

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

DUACAI – 2021



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

Encéphalite primaire ou post-infectieuse?

Encéphalite primaire :

- encéphalopathie + déficits neurologiques + fièvre = cause infectieuse
- signes cliniques liés à l'effet direct de l'infection
- 63% des cas = pas d'étiologie retrouvée!

Encéphalite post-infectieuse

prédominance de signes inflammatoires, de démyélinisation

+ aucune cause infectieuse retrouvée

Phénomènes inflammatoires non liés à la réplication virale

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

- **Virus responsables d'encéphalites primaires**
- **Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses**
- **Que peut faire le labo de virologie?**
- **Méningo-encéphalite primaire ou post-infectieuse?**
- **Conclusion**

Virus responsables d'encéphalites primaires

Par ordre de fréquence

1. HSV-1>HSV-2
2. VZV
3. Entérovirus
4. Autres herpesvirus : EBV, CMV, HHV6
5. Arbovirus
6. Rage

Virus responsables d'encéphalites primaires

HSV-1 et HSV-2

Pourquoi y penser ?

- **Première cause d'encéphalite virale sporadique**
- Gravité +++
- Facilité du diagnostic
- Traitement antiviral spécifique disponible

Trois formes cliniques

1. Forme du nouveau-né
2. Forme de l'enfant
3. Forme de l'adulte

Virus responsables d'encéphalites primaires

HSV-1 et HSV-2

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

Virus responsables d'encéphalites primaires

HSV-1 et HSV-2

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*

Virus responsables d'encéphalites primaires

Mécanismes d'entrée vers le cerveau

Mal connus :

- réactivation du génome viral latent dans gg trijumeau et migration vers lobe temporal ou frontal du cerveau,
- réactivation *in situ* de virus latent dans le tissu cérébral,
- infection primaire du SNC.

HSV1>HSV2 +++

Steiner et al. The Lancet Neurology 2007

Virus responsables d'encéphalites primaires

Existe-t-il 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

Virus responsables d'encéphalites primaires

VZV

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

Virus responsables d'encéphalites primaires

Entérovirus

Pourquoi y penser ?

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

Un rappel sur les *Picornaviridae*

Différentes espèces :

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

Virus responsables d'encéphalites primaires

Entérovirus

Méningo-encéphalite à ETV

- 3% des infections neurologiques à ETV
- Contexte : nouveau-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

Virus responsables d'encéphalites primaires

Autres herpesvirus

Pourquoi y penser ?

- Immunodéprimé : CMV et HHV-6
- Diagnostic souvent difficile

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 !

Virus responsables d'encéphalites primaires

Arbovirus et arboviroses

Pourquoi y penser ?

- Responsables des **épidémies** de méningo-encéphalites
- Diagnostic difficile en métropole : on n'y pense pas
- Pas de traitement spécifique

Quels virus?

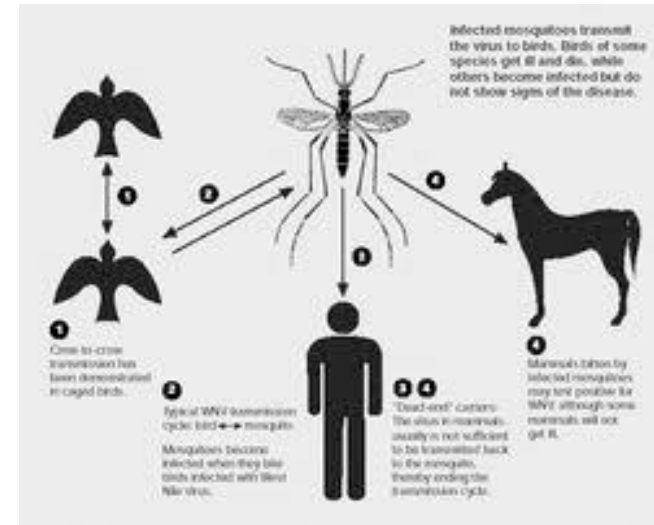
- Virus de West Nile+++
- Tick-Borne encephalitis virus (TBEV)
- Virus Toscana (TOSV)

Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011

Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus de West Nile

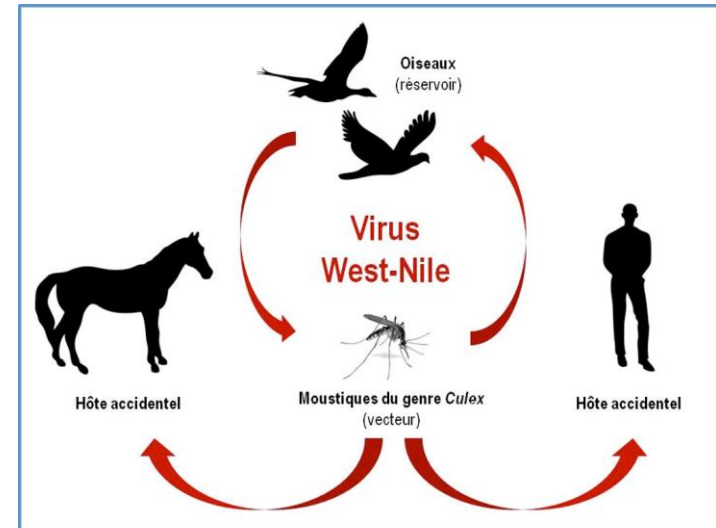
- Transmis par piqûres de moustiques
- Souvent asymptomatique
- Tableaux sévères chez ID et sujet âgé
- *Flaviviridae*
- Identifié en 1937
- Depuis 2000, le virus est présent en France
 - en Camargue et dans le Var => surveillance +++
- Circule dans les régions tropicales et tempérées



Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus de West Nile

- **Zoonose :**
 - Réservoir = Oiseau
 - Hôtes = Cheval, Homme
 - Passage direct Cheval – Homme?

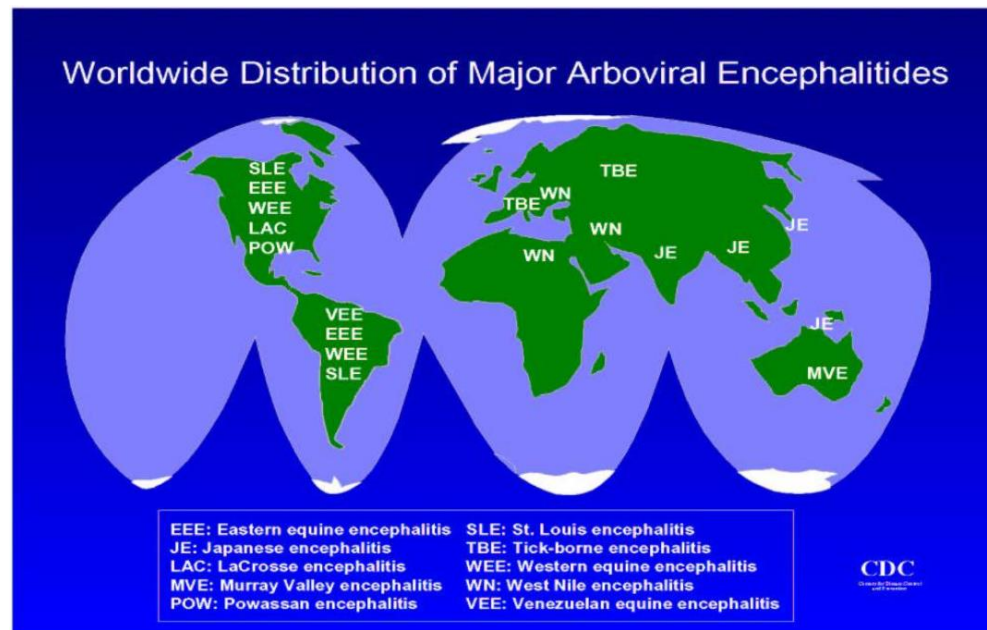


Cycle du virus West Nile

Virus responsables d'encéphalites primaires

Tick-Borne encephalitis virus (TBEV)

- Transmis par piqûres de Tiques
- Présent dans l'Est de la France
- Signes neurologiques dans 20 à 30% des cas



Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus Toscana (TOSV)

- Transmis par piqûres de moustiques
- Présent sur tout le pourtour méditerranéen
- **Rare mais sévère = encéphalites**

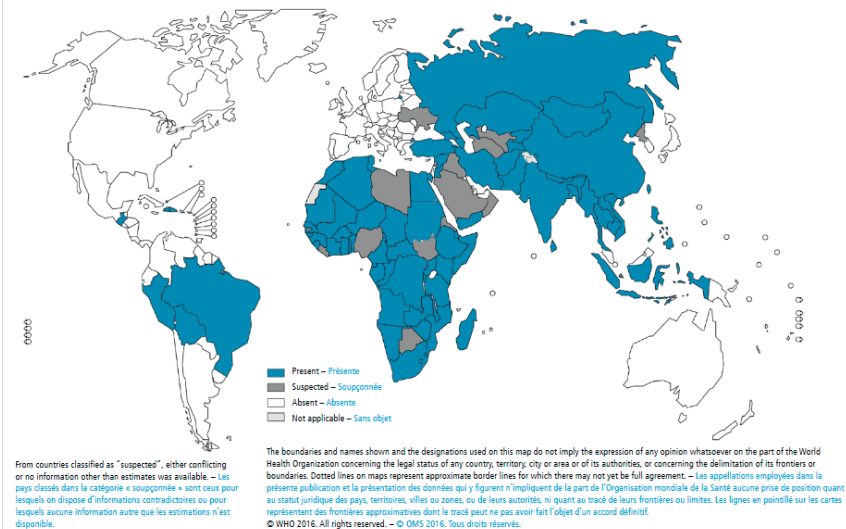
Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus de la Rage

Pourquoi y penser ?

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

Map 1 Presence of dog-transmitted human rabies based on most recent data points from different sources, 2010-2014
Carte 1 Différence de rage humaine transmise par les chiens, sur la base des données les plus récentes provenant de sources différentes, 2010-2014



Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011

Virus responsables d'encéphalites primaires

Conclusions

- **Hors contexte d'épidémie** de méningo-encéphalites : HSV, VZV
- **Contexte d'épidémies** de méningo-encéphalites : Arboviroses
- **Enfants** : Entérovirus
- **ID** : HHV6 et autres herpesvirus
- **Cas particuliers** : Rage

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

- **Virus responsables d'encéphalites primaires**
- **Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses**
- **Que peut faire le labo de virologie?**
- **Méningo-encéphalite primaire ou post-infectieuse?**
- **Conclusion**

Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses

Par ordre de fréquence

1. virus respiratoires
2. virus des gastro-entérites
3. virus responsables de maladies éruptives : Rougeole +++

Sonneville et al. Current Opinion in Neurology 2010

Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses

Infections respiratoires

Toutes les infections virales respiratoires

Dans littérature : Grippe +++, SARS-CoV-2...

Notion de contexte

Gastro-entérites virales

Surtout **enfants**+++

Contexte, épidémie GEV

Maladies éruptives virales

Rougeole > rubéole > oreillons

Forte diminution grâce à la vaccination+++

Attention au retour de la rougeole

Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses

SARS-CoV-2

Prévalence des troubles neurologiques : 4,3 à 73% en fonction études

Prévalence des encéphalites et encéphalopathies : 0,1 à 40%

Sujets âgés, sévérité de pathologie, CK élevée, insuffisance rénale

Cliniquement :

- **8-9 jours après début de SC (=> 34j)**
- **Troubles variables :**
 - **Troubles de la conscience**
 - **Epilepsie**
 - **Troubles psychiatriques**

A. Maury et al. Revue Neurologique 2021

Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses

SARS-CoV-2

Etude du LCR

17% des cas = pléiocytose légère : > 5 leucocytes/mm³

26 % des cas = élévation protéinorachie > 0,4 g/L

RT-PCR SARS-CoV-2 + = 4%

Bandes oligoclonales à électrophorèse = 25 %

A. Maury et al. Revue Neurologique 2021

Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses

SARS-CoV-2

Evolution

77% des cas = guérison complète ou partielle

- Spontanée ou après immunothérapie
 - Corticoïdes fortes doses
 - Immunoglobulines en IV

12% des cas = décès

Hypothèses étiologiques

- Réplication virale dans SNC : peu probable
- Encéphalite post-infectieuse
- Reflet de l'état inflammatoire global
 - Toxicité cytokines pro-inflammatoires?

A. Maury et al. Revue Neurologique 2021

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

- **Virus responsables d'encéphalites primaires**
- **Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses**
- **Que peut faire le labo de virologie?**
- **Méningo-encéphalite primaire ou post-infectieuse?**
- **Conclusion**

Que peut faire le labo de virologie?

Prélèvements réalisés

En Urgence :

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

Que peut faire le labo de virologie?

Encéphalite infectieuse

Détecter le virus responsable = (RT)-PCR

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

Permet de détecter :

- *Herpesviridae* : HSV, VZV, HHV-6, CMV et EBV
- Entérovirus
- SARS-CoV-2
- Dans les CNR uniquement : Arboviroses et rage

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

Que peut faire le labo de virologie?

Méningo-encéphalite herpétique

PCR

- Sur **LCR+++** :
- sensibilité = 96% à 48h du début des signes cliniques
- dans 5% des cas, la PL est négative le premier jour
- La refaire à 48 ou 72h (ne pas attendre pour démarrer le traitement)

Que peut faire le labo de virologie?

Synthèse intra-thécale d'anticorps

1- Synthèse d'IgM = Recherche d'IgM dans le LCR : **infection SNC**

- dosage par ELISA
- **bien cibler le virus recherché**

2- Synthèse d'IgG = étudier en parallèle : Sérum + LCR

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

Que peut faire le labo de virologie?

Encéphalite post-infectieuse

Mettre en évidence l'infection 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**

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**

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

- **Virus responsables d'encéphalites primaires**
- **Virus responsables d'encéphalites post-infectieuses**
- **Que peut faire le labo de virologie?**
- **Méningo-encéphalite primaire ou post-infectieuse?**
- **Conclusion**

Conclusion

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

- Différencier cause virale et cause bactérienne :
 - traitements et pronostics différents,
- S'il existe, le traitement antiviral est rapidement efficace
- Aide au diagnostic étiologique

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

Avez-vous des Questions ?