



GRUPE : BERGERON Coline, GRALL Neva

REMARQUES : Cours repris par Mme Vallet, elle a changé pas mal de choses.

---

## MÉNINGITES ET ENCÉPHALITES VIRALES

---

- I- Introduction
  - A) Porte d'entrée
  - B) Diffusion au SNC
    - 1) Voie hématogène
    - 2) Voie neuronale
  - C) Manifestations cliniques de l'entrée du virus dans le SNC
  - D) Ponction lombaire
- II- Méningites virales
  - A) Étiologie
  - B) Clinique
  - C) Prélèvement
  - D) Diagnostic
  - E) Principales étiologies
    - 1) Entérovirus
    - 2) Paréchovirus
    - 3) Autres responsables de méningites virales
- III- Encéphalite et méningo-encéphalite virale
  - A) Classification
  - B) Principaux virus responsables d'encéphalite
  - C) Physiopathologie
  - D) Encéphalite herpétique
    - 1) Classification
    - 2) Description
    - 3) Clinique
    - 4) Diagnostic
    - 5) Prélèvement
  - E) Virus de la rage
  - F) LEMP
- IV- Conclusion



## I – Introduction

Ces méningo-encéphalite virales sont liées à des agents pathogènes divers (parasites, champignons, virus et bactéries).

### A) Porte d'entrée

- Par inoculation : morsure : virus de la rage, piqûres, transfusion sanguine notamment chez patients ID : CMV, transplantation.
- Respiratoire : possible diffusion dans le SNC en fonction de la taille des particules diffusées soit par aérosols ou par la salive (rougeole, rubéole)
- Digestive : entérovirus
- Génitale avec les HSV, le CMV ou le VIH lors d'une primo-infection

Porte d'entrée	Virus
<b>Inoculation</b>	
Arthropode	Arbovirus
Morsure animale	Rage
Transfusion sanguine	CMV, VIH
transplantation	Rage, CMV
<b>Respiratoire</b>	
Particules en aérosol et / ou salive	Rougeole, oreillons, influenza, parainfluenza, adénovirus, VZV, HSV, CMV, EBV
<b>Digestive</b>	Entérovirus
<b>Génitale</b>	HSV, CMV, VIH

### B) Diffusion au SNC

Il y a une multiplication du virus dans un site primaire puis propagation au SNC. On peut distinguer 2 voies possibles :

- Hématogène : via le sang, notamment au décours d'une virémie, avec possiblement traversé de la BHE
- Neuronale : pour un certain nombre d'infections comme l'herpès virus, ça peut être un transport axonale rétrograde.



On parle de virus neurotropes = virus qui infecte le SNC et on peut distinguer les méningites (Entérovirus) et les encéphalite (herpétique), mais également des infections qui touchent la myéline et qui provoque des myélites comme la rage et la poliomyélite.

### 1) Voie hématogène

D'abord entrée du virus dans l'organisme, ensuite réplication du virus au niveau d'un site primaire puis sur un site secondaire (ganglions = système réticuloendothéliale). On parle ici de voie hématogène donc présence d'une virémie (virus dans le sang) qu'on va explorer pour rechercher cet agent responsable. À partir de la virémie le virus va être distribué au SNC, passage dans les plexus choroïde via le LCR ou via les cellules vasculaires endothéliales.

→ Virus concernés : CM, EBV, Entérovirus, VIH, Rougeole, Oreillons, Arbovirus, HSV. Les poliovirus font partie des Entérovirus, dans 1% des cas ils passent de la BHE c'est le cas des poliomyélites. Il y a destruction des cellules de la corne antérieure de la ME qui conduit à une paralysie puis atrophie musculaire.

### 2) Voie neuronale

- Voie axonale rétrograde depuis la périphérie : HSV, Rage, poliovirus, VZV
- Voie olfactive = axone en contact direct avec l'environnement et qui diffuse l'agent pathogène virale au SNC : HSV, Rage

Transport axonal d'HSV :

- 1) Réplication au site d'inoculation
- 2) Transport rétrograde dans les nerfs sensitifs
- 3) Établissement de la latence dans les ganglions sensitifs
- 4) Réactivation et réplication virale sous l'effet de certain stimuli (stress, UV...)
- 5) Transport antérograde dans les nerfs sensitifs (reparte dans l'autre sens pour aller infecter le site initial de réplication du virus)
- 6) Réplication dans l'épithélium

→ On parle ici de transport antérograde.

### C) Manifestations cliniques de l'entrée du virus dans le SNC

- Inflammation des méninges = **Méningites** causé par les **Entérovirus** +++



- Inflammation de l'encéphale = **Encéphalites** causé par l'**HSV** +++
- Processus inflammatoire du parenchyme cérébral souvent associé à une atteinte méningée et/ou médullaire = **Méningo-encéphalo-myélite** causée par la rage, poliovirus.

**La méningo-encéphalite herpétique est une urgence vitale**

## D) Ponction lombaire (PL)

Pour aller rechercher l'agent virale, le prélèvement de choix est la PL, elle contient peu de CI :

- Hypertension intra crânienne
- Tuberculose vertébrale (mal de Pott)
- Sd hémorragique

Elle permet de confirmer l'étiologie virale. En générale le LCR est clair et bien souvent lymphocytaire.

## II – Méningites virales

### A) Étiologies

A côté de l'HSV on va décrire d'autres infection virales responsables de méningites. En générale elle concerne l'enfant et l'adulte et sont plus fréquente que les bactériennes chez l'enfant. Lorsque l'on passe les 65ans le ratio s'inverse. Les méningites virales sont en général bénignes.

Les virus sont les principaux agents des méningites : 90%, les entérovirus sont responsables de 70 à 90% des cas, elles ont une évolution souvent très favorable, elles permettent à partir du moment où l'étiologie virale est identifiée d'arrêter les ATB mis en préemptif.

Les méningites bactériennes sont-elles moins fréquentes, dépendent de l'âge et du terrain, elles sont grave et demandent un diagnostic et un traitement antibactérien urgent.



## B) Clinique

- Syndrome méningé avec des céphalées +/- photophobie, phonophobie, des nausées, des vomissements, une raideur méningée (douleur à la flexion de la nuque). Plus ou moins associée à un syndrome infectieux (fièvre, frissons)
- Présentation clinique différentes / atypique chez les jeunes enfants < 2ans . AEG, Irritabilité, Anorexie, Hypotonie axiale / Hypertonie MI...

## C) Prélèvements

A partir du moment où l'on a diagnostiqué une méningite infectieuse on va faire une PL et l'analyser au niveau microbiologique. On prélève le LCS et on regarde :

- Aspect macroscopique : clair (infections virales) ou trouble (cellules envahissent le liquide : PNN par ex)
- Examen cyto bactériologique montre une pléiocytose modérée, c'est-à-dire pas plus de 500 leucocytes, au maximum 1000 leucocytes/mm<sup>3</sup>, formule panachée pour les entérovirus en début de méningites souvent donc aussi bien lymphocytes que PNN au tout début de la méningite
- Examen biochimie : protéinorachie normale ou modérément élevée et un ratio glycorachie/glycémie normal dans les infections virales

Attention si pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie absente + formule à majorité de PNN on ne peut pas exclure l'étiologie virales.

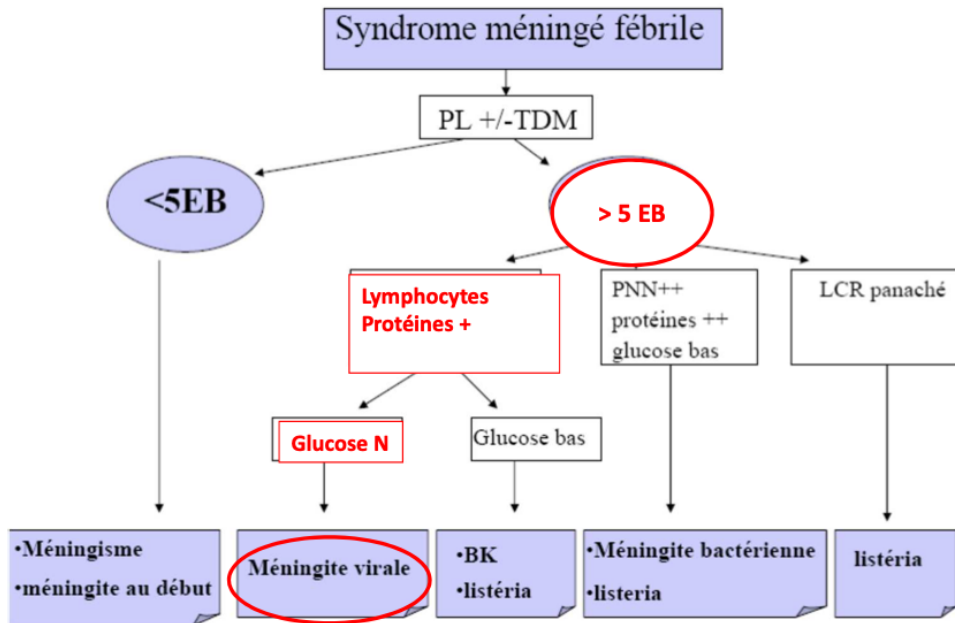
Possibilité si on ne retrouve pas l'agent virale dans le LCS, d'explorer en fonction de l'étiologie des prélèvements périphériques : gorge, selles, lésion vésiculeuse, sang.

Il y a un certain nombre d'éléments à demander/ rechercher devant toute demande de recherche virale dans le LCS :

- Age, carnet vaccinal
- Terrain (ID ?)
- Contexte (saison, voyage...)
- Histoire de la maladie (début, contexte infectieux)
- Signes associés (ORL, digestifs, cutanés)

## D) Diagnostic

Le diagnostic s'effectue grâce à la PCR ou RT-PCR pour les virus à ARN, avec des trousse commerciales de plus en plus multiplex donc en 1 seule réaction permet de rechercher différents agents étiologiques viraux responsables de méningites.



Syndrome méningé fébrile on regarde la cytologie, la présence ou pas de lymphocytes dans le LBC, puis on dose le glucose et on pourra orienter les examens complémentaires vers la bactériologie ou pas.

→ Si LCS avec majorité de lymphocytes on pourra se pencher pour une cause virale, la protéinorachie est modérée en général alors qu'elle sera beaucoup plus élevée dans les méningites bactériennes. La glycorachie est généralement normale.

## E) Principales étiologies

- Entérovirus : 90% des cas
- Parechovirus chez les enfants de moins de 2 ans (pas un entérovirus)
- HSV de type 2 (HSV 1 plutôt pour encéphalite)
- VZV



- Plus rare : oreillons (il y en avait beaucoup avant la vaccination, primo-infection VIH, LCMV (choriomeningite lymphocytaire), Arbovirus (viennent d'arthropodes)

Quel virus peut être transmis par un arthropode et donner une méningite ? Virus de la dengue, le chikungunya (moustique tigre)

### 1) Entérovirus

Ils ont la **cause principale des méningites**, sont à l'origine d'épidémie annuelle en été et automne (existence de cas sporadique en hivers : 30%). Ils infectent majoritairement les enfants (70%), il y a souvent une notion de contagé dans l'entourage.

Ce sont des virus à ARN (penser à diversité et forte réplication, erreur dans la réplication qui génère des mutants). Tous peuvent être responsables de méningites, certains peuvent être associés à des atteintes plus sévères. Des formes graves existent chez le NN et l'ID. Le traitement est symptomatique, pas de traitement curatif spécifique ++.

Le génome est constitué d'ARN monocaténaire qui code pour des protéines structurales et enzymatique qui sont actives dans la réplication. Si on séquence la région 5' non codante on pourra retrouver tous les types d'entérovirus car commune = **diagnostic de genre sans précision du type responsable**. Si on veut les typer alors on va faire du séquençage sur des régions variables du génome (VP2, VP4). Dans le LCR, lors d'une infection à entérovirus on ne retrouvera pas forcément un entérovirus, mais on pourra le retrouver dans les sites d'excrétion donc la gorge, les selles, nasopharyngée... Ce sont les **prélèvements périphériques**.

Ces entérovirus sont non enveloppés, donc résistants dans le milieu extérieur, ils peuvent être transmis par les surfaces, l'eau, les aliments contaminés = **contamination oro-fécale**

La porte d'entrée est orale, multiplication au niveau de la porte d'entrée (pharynx et ganglions cervicaux), on a ensuite une virémie, diffusion par le sang jusqu'au système réticulo-endothélial et l'atteinte des organes cibles du virus (intestin et/ou le SNC). L'élimination est fécale pendant 1 à 6j (=incubation).



## Entérovirus-points à retenir

### Cause principale des méningites

- Epidémies annuelles en été et en automne Cas sporadiques en hiver (30%)
- Enfants (70%) et adultes (30 %)
- Notion fréquente de malades dans l'entourage
- Méningites bénignes mais formes graves possibles chez le nouveau-né et l'immuno-déprimé

ARN sb + nu, *Picornaviridae*, 4 espèces A à D, >100aine génotypes dont EV, PV, Coxsackievirus, Echovirus<sup>21</sup>

Tous les types peuvent être responsables de méningites

Certains types d'EV peuvent être associés à des atteintes plus **sévères** (EV-A71, EV-D68)

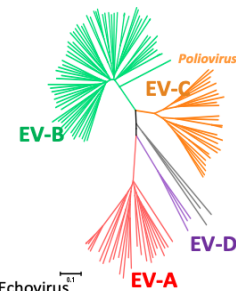
**Symptomatologies variées** : Asymptomatiques+++; cutanées : Sd PMB, Herpangine; **ophtalmo** conjonctivite hémorragique; **respiratoires**; **neurologiques** : **méningites**, encéphalites rares PFA; poliomyélite; **cardiaques** (péricardites, myocardites)

RT-PCR pharynx, selles, lésions cutanées, LCS, liquide oculaire, ...

pas de sérologie hormis poliovirus (statut vaccinal)

TT **symptomatique**, +/- Igs polyvalentes quand atteintes sévères PFA discuté...

TT **préventif** : poliovirus vaccin inactivé injectable (France), vaccin vivant atténué VO endémie



## 2) Parechovirus

Ce sont des virus à ARN simple brin linéaire, il est strictement humain, peuvent donner des infections asymptomatiques, il faut penser à aller le chercher chez les nourrissons et enfant de moins de 2 ans puisqu'ils peuvent être à l'origine d'infection sérieuse avec tableau de sepsis et neuro-méningée. La transmission est féco-orale, respiratoire ou materno-foétale. Les prélèvements à privilégier sont le LCS (même si rare de retrouver les parechovirus dans le LCS), sang (serum/plasma) par RT-PCR. Le traitement est ici aussi symptomatique.

## 3) Autres responsables de méningites virales

- Virus des **oreillons** : on ne le voit plus beaucoup grâce à la vaccination ROR, en absence de vaccination peuvent générer des méningites sont dans 50% des cas associées à une parotidite
- **HSV de type 2** peut donner des méningites récurrentes ( de Mollaret ), elles sont assez rare (1 à 3%), évolution favorable
- **VZV** (traité par aciclovir en IV), CMV, **Arbovirus**, Adénovirus, **primo-infection VIH**

Points clés méningites virales :



- Méningites virales beaucoup plus fréquentes que les méningites bactériennes
- **Pléiocytose parfois absente** – majorité de PNN => ne permet pas d'exclure une étiologie virale
- Rechercher en première intention : **Enterovirus +++** mais toujours tenir compte du contexte

Diagnostic rapide, facile => arrêt antibiotiques, diminution des examens complémentaires inutiles et prévention des infections nosocomiales

- Autres étiologies beaucoup plus rares, à évoquer en fonction du contexte clinique

### III – Encéphalites et méningo-encéphalites virales

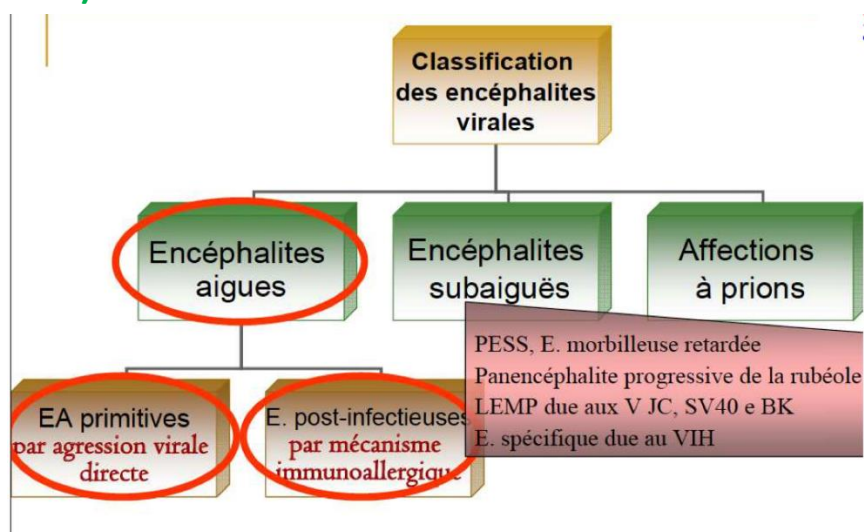
C'est un processus inflammatoire du parenchyme cérébral, de l'encéphale d'origine infectieuse ou post-infectieuse :

- Fièvre
- Déficits neurologiques
- Trouble de la conscience (pas retrouvé dans les méningites)
- Crises convulsives

Souvent associée à des signes méningés et/ou médullaire on parle alors de méningo-encéphalo-myélite.

Diagnostic différentiel : Encéphalite bactérienne, Abscès intracérébral, neuro-paludisme, AVC..

#### A) Classification





Parmi les encéphalites aiguës on retrouve les EA primitives liées à l'action directe du virus responsable et celle qui surviennent plus tardivement suite à une infection = EA post-infectieuses.

## B) Principaux virus responsables d'encéphalites

Encéphalites primitives :

- HSV de types 1
- VZV
- Entérovirus (plus rare, surtout méningites)
- Fonction du contexte géographique : rage, arbovirus

Encéphalites post-infectieuses

- Rougeole
- Rubéole
- Oreillons
- Varicelle
- Adénovirus...

## C) Physiopathologie

Infection aiguë due à une réplication intense du virus au sein du site d'action donc des neurones pour l'HSV. Cette réplication détruit les neurones ce qui crée une réaction inflammatoire et des lésions au niveau du SNC.

On parle d'**encéphalites virales primitives** sont importantes à surveiller chez patients ID, herpétiques = 10 à 15% des EA. Il peut y avoir une **atteinte immunologique post-infectieuse**, lorsque l'organisme réserve une réponse immune face à l'arrivée du pathogène viral au sein du SNC, peut provoquer une ischémie, une nécrose, une démyélinisation de la substance blanche

## D) Encéphalite herpétique

1<sup>ère</sup> étiologie d'encéphalite primitive en France, y penser devant toute encéphalite à liquide clair. Dans 90% des cas c'est HSV type 1 (HSV dans 10%), on retrouve dans le LCR une hyperprotéinorachie dans 80% des cas.



La clinique associe de la fièvre, on la retrouve à tous les âges mais 80% <20ans ou >50ans. On ne se débarrasse jamais de ce virus, dans 1/3 des cas lorsqu'on constate une encéphalite herpétique c'est une primo-infection et dans 2/3 des cas une réinfection/réactivation. L'atteinte est en générale temporale avec des troubles comportementaux, mnésiques, aphasie, crises convulsives temporales. Le traitement en urgence est l'aciclovir en IV : 10-20mg/kg toutes les 8h pendant 15 à 21j selon le service et le médecin prescripteur.

### 1) Classification

- $\alpha$  Herpesvirinae ( HSV 1, HSV2 , VZV ) : infecte les cellules **épithéliales** et établissent une latence dans les ganglions des nerfs sensitifs, ils pourront donnée quand il se réactiveront des infections à type de gingivostomatite ou génitale
- $\beta$  Herpesvirinae ( CMV, HSV 6 et 7 ) : infecte les cellules **sanguines** ou ils entrent en latence
- $\gamma$  Herpesvirinae ( EBV, HHV 8 ) : établissent une latence dans les lymphocytes et certaines cellules épithéliales

### 2) Description

Ce sont des virus à ADN fragiles car enveloppés transmis par contact, ils sont doués de phénomènes de latence et de réactivations. Importance des manifestations cliniques chez les ID. infection très répandu souvent bénignes.

2 types :

HSV-1 → Encéphalite aiguë avec atteintes oculaires

HSV-2 → Contamination NNé par la mère

Dans les 2 cas ce sont des infections graves chez l'ID

### 3) Cliniques

HSV-1 :

- Primo-infection : asymptomatique dans 90% des cas, gingivostomatite, pharyngite, incubation de 2 à 12j
- Récurrence : herpès labial, asymptomatique

HSV-2 :

- Primo-infection : asymptomatique (60%), infection génitale aiguë (30%), incubation de 6j
- Récurrence : symptomatologie plus faible que lors de la PI



#### Encéphalite herpétique :

- Rare, gravissime, peut être nécosante avec des déficits séquellaires liés à la réplication virale qui entraîne le décès en l'absence de traitement

#### Herpes néonatal :

- Rare est dans 2/3 des cas c'est HSV-2
- Contamination lors de l'accouchement
- 2 formes graves : disséminé (incubation de 2 à 7J, éruption généralisée : 50%, encéphalite) et localisé au SNC (incubation de 11j à 8 semaines)

#### 4) Diagnostic

**Direct** par amplification moléculaire (PCR) à partir du LCR ou de lésion (génital par ex). On recherche l'ADN viral par PCR beaucoup plus sensible que culture (ancienne méthode).

Si négative ne pas éliminer le diagnostic car c'est possible qu'on soit au début de l'infection, donc si argument clinique qui suspecte HSV 1 on refait une PCR. Peut être négative jusqu'à 4j après les signes cliniques. La sérologie n'a pas d'intérêt

#### 5) Traitement

- **Aciclovir ou Zovirax** doit être tri-phosphorylé pour être actif, c'est un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase dans les cellules infectées. Le virus fournit la 1<sup>ère</sup> enzyme pour la phosphorylation et les 2 phosphorylations suivantes sont assurées par la kinase cellulaire. Il peut y avoir phosphorylation qu'à partir du moment où la cellule est infectée par l'herpès.
- **Valaciclovir ou Zelitrex** : prodrogue de l'aciclovir, meilleure biodisponibilité orale.
- **Foscarnet** : si résistance à l'aciclovir, c'est un analogue des pyrophosphates qui inhibe la polymérase de l'HSV



## E) Virus de la rage

C'est une **encéphalomyélite** animale transmise accidentellement à l'homme, la rage humaine est **toujours mortelle** une fois les signes cliniques apparus mais l'incubation est longue ce qui permet la **sérovaccination** avant d'atteindre le cerveau. Il y a un tableau d'encéphalite avec spasme hydrophobique pathognomonique. C'est un virus à ARN (en balle de fusil), enveloppé, très fragile. Le réservoir est animal (chiens errants, renard, chiroptères). La contamination se fait par la **salive** (morsure, léchage d'une plaie, excoriations cutanée), l'excrétion salivaire précède les signes cliniques et la diffusion est ascendante vers les ganglions dorsaux par voie axonale centripète puis diffusion au cerveau et à tous l'organisme par voie centrifuge.

Peut être retrouvé dans la **peau**, les **muqueuses**, les **glandes salivaires**.

Incubation de 1 semaine à plusieurs années.

La France est normalement indemne de rage depuis **2001**.

Clinique :

- Hydrophobie, hyperesthésie généralisée, aérophobie
- Encéphalite (plus tardive)

Diagnostic dans des centres spécialisés (Institut Pasteur) :

**MDO !!!!**

- Prélèvement chez l'animal entier, sa tête, son cerveau
- Chez l'homme : salive, LCR, biopsies cutanées
- Recherche du virus dans un frottis conjonctival ou nasal, biopsie cutanée, cérébrale, salive, LCR, urines
- RT-PCR

Sérologie : détection des Ac

## F) LEMP = leuco encéphalomyélite progressive

Survient surtout chez patient ID, le diagnostic se fait surtout par imagerie. C'est un polyomavirus à ADN bicaténaire. La primo-infection est asymptomatique, transmission par voie aérienne. 80% des individus avant la fin de l'adolescence ont rencontré ce virus sans s'en apercevoir.

Latence du virus dans les cellules épithéliales rénale, dans la MO et dans les cellules sanguines → virus lymphotrope



Ne donne rien de sérieux chez l'IC, cependant chez l'ID, il peut passer la BHE dans les lymphocytes B et ainsi atteindre les cellules gliales du SNC, sa cellule cible = oligodendrocyte, la cellule myélinisante du SNC → virus neurotrope.

Sévère trouble de la conduction nerveuse + souffrance des axones mis à nus.

#### IV – Conclusion

La démarche diagnostic est orientée en fonction de nombreux paramètres : âge, terrain, origine géographique, voyage, contexte épidémique, vaccination...

Les encéphalites virales sont des infections vastes et complexes dont la clinique n'est pas spécifique, l'épidémiologie et les étiologies sont très variables.

Gravité :

1. Rage, mortalité > 99%
2. HSV, mortalité > 70% sans ttt
3. Arbovirus JE, mortalité de 1 à 50%

#### V- QCM

Parmi les suivants, quel virus est fréquemment responsable des encéphalites virales ?

- A) Virus de la grippe
- B) Virus de l'herpès simplex (HSV)
- C) Virus du papillome humain
- D) Virus de l'hépatite B

Réponse : B

Quelle est la cause principale des méningites virales chez l'enfant et l'adulte ?

- A) Entérovirus
- B) Bactéries
- C) Arbovirus
- D) Virus de la rougeole

Réponse : A

Quels sont les symptômes typiques du syndrome méningé chez l'adulte ?

- A) Toux et maux de gorge
- B) Douleurs abdominales, fièvre légère
- C) Raideur méningée, céphalées, photophobie



D) Hypotension et éruptions cutanées

Réponse : C

Quel pourcentage des méningites virales sont causées par les entérovirus ?

- A) 30-40 %
- B) 50-60 %
- C) 70-90 %
- D) Plus de 90 %

Réponse : D