

# LES MÉNINGO-ENCÉPHALITES INFECTIEUSES

**Jean-Paul Stahl (1), Alexandra Mailles (2)**

(1) CHU et Université 1, Grenoble ;E-mail : jpstahl@chu-grenoble.fr

(2) Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice

## INTRODUCTION

Sous le terme « encéphalites » on regroupe un ensemble d'affections inflammatoires du tissu cérébral, de causes diverses, et classées selon leur évolution aiguë, subaiguë ou chronique [1].

### 1. PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉTIOLOGIES

Dans la très grande majorité des cas, une atteinte méningée accompagne l'encéphalite : on parle alors de méningo-encéphalite. Parfois, une atteinte de la moelle est associée : il s'agit alors d'une encéphalomyélite. Il est habituel d'exclure également du champ des encéphalites les méningites purulentes (liquide céphalo-rachidien trouble), dues à des bactéries facilement identifiables et dont le traitement est parfaitement codifié. Les virus sont la cause principale des encéphalites aiguës, et plus d'une centaine d'entre eux a été impliquée dans ces pathologies.

Mais si la plupart des infections virales peuvent entraîner une encéphalite, il faut reconnaître que celle-ci est une complication relativement rare au regard de l'incidence des infections virales dans la population. En dehors des virus, d'autres pathogènes telles que les bactéries intracellulaires sont plus rarement en cause.

Les raisons pour lesquelles de rares sujets développent une encéphalite au décours d'une infection virale banale chez la plupart des autres, demeurent inconnues, mais des données fondamentales orientent vers de probables facteurs de susceptibilité génétique, en particulier d'ordre immunologique [2]. Deux grands mécanismes pathogéniques sont responsables des lésions d'encéphalite.

#### 1.1. LE VIRUS INFECTE LE TISSU CÉRÉBRAL

Dans le premier cas, le virus infecte le tissu cérébral. On parle alors d'encéphalite par agression virale directe. L'accès des virus au SNC se fait par voie hématogène ou neuronale. La voie hématogène est la plus commune. La réplication au niveau du site d'entrée (tube digestif, voies respiratoires, peau

en cas de transmission par un insecte d'un arbovirus) est suivie d'une phase de virémie, puis d'extension au système réticulo-endothélial et enfin au SNC, éventuellement à d'autres organes. La voie neuronale concerne notamment les virus Herpès simplex (HSV) et le virus rabique.

Histologiquement, on met en évidence la présence du virus ou de ses composants dans le tissu cérébral, et on peut isoler le virus en culture. Des lésions inflammatoires réactionnelles accompagnent les lésions lytiques dues au virus, et contribuent aux destructions du tissu cérébral. Ces encéphalites touchent majoritairement la substance grise.

## **1.2. LE VIRUS N'INFECTE PAS LE TISSU CÉRÉBRAL**

Dans le deuxième cas, le virus n'infecte pas le tissu cérébral. Ces encéphalites aiguës, appelées post-infectieuses, surviennent généralement au décours d'un épisode infectieux, documenté ou non, ou d'une vaccination. Historiquement, la rougeole et la vaccination variolique ont été les principaux responsables de ces affections. Il s'agissait typiquement d'encéphalites touchant la substance blanche (leuco-encéphalites ou leuco-encéphalomyélites), regroupées sous le terme anglo-saxon d'ADEM (« Acute disseminated encephalomyelitis »). Sur le plan histologique, elles sont caractérisées par une importante infiltration périvasculaire lymphocytaire, suivie d'une astrocytose, d'une réaction microgliale et de lésions de démyélinisation. En revanche, on n'observe aucune trace de présence virale dans le tissu cérébral, ni histologiquement (inclusions cellulaires, antigènes viraux), ni par les techniques virologiques les plus sensibles (culture, biologie moléculaire) [3]. 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 encéphalites a beaucoup diminué. Actuellement, les éléments les plus fréquemment observés dans les jours qui précèdent la survenue des encéphalites post-infectieuses sont des infections des voies respiratoires ou gastro-intestinales. Le mécanisme invoqué dans les encéphalites post-rougeoleuses est le « 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 [4].

## **1.3. AUTRES ENCÉPHALITES POST-INFECTIEUSES**

Le mécanisme de la plupart des autres encéphalites post-infectieuses n'est pas déterminé, mais par extension, on suppose qu'ils sont similaires. La distinction entre ces deux entités est importante car les approches thérapeutiques et le pronostic sont différents. Dans le premier cas, les antiviraux sont indiqués, dans le deuxième, on aura recours à des traitements anti-inflammatoires.

Dans la plupart des cas, l'étiologie de l'encéphalite n'est pas identifiée malgré la mise en œuvre de nombreux tests diagnostiques et aucun traitement spécifique ne peut alors être proposé. La fréquence des encéphalites reste également mal connue en l'absence de dispositif de surveillance syndromique, d'études ou de recensement. Enfin, le devenir des patients à moyen et court terme et la persistance de séquelles sont mal connus.

## 1.4. LE DIAGNOSTIC DES ENCÉPHALITES

Le diagnostic des encéphalites a été amélioré par l'avènement des techniques de biologie moléculaire ces dernières années [5]. Malgré les progrès réalisés, la majorité des encéphalites reste sans étiologie. Par ailleurs, les procédures diagnostiques dans ces pathologies complexes ne sont pas harmonisées. La meilleure connaissance des génomes et la mise au point de techniques plus spécifiques (puces ADN par exemple) laisse espérer l'identification de pathogènes connus ou à découvrir, à partir de faibles volumes de matériel biologique des patients (sang, liquide céphalo-rachidien) [6]. Ces progrès et ces perspectives sont à l'origine d'un regain d'intérêt concrétisé par de nombreuses publications en particulier anglo-saxonnes sur des pathologies jusque-là peu investiguées [1, 7].

## 2. EVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

A ces données récentes s'ajoute un risque très réel d'infections émergentes, dans un contexte actuel de changement climatique et de changement des comportements humains. Plusieurs exemples récents en témoignent. Ainsi, l'introduction en 1999 du virus West Nile aux USA a été suivie de sa très rapide diffusion sur l'ensemble du continent nord américain. Le virus, responsable d'infections neuro-méningées rares dans des zones d'endémicité ancienne, a provoqué une épidémie majeure d'encéphalites en atteignant ce continent jusque-là indemne [8]. Simultanément, une flambée a été détectée dans plusieurs régions tempérées ou semi-tempérées de l'hémisphère Est, dont la France où des cas groupés ont été mis en évidence dans le Var en 2003. De même, l'épidémie à virus Nipah responsable de 265 encéphalites en 1998 en Malaisie a conduit à mettre à jour ce virus jusque-là inconnu.

Plus récemment, l'émergence du virus Chikungunya sur l'île de la Réunion a apporté la démonstration spectaculaire qu'un agent infectieux, jusque-là considéré comme peu pathogène ou responsable de pathologies peu graves, pouvait à l'occasion d'une introduction dans une population naïve, faire la démonstration d'une pathogénicité beaucoup plus importante que ne le laissaient supposer les données disponibles. Les principales formes graves observées dans l'épidémie de l'île de la Réunion sont des cas d'encéphalite ou de méningo-encéphalite. Là encore, les mouvements des voyageurs peuvent conduire à la découverte de cas neuro-méningés importés. Une implantation durable du virus pourrait éventuellement se produire dans un milieu favorable tel que le Sud Est de la France (présence du vecteur *Aedes albopictus*) et y reproduire dans notre pays le phénomène connu avec le West Nile aux USA.

## 3. LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EXISTANTES

### 3.1. ETUDE SUR LES ENCÉPHALITES

De 1998 à 2000, une étude à visée étiologique et épidémiologique, descriptive et analytique a été menée en Californie sur les encéphalites [9]. Cette étude reposait sur le signalement des cas d'encéphalites par des services d'infectiologie. Seuls les cas immunocompétents et âgés d'au moins 6 mois étaient inclus. Au total, 334 patients ont été inclus, seuls 63 % ont été suivis à court terme, un diagnostic d'encéphalite non infectieuse a été établi pour 10 %. Aucun diagnostic étiologique n'a pu être établi pour 62 %. Parmi 293 patients, la létalité était de 16 %.

### **3.2. INCIDENCE DES ENCÉPHALITES A L'ÉTRANGER**

La publication récente d'analyses 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) [10], 4,3 cas/100 000 habitants en Californie (immunodéprimés inclus) [11], et 7,3 hospitalisations/100 000 habitants (USA, immunodéprimés inclus) [12]. L'obtention d'un diagnostic étiologique est rarement enregistrée : 40 % des cas anglais (immunocompétents), 44 % des californiens (immunocompétents), 40,5 % des hospitalisations USA (immunodéprimés inclus). Lorsqu'un diagnostic étiologique existe, il s'agit majoritairement pour les 3 études d'infections herpétiques, qui entraînent toujours une hospitalisation plus longue et une létalité supérieure. Les 3 études divergent en ce qui concerne une éventuelle saisonnalité ou influence géographique (mais elles représentent 3 écosystèmes non comparables). La gravité des encéphalites n'est évaluée par la durée d'hospitalisation que dans l'étude portant sur l'ensemble des USA (12 jours en moyenne, et 10 jours en considérant les immunocompétents uniquement). Par ailleurs, la létalité enregistrée est de 6,5 % des cas en Angleterre, 7,4 % des hospitalisations pour les USA (5,2 % pour les immunocompétents), non précisée pour la Californie. Enfin, l'étude portant sur l'ensemble des USA a tenté d'évaluer le poids économique des encéphalites à partir du coût moyen d'une hospitalisation (pas d'un cas) soit 28 000 USD, ce qui correspond à un coût de 650 millions d'USD pour 1997.

### **3.3. DONNÉES ÉCONOMIQUES**

Les données économiques ne sont pas extrapolables à la France, il n'en demeure pas moins que cette pathologie rare est responsable de coûts importants liés à l'hospitalisation et au(x) handicap(s) ultérieur(s). Dans une étude française [13] incluant 93 patients adultes atteints d'encéphalites herpétiques entre 1991 et 1998, la létalité était de 15 %, et 71 % des survivants présentaient des séquelles modérées à graves à 6 mois. A un an du diagnostic, la létalité était de 28 %, et la présence de séquelles modérées à graves concernait 55 % des patients. D'autres études soulignent la fréquence des séquelles au cours de l'encéphalite herpétique [14].

## **4. SÉQUELLES NEUROLOGIQUES**

L'existence de séquelles neurologiques après une encéphalite virale est bien connue. Les troubles cognitifs de l'encéphalite herpétique (HSE) ont été documentés dans la littérature à partir de cas isolés ou de petites séries dans lesquelles l'évaluation neuropsychologique s'est limitée à des tests de routine. L'HSE, affecte de manière bilatérale et asymétrique les lobes temporaux, parfois l'insula et les régions fronto-basales. L'HSE l'une des infections les plus fréquentes du SNC touchant l'adulte jeune (moyenne d'âge = 40 ans), avec une incidence de 1 à 5 pour 100 000 habitants. L'IRM encéphalique est actuellement l'examen de référence pour évaluer l'extension des lésions : atteinte des noyaux amygdaliens, de l'hippocampe et/ou insulaire. Les manifestations cliniques sont caractérisées par des troubles de la vigilance, des crises d'épilepsie, des modifications du comportement et de la personnalité, des troubles mnésiques et parfois d'autres symptômes tels que les troubles du langage, ou un déficit sensitivomoteur.

Avant le traitement antiviral, l'encéphalite herpétique était mortelle dans 70 % des cas et laissait des séquelles neurologiques (épilepsie) et neuropsychologiques souvent graves chez les survivants : démence, syndromes amnésiques de type Korsakoff ou amnésie temporaire [15]. L'instauration précoce du traitement antiviral a permis de réduire considérablement les séquelles neurologiques [16], mais des séquelles comportementales et cognitives restent possibles : troubles du comportement alimentaire, apathie, modifications de l'humeur (accès maniaques, anxiété ou dépression), diminution des réactions émotionnelles, irritabilité, troubles mnésiques, difficultés attentionnelles et atteinte des fonctions exécutives [17].

A notre connaissance, aucune étude n'a exploré de façon systématique dans les encéphalites l'existence de séquelles intellectuelles et l'atteinte de processus cognitifs plus élaborés telles que la mémoire de travail, la cognition sociale ou « theory of Mind ». Or la prédilection anatomique fronto-temporale de certaines encéphalites suggère l'altération de ces fonctions cognitives si l'on se réfère aux études d'imagerie fonctionnelle chez le sujet sain [18], aux troubles cognitifs reportés dans les lésions cérébrales du cortex frontal ou de l'amygdale [19] ou dans les pathologies neurologiques tels que l'AVC [20], l'autisme [21] ou la démence fronto-temporale [22]. En outre la latéralisation hémisphérique de la lésion pourrait interférer avec la modalité de l'atteinte cognitive [23]. Du fait que certaines encéphalites atteignent essentiellement une population jeune et active, les séquelles cognitives ont potentiellement des répercussions familiales, sociales et professionnelles importantes, parfois dramatiques et souvent méconnues.

## **5. LA SITUATION FRANÇAISE**

### **5.1 INCIDENCE DES ENCÉPHALITES EN FRANCE**

En France, l'analyse du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) montre que la problématique est la même qu'en Angleterre et aux USA. En France de 2000 à 2002, à partir des codes de la CIM 10 correspondant à des encéphalites et après exclusion des patients VIH positifs, 1000 cas environ étaient enregistrés par an, soit une incidence de 2 cas/100 000, dont plus des trois-quarts sans diagnostic étiologique. Aucune saisonnalité n'était retrouvée, ni aucune variation géographique. La létalité était de 6 %, ce qui était similaire aux autres pays, et la majorité des décès survenait chez les plus de 65 ans. La moitié des patients environ était hospitalisée dans des CHU et l'autre moitié dans des CHG. La première cause d'encéphalite identifiée était l'infection à herpès simplex suivie des infections à VZV, puis des arbovirus (tous écosystèmes confondus), soit exactement les mêmes résultats que la Californie et dans les mêmes proportions.

### **5.2. ETUDE PROSPECTIVE SUR LES ENCÉPHALITES**

Une étude prospective a été menée durant l'année 2007, cherchant à décrire les cas, investiguer les étiologies et établir les facteurs de risque de gravité et de décès [24].

Les investigations étiologiques ont été menées selon une procédure standardisée, validées par la SPILF ([www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)). Les facteurs de risque de décès au cours de l'hospitalisation ont été analysés selon une régression

logistique multivariée. Au total 253 patients souffrant d'une encéphalite aiguë ont été inclus, dans 106 unités d'hospitalisation différentes, réparties dans l'ensemble de la France. Un diagnostic étiologique a été porté dans 52 % des cas (n = 131), HSV (42 %), VZV (15 %), *Mycobacterium tuberculosis* (15 %), et *Listeria monocytogenes* (10 %) ont été les agents pathogènes les plus fréquents. Vingt-six patients adultes (10 %) sont décédés, 6 avaient une tuberculose, 6 une listériose. Les facteurs indépendamment associés au décès au cours de l'hospitalisation étaient l'âge, la présence d'un cancer, un traitement immuno-suppresseur préalable à l'encéphalite, le pourcentage de temps passé sous ventilation mécanique, l'agent pathogène, un coma à J + 5 et un sepsis à J + 5.

Cette étude prospective a permis d'avoir une vision globale sur les encéphalites en France. La mise en place d'une exploration étiologique systématisée a apporté une amélioration très significative de la performance diagnostique. HSV reste la cause la plus fréquente, mais les étiologies bactériennes sont fréquentes et grevées d'un pronostic péjoratif.

## **CONCLUSION**

Les encéphalites restent un réel problème de diagnostic étiologique et de prise en charge à moyen et long terme. La guérison infectieuse n'est sûrement pas le témoin de la guérison générale et il conviendrait de s'attacher à une évaluation neuropsychologique plus systématique à la fin de l'épisode aigu.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Kennedy PGE. Viral encephalitis : causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:i10-i15
- [2] Azoulay-Cayla A, Syan S, Brahic M, Bureau JF. Roles of the H-2D(b) and H-K(b) genes in resistance to persistent Theiler's murine encephalomyelitis virus infection of the central nervous system. *J Gen Virol.* 2001;82:1043-47
- [3] Bennetto I, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:i22-8
- [4] Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11-17
- [5] Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:337-48
- [6] Raoult D, Fournier PE, Drancourt M What does the future hold for clinical microbiology? *Nat Rev Microbiol.* 2004;2 :151-9
- [7] De Biasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:903-25
- [8] Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:147-156
- [9] Glaser CA, Gillians S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N et al. In search of encephalitis etiologies: Diagnosis challenges in the California encephalitis project, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731-42
- [10] Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DWG, Andrews N. Viral encephalitis in England 1989-1998 : what did we miss ? *Emerg Infect Dis* 2003;9:234-40
- [11] Revejo RT. Acute encephalitis hospitalizations, California 1990-1999: unrecognized arboviral encephalitis? *Emerg Infect Dis* 2004;10:1442-49
- [12] Khetsuriani N, Holmann RC, Anderson LJ. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002;35:175-82

- 
- [13] Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaud C, DeBroucker T, Chevret S, Lebon P, Canton P, Rozenberg F. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-60
- [14] McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:321-326
- [15] Aimard G, Boisson D, Trouillas P and Devic M. Encéphalites et encéphalopathies amnésiantes aiguës. Etude rétrospective de 16 cas, *Rev Neurol (Paris)* 1979;135:679-92
- [16] Kaplan CP, Bain KP. Cognitive outcome after emergent treatment of acute herpes simplex encephalitis with acyclovir, *Brain Inj* 1999;13:935-41
- [17] Caparros-Lefebvre D, Girard-Buttaz I, Reboul S, Lebert F, Cabaret M, Verier A, Steinling M, Pruvo JP, Petit H. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal pathways, *J Neurol* 1996;243:248-56
- [18] Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happe F, Falkai P, Maier W, Shah NJ, Fink GR, Zilles K, Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective, *Neuroimage* 2001;14:170-81
- [19] Stone VE, Baron-Cohen S, Calder, A, Keane J, Young A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions, *Neuropsychologia* 2003;41:209-20
- [20] Jaillard A, Trabucco-Miguel S, Garambois K, Hommel M, 2001, Cognitive impairment after stroke., *Cerebrovasc Dis* 2001;11(S4):10
- [21] Baron-Cohen, S, Ring, HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism, *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:355-64
- [22] Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Craufurd D, Foster J, Happe F, Neary D. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease, *Neuropsychologia* 2003;41:688-701
- [23] Surian L, Siegal M. Sources of performance on theory of mind tasks in right hemisphere-damaged patients, *Brain Lang* 2001;78:224-32
- [24] Mailles A, Stahl JP on behalf of the steering committee and the investigators group. Infectious encephalitis in France in 2007. *Clin. Infect. Dis.* 2009;49:1838-47