

# Place de la virologie dans la prise en charge des méningo- encéphalites

*DUACAI*



For License 11 - This image was made using GIMP, starting with two figures scanned from the book "The Anatomy of the Nervous System: From the development of development and function" by S.H. Kandel, published in 1991. This book is in the public domain because of its old publication date. - Domain public, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human\\_brain\\_01.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_brain_01.jpg)

Anne Goffard

Université Lille 2 Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et

Biologiques de Lille

# Table des matières



<b>I - Méningo-encéphalites virales : de quoi parle-t-on ?</b>	<b>3</b>
<b>II - Virus responsables de méningo-encéphalites primaires</b>	<b>4</b>
1. Herpes simplex 1 et 2 .....	4
2. Virus de la varicelle et du zona .....	7
3. Entérovirus .....	7
4. Autres herpesvirus .....	8
5. Arbovirus et arboviroses .....	8
5.1. <i>Virus de West Nile</i> .....	9
6. Rage .....	10
<b>III - Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses</b>	<b>12</b>
1. Infections respiratoires .....	12
2. Gastro-entérites virales .....	12
3. Maladies éruptives virales .....	12
<b>IV - Que peut faire le labo de virologie ?</b>	<b>13</b>
1. Encéphalite infectieuse .....	13
2. Encéphalite Post-Infectieuse .....	14
<b>V - Méningo-encéphalite primaire ou post-infectieuse ?</b>	<b>15</b>
<b>VI - Conclusion</b>	<b>16</b>

# Méningo-encéphalites virales : de quoi parle-t-on ?

## *Encéphalites primaires ou post-infectieuses ?*

*Encéphalite primaire* = encéphalopathie, déficits neurologiques, fièvre + *cause infectieuse+++*

- signes cliniques liés à l'effet direct d'une infection
- dans 63% des cas, aucune étiologie trouvée !

*Encéphalite post-infectieuse* = prédominance des signes inflammatoires, de démyélinisation + *pas de cause infectieuse retrouvée* !

- Phénomènes inflammatoires qui ne sont pas liés à l'action directe d'un virus.

## *Objectifs de ce cours*

Virus responsables :

- encéphalites primaires,
- encéphalites post-infectieuses,

Comment le labo de virologie peut aider à faire le diagnostic ?

Comment le labo de virologie peut aider à trancher entre encéphalite primaire et encéphalite post-infectieuse ?

Quelle est la place du laboratoire de virologie dans la prise en charge d'une méningo-encéphalite ?



2. Forme de l'enfant
3. Forme de l'adulte

### *Méningo-encéphalite herpétique du Nouveau-Né*

- Secondaire à une infection lors de l'accouchement
- Apparition du tableau clinique est retardée par rapport à l'accouchement : 3 à 4 semaines après la naissance

*F. Rozenberg, Pathol Biol 2013*

### *Formes pédiatriques*

Prédisposition des nourrissons : 50% entre 3 mois et 2 ans

Pas d'association avec lésions cutanées ni gingivo-stomatite

*X. de Tiege et al. CID 2003, L. Abel et al. J Ped 2010*

### *Forme de l'adulte*

- 1 à 4 cas /million de personnes
- Mortalité :
  - 30% chez personnes traitées,
  - 70% en l'absence de traitement.
- Personnes > 55 ans
- Pas saisonnalité, pas de risque lié au sexe.
- Pas de polymorphisme viral évident

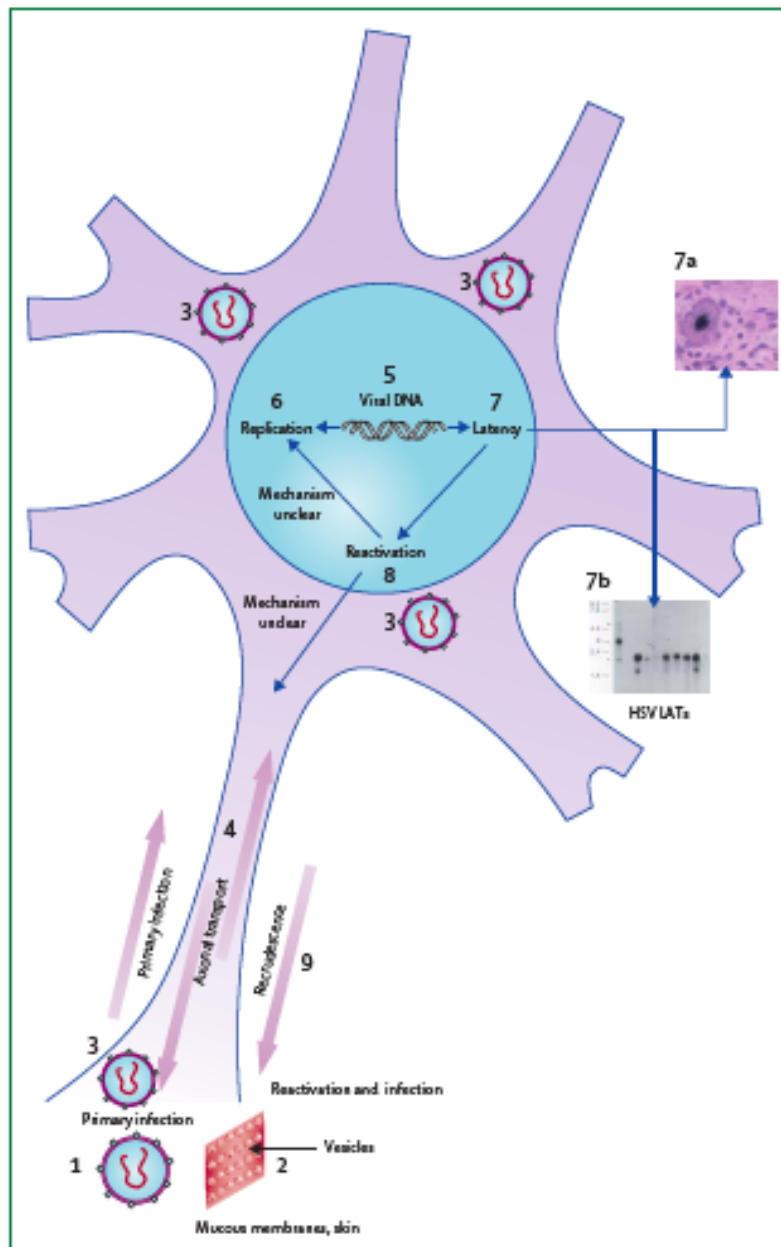
*Steiner et al. The Lancet Neurology 2007*

*F. Rozenberg, Pathol Biol 2013*

### *Mécanismes d'entrée vers le cerveau*

- Mal connus :
  1. réactivation du génome viral latent dans gg trijumeau et migration vers lobe temporal ou frontal du cerveau,
  2. réactivation *in situ* de virus latent dans le tissu cérébral,
  3. infection primaire du SNC.
- HSV1>HSV2 +++

*Steiner et al. The Lancet Neurology 2007*



Cycle de HSV chez l'hôte

*Question d'une prédisposition génétique aux méningo-encéphalites herpétiques ?*

*Rareté* de cette forme clinique (1 à 4 cas/million de personnes) + *forte* incidence de l'infection herpétique (67% chez les adultes jeunes en France) = *prédisposition génétique* ?

Le débat n'est pas tranché :

anomalies de la production d'Interférons de type I, II et III

anomalies de la voie TLR3

=> pas de consensus !

Lire :

*F. Rozenberg, Pathol Biol 2013*

*R. Perez de Diego et al. Exp Rev Proteomics 2014*

## 2. Virus de la varicelle et du zona

*Pourquoi y penser ?*

- Gravité +++,
- Facilité du diagnostic,
- Traitement antiviral spécifique disponible.

*Aussi bien lors de varicelle que du zona*

- 1 à 2 cas /million de varicelle,
- Souvent associée à des lésions vasculaires pouvant aller jusqu'à AVC Ischémique ou hémorragique. ,
- Aussi bien chez immunocompétent que chez immunodéprimé,
- Mortalité importante chez ID, surtout cancéreux.

*Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.*



*Zona Intercostal*

## 3. Entérovirus

*Pourquoi y penser ?*

- Bon pronostic,
- Facilité du diagnostic,
- Pas besoin de traiter.

*Un rappel sur les Picornaviridae*

Dans la famille des *Picornaviridae*, on distingue différentes espèces :

- *Enterovirus*= Poliovirus, Entérovirus, Rhinovirus
- *Hepatovirus* = virus de l'Hépatite A
- *Cardiovirus*,
- *Aphovirus*,
- *Parechovirus*,
- *Erbovirus*,

- Kobuvirus,
- Teschovirus.

### *Méningo-encéphalite à ETV*

- 3% des infections neurologiques à ETV.
- Contexte : nouveaux-nés et nourrissons, hypo- ou agammaglobulinémie,
- Printemps et été.

*Steiner et al. Eur. J Neurol. , 2010, Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.*

### *Cas particulier : épidémies à EV71*

Lors des épidémies à EV71, surtout en Asie, risque d'atteinte encéphalique

- soit isolée,
- soit associée à myocardite, paralysie flasque, œdème pulmonaire.

*Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.*

## 4. Autres herpesvirus

### *Pourquoi y penser ?*

- Immunodéprimé : CMV et HHV-6,
- Diagnostic souvent difficile,
- EBV : RARE...

### *Encéphalite à CMV et EBV = RARE*

- EBV : complication rare de la mononucléose infectieuse (MNI).
- CMV : surtout chez patient VIH+, difficile à distinguer d'une encéphalite à VIH.

*Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.*

### *Encéphalite à HHV-6 = possible*

- Surtout chez transplantés : greffe de MO +++
- Rare après une éruption cutanée de l'exanthème subit.
- *Diagnostic difficile* = HHV-6 s'intègre aux chromosomes humains !

## 5. Arbovirus et arboviroses

### *Pourquoi y penser ?*

- Premiers responsables des *épidémies* de méningo-encéphalites,
- Diagnostic difficile en métropole : on n'y pense pas,



- Pas de traitement spécifique.

### *Virus concernés*

- Virus de West Nile+++ : transmis par piqûres de moustiques, en Europe depuis 2010, souvent asymptomatique, tableaux sévères chez ID et sujet âgé.
- Tick-Borne encephalitis virus (TBEV) : transmis par piqûres de Tiques, présent dans l'est de la France, signes neurologiques dans 20 à30% des cas.
- Virus Toscana (TOSV) : transmis par piqûres de moustiques, présent sur tout le pourtour méditerranéen, rare mais sévère encéphalites.

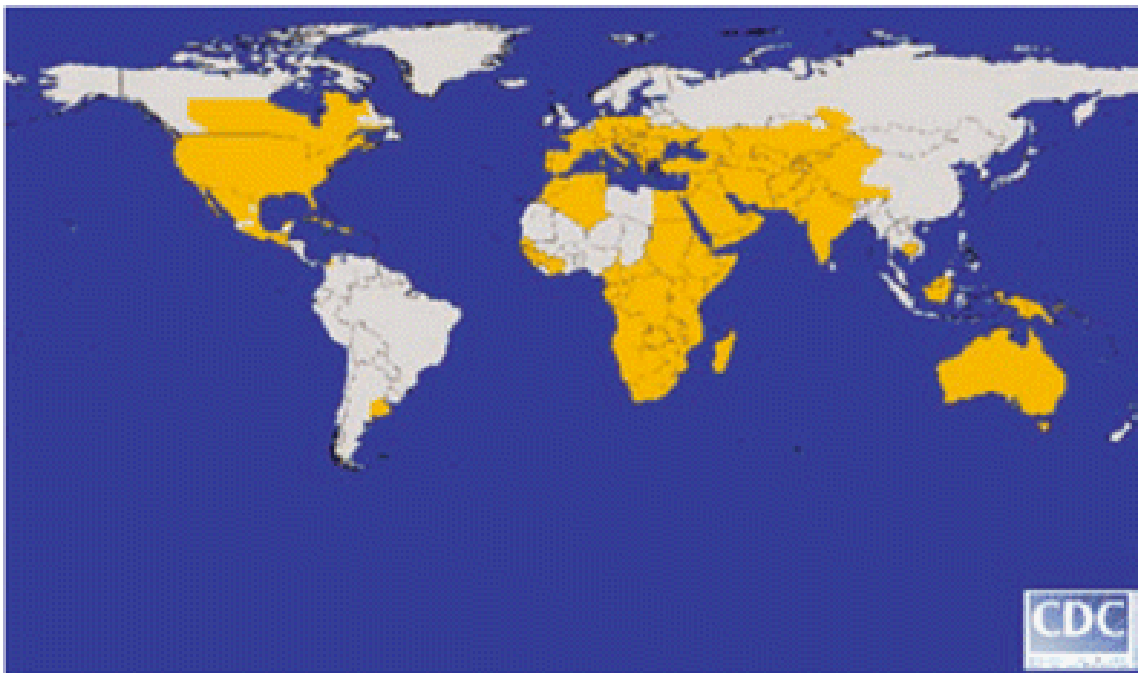
*Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.*

## 5.1. Virus de West Nile

### *Flaviviridae*

- Identifié en 1937.
- Depuis 2000, le virus est présent en France, en Camargue et dans le Var => surveillance +++

Circule dans les régions tropicales et tempérées



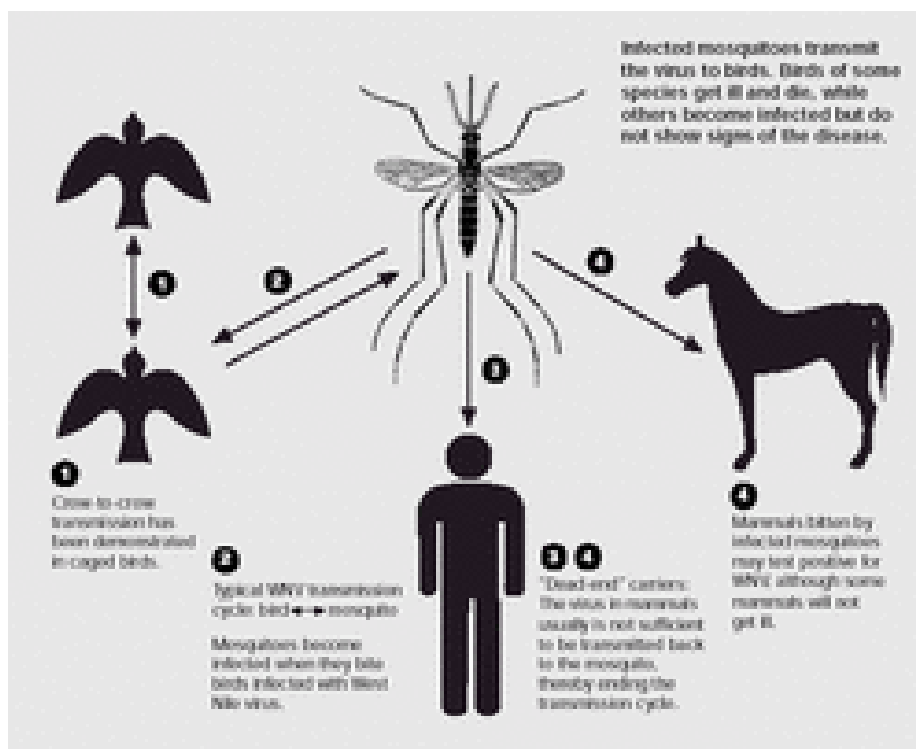
*Répartition du virus de West-Nile (2006)*

### *Infection par le virus WN est une zoonose*

Le réservoir du virus est l'oiseau

Le virus peut infecter les mammifères (pas tous) : chevaux, humains

Il ne semble pas y avoir de passage direct du cheval vers l'Homme



Cycle zoonotique du virus de West Nile

## 6. Rage

Pourquoi y penser ?

- Gravité +++,
- Fréquence +++ :
  - dans le monde : 50 000 décès/an !
  - France = pas de rage autochtone
  - surtout cas d'importation en métropole.
- Notion de morsure +++

Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011.





# Que peut faire le labo de virologie ?

IV

## *Prélèvements réalisés*

En Urgence :

- LCR +++,
- sérum
- acheminement rapide au laboratoire, si possible à +4°C.

*Revir 2007*

## 1. Encéphalite infectieuse

*Détecter le virus responsable = (RT)-PCR*

Permet de détecter :

- Herpesviridae : HSV, VZV, HHV-6, CMV et EBV.
- Entérovirus,
- Dans les CNR uniquement : Arboviroses et rage.

Sur LCR+++ :

- dans la première semaine après le début des signes cliniques,
- pour HSV : sensibilité = 96% à 48h du début des signes cliniques.

*Revir 2007, Steiner at al. Eur. J Neurol. , 2010*



*Différents appareils de PCR en temps réel*

Surtout si suspicion HSV :

- dans 5% des cas, la PL est négatives le premier jour.
- La refaire à 48 ou 72h.

### *Rechercher une synthèse intrathécale d'anticorps*

Recherche d'IgM dans le LCR : infection SNC

- bien cibler le virus recherché.

Étudier en parallèle : Serum + LCR :

- dosage d'IgG par ELISA
- Ratio {Ac serum}/{ac LCR } < 20 = infection SNC

## 2. Encéphalite Post-Infectieuse

### *Mettre en évidence l'infection virale passée*

Sérologies virales pour affirmer l'infection ancienne :

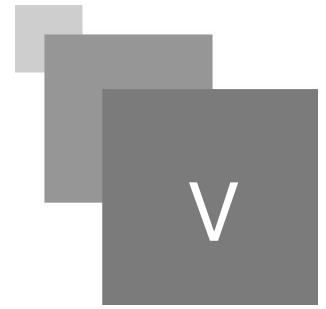
- en fonction du contexte,
- cibler les anticorps à rechercher.

*2 prélèvements de sérum à 15 jours d'intervalle :*

- pour recherche d'anticorps (IgM et IgG)
- analyser en parallèle,
- comparer les taux obtenus.

*Revir 2007*

# Méningo-encéphalite primaire ou post- infectieuse ?



## *En faveur d'une encéphalite primaire*

- Prédominance des signes infectieux,
- Notion de contexte particulier : épidémies, rage
- Détection d'un agent pathogène,
- Réponse aux traitements.

## *En faveur d'une encéphalite post-infectieuse*

Diagnostic d'élimination :

- Pas d'agent pathogène détecté,
- Pas de synthèse intrathécale d'anticorps,
- Diagnostic rétrospectif grâce à la sérologie : 2 sérums à 15 jours d'intervalle.

