SARS-CoV-2, d'où la nécessité d'étudier les voies de la neuro-invasion possibles, ainsi que de déterminer les mécanismes de la neurovirulence proposés pour le SARS-CoV-2.

1-Les voies d'invasion du SARS-CoV-2 dans le système nerveux central (SNC):

a-La voie hématogène à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) :

Génétiquement, le SARS-CoV-2 présente une forte homologie estimée à 79% avec le SARS-CoV-1. Leur récepteur fonctionnel est présumé être l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (l'ACE2). Bien que leur liaison à ce récepteur se fait de la même manière, par l'intermédiaire de protéines Spike de la surface virale, une étude avait montré que l'affinité de la protéine Spike du SARS-CoV2, pour l'ACE2, est 10 à 20 fois plus supérieure à celle du SARS-CoV-1 (125). Ainsi

l'expression et la distribution de l'ACE2 sur les différents tissus de l'organisme, détermineront le tropisme cellulaire du SARS-CoV-2. L'ACE2 a été retrouvé au niveau de l'épithélium des voies aériennes, des reins, de l'intestin grêle, du parenchyme pulmonaire, des endothéliums vasculaires de tout l'organisme et dans le système nerveux central (SNC). Un rapport récent avait conclu que l'ACE2 est exprimé au niveau des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes. Son expression a été hautement concentrée dans la substantia nigra, les ventricules, le lobe temporal moyen, le gyrus cingulaire postérieur et le bulbe olfactif (figure 13) (126).

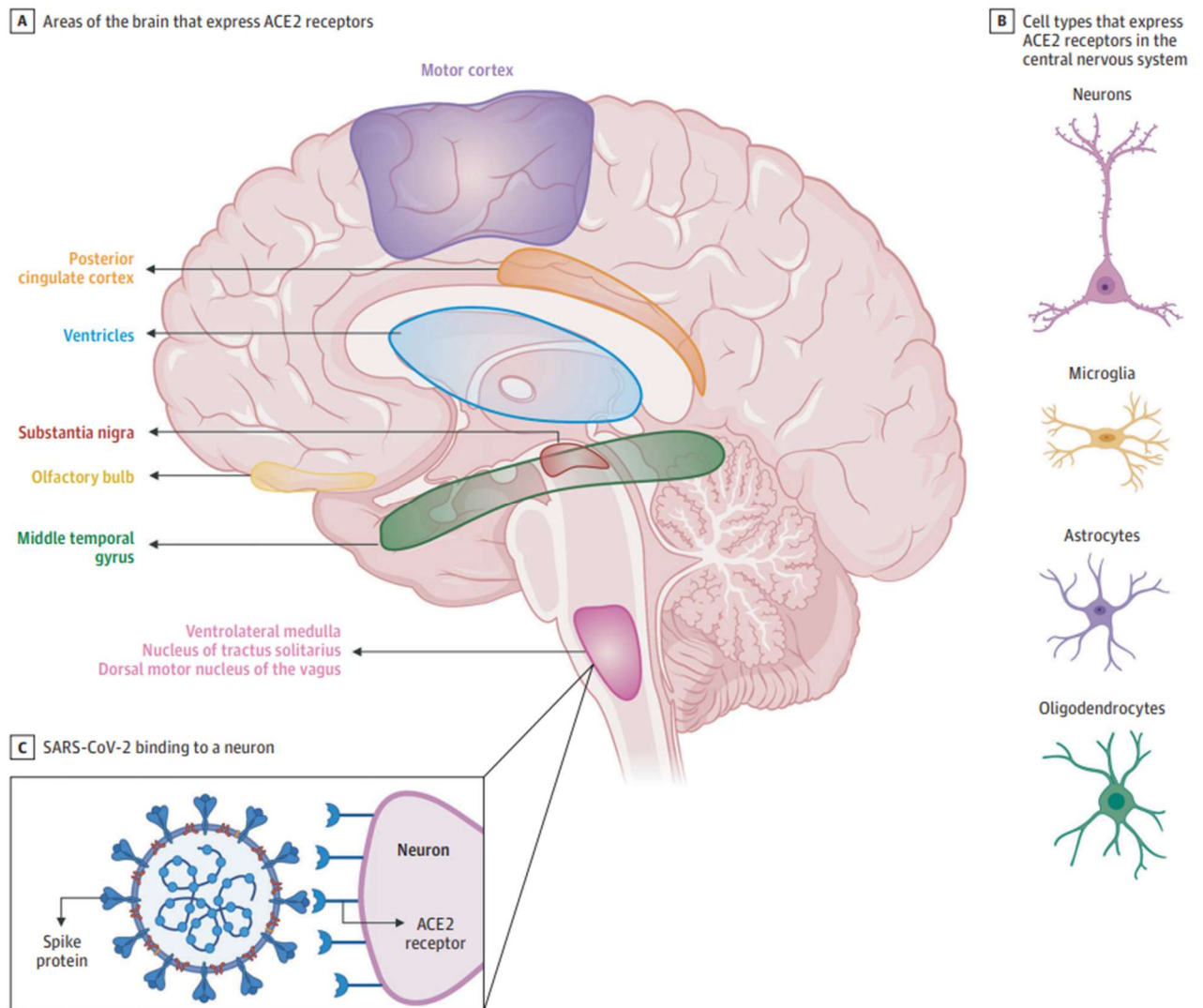


Figure 13: Expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) au niveau du cerveau (126).

L'accès des virus au SNC requiert une interaction avec des structures spécialisées telle que la barrière hématoencéphalique (BHE), constituée d'une monocouche de cellules endothéliales ; d'astrocytes ; de péricytes et d'une matrice extracellulaire. On note que les cellules endothéliales de la BHE sont reliées par

des jonctions serrées, qui régulent sa perméabilité aux molécules ; aux cellules ou aux agents pathogènes.

Cette BHE intervient dans la protection du SNC, et une fois lésée elle pourra jouer un rôle fondamental dans la dissémination sanguine des virus tel que le SARS-CoV-2, et ceci via différents mécanismes.

Le passage des virus à travers la BHE se fait soit par une infection directe des cellules endothéliales cérébrales avec libération des virions au niveau du parenchyme, ou par l'utilisation des cellules du système immunitaire comme « Cheval de Troie ». Ces dernières peuvent franchir la BHE après une ouverture partielle des jonctions serrées, résultant d'un environnement inflammatoire au niveau systémique. Certains coronavirus (CoV) ont pu franchir la BHE en procédant via les mécanismes cités ci-dessus. On donne comme exemple le MHV-3, un CoV murin qui peut induire une augmentation de perméabilité de la BHE. In vitro, il est également capable d'infecter des lignées de cellules endothéliales cérébrales humaines, ce qui suggère la possibilité d'une infection directe des cellules endothéliales de la BHE par ce virus, in vivo, ce qui permettrait sa migration transendothéliale. On suppose alors que le nouvel coronavirus, SARS-CoV-2, va traverser la BHE en utilisant les mêmes mécanismes (2).

Un tropisme particulier du SARS-CoV-2 pour la BHE pourrait résulter de l'expression d'ACE2 par les cellules endothéliales cérébrales, ce qui permettrait au virus d'accéder au SNC. On note également que l'interaction entre le SARS-CoV-2 et les récepteurs d'ACE2 des cellules endothéliales, pourrait entraîner une endothélite et a favoriser ainsi le passage du virus à travers la BHE lésée et l'accès au SNC (127). L'autopsie du cerveau chez un patient atteint de covid-19, qui présentait une symptomatologie neurologique faite d'une confusion (tel est le cas de notre patiente) et d'une altération de l'état mental, avait mis en évidence la

présence de SARS-CoV-2 dans les neurones du lobe frontal par microscopie électronique, malgré le résultat négatif de la recherche du virus par PCR dans le LCR. Les particules virales ont été également identifiées dans les cellules endothéliales cérébrales, et ont été observées en train de bourgeonner activement à partir des cellules endothéliales, ceci constitue la première preuve directe de la présence du SRAS-CoV-2 dans le tissu cérébral humain ainsi que de l'implication d'une voie hématogène directe dans l'invasion du SARS-CoV-2 dans le SNC (128).

La virémie permet au virus de passer dans la circulation cérébrale, et le ralentissement du flux sanguin dans les micro-vaisseaux favorise l'interaction entre la protéine Spike du virus et le récepteur ACE2 des cellules endothéliales (125). Une fois que le virus a accès au tissu vasculaire et neuronal, il peut entamer un cycle de bourgeonnement viral et endommager davantage les tissus vasculaires et neuronaux au fur et à mesure que le virus entre en contact avec l'ACE2 sur les neurones, la glie et les vaisseaux (126).

L'inflammation systémique caractérisant la covid-19 semble augmenter la perméabilité de la BHE, ainsi les cellules immunitaires infectées par le SARS-CoV-2 ; les cytokines ; et probablement le virus lui-même peuvent franchir la BHE et passer dans le SNC. Ce mécanisme repose donc sur l'utilisation des cellules immunitaires infectées par le SARS-CoV-2 comme "cheval de Troie". On note que le SARS-CoV-1 infecte les lymphocytes, les granulocytes et les monocytes exprimant tous l'ACE2. On présume alors que le SARS-CoV-2 infectera des types cellulaires similaires (126). Dans un modèle de souris transgéniques exprimant hACE2 et infectées par le SARS-CoV-2, les antigènes viraux ont été détectée au niveau des poumons, dans des macrophages. Ces dernières possèdent une capacité à traverser la BHE bien documentée. Ainsi ce

mécanisme de "cheval de Troie" pourrait constituer une voie d'entrée du SARS-CoV-2 dans le SNC, comme il l'a été pour d'autre virus neurotropes (2).

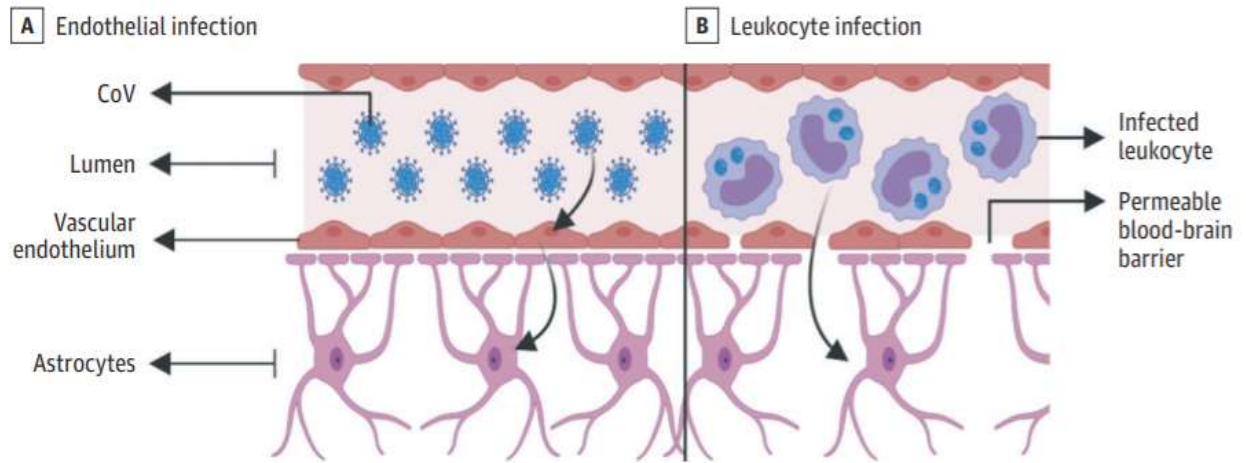


Figure 14 : Les mécanismes de propagation du SARS-CoV-2 à travers la barrière hémato-encéphalique (BBE) (126). A : les cellules endothéliales infectées par le SARS-CoV-2, le transportent aux astrocytes du SNC. B : les leucocytes infectés par le SARS-CoV-2 et jouant le rôle de "cheval de Troie", traversent la BBE permettant ainsi l'accès du SARS-CoV-2 au SNC

b-La voie neuronale rétrograde :

Vu les taux élevés d'anosmie et d'agueusie observés chez des patients atteints de COVID-19. Et vu leur persistance qui peut s'étendre jusqu'après la guérison, on suggère que le SARS-CoV-2 peut pénétrer dans le système nerveux via le bulbe olfactif, et se disséminer dans tout le cerveau par un mécanisme de transport axonal. Dans une étude, l'IRM cérébrale réalisée en post-mortem chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 avait mis en évidence une asymétrie du bulbe olfactif. Et une étude récente avait suggéré que l'anosmie peut résulter d'un œdème transitoire au niveau de la fente olfactive (127).

L'épithélium pulmonaire est fortement innervé, représentant ainsi une porte d'entrée dans le SNC pour certains virus respiratoires, dont les HCoV, qui peuvent accéder au SNC via les neurones récepteurs olfactifs (NRO) dont le corps cellulaire est localisé au niveau de l'épithélium olfactif. Leur infection directe à ce niveau permet au virus d'accéder au système de transport axonal antérograde et de gagner le bulbe olfactif. On note que les cellules sustentaculaires de l'épithélium olfactif présentent une forte expression d'ACE2, supérieure à celle retrouvée au niveau des NRO, ce qui pourrait leur conférer une forte sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2, ainsi l'anosmie pourrait résulter d'une lésion de l'épithélium olfactif, plutôt qu'une lésion neuronale (2). On suggère que l'infection des cellules neuronales par le virus se fait secondairement à l'infection de cellules non neuronales où a lieu la réplication virale, et ceci peut se produire à l'aide de mécanismes peu dépendants ou indépendants d'ACE2. Cette hypothèse d'invasion indépendante des récepteurs (en anglais, receptor-independent spread) a été suggérée pour certains CoV murins pour lesquels, il a été démontré que des cellules permissives peuvent transmettre le virus à des cellules moins permissives (n'exprimant pas de récepteur) par transfert de matériel intracellulaire suite à une fusion membranaire, ce qui pourrait expliquer en partie l'infection neuronale après exposition de l'épithélium nasal au virus.

Cette voie olfactive d'accès au SNC a été signalée pour le SARS-CoV-1, dans un modèle de souris transgéniques exprimant le récepteur hACE2. L'inoculation intranasale de SARS-CoV provoquait une infection importante des poumons mais aussi du cerveau. Le bulbe olfactif est, ici encore, une des premières structures cérébrales dans laquelle une réplication virale a été observée. Le virus apparaît ensuite dans des structures possédant des connexions de premier ou de deuxième ordre avec le bulbe olfactif, dont certaines régions du cortex ; les

ganglions de la base et le mésencéphale, très certainement suite à un transport axonal et une transcytose synaptique (2). L'ablation du bulbe olfactif ou l'inactivation des neurones olfactifs permet de limiter les effets neurotropes des HCoV, ceci soutient la possibilité de transmission du virus par propagation neuronale via un transport axonal (129).

Cette machinerie de transport axonal empruntée par les virus pour gagner le SNC, repose sur la polarisation unique des microtubules axonaux et sur l'interaction, complexe et régulée, des moteurs moléculaires et du système endocytaire. Faisant suite à l'internalisation d'un agent pathogène et à son transport axonal, la transcytose synaptique permet alors sa dissémination, à l'origine de possibles atteintes du SNC relativement étendues (2). (Figure 15)

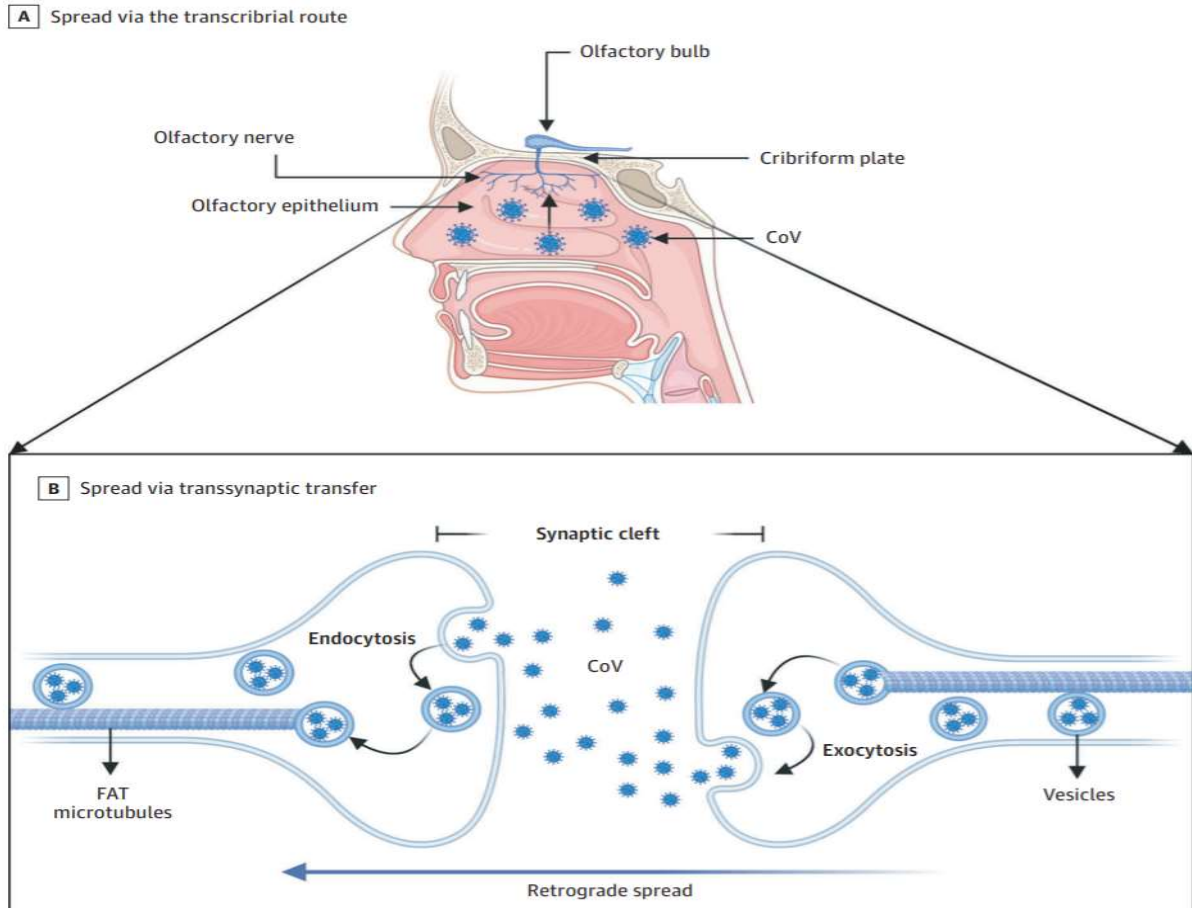


Figure 15: mécanismes proposés pour la neuro-invasion du SARS-CoV-2 par voie neuronale rétrograde..

A : transport du virus via la lame criblée depuis l'épithélium olfactif, en cheminant tout au long du nerf olfactif jusqu'au bulbe olfactif dans le système nerveux central (SNC). B : transfert trans-synaptique impliquant des mécanismes d'endocytose/ exocytose, emportant le virus le long des microtubules axonaux jusqu'aux corps cellulaires neuronaux.

Une autre hypothèse d'invasion par voie neuronale rétrograde a été proposée, intéressant le système nerveux entérique. On note que l'ACE2 est fortement exprimé au niveau des entérocytes, et donc pourra servir à ce niveau de cible pour le SARS-CoV-2, d'où l'infection de l'épithélium gastro-intestinal. Des rapports de cas avaient confirmé la présence de particules virales de SARS-CoV-2 dans

les entérocytes. Puisque le nerf vague fonctionne comme un pont important dans l'axe intestin-cerveau, le transport du SARS-CoV-2 par voie axonale rétrograde depuis les neurones du tube digestif en passant par le nerf vague jusqu'au tronc cérébral pourrait expliquer la neuro-invasion de ce virus. Cependant, on ne dispose pas de preuves attestant la détection de SARS-CoV-2 dans le nerf vague (130). Cette hypothèse pourrait expliquer la corrélation chez notre patiente d'une symptomatologie neurologique associée à des troubles gastro-intestinaux.

2-Les mécanismes de la neurovirulence du SARS-CoV2 :

La destruction directe de cellules neuronales par certains virus neurotropes, notamment par apoptose, est l'une des principales causes de neurodégénérescence induite lors d'une infection virale. Ce mécanisme peut être à l'origine de lésions neurologiques lors de la COVID-19, et ceci vu l'expression d'ACE2 dans le cerveau. Cette expression a été retrouvée sur les cellules gliales et les neurones, faisant ainsi une cible potentielle de SARS-CoV-2 (2).

Le second mécanisme expliquant l'atteinte neurologique durant la COVID-19 serait la neuro-inflammation, qui repose sur l'activation d'une réponse inflammatoire de l'hôte. Cette dernière survient principalement au stade aigu de l'invasion du SNC. L'infection virale induit en effet des réponses inflammatoires qui ont pour but un contrôle, voire une inhibition de la réplication virale. Celles-ci peuvent néanmoins s'avérer délétères lorsqu'elles sont excessives. Les cellules cérébrales ; dont les macrophages résidents et la microglie, les cellules endothéliales, les neurones et la glie (astrocytes et oligodendrocytes) produisent en effet des cytokines inflammatoires et des chimiokines en réponse à l'invasion, permettant le recrutement dans les compartiments infectés du SNC de leucocytes afin de résoudre l'infection. La réponse inflammatoire ainsi induite, si elle n'est

pas modulée, peut néanmoins conduire à un « orage cytokinique ». Celui-ci résulte de la production massive et incontrôlée par les cellules de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, qui seront potentiellement délétères pour le tissu nerveux (2).

Dans le cadre de la COVID-19, certains auteurs rapportent un profil hyper inflammatoire et hypercytokinique avec certains éléments caractéristiques tels que l'hyperferritinémie et l'élévation de l'interleukine-6 (IL-6), IL-8, IL-10 et le facteur de nécrose tumorale (le TNF-alpha) (131).

Les cellules microgliales, les macrophages résidentiels du cerveau, sont des acteurs clé dans la communication immunitaire entre le cerveau et le reste du corps. Elles sont particulièrement importantes pour la coordination des réponses immunologiques cérébrale et périphérique contre les infections. Par ailleurs, les cellules microgliales sont les premières à être recrutées en cas d'infection ou de lésion du cerveau, leur rôle de base étant de préserver le tissu cérébral et d'en restaurer l'homéostasie. A la suite de leur activation, ces cellules produisent et libèrent différents médiateurs chimiques de l'inflammation, en particulier des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Les cellules microgliales activées sont capables d'éliminer les cellules cérébrales endommagées et les débris cellulaires par phagocytose, et de présenter les antigènes aux lymphocytes T. L'activation microgliale est généralement transitoire et cesse lorsque l'homéostasie cérébrale est restaurée. L'activation prolongée et/ou non contrôlée de la microglie peut engendrer une réponse inflammatoire excessive entraînant, en outre, une ouverture de la BHE, et le passage accru de cellules exogènes dans le tissu cérébral (132).

L'orage cytokinique a été considéré comme l'un des principaux mécanismes responsables des lésions pulmonaires et de décès induits par le SARS-CoV-2, tout comme d'autres coronavirus humains. Des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6), ont été détectés chez les patients atteints de COVID-19, en particulier ceux présentant une atteinte sévère. Ainsi on se pose la question si l'inflammation périphérique et plus impliquée que l'infiltration virale directe dans la génération d'une méningo-encéphalite ou de symptômes neurologiques en général, lors de la covid-19. De manière cohérente, une élévation des cytokines dont l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, et le TNF- α , ainsi que des IgM anti-S1 positifs ont été détectés dans trois cas de méningoencéphalite associées à une infection au SARS-CoV-2. En effet, des niveaux élevés de cytokines périphériques peuvent traverser directement la BHE et initier des réactions neuro-inflammatoires, ou compromettre l'intégrité de la BHE en augmentant sa perméabilité et favoriser ainsi le passage des globules blancs infectés par le virus (en particulier les monocytes), ce qui entraîne une production incontrôlée de cytokines, une activation microgliale et une neuro-inflammation (133).

E-DIAGNOSTIC DES MENINGO-ENCEPHALITES ASSOCIEES AU COVID-19 :

1-Les manifestations cliniques :

Dans une revue systématique (134) ayant portée sur 54 patients atteints de méningo-encéphalite associée au covid-19, la symptomatologie clinique était dominée par la présence de la fièvre (59,25% des cas) constituant le symptôme le plus commun, suivie de la toux (42,6% des cas) ; l'asthénie (33,33% des cas) ; la dyspnée (27,8% des cas) ; les céphalées (13% des cas). Les troubles gastro-intestinaux ont été représentés principalement par les diarrhées (7,4% des cas) et les vomissements (3,7% des cas). L'anosmie et l'agueusie n'ont été retrouvées que rarement. Et 3,7% des cas avaient présenté une détresse respiratoire.

Concernant la symptomatologie neurologique, la confusion et la désorientation dans le temps et dans l'espace ont été les symptômes les plus fréquents (37% des cas), suivis de déficits moteurs focaux (22,22% des cas) ; de convulsions (11,11% des cas) ; ataxie des membres (11,11% des cas) et d'aphasie (9,25% des cas).

Pour les signes cliniques, la raideur de la nuque a été retrouvé chez 11,11% des cas, le signe de Kernig n'avait intéressé que 5,55% des cas et le signe de Brudzinski n'a été retrouvé que chez 1,85% des cas (134).

L'étude espagnole, détaillée précédemment dans la partie « épidémiologie » (122), avait conclu que les céphalées, l'altération de l'état mental, les vomissements et la raideur de la nuque ont été associés à un risque élevé de survenue d'une ME chez les patients atteints de COVID-19 « groupe COVID-ME » (ceci est grossièrement conforme avec le cas de notre patiente qui avait présenté une confusion fébrile, des céphalées et des vomissements). Tandis que les

symptômes respiratoires ont été plus fréquents dans le groupe « COVID-non-ME » par rapport au « groupe COVID-ME ».

La symptomatologie clinique dans le « groupe COVID-ME » a été dominée par la fièvre (62,1% des cas), l'altération de l'état mental (62,1% des cas), les céphalées (41,4% des cas), la dyspnée (24,1% des cas), les vomissements (20,7% des cas). Puis, viennent d'autres symptômes tels que la toux ; les douleurs abdominales ; les diarrhées et les convulsions (122). Parmi tous ces symptômes, notre patiente avait présenté une confusion et rapportait la notion de céphalées, douleurs abdominales, diarrhées et vomissements.

L'anosmie et la dysgueusie ont été retrouvées dans le « groupe COVID-non-ME », avec des fréquences estimées respectivement à 7,2% et 7,6%. Alors que dans le « groupe COVID-ME », l'anosmie n'a été signalé que chez 3,4% des cas et la dysgueusie n'a pas été retrouvée (122). On peut déduire que l'anosmie et l'agueusie, bien qu'ils sont des marqueurs de l'infection au SARS-CoV-2, elles sont rarement présentes chez les patients atteints de ME associée au COVID-19, tel est le cas de notre patiente qui n'a présenté ni anosmie ni agueusie.

Les signes qui plaident en faveur d'une atteinte méningée tels que la raideur de la nuque, le signe de Kernig et le signe de Brudzinski, ont été plus fréquents dans le « groupe non-COVID-ME » (respectivement 32,7%, 15,3% et 16%) que dans le « groupe COVID-ME ». Les céphalées, l'altération de l'état mental et la fièvre sont approximativement présents avec la même fréquence dans les deux groupes « COVID-ME » et « non-COVID-ME » (122).

La méningo-encéphalite liée au covid-19 peut toutefois se présenter avec une symptomatologie principalement neurologique sans aucune atteinte respiratoire, ceci a été le cas d'une patiente atteinte d'une ME associée au covid-19, et chez qui le tableau clinique était principalement neurologique avec des céphalées ;

convulsions ; désorientation ; hallucinations ; raideur de la nuque et photophobie, sans aucune atteinte respiratoire (135).

La ME corrélée au covid-19 peut se présenter d'emblée avec une symptomatologie digestive, tel est le cas de notre patiente n'ayant présenté au début que des douleurs abdominales diffuses associées à des diarrhées liquidiennes, ce qui avait retardé sa consultation en se contentant d'un traitement symptomatique. Les symptômes neurologiques ne sont apparus qu'après quelques jours. On rapporte également le cas d'un patient âgé de 36 ans (136), qui s'est présenté aux urgences, avec une symptomatologie digestive faite de vomissements et de diarrhées. La recherche de SARS-CoV-2 dans un prélèvement nasopharyngé par PCR avait été réalisé, revenue négative. Ainsi le diagnostic avait été faussement orienté vers une gastro-entérite. Quelques jours plus tard le patient avait présenté une symptomatologie neurologique, et la réalisation d'un nouvel écouvillonnage nasopharyngé avait mis en évidence le SARS-CoV2 par RT-PCR.

2-Les signes biologiques :

Dans la même revue systématique mentionné dans la partie « manifestations cliniques » (134), le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 a été posé dans 92,6% des cas en se basant sur la détection du virus dans des prélèvements naso/oropharyngés ou de lavage bronchoalvéolaire (LBA), et dans 5,55% des cas le virus a été retrouvé dans le LCR. On note que même chez notre patiente, la détection du SARS-CoV-2 a été réalisée sur un prélèvement oropharyngé, et que la recherche du virus dans le LCR n'a pas été réalisée vu qu'elle n'était pas disponible dans notre contexte.

Les paramètres biologiques ont été marqués principalement par une élévation de la CRP, des LDH et des D-dimères. La lymphopénie et la leucopénie ont été également retrouvés. Sur le plan biologique, notre patiente avait présenté également une élévation de la CRP, des LDH et des D-dimères (134).

L'analyse du LCR constitue une pierre angulaire dans le diagnostic des méningo-encéphalites. Et il paraît que les ME associées au covid-19 sont caractérisées par une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et par une hyperprotéinorachie (134).

La détection du SARS-CoV2 dans le LCR s'est avérée possible, une équipe japonaise avait rapporté le premier cas de méningo-encéphalite associée au covid-19 chez un patient âgé de 24 ans. Et bien que le virus n'a pas été détecté par RT-PCR dans le prélèvement nasopharyngé, il était isolé dans le LCR. Ceci prouve qu'il ne faut jamais exclure une infection au SARS-CoV-2 juste en se basant sur un résultat négatif de l'écouvillonnage nasopharyngé (137).

On rapporte également le cas d'une patiente âgée de 41 ans, et chez qui le diagnostic de ME associée au covid-19 a été retenu. La confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2 a été faite initialement sur la base du résultat positif du prélèvement nasopharyngé, et la recherche du virus dans le LCR n'a pas pu être réalisée au début (135). On note que par la suite cette recherche du SARS-CoV-2 dans le LCR par RT-PCR a été faite, et elle était revenue positive (138).

Une élévation des cytokines dans le LCR des patients atteints de méningo-encéphalite associée au covid-19 est possible, ceci a été observé chez un patient âgé de 60 ans, et chez qui des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6), d'IL-8 et de TNF- α ont été retrouvés dans le LCR (139).

3-L'électroencéphalogramme (EEG):

Parmi les anomalies retrouvées à l'EEG, on note les décharges épileptiformes (pouvant traduire la survenue de convulsions focales) et le ralentissement généralisé (qui peut être corrélé à la fréquence de troubles de l'état mental chez les patients). Généralement, les troubles retrouvés à l'EEG lors d'une ME associée au covid-19 sont globalement non spécifiques, et peuvent mimer une encéphalopathie dans la majorité des cas (134).

4-La neuro-imagerie :

Les examens neuroradiologiques ne sont pas toujours accessibles, il s'agit principalement de l'IRM ; la TDM cérébrale et l'angioscanner. Les anomalies retrouvées consistent généralement en une hyperintensité en T2/T2 FLAIR à l'IRM cérébrale, le lobe temporal constitue le site le plus fréquemment touché. Des accidents vasculaires cérébraux peuvent être observés, se manifestant principalement par une hypodensité au scanner cérébral. Toutefois, les résultats de ces examens peuvent être normaux (134).

F-PRISE EN CHARGE DE LA MENINGO-ENCEPHALITE ASSOCIEE AU COVID-19 :

➤ La mise en condition et l'hospitalisation des patients :

Dans l'étude espagnole détaillée auparavant dans la partie « épidémiologie » (122), l'hospitalisation a été indiquée chez 96,6% des cas dans le « groupe COVID-ME » ; et 42,9% des cas ont été admis en unité de soins intensifs (USI). Tandis que l'indication de l'hospitalisation a été retrouvée chez 98,7% des cas dans le groupe « non-COVID-ME », et seulement 26,4% des cas ont été admis en

USI. On note également que notre patiente avait nécessité une hospitalisation en réanimation.

- Le recours à la ventilation mécanique est indiqué selon l'état respiratoire et l'état de conscience du patient :

Dans la revue systématique mentionnée précédemment dans la partie « manifestations cliniques » (134), 26% des patients atteints de méningo-encéphalite associée covid-19 avaient recours à une ventilation invasive, et 9,25% des patients avaient recours à une ventilation non-invasive (VNI). On note que notre patiente avait nécessité également une ventilation mécanique avec intubation.

- Les thérapies utilisées :

Dans la même revue systématique (134), le protocole thérapeutique avait inclus différents médicaments avec une prédominance de l'hydroxychloroquine (74 % des cas). L'azithromycine a été utilisée chez 29,41% des cas, les médicaments antirétroviraux (Lopinavir/Ritonavir/Darunavir/Cobisitat) chez 55,55 % des cas et le favipiravir chez 14,81 % des cas. Presque tous les patients ont été traités par des associations médicamenteuses, et l'association thérapeutique la plus commune était l'hydroxychloroquine et les antiviraux (57,40%). D'autres options thérapeutiques ont été utilisées telle que la plasmaphérèse (11,11% des cas). L'usage des différents moyens thérapeutiques mentionnés dans le tableau ci-dessous, avait permis le rétablissement de 72% des patients ; la mortalité était estimée à 17% ; six patients étaient encore sous traitement durant la période de l'étude.

Tableau XI: les thérapies ayant été utilisées chez les 54 patients atteints de méningo-encéphalite associée au COVID-19 d'une revue systématique (134).

Options thérapeutiques	
L'association thérapeutique la plus commune est l'hydroxychloroquine et les antiviraux	31 (57,40%)
Hydroxychloroquine	40 (74%)
Antiviraux (Lopinavir/Ritonavir/Darunavir/Cobisitat)	30 (55,55%)
Azithromycine	10 (29,41%)
Remdesivir	1 (1,85%)
Favipiravir	8 (14,81%)
Ceftriaxone	5 (9,25%)
Ganciclovir	1 (1,85%)
Meropenem	2 (3,7%)
Amoxicilline	4 (7,47%)
Acyclovir	7 (13%)
Arbidol	1 (1,85%)
Ribavirine	1 (1,85%)
Vancomycine	4 (7,47%)
Plasmaphérèse	6 (11,11%)
Immunoglobulines en IV	6 (11,11%)
Corticothérapie en IV	16 (30%)
Mannitol	1 (1,85%)

Concernant l'association hydroxychloroquine-Azithromycine, une étude a été réalisée, ayant portée sur 45 patients, souffrant de pneumonie sévère à COVID-19 (saturation en air ambiant < 93 %, tel est le cas de notre patiente ; à son admission aux urgences la saturation pulsée mesurée avec un oxymètre de pouls (Spo2) était estimée à 92% ; à son admission en réanimation la Spo2 était à 60%) et traités par une combinaison d'hydroxychloroquine (à une posologie de 200 mg trois fois par jour) et d'azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg par jour) pendant au minimum 7 jours. Cette étude avait comme objectif de décrire l'évolution clinique ainsi que les effets secondaires de ce traitement. Dans cette cohorte, le traitement par hydroxychloroquine en association avec

l'azithromycine a été associé à une issue favorable dans 71 % des cas, avec une fréquence notable d'effets secondaires et d'allongement du QT, notamment chez les patients sous ventilation mécanique (140). D'où l'intérêt d'une surveillance étroite des patients. On note que même notre patient avait bénéficié de cette option thérapeutique associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine

Les méningo-encéphalites liées au COVID-19 peuvent se manifester par des troubles de la conscience. On suppose que le SARS-CoV-2 induit une réponse immunitaire pouvant provoquer une atteinte inflammatoire avec un œdème cérébral, entraînant ainsi une altération de la conscience. L'utilisation du mannitol peut s'avérer utile, en diminuant graduellement la pression, et donc l'amélioration de l'état du patient et la résolution des troubles de la conscience (141).

La corticothérapie prend une place importante dans le traitement des méningo-encéphalites associées au COVID-19. On rapporte le cas d'un patient âgé de 60 ans, qui s'est présenté à l'admission avec une altération de la conscience, une fièvre, une toux, un mutisme akinétique et une raideur de la nuque. Bien qu'il était traité initialement avec de l'hydroxychloroquine et du lopinavir/ritonavir, les symptômes qu'il avait présentés ne se sont résolus qu'après administration des corticoïdes. Le mutisme akinétique transitoire observé peut être expliqué par une réponse neuro-inflammatoire anormale induite par le SARS-CoV-2, répondant rapidement au traitement par les corticoïdes. Pour étayer cette hypothèse, un dosage dans le LCR des IL-6, IL-8, de TNF- α et de β 2-microglobuline a été réalisé à deux reprises. Au moment de la présentation du mutisme akinétique, une pléiocytose a été observée avec une augmentation importante des protéines inflammatoires du LCR, en particulier l'IL-8, mais aussi du TNF- α et de la β 2-microglobuline. Après la corticothérapie et l'amélioration de la symptomatologie clinique, une diminution des biomarqueurs de

l'inflammation a été constatée, tandis que la β 2-microglobuline et le nombre de cellules du LCR sont restés anormaux. Ceci plaide en faveur d'une possible réponse hyperinflammatoire au SARS-CoV-2 médiée par les cytokines, d'où l'utilité des corticoïdes dans l'amélioration de l'état des patients (139).

Une autre modalité thérapeutique peut être envisagée, c'est la thérapie par immunoglobulines en intraveineuse (IgIV). On rapporte le cas d'un patient chez qui le diagnostic de pneumonie liée au COVID-19 a été retenu, d'où sa mise sous hydroxychloroquine (200mg chaque 12H pendant 5 jours). Un jour après sa sortie de l'hôpital, il était revenu avec un tableau de confusion ; amnésie et hallucinations visuelles, et le diagnostic de méningo-encéphalite associée au COVID-19 a été posé. Un traitement basé sur l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) a été débuté, deux jours plus tard, l'évolution était marquée par une amélioration partielle de l'état du patient. Le troisième jour du traitement, le patient était revenu à son état normal de base. A la fin du traitement par les immunoglobulines, l'examen neurologique était sans particularités. Le patient a été contacté deux mois plus tard, par téléphone, et il ne rapportait aucune séquelle (142).

Le reste de la prise en charge thérapeutique consiste principalement en des thérapies adjuvantes dont la vitaminothérapie et la thromboprophylaxie.

G-EVOLUTION DES MENINGO-ENCEPHALITES ASSOCIEES AU COVID-19 ET LEURS COMPLICATIONS :

Le tableau représenté ci-dessous regroupe des cas cliniques de méningo-encéphalites associées au COVID-19 rapportés dans la littérature, et détaille l'évolution de cette affection en fonction du traitement utilisé.

Tableau XII: Cas cliniques de méningo-encéphalites associées au COVID-19 rapportés dans la littérature, et point sur l'évolution de cette affection en fonction du traitement utilisé

Auteurs et références	Age	sexe	Présentation clinique	Prélèvement nasopharyngé Ou oropharyngé (détection SARS-CoV-2 par RT-PCR)	Détection SARS-CoV-2 dans le LCR par RT-PCR	Moyens thérapeutiques et évolution
Bernard-Valnet et al, Switzerland (143)	64ans	F	Notion de contact avec un cas positif (COVID-19), sans antécédents psychiatriques. Ayant présenté pendant 5 jours un syndrome grippal, puis des symptômes psychiatriques, convulsions et désorientation	Positif	Négatif	Traitement antiviral L'évolution a été marquée par une nette amélioration au bout de 96h après son admission avec résolution des symptômes.

	67ans	F	Céphalées intenses, confusion mentale, désorientation, agressivité, hémiparésie sensorielle et hémianopsie	Positif	Négatif	Ceftriaxone, amoxicilline, acyclovir Les symptômes neurologiques se sont résolus dans les 24H, à l'exception de céphalées légères. La patiente est sortie 72h après son admission sans aucun symptôme.
Takeshi Moriguchi et al, Japon (137)	24ans	M	Asthénie, fièvre, perte de la conscience, crises convulsives généralisées, raideur de la nuque et score de Glasgow à 6	Négatif	Positif	Ceftriaxone, vancomycine, acyclovir et corticothérapie A J15, une altération de la conscience a été rapportée

Duong et al, Huang et al (135, 138)	41ans	F	Obèse, diabétique qui présente des céphalées, convulsions, désorientation, hallucinations, raideur de la nuque et photophobie. Aucune notion d'atteinte respiratoire	Positif	Positif	Ceftiaxone et vancomycine arrêtés à J3 de son hospitalisation Acyclovir, hydroxychloroquine A J5 de son admission, son état mental avait commencé à s'améliorer, les hallucinations ont été intermittentes A J12 de son admission elle est revenue à son état initial son déficits neurologiques
---	-------	---	---	---------	---------	---

<u>Mingxiang</u> <u>Ye et al</u> (141)	Non menti- onné	H	Ayant présenté depuis le 28/01/20 une fièvre, dyspnée et des myalgies Le 10/02/20, il a présenté une désorientation, confusion, une raideur de la nuque ainsi que des signes de Kernig et Brudzinski positifs	positif	Négatif	Arbidol, mannitol Les troubles de la conscience avaient commencé à régresser le 20/02/20, pour disparaître complètement le 24/02/20 Le patient est sorti de l'hôpital le 27/02/20
--	-----------------------	---	---	---------	---------	---

Pilotto et al, (139)	60ans	H	Altération de la conscience, confusion, asthénie, fièvre, toux, fluctuations de la cognition et mutisme cinétique Raideur de la nuque sans signes focaux	Positif	Négatif	Thérapie antivirale avec lopinavir/ritonavir 400/100mg (deux fois par jour), et hydroxychloroquine 200mg (deux fois par jour) 3 jours après son admission, vu la persistance de sa symptomatologie clinique, une corticothérapie à forte doses en IV a été débuté (méthylprednisolone 1g/jour pendant 5jours) Après la première perfusion, le patient s'est amélioré. Il est devenu alerte et apte d'exécuter des tâches simples et de répéter des mots simples. Les jours suivants, le patient a pu parler et répondre à des questions simples. Après les 5 jours de corticothérapie à forte dose, il n'a montré qu'une légère désinhibition et quelques fluctuations de la vigilance.
-------------------------	-------	---	---	---------	---------	---

F.Hafizi et al (144)	35ans	F	Nouvellement diagnostiquée avec un diabète, céphalées intenses depuis une semaine, toux sèche, confusion, somnolence, convulsions, score de Glasgow à 9, agitation, vomissements	Positif	Non réalisé	Vancomycine arrêtée après 2jours, Ceftriaxone et Acyclovir. Intubation Le reste du traitement n'a pas été mentionné. A J4 l'état mental de la patiente s'est nettement amélioré, et la patiente a été extubée. A J9 elle était sortie de l'hôpital
-------------------------	-------	---	--	---------	-------------	--

D'après les cas détaillés dans le tableau ci-dessus, l'évolution des méningo-encéphalites associées au COVID-19 est généralement marquée par une bonne amélioration. Comme le confirme également le cas de notre patiente qui avait reçu un traitement associant l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, lopinavir/ritonavir, la ceftriaxone et la corticothérapie. On note que l'évolution après ce traitement a été marquée par une amélioration nette sur les deux plans neurologique et respiratoire.

Toutefois, l'évolution peut être marquée par des complications. On rapporte le cas d'une méningo-encéphalite liée au COVID-19 et compliquée d'une hémorragie intracrânienne, observée chez un patient âgé de 36ans (136) qui avait présenté une symptomatologie initiale (le 15/04/20) faite de fièvre ; céphalées ; diarrhées et vomissements. La recherche de SARS-CoV-2 sur écouvillonnage nasopharyngé a été négative. Le diagnostic retenu initialement était celui d'une gastro-entérite. Le 19/04/20, le patient s'est présenté aux urgences se plaignant de la même symptomatologie associée à une somnolence et une confusion (le score de Glasgow était à 13) sans notion de traumatisme crânien ni de convulsions. Une recherche de SARS-CoV-2 dans un nouvel écouvillonnage était revenue positive. La réalisation d'une TDM cérébrale, avait objectivé un hématome intracérébral frontal droit associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne dans la fissure sylvienne ipsilatérale et les lobes frontal et temporal. Un hématome sous-dural aigu était également retrouvé, et semblait être entouré d'un œdème qui provoquait un déplacement de la ligne médiane. Le radiologue avait attribué les résultats décrits à une encéphalite, et une étiologie virale était fortement suspectée.

Le bilan diagnostique a été complété par un angio-scanner cérébral le même jour, qui n'avait montré aucune malformation artério-veineuse ou anévrisme. Un

rehaussement leptoméningé supratentoriel bilatéral a été détecté et avait permis de confirmer le diagnostic de méningoencéphalite liée à COVID-19.

La TDM cérébrale avait contre-indiquée la ponction lombaire, ainsi la recherche de SARS-CoV-2 dans le LCR n'a pas pu être réalisée.

Le patient a été hospitalisé dans une unité de soins intensifs. Le 2/05/20, il était toujours stable sur le plan neurologique (Glasgow à 14), et l'imagerie cérébrale avait montré la persistance de l'hématome sous-dural d'où l'indication d'une chirurgie évacuatrice. La recherche par RT-PCR de SARS-CoV-2 dans le liquide obtenu après la chirurgie était revenue positive (136).

H-PREVENTION DES MENINGO-ENCEPHALITES ASSOCIEES AU COVID-19:

Les études réalisées, visant à étudier les méningo-encéphalites associées au COVID-19, n'ont pas élaboré des mesures préventives spécifiques à la ME en corrélation avec la COVID-19. On suppose que la prévention reposerait alors sur la lutte contre l'infection par le SARS-CoV-2 par le respect des mesures sanitaires préventives, et en promouvant la vaccination. Il convient aussi de contrôler les comorbidités qui constituent des facteurs de risque favorisant la survenue de ME chez les patients atteints de la COVID-19.

- La prévention de la transmission de la COVID-19 repose sur le respect (146) :
 - Des mesures de protection personnelle : reposant principalement sur le respect des mesures d'hygiène de base, il convient de se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes ; de couvrir sa bouche et son nez avec le bras ou un mouchoir lors de la toux ; ainsi que de porter un masque.

- Des mesures de protection de l'environnement : il est important de nettoyer et de désinfecter fréquemment tous les objets et toutes les surfaces qui risquent d'être contaminés, comme les poignées de porte ; la robinetterie ; les cellulaires ; etc. Les désinfectants domestiques habituels peuvent être employés ou une combinaison de neuf parts d'eau froide pour une part d'eau de javel. De plus, il est recommandé de minimiser le partage des objets, si possible.
- Des mesures de distanciation physique : qui consiste à limiter le nombre de contacts étroits auprès d'autres personnes. Il est donc nécessaire d'éviter tous les déplacements non essentiels dans la communauté et d'éviter de se rassembler, peu importe l'occasion. Lors des déplacements essentiels, il est important de maintenir une distance d'au moins deux mètres par rapport aux autres. De plus, si une personne présente des symptômes apparentés à la COVID-19 ou qu'elle revient de voyage de l'étranger (avec ou sans symptômes), celle-ci doit s'isoler et rester à la maison au moins 14 jours afin d'éviter d'infecter d'autres personnes (146).

En plus des mesures préventives mentionnées ci-dessus, le Maroc avait opté pour des restrictions très sévères dans la lutte contre la COVID-19. Dans le cadre de « *l'état d'urgence sanitaire* », dès le mois de mars 2020, les écoles ; lycées et universités ont été fermés, pour ne rouvrir qu'à la rentrée suivante. Cette fermeture a bientôt été suivie de celle des restaurants, cafés, salles de spectacle et cinémas. Dès avril 2020, Le port du masque a été rendu obligatoire dans l'espace public, sur fond de confinement très strict. Un couvre-feu a été imposé de 19h à 5h durant le mois de jeûne du ramadan (soit de la fin avril à la fin mai) (148).

➤ Concernant la vaccination anti-Covid-19 à l'échelle nationale :

Le Maroc avait lancé une campagne de vaccination le 28 janvier 2021. Sa Majesté le Roi Mohammed VI, Chef Suprême et Chef d'État-Major général des Forces armées royales (FAR), que Dieu le Glorifie, a été le premier à se faire vacciner, et ceci a eu lieu au palais royal de Fès. Les vaccins anti-Covid-19 utilisés au Maroc sont les vaccins AstraZeneca© et Sinopharm© (les caractéristiques de ces deux vaccins sont détaillées dans le tableau XIII).

L'objectif de cette campagne de vaccination anti-COVID-19 est d'atteindre au plus tôt l'immunité collective en vaccinant les 25 millions d'adultes (une population totale estimée à 36 millions d'habitants au Maroc). Au 22 mars, près de 4,3 millions de Marocains ont été vaccinés au moins une fois et 2,6 millions ont reçu les deux doses du vaccin, soit une proportion respectivement de 11,8% et de 7,2%, à comparer à 9,5% et 3,7% en France à la même date. La campagne, avait visé initialement les plus de 75 ans et les professionnels de santé, et s'est rapidement élargie. Ainsi le Maroc s'est retrouvé largement en avance sur les autres pays africains, malgré le défi généralisé de l'approvisionnement en vaccins (148).

Tableau XIII :Les caractéristiques des vaccins anti-COVID-19 utilisés au Maroc (147)

Caractéristiques	Sinopharm©	AstraZeneca©
Nature	Vaccin inactivé	vaccin à vecteur viral non répliquant
Mécanisme d'action	Le virus « tué », conserve sa structure et est reconnu par le système immunitaire	Une partie des séquences génétiques de la protéine Spike du coronavirus est associée à un autre virus, de type adénovirus (virus du rhume du Chimpanzé) Les épines (spike) situés à la surface du virus sont facilement accessibles pour le système immunitaire
Adjuvant	Hydroxyde d'aluminium	<u>Polysorbate 80</u>
Présentation	Flacon mono-dose 0.5 ml Suspension trouble semi-transparente avec une légère couleur blanche	Flacon multi-dose (10 doses) Solution incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque et exempte de particules
Conservation et transport	+2°C et +8°C, à l'abri de la lumière, et ne doit pas être congelé.	2 à 8 ° C
Site d'injection	Intramusculaire (deltoïde du bras non dominant)	Intramusculaire (deltoïde du bras non dominant)
Nombre d'injection	2	2
Intervalle entre les deux injections	21 jours	28 jours

L'efficacité d'un vaccin anti-Covid-19 se traduit par la capacité du vaccin à empêcher le développement des symptômes de la COVID-19 chez la personne vaccinée. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'un vaccin anti-COVID-19 doit montrer une efficacité d'au moins 50 % pour s'avérer utile. Les 2 vaccins utilisés au Maroc sont tous les deux efficaces (l'efficacité est estimée à 79% pour le vaccin Sinopharm© et à 70% pour celui d'AstraZeneca©). La protection commence 14 jours après la première dose. La 2^{ème} dose est obligatoire pour une efficacité plus durable. L'efficacité à long terme est en cours d'évaluation dans les essais cliniques de phase III.

Les vaccins Sinopharm© et AstraZeneca© sont utilisés pour les patients sans limite d'âge à partir de 17 ans. Leurs effets secondaires sont qualifiés de bénins, spontanément réversibles en quelques jours, et ils sont comparables aux vaccins habituels.

Les réactions allergiques rapportées aux vaccins de façon générale sont de 2 types :

- Des réactions secondaires bénignes: gonflement, rougeur, durcissement ou douleur au niveau du site d'injection, fièvre, malaise, douleurs musculaires ou maux de tête. Ces effets indésirables sont bénins dans la majorité des cas et disparaissent spontanément en quelques jours.
- Des réactions allergiques sévères de type anaphylactique, pouvant être provoquées par les antigènes vaccinaux mais aussi d'autres composants du vaccin. Elles sont exceptionnelles et surviennent dans un délai très court (moins d'une heure) après l'injection. A cet effet, le patient est prié de rester en observation pendant 15 minutes après sa vaccination.

Le vaccin AstraZeneca© contient du « Polysorbate 80 », potentiellement allergisant mais uniquement chez une faible proportion de la population. Le vaccin de Sinopharm© utilise « l'hydroxyde d'aluminium » dénué de risque anaphylactique. On note que les experts internationaux, immuno-allergologues, recommandent les vaccins Astra Zeneca© et Sinopharm© pour les terrains à risque allergique (147).

A la date du 28 Février 2021, les données du centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) sont rassurantes et ne montrent pas à ce jour des effets secondaires graves secondaires aux vaccins anti-Covid-19 (147).

Dans une réunion tenue le 17 Mars, la Commission Consultative Nationale de Pharmacovigilance avait étudié les effets secondaires concernant les troubles de coagulation et les événements thromboemboliques chez les bénéficiaires du vaccin AstraZeneca® utilisé contre le virus Covid-19. Les membres du comité ont confirmé à l'unanimité que les bénéfices du vaccin AstraZeneca® l'emportent sur les risques et qu'il n'y a pas de lien direct entre les quatre cas d'effets indésirables thromboemboliques notifiés au Maroc et l'utilisation du vaccin AstraZeneca®. Ainsi, la Commission Consultative Nationale de Pharmacovigilance a recommandé de continuer à utiliser le vaccin dans les campagnes de vaccination à l'échelle nationale (147).

Le ministère de la Santé a mis à la disposition des citoyens la plateforme “Yakadaliqah”, pour leur permettre de bénéficier, à distance, d'un suivi de leur sécurité vaccinale et de déclarer via cette plateforme, tout événement indésirable observé après la première et/ou la deuxième dose de vaccin reçue. Ainsi, les patients peuvent être continuellement en contact avec les médecins de leur site de vaccination de proximité (147).

I-PRONOSTIC :

En se référant toujours à l'étude espagnole détaillée précédemment dans la partie « épidémiologie » (122), le taux de mortalité dans le « groupe COVID-ME » était estimé à 24,1% (soit 7/29 décès), et donc supérieur à celui enregistré dans le « groupe non-COVID-ME » estimé à 10,7% (soit 16/150 décès). On pourrait estimer alors que le pronostic des méningo-encéphalites est plus sombre chez les patients ayant une infection au SARS-CoV-2, que chez ceux indemne de cette infection.

Le pronostic est généralement favorable. Les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic sont : le choc septique, l'âge avancé, les convulsions, l'hypoglycorachie, le faible taux de leucocytes dans le LCR, l'hyperprotéinorachie, le coma, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'apyrexie et le retard du début du traitement (122).

Une analyse avait montré que l'âge avancé (>60 ans), la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le LCR, ainsi que les anomalies à l'IRM cérébrale sont des facteurs de mauvais pronostic (149)



Les méningo-encéphalites se définissent comme étant des processus inflammatoires atteignant les enveloppes méningées et l'encéphale. Elles se traduisent principalement sur le plan clinique par l'association de syndromes méningé, infectieux et encéphalitique. L'analyse du LCR est primordial dans le cadre de cette pathologie, et permet de faciliter le diagnostic étiologique.

Les méningo-encéphalites se caractérisent par une variété étiologique importante, dont les virus représentent les agents infectieux les plus souvent retrouvés. Leur diagnostic étiologique a beaucoup bénéficié du développement de la biologie moléculaire, illustré principalement par l'impact très significatif de la PCR.

On note que l'épidémiologie des méningo-encéphalites est en constante évolution, et ceci vu l'émergence possible de nouveaux agents pathogènes, pouvant être dotés d'un neurotropisme et d'une neurovirulence, et engendrer ainsi des manifestations neurologiques ; dont la méningo-encéphalite. Dans le même contexte on rapporte l'émergence en 2019, à Wuhan en chine, d'un nouveau Betacoronavirus ; intitulé SARS-CoV2, et qui est à l'origine de la pandémie covid-19.

Des cas sporadiques de méningo-encéphalites associées au covid-19 ont été rapportés dans la littérature, et ceci dans différents pays. A l'échelle nationale, on rapporte également le cas d'une patiente âgée de 57 ans, diagnostiquée avec une méningo-encéphalite associée à une infection au SARS-CoV-2. Et chez qui l'évolution, sous traitement adéquat, a été marquée par une évolution nette sur les plans respiratoire et neurologique.

RÉSUMÉS

RESUME

Titre : Méningo-encéphalite grave révélant une infection COVID-19 : quelle relation et quel impact (à propos d'un cas avec revue de littérature)

Auteur : MAATALLAOUI Chaymaa

Rapporteur : Professeur Abdelouahed BAITE

Mots-clés : méningo-encéphalite, COVID-19, SARS-CoV2, neurotropisme, neurovirulence

L'émergence d'un nouveau Betacoronavirus ; intitulé SARS-CoV2, responsable de la pandémie covid-19, constitue une réelle urgence internationale de santé publique.

Bien que le SARS-CoV2 soit connu principalement pour son tropisme respiratoire, il peut être également à l'origine de manifestations neurologiques protéiformes dont la méningo-encéphalite. Faisant ainsi évoquer un potentiel neuro-invasif et un neurotropisme du virus impliquant différents mécanismes physiopathologiques. L'atteinte neurologique lors de la covid-19 mérite une attention importante du personnel médical, vu qu'elle peut être dévastatrice et entraîner le décès du patient.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 57ans ayant été hospitalisée à l'HMIMV de RABAT, qui avait présenté initialement une symptomatologie digestive, suivie d'une altération de la conscience, le tout évoluant dans un contexte fébrile. Une méningite purulente a été évoquée devant les résultats de la ponction lombaire avec instauration d'un traitement par Ceftriaxone. Vu la persistance des symptômes voire l'aggravation de l'état de la patiente, le contexte épidémiologique du covid-19 et la désaturation à 60% en air ambiant, une infection au SARS-CoV2 a été évoquée suite à la positivité de la PCR SARS-CoV2 dans le prélèvement oropharyngé. Ainsi le diagnostic de méningo-encéphalite associée au covid-19 a été retenu. L'évolution, sous traitement adéquat, a été marquée par une amélioration nette sur le plan respiratoire et neurologique.

ABSTRACT

Title : Severe meningoencephalitis revealing a COVID-19 infection : which relationship and which impact ? (About a case and literature review)

Author : Chaymaa MAATALLAOUI

Rapporteur : Professor Abdelouahed BAITE

Keywords : meningoencephalitis, COVID-19, SARS-CoV2, neurotropism, neurovirulence

The emergence of a new Betacoronavirus, called SARS-CoV2, responsible for the covid-19 pandemic, constitutes a real international public health emergency. Although SARS-CoV2 is mainly known for its respiratory tropism, it can also cause protean neurological manifestations, including meningoencephalitis. This suggests a neuroinvasive potential and a neurotropism of the virus involving different physiopathological mechanisms. The neurological damage caused by covid-19 deserves the attention of medical personnel, as it can be devastating and lead to the death of the patient.

We report the case of a 57-year-old female patient who was hospitalized at the HMIMV of RABAT, who initially presented with digestive symptoms, followed by altered consciousness, all evolving in a febrile context. A purulent meningitis was evoked in front of the results of the lumbar puncture with initiation of a treatment by Ceftriaxone. Given the persistence of symptoms and the worsening of the patient's condition, the epidemiological context of covid-19 and the desaturation at 60% in ambient air, an SARS-CoV2 infection was evoked following the positivity of the SARS-CoV2 PCR in the oropharyngeal swab. Thus the diagnosis of meningoencephalitis associated with covid-19 was retained. The evolution, under adequate treatment, was marked by a clear improvement on the respiratory and neurological levels.

ملخص

العنوان: التهاب السحايا الحاد يكشف عن مرض كوفيد-19: ما العلاقة و ما التأثير؟ بصدد حالة واحدة مع

مراجعة الأدبيات

الاستاذ المشرف : الأستاذ عبد الواحد البايت

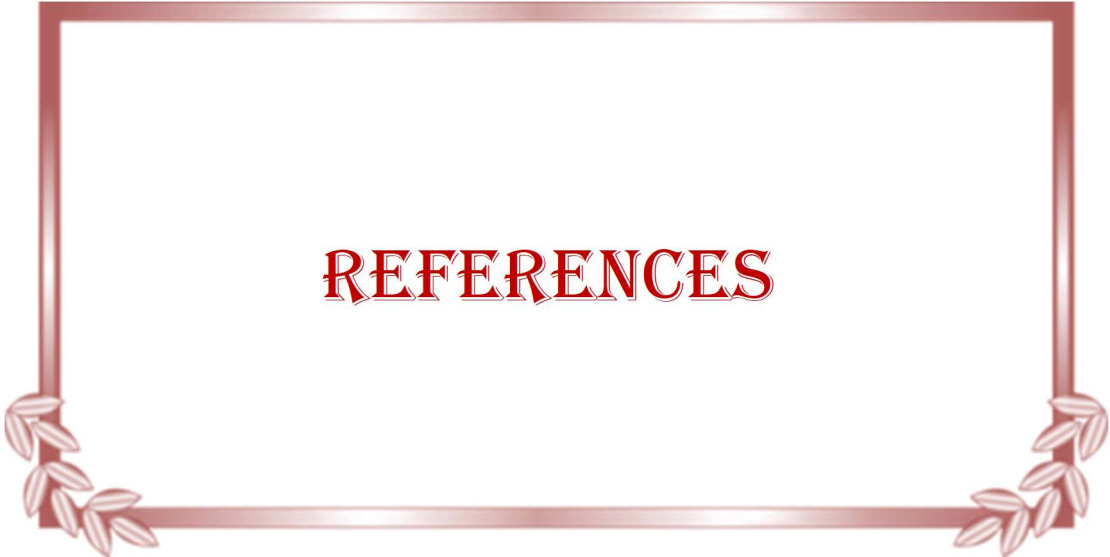
تأليف: شيماء معطلوي

الكلمات المفتاحية: التهاب السحايا - كوفيد 19 - فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة النوع

2 - اجتياح عصبي - الفوعة العصبية

ان ظهور فيروس جديد، يسمى فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة النوع 2

و هو المسؤول عن وباء كوفيد-19، يشكل حالة طوارئ دولية في مجال الصحة العامة. على الرغم من كون هذا الفيروس يصيب اساسا الجهاز التنفسي ، الا و ان بإمكانه التسبب في امراض عصبية بما في ذلك التهاب السحايا .و هذا يدل على قدرته على الإجتياح العصبي عبر آليات مختلفة . الإصابة العصبية أثناء كوفيد-19 تتطلب إهتماما كبيرا من طرف الطاقم الطبي، و ذلك لأنه بإمكانها أن تكون مدمرة و أن تتسبب في وفاة المريض. و نبلغ عن حالة مريضة تبلغ من العمر 57 عاما، تم استشفائها في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط ، التي كانت تعاني من اعراض في الجهاز الهضمي، تدهور الوعي والحمى. و قد تم تشخيصها بالتهاب السحايا القيحي، و من تم علاجها بدواء سيفترياكسون. نظرا لتدهور حالة المريضة، و السياق الوبائي كوفيد-19. لقد تم تشخيص اصابتها بهذا المرض وذلك بعد العثور على الفيروس في مسحات من البلعوم. التشخيص النهائي عند هذه المريضة كان هو التهاب السحايا المصاحب لمرض كوفيد-19. و قد اتسم تطور حالة المريضة، في ظل العلاج المناسب بتحسن واضح على مستوى الجهاز التنفسي و العصبي



REFERENCES

- (1). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China Ling Mao; Huijuan Jin; Mengdie Wang; Yu Hu; Shengcai Chen; Quanwei He; Jiang Chang; Candong Hong; Yifan Zhou; David Wang; Xiaoping Miao; Yanan Li, MD, PhD; Bo Hu, MD, PhD doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- (2). Les atteintes neurologiques liées au SARS-CoV-2 et autres coronavirus humains Sara Salinas, Yannick Simonin doi.org/10.1051/medsci/2020122.
- (3). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages, V. Bonnya, A. Maillardb, Mousseaux, L. Placais, Q. Richier doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003.
- (4). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique, OptionBio juillet-août 2020 n° 619-620
- (5) COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives Jiumeng Sun, Wan-Ting He, Lifang Wang, Alexander Lai, Xiang Ji, Xiaofeng Zhai, Gairu Li, Marc A. Suchard, Jin Tian, Jiyong Zhou, Michael Veit, and Shuo Su ol.doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008
- (6) .Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde ». https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html (consulté le 02/05/2021).
- (7) .Spécificités de l'épidémiologie de l'infection virale par le SRAS-CoV-2 au Maroc S. El Kettani , M. Kahhouli Journal de Biologie Médicale / Volume 9- Numéro 34 / Juill-Sept 2020
- (8). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Andrew Rhodes, MD, PhD; Allen C. Cheng, MD, PhD; Sharon J. Peacock, PhD; Hallie C. Prescott, MD, MSc doi:10.1001/jama.2020.12839
- (9) .Manifestations neurologiques dans la pandémie de COVID-19 F. Sellal R. Tazii G. Ahle G. Hauteclouque doi.org/10.1016/j.praneu.2020.08.011 .
- (10). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique OptionBio juillet-août 2020 n° 619-620

(11). B. Lodé et al Imagerie de la pneumonie COVID-19
doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011

12 : ref157 : Revue scientifique de la Société Marocaine de Cardiologie Imagerie du Covid-19 en milieu cardiologique Y. El Fakir, N. Doghmi

13 .COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE TRAORE B. et al.
Revue marocaine de santé publique, vol 7 , n° 10

(14).Médicaments rhumatologiques pour le traitement de l'infection par le COVID-19 Éditorial / Revue du rhumatisme 87 (2020) 150–152
doi.org/10.1016/j.rhum.2020.03.010.

(15).Haute Autorité de Santé Veille sur les médicaments de la COVID-19 février 2021

16). J.-P. Stahl Méningites aiguës doi.org/10.1016/j.jeurea.2012.10.004

(17). SPILF. Texte court : 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Med Mal Infect 2009;39:175—86.

(18). Apport de la collaboration entre urgentistes et microbiologistes dans le diagnostic des méningo-encéphalites de l'enfant F. MOULIN chapitre 20

(19). P. Tattevin Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé La Revue de médecine interne 30 (2009) 125–134
doi:10.1016/j.revmed.2008.05.021.

20). Les méningo-encéphalites infectieuses Jean-Paul Stahl, Alexandra Mailles.

(21). Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. Clin Infect Dis 2009;49(12):1838-47,

(22) .Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis 2006;43(12):1565-77

(23). Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al., on behalf of UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of

encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):835-44

(24). Les encéphalites infectieuses en 2011 Infectious encephalitis in 2011 A. Maille, P. Tattevin, J.P. Stahl, *La Lettre de l'Infectiologue* Tome XXVI - n°3 - mai-juin 2011 - 95

(25). Méningo-encéphalites : étude rétrospective sur 4 ans au CHRU Bretonneau de Tours J. Grouille, F. Maillot, B. De Toffol, D. Perrotin, L. Bernard, D. Garot doi.org/10.1016/j.revmed.2016.09.006

(26). Manifestations neurologiques des infections R. Deschamps, J.-L. Houeto, O. Gout 8-003-A-60).

(27). Jusqu'ici ref23: Boucher A, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.003>

(28). Méningo-encéphalite aiguë à *Mycoplasma pneumoniae* de l'adulte traitée avec succès par lévofloxacine C. Ficko, D. Andriamanantena, L. Mangouka, C. Bigaillon, C. Flateau, A. Mérens, C. Rapp doi.org/10.1016/j.revmed.2013.09.007

(29). Infections du système nerveux au service de neurologie au Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech M. G. RACHID, N. KISSANI

(30). Les encéphalites infectieuses aiguës : recommandations pour un diagnostic étiologique J.-P. Stahl, A. Mailles, V. Vaillant, D. Floret *Reanimation* (2007) 16, 485-489 doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.005

(31). Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves R. Sonnevile, M. Wolff doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.004

(32). Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé P. Tattevin doi:10.1016/j.revmed.2008.05.021

(33). Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé en réanimation M. Wolff · R. Sonnevile *Réanimation* (2011) 20:178-185 DOI 10.1007/s13546-011-0251-1

- (34) .Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 47:303–27
- (35). encéphalites virales Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 968-73 R. Du Pasquier P. Meylan L. Kaiser P. H. Lalive
- (36). Infections du système nerveux central partie 2 : encéphalite chez l'adulte Forum Med Suisse 2017;17(23):492-498 von Arx Sebastian, Leib Stephen L., Sturzenegger Mathias, Sendi Parham
- (37). encéphalites virales Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 968-73 R. Du Pasquier P. Meylan L. Kaiser P. H. Lalive
- (38). The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America DOI: 10.1086/589747
- (39). Pièges en sérologie infectieuse R. Lienhard Rev Med Suisse 2011
- (40). Tattevin P. Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé. Rev Med Interne 2009;30:125—34.
41. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new pronostic factors. Ten years of experience. Neurol Sci 2013;34:1879—81.
- 42 . Sili U, Kaya A, Mert A, et al. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol 2014;60:112—8.
43. Song MM, Tark K, Eun ML, et al. Comparison of clinical manifestations, outcomes and cerebrospinal fluid findings between herpes simplex type 1 and type 2 central nervous system infections in adults. J Med Virol 2014;86:1766—71
- (44). 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 17:857–63

- (45). Encéphalite virale dans toutes ses formes : comment s'en sortir ? A. Khalfalli *, B. Hmida , H. Harres , M. Maatouk , S. Jamel , W. Mnari , A. Zrig , R. Salem , M. Golli doi.org/10.1016/j.neurad.2017.01.028
- 46 . Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001;7(5):400–8.
- 47 .Kulkarni MA, Lecocq AC, Artsob H, Drebot MA, Ogden NH. Epidemiology and aetiology of encephalitis in Canada, 1994–2008: a case for undiagnosed arboviral agents? *Epidemiol Infect* 2013;141(11): 2243–55
- 48 . Mailles A, Stahl JP, Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838–47.
- 49 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. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):835–44.
- (50). Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al (2008) The varicella zoster virus vasculopathies. *Neurology* 70:853–60
- (51). Méningite et méningo-encéphalite à VZV sans éruption cutanée N. Bizien, S. Vallet, A. Tran, M.-C. Legrand, C. Payan, R. Le Berre R Service de pneumologie, CHU de la Cavale Blanche, 29 609 Brest cedex, France
- 52 .BELL W.E., Mc CORMICK W.F. - Neurologic infections in children - 2nd Ed, Philadelphia, WB, Saunders, 1981 : 411-428.
- 53 . SILVERSTEIN A., STEINBERG G., NATHANSON M. - Nervous system involvement in infectious mononucleosis. *Arch Neurol.* 1972 ; 26, 353-358.
- 54). Deux cas de primo-infection Epstein-Barr virus révélée par une méningo-encéphalite H. KARRAY, S. HENRY, J. ICART, N. FABR, R. VAYR et J. DIDIER 10.1016/S0399-077X(05)80707-3
- (55). HENLE W., HENLE G., HORWITZ C. - Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Human Pathol.* 1974 ; 5 : 551-565.

- (56) . Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996;125(7):577–87.
- (57). Zerr DM. Human herpesvirus 6:A clinical update. *Herpes* 2006;13:20-4
- (58). Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system.*Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:82-94
- (59). Gardell JL, Dazin P, Islar J, et al.Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl. 1):S11-16
- (60). Pot C, Burkhard PR,Villard J, et al. Human herpesvirus-6 variant A encephalomyelitis.*Neurology* 2008;70: 974-6
- (61). Muta T, Fukuda T, Harada M. Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipients in Japan: a retrospective multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(7):583–5.
- (62). Méningites et encéphalites à entérovirus diagnostiquées au CHU de Limoges: 2005-2006S.Ranger-Rogez G.Ribierre S.Ducroix-Roubertou A.Lienhardt-Roussie J.M.Vallat F.DenisP.Weinbreck doi.org/10.1016/S0399-077X(08)73202-5
- (63). Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:519–29.
- (64) . Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet Neurol* 2007;6: 171–81
- (65) . Solomon T. Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004;351:370–8.
- (66). Han LL, Popovici F, Alexander Jr JP, Laurentia V, Tengelsen LA, Cernescu C, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis* 1999;179:230–3.
- (67) . Solomon T, Ooi MH, Beasley DW, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003;326:865–9.
- (68). SOLOMON T - Viral encephalitis in Southeast Asia. *Neurol Infect Epidemiol* 1997; 2 : 191-199.

- (69) .WHO - Japanese Encephalitis Vaccine. A summary paper from World Health Organisation. Travel Medicine News Share, 4th Quarter 1998, 5p.
- (70). KUMAR R, MATHUR A, KUMAR A et Coll - Clinical features and prognostic indicators of Japanese encephalitis in children in Lucknow (India). Indian J Med Res 1990 ; 91 : 321- 327.
- (71) . KUMAR R, SELVAN A S, SHARMA AS et Coll - Clinical Predictors of Japanese encephalitis. Neuroepidemiology 1994 ; 13 : 97-102.
- (72) . CHAN YASANHA C, BUNDO K, IGARASHI A et Coll - Serodiagnosis by the ELISA on encephalitis in Chiang Mai, Thailand, 1983. Trop Med 1984; 26 : 147.
- (73) . TANAKA M - Rapid identification of flavivirus using the polymerase chain reaction. J Virol Meth 1993 ; 41 : 311-322.
- (74). Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. World J Clin Cases 2015;3:430–41.
- (75) . Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet 2008;371:1861–71.
- (76) . Gaudelus J. Méningo-encéphalite atypiques chez l'enfant. Arch Pediatr 2009;16(Suppl. 2):108–14.
- (77) . Arnez M, Avsic-Zupanc T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:1251–60.
- (78) . Lau KK, Lai ST, Lai JY, et al. Acute encephalitis complicating rubella. Hong Kong Med J 1998;4:325–8.
- (79) . Figueiredo CA, Oliveira MI, Afonso AM, et al. Rubella encephalitis in a young adult male: isolation and genotype analysis. Infection 2010;39:73–5
- (80). Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi prefecture, Japan, 1984–90. Brain Dev 1993;15:192–7.
- (81). Guler E, Davutoglu M, Guler S, et al. Encephalitis in a child during atypical course of rubella. Infection 2009;37:65–6.

- (82) . Moriuchi H, Yamasaki S, Mori K, et al. A rubella epidemic in Sasebo, Japan in 1987, with various complications. *Acta Paediatr Jpn* 1990;32:67–75
- 83). Halpin K, Hyatt AD, Plowright RK, Epstein JH, Daszak P, Field HE, et al. Emerging viruses: coming in on a wrinkled wing and a prayer. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):711–7.
- (84) . Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, Harcourt BH, Tamin A, Lam SK, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 2000;288(5470):1432–5
- (85). Lee KE, Umapathi T, Tan CB, Tjia HT, Chua TS, Oh HM, et al. The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol* 1999;46(3):428–32.
- (86) . Paterson BJ, Mackenzie JS, Durrheim DN, Smith D. A review of the epidemiology and surveillance of viral zoonotic encephalitis and the impact on human health in Australia. *New South Wales Public Health Bull* 2011;22(5–6):99–104.
- (87). Mjid M, Cherif J. Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. April-June 2015;71(2-3):67-72. [Google Scholar](#)
- (88). Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *African health sciences*. 2011 Mar;11(1):116- 27. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- (89). Bazin C. Tuberculose du système nerveux central. *EMCNeurologie*. 2004;1(2):169-192. [Google Scholar](#)
- (90). Morales S, Ramos W, Vélchez R, Pérez J, Alvarado M. Effectiveness and safety of the schedules of short and long term treatment for tuberculous meningoencephalitis at two hospitals of Lima-Peru. *Neurología (English Edition)*. 2011;26(4):220-226. [Google scholar](#)
- (91) . Thwaites GE, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *The Lancet Neurology*. 2005;4(3):160-170. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
- (92) . Monteyne P, Sindic CJM. The diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol Belg* 1995;95:80–7.

- (93). Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J M* 1992;326:668–72.
- (94) . Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbas G, et al. Central nervous system tuberculosis in children. A review of 214 cases. *Pediatrics* 1998;102(5) E49.
- (95) . Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996;22:982–8.
- (96) . Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis* 1994;75: 149–52.
- (97). Miörner H, Sjöbring U, Nayak P, Chandramuki A. Diagnosis of tuberculous meningitis: a comparative analysis of 3 immunoassays, an immune complex assay and the polymerase chain reaction. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:381–6.
- (98) . Méningo-encéphalite tuberculeuse révélée par des troubles psychiatriques: à propos d'un cas Khalid Mouhadi, Tarik Boulahri , Abdelhadi Rouimi doi:10.11604/pamj.2017.27.206.12811
- (99). SIEGMAN-IGRA Y., LEVIN R., WEINBERGER M., et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infec Dis* 2002 ; 80 : 223-35.
- (100). RICARD D., SALLANSONNET-FROMENT M., DEFUENTES G., DE GRESLAN T. et al Abscès du tronc cérébral à *Listeria monocytogenes* *Revue neurologique* 2008 ; 164 : 388-93
- (101) . ECKBURG P.B., MONTOYA J.G., VOSTI K.L. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: fi ve cases and a review of the literature. *Medicine* 2001; 80 : 223-35.
- (102) . MYLONAKIS E., HOHMANN E.L., CALDERWOOD S.B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998; 77: 313-36.

- (103) . LZIERE C., ALKHALIL A., BELIN C., DUMAS J.L., SALAMA J.Z. Hémiparésie d'installation progressive révélant une encéphalite à *listeria monocytogenes*. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 :592-5.
- (104) . Gastroentérite fébrile à l'origine d'une méningo-encéphalite à *Listéria Monocytogènes* GNONLONFOUN D., ADJIEN K.C , OSSOU-NGUIET P.M. , ASSOGBA K. , ADOUKONOU T. , FICKL A., PETITNICLAS G , HOUINATO D, AVODE D.G.
- (105). Méningo-encéphalite à *Bartonella quintana* chez un sujet immunocompétent : une observation rare I. Kooli , C. Loussaief, H. Ben Brahim, A. Aouem, A. Toumi, M. Chakroun doi.org/10.1016/j.patbio.2014.06.001 0369-8114
- (106) . Manifestations neurologiques des infections R. Deschamps, J.-L. Houeto, O. Gout (8-003-A-60) DOI : 10.1016/S1166-8598(08)45922-7
- (107) . Méningo-encéphalite à *Histoplasma capsulatum* chez une patiente infectée par le VIH: une pathologie à évoquer chez les patients vivant en Amérique latine ou en revenant A. Dione, L. Epelboin, A. Lévi, G. Walter, E. Mosnier, B. Bidaud, C. Carrera, D. Jeanbourquin, A. Adenis, M. Nacher, D. Blanchet, J. Savatovsky, M. Pierre-Demar, F. Djossou
- 108 . Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves R. Sonnevile, M. Wolff *Reanimation* (2007) ' 16, 452—462 doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.004
- (109) (115) (reg45: Une méningo-encéphalite herpétique à Herpès Simplex Virus de type 2 chez une patiente de 91 ans, A. Jouffroy, F. Desrousseaux, A. Juret, A. Mohebi , M. Harboun doi.org/10.1016/j.npg.2018.02.005
- (110). Syndrome de Klüver-Bucy compliquant une méningo-encéphalite herpétique chez une femme enceinte Jawad Oumerzouk, Khalid K. Mouhadi, Yahya Hssaini, Abdelhafid Eljouehari, Mohamed Kadiri, Zakaria Bichra, Ahmed Bourazza doi.org/10.1016/j.lpm.2013.11.019
- (111) . A. Hossini et colla, Hydrocéphalie compliquant une méningo-encéphalite tuberculeuse chez une patiente VIH *Maroc Médical*, tome 35 n°1, mars 2013 doi.org/10.48408/IMIST.PRSM/mm-v35i1.2238).

- (112). Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé en réanimation Réanimation (2011) 20:178-185 DOI 10.1007/s13546-011-0251-1 M. Wolff · R. Sonnevile).
- (113). Tunkel et al, The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America DOI: 10.1086/589747
- (114). Les encéphalites infectieuses en 2011 A. Mailles, P. Tattevin, J.P. Stahl. La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXVI - n°3 - mai-juin 2011
- (115). Guérison d'une méningo-encéphalite à Echovirus 27 par immunoglobulines intraventriculaires au cours d'une agammaglobulinémie. À propos d'un cas F. Mellouli, Z. Arrouji, M. Debre, M. Bejaoui Archives de pédiatrie 10 (2003) 130–133
116. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92:786–790. <https://doi.org/10.1002/jmv.25918>
- (117). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms Abdul Mannan Baig, Areeba Khaleeq, Usman Ali, and Hira Syeda doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122
- (118). Spécificités de l'épidémiologie de l'infection virale par le SRAS-CoV-2 au Maroc S. El Kettani , M. Kahhouli Journal de Biologie Médicale / Volume 9- Numéro 34 / Juill-Sept 2020
- (119). Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, et al: A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 94: 55-58, 2020. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- (120). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen, Jiahao Duan, Kenji Hashimoto, Ling Yang, Cunming Liu, Chun Yang doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- (121). Manifestations neurologiques dans la pandémie de COVID-19 F. Sellal, R. Tazii, G. Ahle, G. Hauteclouque doi.org/10.1016/j.praneu.2020.08.011

- (122) European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, doi.org/10.1007/s10096-021-04206-5 incidence, clinical characteristics, risk factors and outcome of meningoencephalitis patients with covid-19
- (123). Mondal, R., Ganguly, U., Deb, S. *et al.* Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J. Neurovirol.* **27**, 12–25 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00923-3>
- (124). COVID-19: Neuroinvasiveness, Neurotropism and Neurovirulence Journal of Neurology & Experimental Neuroscience mini review doi :10.17756/jnen.2020-S1-006
- (125). Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, Karim AH and Sattar A (2020) Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front. Neurol.* 11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518
- (126). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 Adeel S. Zubair, MD; Lindsay S. McAlpine, MD; Tova Gardin, MD, MPP; Shelli Farhadian, MD, PhD; Deena E. Kuruvilla, MD; Serena Spudich, MD doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
- 127 .Pathophysiological Clues to How the Emergent SARS-CoV-2 Can Potentially Increase the Susceptibility to Neurodegeneration Mahsa Dolatshahi Mohammadmahdi Sabahi Mohammad Hadi Aarabi.
- (128).Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review Ghazal Aghagoli, Benjamin Gallo Marin , Nicole J. Katchur , Franz Chaves-Sell , Wael F. Asaad and Sarah A. Murphy doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4
- (129). Conséquences neurologiques de l'infection au SARS-CoV-2 Analyse bibliographique Michael Ogier , Guillaume Andéol , Emmanuel Sagui , Gregory Dal Bo
- 130 . COVID-19: Neuroinvasiveness, Neurotropism and Neurovirulence Luhua Wei , ZhaoXia Wang, YiNing Huang , Gerald Schwarz , Vicki Wheelock and Lin Zhang Journal of Neurology & Experimental Neuroscience | Volume 6 Issue S1, 2020 doi : 10.17756/jnen.2020-S1-006
- (131). Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19) Hugo Flis-Richard, Franck Verdonk doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.008

(132). Conséquences neurologiques de l'infection au SARS-CoV-2 Analyse bibliographique Michael Ogier , Guillaume Andéol , Emmanuel Sagui , Gregory Dal Bo

(133). Clues to How the Emergent SARS-CoV-2 Can Potentially Increase the Susceptibility to Neurodegeneration Mahsa Dolatshahi Mohammadmahdi Sabahi Mohammad Hadi Aarabi Molecular Neurobiology (2021) 58:2379–2394 doi.org/10.1007/s12035-020-02236-2

(134). Mondal, R., Ganguly, U., Deb, S. *et al.* Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J. Neurovirol.* **27**, 12–25 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00923-3>

135 . Duong L, Xu P and Liu A: Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun* 87: 33, 2020. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024.

(136). Al-Olama M, Rashid A and Garozzo D: COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: A case report. *Acta Neurochir (Wien)* 162: 1495-1499, 2020. DOI: 10.1007/s00701-020-04402-w

(137). Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, et al: A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94: 55-58, 2020. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062.

(138). Huang YH, Jiang D and Huang JT: SARS CoV 2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID 19 encephalitis. *Brain Behav Immun* 87: 149, 2020. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012.

(139). Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, Nocivelli S, Pezzini A, Focà E, Caruso A, et al: Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Ann Neurol* 88: 423-427, 2020. DOI: 10.1002/ana.25783.

140 . Hydroxychloroquine combinée à l'azithromycine dans le traitement des pneumopathies hypoxémiantes à COVID-19 doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.184

(141). Ye M, Ren Y and Lv T: Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. Brain Behav Immun 88: 945-946, 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017

142 . El-Zein RS, Cardinali S, Murphy C, et al. BMJ Case Rep 2020;13:e237364. doi:10.1136/bcr-2020- 237364 COVID-19-associated meningoencephalitis treated with intravenous immunoglobulin

143 . Bernard Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M, Cerutti-Sola J, Rossetti AO and Du Pasquier R: Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. Eur J Neurol 27: e43-e44, 2020. DOI: 10.1111/ene.14298

144 . Meningoencephalitis from SARS-CoV-2 infection Fatima Hafizi, Saleema Kherani , Madeeha Shams doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00919

(145). Al-Olama M, Rashid A and Garozzo D: COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: A case report. Acta Neurochir (Wien) 162: 1495-1499, 2020. DOI: 10.1007/s00701-020-04402-w

(146). La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles Alexandra Lapierre, Guillaume Fontaine, Pierre-Luc Tremblay, Marc-André Maheu-Cadotte et Michaël Desjardins

(147). RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ MAROCAINE DE RHUMATOLOGIE (SMR) SUR LA VACCINATION ANTI-COVID-19 CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE (RIC). MAGAZINE DOCTINEWS EN LIGNE Version du 22 Mars 2021 Hanan RKAIN, Latifa TAHIRI, Laila BENBRAHIM, Kenza HASSOUNI, Radouane ABOUQAL.

(148). Le succès du Maroc dans sa vaccination anti-COVID-19 28 mars 2021 Jean-Pierre Filiu

(149). COVID-19-associated meningoencephalitis: A care report and literature review EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 21: 362, 2021 DOI: 10.3892/etm.2021.9793

قسم أبقر اط

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 234

سنة: 2021

التهاب السحايا الحاد يكشف عن مرض كوفيد-19:
ما العلاقة وما التأثير؟ بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف
السيدة: شيماء المعطاوي
المزودة في 10 مارس 1996 بالخميسات
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط
لنيل شهادة
دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب السحايا - كوفيد 19 - فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة
النوع 2 - اجتياح عصبي - الفوعة العصبية
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

عضو

عضو

عضو

عضو شرف

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: نوفل الدغمي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: جواد تاديلي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد الرحمان الوالي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد الحفيظ هوبا

أستاذ في الإنعاش والتخدير