

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

DUACAI – 2022



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

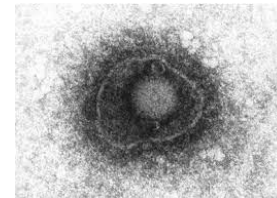
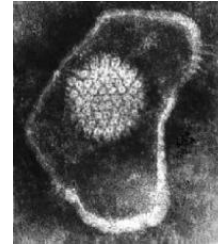
Place du laboratoire de virologie dans la prise en charge des méningo-encéphalites

- **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. *Listeria Monocytogenes*,
5. *Mycobacterium tuberculosis*
6. Autres herpesvirus : EBV, CMV, HHV6
7. Arbovirus : Encéphalites à Tiques
8. 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

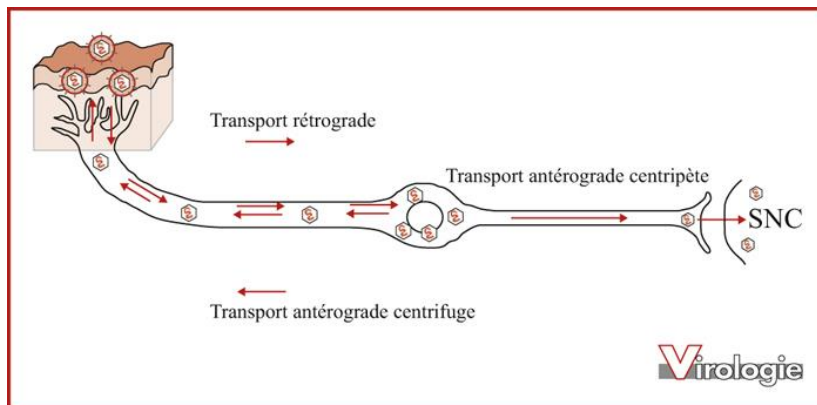
Virus responsables d'encéphalites primaires

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

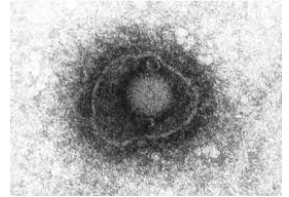
R. Perez de Diego et al. Exp Rev Proteomics 2014

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?

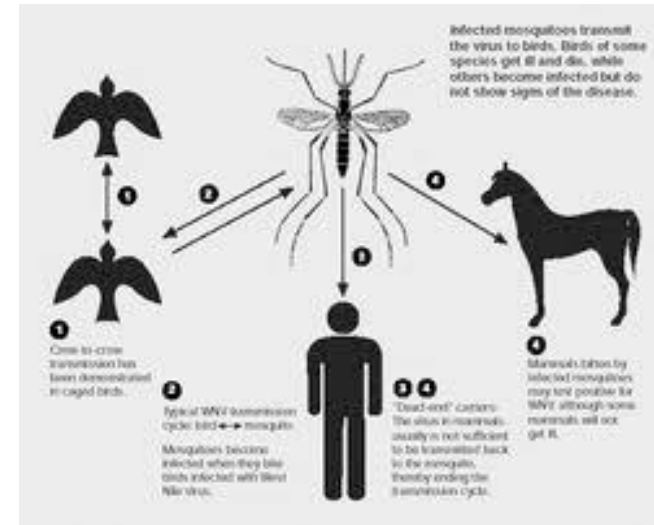
- Virus de West Nile+++
- Tick-Borne encephalitis virus (TBEV)
- Virus Toscana (TOSV)

Stahl et al, Med et Mal Inf. 2011

Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus de West Nile

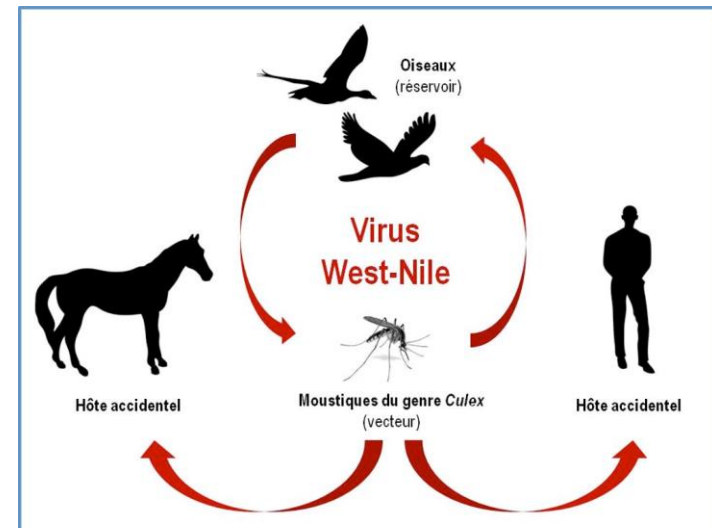
- Transmis par piqûres de moustiques
- Souvent asymptomatique
- Tableaux sévères chez ID et sujet âgé
- *Flaviviridae*
- Identifié en 1937
- Depuis 2000, le virus est présent en France
 - en Camargue et dans le Var => surveillance +++
- Circule dans les régions tropicales et tempérées



Virus responsables d'encéphalites primaires

Virus de West Nile

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

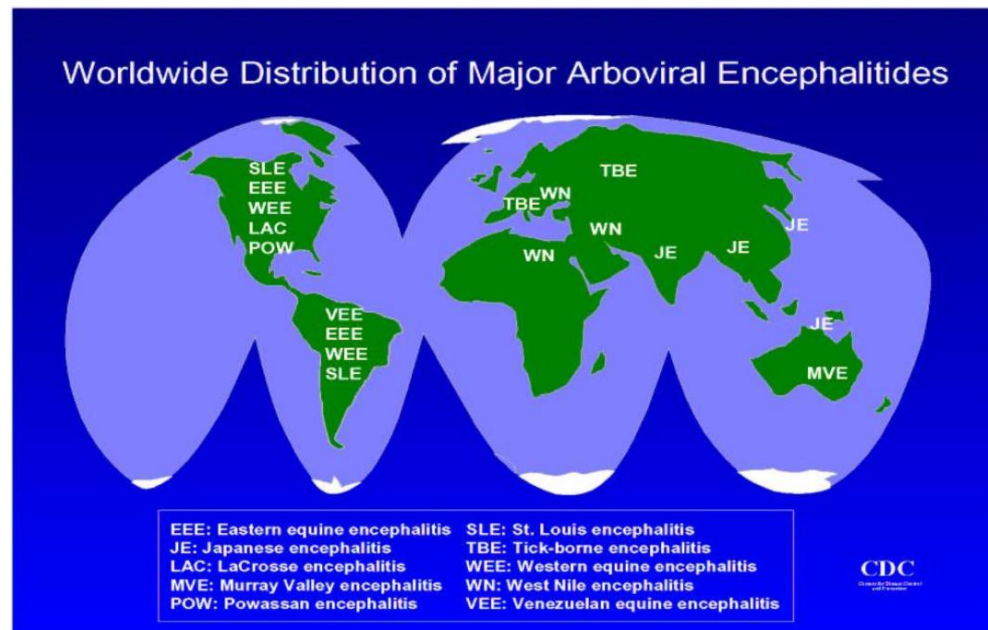


Cycle du virus West Nile

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

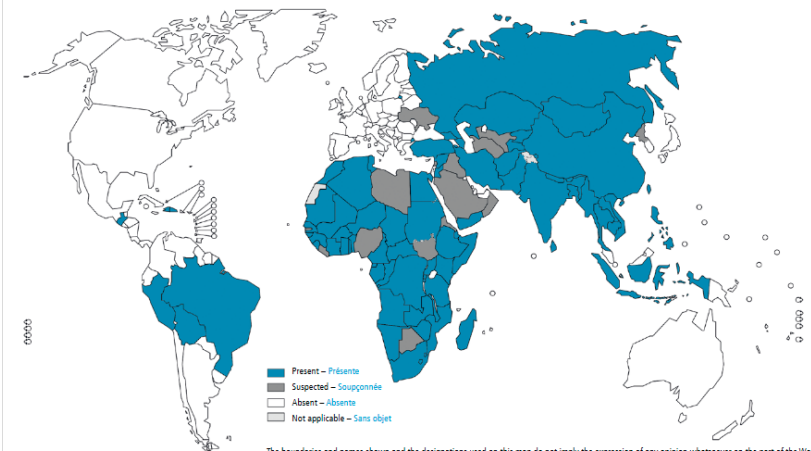
Virus de la Rage

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 Présence de rage humaine transmise par les chiens, sur la base des données les plus récentes provenant de sources différentes, 2010-2014



From countries classified as "suspected", either conflicting or no information other than estimates was available. - Les pays classés dans la catégorie « soupçonnée » sont ceux pour lesquels on dispose d'informations contradictoires ou pour lesquels aucune information autre que les estimations n'est disponible.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. - Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.
  WHO 2016. All rights reserved. -   OMS 2016. Tous droits réservés.

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 :

- **13 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**

Prélèvements biologiques

Prélèvements réalisés

NFS, hémostase

Ionogramme sanguin

Glycémie

ASAT/ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines

CRP

Sérologie VIH

Prélèvements biologiques

Prélèvements réalisés

En Urgence :

- LCR
 - 20 gouttes en biochimie
 - 80 à 100 gouttes en microbiologie
- Recherche HSV, VZV par PCR, Entérovirus/RT-PCR
- 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?

Conduites à tenir pour 48 premières heures

Dès la suspicion et en attendant les résultats

- Acyclovir 10 mg/kg toutes les 8h en IV
- Amoxicilline

Si lésions de varicelle et/ou signes vasculopathies à IRM :

=> Acyclovir 15 mg/kg toutes les 8h en IV

Que peut faire le labo de virologie?

A 48 heures

PCR HSV +

- Acyclovir 10 mg/kg toutes les 8h en IV pour 14 j (21j si ID)
- ~~Amoxicilline~~

PCR VZV +

- Acyclovir 15 mg/kg toutes les 8h en IV pour 14 j
- ~~Amoxicilline~~

PCR enterovirus +

- ~~Acyclovir 15 mg/kg toutes les 8h en IV~~
- ~~Amoxicilline~~

Que peut faire le labo de virologie?

A 48 heures

Diagnostic bactériologique confirmé

- Traitement antibiotique adapté
- ~~Acyclovir 15 mg/kg toutes les 8h en IV~~

Toutes les analyses négatives :

- Refaire PL à J+4 du début des signes cliniques
 - Poursuivre Acyclovir en attendant les résultats
 - Si PCR HSV neg. et PCR VZV neg. : diagnostic exclu

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 dans les 48 premières heures
- La refaire à J+4 (en poursuivant le traitement)
 - Si négative à J+4 : l'infection à HSV ou VZV peut être exclue

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 ?