

Méningoencéphalites infectieuses de l'adulte non immunodéprimé en réanimation

Infective meningo-encephalitis in the immune competent adult in intensive care

M. Wolff · R. Sonnevile

Reçu le 14 février 2011 ; accepté le 20 février 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les méningoencéphalites (ME) se définissent comme des processus inflammatoires du cerveau responsables de manifestations cliniques aiguës ou subaiguës comportant des troubles de conscience, des convulsions ou un déficit neurologique central et associées à des anomalies du liquide céphalorachidien (LCR). Cette définition est peu spécifique, car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, inflammatoires, métaboliques ou paranéoplasiques. Les virus sont le plus souvent en cause. Trois études multicentriques récentes menées respectivement aux États-Unis, en France et en Angleterre ont permis de mieux connaître l'épidémiologie actuelle des ME. Le pourcentage de causes non identifiées reste élevé, même s'il diminue à 37 % dans l'étude la plus récente. L'amélioration des performances diagnostiques passe par une stratégie plus rigoureuse, telle qu'elle fut appliquée dans les études les plus récentes. Les deux examens clés sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la *polymerase chain reaction* (PCR) dans le LCR ou des sites extraneurologiques. La méningoencéphalite herpétique reste la plus fréquente des causes identifiées. Du fait d'une relation entre le pronostic et la précocité du traitement par acyclovir, celle-ci devrait être administrée de manière probabiliste devant toute ME en attendant les résultats de l'IRM et de la PCR. Parmi les virus émergents, beaucoup sont responsables de manifestations neurologiques graves. La connaissance de leur répartition géographique et des principales manifestations cliniques est indispensable à l'ère des voyages intercontinentaux. Devant une ME survenant quelques jours après un épisode infectieux, le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë dissémi-

née doit être évoqué. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Méningoencéphalites · Virus · PCR · Imagerie par résonance magnétique

Abstract Encephalitis refers to an acute or subacute, inflammatory process affecting the brain in association with clinical evidence of neurologic manifestations such as altered consciousness, seizures or focal disturbances and cerebrospinal fluid abnormalities. This clinical syndrome is associated with a number of infectious, post-infectious, and non-infectious causes. An infection by a virus is the most common and important cause of encephalitis, although bacteria and parasites may sometimes be responsible for this syndrome. Three recent multicentre studies conducted in the USA, France and England, respectively, have shown that extensive testing may substantially reduce the proportion of unknown causes, which still varies from 37 to 70%. Magnetic resonance imaging is the most sensitive neuroimaging test to evaluate patients with encephalitis, while performing nucleic acid amplification by polymerase chain reaction (PCR) of CSF specimens may increase the ability to identify certain etiologic agents. Herpes simplex virus is the most frequent cause of sporadic necrotizing encephalitis and is the most frequently identified pathogen. Since Herpesviral encephalitis is associated with a substantial incidence of mortality and severe disability, early acyclovir therapy should be initiated in all patients with suspected encephalitis, pending results of neuroimaging and PCR testing. The number of emerging infectious diseases (EIDs) and the magnitude of their threat to global health is increasing. Viral EID's may produce severe neurologic symptoms including encephalitis. In patients with encephalitis and a history of recent illness, the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis should be considered. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords Encephalitis · Virus · PCR · Magnetic resonance imaging

M. Wolff (✉) · R. Sonnevile
Service de réanimation médicale et des maladies
de réanimation médicale,
hôpital Bichat–Claude-Bernard,
AP–HP, université Paris-Diderot, Paris-VII,
46, rue Henri-Huchard,
F-75587 Paris cedex 18, France
e-mail : michel.wolff@bch.aphp.fr

Introduction : une définition peu spécifique

Les méningoencéphalites (ME) se définissent comme des processus inflammatoires du cerveau associés à des manifestations cliniques aiguës ou subaiguës comportant les trois critères suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C ou épisode fébrile dans le mois précédent, liquide céphalorachidien (LCR) anormal : plus de 4 leucocytes/mm³ ou protéines supérieures à 0,4 g/l et au moins une manifestation clinique suggérant une atteinte du système nerveux central (SNC) : troubles de conscience, convulsions, déficit neurologique central. On le voit bien, cette définition est peu spécifique car pouvant correspondre à de nombreuses pathologies infectieuses, inflammatoires, métaboliques ou paranéoplasiques. Par ailleurs, une encéphalite infectieuse sans modifications du LCR est théoriquement possible, quoique rare. À cette diversité d'étiologies correspondent des différences importantes dans les mécanismes physiopathologiques et donc les lésions anatomiques : lésions nécrotiques de la substance grise temporale dans les encéphalites herpétiques, atteinte des noyaux gris centraux dans les arboviroses, lésions prédominant sur la substance blanche dans les encéphalites postinfectieuses, œdème cérébral sans lésions histologiques majeures au cours d'encéphalites virales ou bactériennes. Les virus accèdent au SNC, le plus souvent par voie hématogène à partir d'une porte d'entrée cutanée (virus transmis par les arthropodes), digestive (entérovirus) ou pulmonaire (myxovirus). Moins fréquemment, l'accession se fait par voie intraneuronale comme dans la ME herpétique (MEH).

Épidémiologie–étiologies

L'incidence des ME en France n'est pas connue. Une étude récente, menée à partir d'un nombre important de publications, fait état d'une incidence annuelle de 2,2 pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux [1], soit environ 1 300 cas/an pour la France.

Trois études récentes permettent de mieux préciser le « paysage » des ME. Les données les plus complètes proviennent du California Encephalitis Project dont la publication la plus importante porte sur 1 570 patients chez lesquels fut porté le diagnostic de ME entre 1998 et 2005 [2]. Près de 60 % de ces malades étaient hospitalisés en réanimation. Le résultat le plus marquant est le fait qu'une étiologie certaine/probable (16 %) ou possible (13 %) ait intéressé moins de 30 % des malades. On y trouve une assez grande diversité d'étiologies (Tableau 1). Parmi les virus, *Herpes simplex 1* (HSV1) est la première cause alors que *Mycoplasma pneumoniae* prédomine au sein des bactéries, même si selon les définitions des auteurs, il s'agissait

seulement d'une cause « possible ». Dans cette étude, les pourcentages de mortalité les plus élevés sont observés avec le HSV (18 %), le virus West Nile (11 %) et la tuberculose, incluse dans les encéphalites (21 %). Une étude française, menée en 2007 et publiée en 2009 [3], a porté sur 253 patients, en majorité des adultes, hospitalisés sur le territoire français métropolitain et dont 118 (47 %) l'étaient dans un service de réanimation. Le pourcentage de causes identifiées est de 52 %, dépassant donc celui obtenu en Californie. Là encore, HSV vient au premier plan, représentant 22 % de l'ensemble des patients, suivi de façon assez inattendue par le virus varicelle zona (VZV) et la tuberculose (8 % chacun). Contrairement aux données de l'étude californienne et à des études menées précédemment en France [4,5], le pronostic de l'encéphalite herpétique est meilleur, du moins concernant la mortalité qui est « seulement » de 5 %, alors que les ME à VZV et à *M. tuberculosis* ont dans cette étude des taux de mortalité respectivement de 15 et 30 %. Les facteurs non liés aux micro-organismes, indépendamment associés au risque de décès, étaient l'âge, une immunodépression, le recours à la ventilation mécanique et la persistance d'un coma à j5 [3]. L'étude anglaise est la plus récente et porte sur 203 patients dont l'âge médian est de 30 ans. Du point de vue de l'étiologie, cette étude est la plus performante, avec 63 % de causes identifiées. Comme en France, HSV1 est en première position devant le VZV et la tuberculose. La létalité est de 12 %, 11 % pour HSV, 20 % pour VZV et 30 % au cours de la tuberculose. Dans cette étude, le seul facteur indépendamment associé à la survie est l'absence d'immunodépression qui était présente dans 15 % des cas [6].

Éléments de la démarche clinique

La prise en charge des ME a récemment fait l'objet de recommandations de pratique clinique (en tout 67) par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [7]. Parmi ces recommandations, un certain nombre portent sur les diagnostics à évoquer en fonction des signes neurologiques ou extraneurologiques. La démarche clinique devrait être standardisée et prendre en compte les éléments suivants :

- la connaissance des diagnostics les plus fréquents, grâce aux études épidémiologiques dont il est fait mention plus haut ;
- les conditions épidémiologiques : voyages (lieu et durée), contacts avec des animaux (léchage, morsures), piqûres d'insecte ;
- le mode de début et la durée d'évolution des signes d'encéphalite ;
- la nature de l'atteinte neurologique évaluée par l'analyse des signes cliniques qui peuvent orienter vers telle ou telle étiologie (Tableau 2) ;

Micro-organismes	California Encephalitis Project [2] (1 570 patients)	Étude multicentrique française [3] (253 patients)	Étude multicentrique anglaise [6] (203 patients)
HSV1/HSV2	53/5	55	38
VZV	44	20	10
EBV	18	3	1
CMV	–	3	–
HHV6	2	3	1
Entérovirus	71	2	3
Influenza A et B	22	1	2
Parainfluenza	1	–	–
Virus West Nile	19	1	–
Adénovirus	14	–	–
Toscana	2	–	–
Encéphalite à tiques	–	3	–
Métapneumovirus	2	–	–
Virus respiratoire syncytial	2	–	–
Rotavirus	2	–	–
Rougeole	6	–	1
<i>Listeria</i>	–	13	1
<i>M. tuberculosis</i>	19	20	10
<i>M. pneumoniae</i>	98	2	–
<i>Chlamydia</i> sp	10	–	–
<i>Bartonella</i> sp	13	–	–
<i>Rickettsia</i> sp	–	1	–
<i>Brucella</i> sp	2	–	–
<i>Tropheryma whippelii</i>	1	–	–

Signes cliniques	Principales étiologies virales ou bactériennes
Hépatite	<i>Coxiella burnetii</i>
Adénopathies	EBV, CMV, rougeole, rubéole, virus West Nile, <i>Bartonella</i> sp, <i>M. tuberculosis</i>
Parotidite	Oreillons
Rash cutané	VZV, HHV6, virus West Nile, rubéole, entérovirus <i>M. pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> <i>B. burgdorferi</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , arboviroses
Signes respiratoires	Influenza A, adénovirus, <i>M. pneumoniae</i> <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Rétinite	Virus West Nile
Ataxie cérébelleuse	VZV (enfants), EBV, oreillons <i>Tropheryma whippelii</i>
Anomalies des paires crâniennes	HSV1, EBV, <i>Listeria monocytogenes</i> <i>M. tuberculosis</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whippelii</i>
Myoclonies du voile, de la face ou des membres	<i>T. whippelii</i>
Paralysie pseudopoliomyélitique	Encéphalite japonaise, virus West Nile, encéphalite à tiques
Rhombencéphalite	HSV1, virus West Nile, entérovirus 71, <i>Listeria monocytogenes</i>

- les données de l'imagerie, tomodensitométrie (TDM) et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- les anomalies du LCR ;
- l'existence et la nature d'éventuels signes extraneurologiques, respiratoires, cutanés, hépatiques qui peuvent eux aussi orienter vers certaines causes (Tableau 3) ;
- l'utilisation d'outils microbiologiques, avec au premier rang les *polymerase chain reaction* (PCR), sans oublier que les sérologies avec dosages des anticorps spécifiques dans le sérum et le LCR rendent encore des services importants, notamment dans les pathologies postinfectieuses.

Le recours à la biopsie cérébrale est rare et nécessite, outre l'absence de contre-indications, l'existence de lésions accessibles.

Au centre du dispositif diagnostique, l'IRM

L'IRM est en effet actuellement considérée comme l'examen neuroradiologique le plus sensible pour le diagnostic de ME infectieuse, pourvu que soient réalisées les séquences indispensables à une évaluation précise des lésions : T1 avec et sans injection de gadolinium, T2, T2*, FLAIR et séquence en diffusion. Plusieurs publications montrent que des lésions non encore visibles en TDM le sont en IRM et que des lésions non encore visibles en séquences « standard » d'IRM le sont avec le FLAIR ou la diffusion, notamment pour HSV1 [8], entérovirus 71 et virus West Nile [7]. Des lésions temporales évoquent avant tout HSV1 (plus de 90 % des ME à HSV1 avec PCR positive ont de telles anomalies à l'IRM) mais se rencontrent aussi avec les micro-organismes suivants : VZV, entérovirus, virus d'Epstein-Barr (EBV), HHV6, virus West Nile [2,7]. L'atteinte des noyaux gris centraux et du thalamus sous forme de lésions hypo-intenses en T1, hyperintenses en T2 et en FLAIR peut suggérer la responsabilité d'un flavivirus [7]. Le diagnostic d'encéphalite aiguë démyélinisante (*acute disseminated encephalomyelitis* [ADEM] des Anglo-Saxons) est aussi fait par l'IRM [9].

Tableau 3 Principaux virus émergents (selon Tyler [22])	
Virus	Zones géographiques
West Nile	Monde
Toscana	Italie, Espagne, Portugal, France
Encéphalite japonaise	Asie
Entérovirus 71	Asie, Australie
Rage	Asie, Afrique, États-Unis
Chikungunya	Réunion, Inde, Indonésie
Nipah et Hendra	Australie, Asie
Lyssavirus	Australie, Europe

Il n'en reste pas moins que l'IRM est parfois normale, notamment à la phase initiale d'une ME et que sa réalisation n'est pas toujours simple chez des malades de réanimation quand ils sont instables. Les anomalies observées à l'électroencéphalogramme sont généralement non spécifiques, sauf en cas d'encéphalite à HSV1, au cours de laquelle des ondes périodiques temporales sont observées chez plus de 80 % des patients. Cet examen a comme principal intérêt de pouvoir détecter des crises comitiales infracliniques.

Méningoencéphalite herpétique (MEH)

Premier diagnostic à évoquer

Une étude menée en Suède sur une période de 12 ans fait état d'une incidence de la MEH de 1 à 2,2 cas/an par million d'habitants [10]. La physiopathologie de cette encéphalite reste relativement mal comprise même si la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître une réactivation virale dans plus de deux tiers des cas. Les voies exactes de cheminement de HSV1 vers les lobes temporaux ne sont pas complètement élucidées (systèmes olfactif et limbique). Toutes les cellules sont affectées, neurones, astrocytes et oligodendrocytes. Des lésions hémorragiques pétéchiales, voire plus intenses si le processus se poursuit, sont fréquemment observées.

Il convient de toujours prendre en compte cette étiologie pour les raisons suivantes :

- comme indiqué précédemment, HSV1 est la première cause de ME aiguë sporadique grave de l'adulte ;
- contrairement à beaucoup d'autres agents infectieux responsables de ME, HSV1 peut être traité efficacement ;
- il a été montré une relation entre la précocité du traitement antiviral par acyclovir et le pronostic. Les facteurs associés à un traitement tardif sont un tableau atypique et le retard à la réalisation de l'imagerie [5]. Outre le décès, les patients sont à risque de séquelles dont l'incidence varie selon les études : une étude multicentrique française avait montré qu'à six mois, moins de 40 % des patients étaient indemnes de séquelles ou n'avaient que des séquelles minimales [4]. Dans une étude suédoise déjà citée et portant sur 638 patients de tous âges, le pourcentage de séquelles neuropsychiatriques était de 22 % [10]. Parmi les 34 survivants de 36 MEH observées en Grande-Bretagne, 11 avaient des séquelles sévères et huit des séquelles considérées comme modérées [6]. Ces pourcentages de séquelles sont sans doute sous-estimés en l'absence de tests fins d'exploration de troubles cognitifs.

Diagnostic

- La MEH typique, et d'ailleurs habituelle, est une maladie aiguë, survenant chez des individus sans terrain particulier

et à tous les âges de la vie. Le LCR est inflammatoire avec des lymphocytes (quelques dizaines, mais parfois plus de $100/\text{mm}^3$), une protéinorachie voisine de 1 g/l et une glycorachie normale. La TDM est généralement le premier examen d'imagerie effectué dans le cadre de l'urgence. Elle objective des hypodensités temporales uni- ou bilatérales avec des prises de contraste irrégulières en leur sein. Il peut exister des hyperdensités spontanées, témoins de lésions hémorragiques ;

- le diagnostic peut être plus difficile devant une forme non typique :
 - survenue dans un contexte de comorbidité : ainsi, ont été décrites des ME à HSV1 après radiothérapie, chimiothérapie, après neurochirurgie, chez des transplantés d'organe ou des patients sous inhibiteurs du TNF- α [11] ;
 - signes frustes ou absence de fièvre (15 % des patients) ;
 - LCR paucicellulaire, avec moins de $10 \text{ éléments}/\text{mm}^3$ (15 % des patients) ;
 - TDM normale surtout si le patient est vu tôt ;
 - atteinte prédominante, voire isolée du tronc cérébral [12] ;
- la PCR dans le LCR est clairement le standard du diagnostic avec, par rapport à la biopsie cérébrale, une sensibilité et une spécificité de 98 et 94 % respectivement, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 95 % [13]. Un certain nombre d'observations rapportent des PCR initialement négatives, le plus souvent lorsque le LCR est obtenu précocement par rapport aux premiers signes neurologiques ou lorsqu'il est peu inflammatoire. Ces observations concernent principalement des enfants [14]. En pratique, en cas de PCR négative et si l'IRM ne montre pas de lésions temporales, il convient d'arrêter l'acyclovir. S'il existe des lésions temporales, il est recommandé de poursuivre l'acyclovir, de refaire une PCR après trois jours et de discuter l'arrêt du traitement si celle-ci est toujours négative.

Problèmes thérapeutiques

- La posologie d'acyclovir de 10 mg/kg toutes les huit heures, soit 30 mg/kg par jour, fut celle utilisée dans les deux essais pivots sur la MEH et elle l'est de manière habituelle en pratique clinique [7]. Les niveaux de sensibilité des souches et les concentrations atteintes dans le LCR ne suggèrent pas un bénéfice potentiel d'une augmentation des doses. À cet égard, les études menées à l'aide de la PCR pour mettre en évidence des mutations sur la cible (thymidine-kinase) ne permettent pas de faire une corrélation avec les situations de retard à la guérison clinique ;
- l'utilisation d'une posologie supérieure, par exemple 15 mg/kg par huit heures, doit faire craindre l'apparition d'une cristallurie et d'une insuffisance rénale ;

- la durée de traitement était de dix jours dans les deux essais pivots. Les arguments pour allonger la durée de traitement à 14–21 jours sont : la persistance de PCR positives au-delà de dix jours chez certains malades et l'existence de rechutes lors de traitements d'une durée de dix jours, essentiellement décrites chez des nouveau-nés. Certains auteurs recommandent de refaire une PCR à j10 ou entre j10 et j14 et de poursuivre le traitement pendant 21 jours si celle-ci est toujours positive [15]. La bonne tolérance de l'acyclovir permet de proposer un traitement de 21 jours à tous les patients. L'un des meilleurs signes de la persistance de la réplication virale est l'absence de retour à l'apyrexie, si la responsabilité d'une infection nosocomiale a pu être écartée. Dans ce cas, et surtout si la PCR est toujours positive, il peut être envisagé d'associer l'acyclovir à une autre molécule de famille différente, en pratique le foscarnet. Cette stratégie n'est cependant validée par aucune étude clinique contrôlée. Une étude rétrospective menée chez 45 patients suggère aussi un effet bénéfique des corticoïdes [16] ; mais l'intérêt et l'innocuité de cette stratégie ne sont pas validés à ce jour par des essais contrôlés.

Encéphalite à VZV : une cause méconnue et une physiopathologie particulière

Dans les études multicentriques française et anglaise [3,6], VZV vient en deuxième position parmi les microorganismes identifiés. Dans la série française, les patients sont plus âgés (médiane : 75 ans) alors qu'en Angleterre la plupart ont entre 20 et 44 ans. Le LCR est franchement inflammatoire avec une médiane de $150 \text{ éléments}/\text{mm}^3$ et il existe une hypoglycorachie dans 40 % des cas [2]. Dans une série de 30 patients, en majorité des adultes, 19 étaient immunocompétents. De manière inattendue, 37 % des patients n'avaient pas de rash. Lorsqu'il est présent, le délai moyen entre le rash et les premiers signes neurologiques est de quatre mois, ce qui présuppose un mécanisme autre que l'agression virale directe. De fait, les examens vasculaires (artériographie conventionnelle, angio-IRM) montrent que les ME à VZV sont en fait le plus souvent des vasculopathies avec atteinte des gros ou des petits vaisseaux [17]. Les infarctus intéressent préférentiellement la substance blanche ou la jonction substance blanche–substance grise. Il est intéressant de constater que la PCR est souvent négative (21/30 patients), le meilleur examen étant la recherche d'IgG anti-VZV dans le sérum et le LCR. L'acyclovir est utilisé à la dose de $10\text{--}15 \text{ mg/kg}$ pendant 14 jours. Les corticoïdes pourraient être utiles en cas d'évolution défavorable [17].

Autres causes infectieuses

De nombreux virus, bactéries, voire parasites peuvent être responsables de ME.

Autres ME virales

Citons : EBV, myxovirus (quelques cas rapportés au cours de l'épidémie H1N1), HSV2 (le plus souvent responsable de méningites sans signes de gravité), HHV6 (le traitement est le ganciclovir), les adénovirus et, bien sûr, les entérovirus [18], rarement en cause dans des ME menant à la réanimation. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de traitement spécifique. À cet égard, une étude a montré que la PCR entérovirus rendue en trois heures permet d'arrêter l'acyclovir très rapidement [19]. Depuis 1997, des épidémies d'infections à entérovirus EV71, comportant des manifestations neurologiques centrales ou périphériques, ont été observées en Asie et en Australie, chez des adultes et des enfants [20]. Des observations d'encéphalite aiguë rougeoleuse, à distinguer de la panencéphalite subaiguë sclérosante, ont été récemment rapportées [21].

ME bactériennes

Parmi celles potentiellement, mais rarement, responsables de ME figurent : *M. pneumoniae*, *Chlamydia* sp, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*, *Ehrlichia chaffeensis*. Le diagnostic est généralement obtenu par PCR, et le traitement peut comporter une cycline ou une fluoroquinolone. Il convient de ne pas oublier la tuberculose qui sera particulièrement évoquée chez les populations à risque.

Virus émergents et ME « exotiques »

Les infections virales sont dites émergentes lorsqu'elles touchent des hôtes nouveaux ou surviennent dans des zones géographiques nouvelles, ou sont causées par des agents jusque-là non reconnus comme pathogènes. La popularisation des voyages lointains et peut-être les modifications climatiques rendent nécessaires la connaissance et la prise en charge des ME dues à des micro-organismes dits « exotiques » [22]. La lecture des traités spécialisés et des recommandations de l'IDSA permet de situer, pour les grandes zones géographiques, les principaux agents infectieux qu'il convient de rechercher. Dans le Tableau 3 sont indiqués les principaux agents émergents. Un certain nombre d'entre eux couvrent de très larges zones géographiques. Par exemple, l'encéphalite japonaise, contre laquelle il existe un vaccin, intéresse l'Inde, la Chine et toute l'Asie du Sud-Est. Les

arboviroses ne sont pas seulement présentes dans des pays lointains du nôtre. Par exemple, les infections à Toscana (rarement responsables de formes graves de ME) se rencontrent en Italie, en Espagne, au Portugal... et en France. Des atteintes neurologiques, dont certaines graves, ont été rapportées avec le Chikungunya, notamment à La Réunion. Il est important de signaler au laboratoire qui fera les recherches étiologiques par PCR ou par dosages des anticorps, la zone de provenance du malade.

Acute disseminated encephalomyelitis ou encéphalite postinfectieuse grave

L'ADEM est une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC. Également appelée encéphalite postinfectieuse, elle est liée à un mécanisme auto-immun et s'installe typiquement dans les suites d'une infection après un intervalle libre de 2 à 30 jours.

Même si son mécanisme est incomplètement élucidé, il est admis que l'ADEM est une maladie auto-immune. Le modèle d'encéphalite allergique expérimentale, consistant à injecter par voie parentérale du tissu cérébral chez l'animal, reproduit les lésions histologiques et l'évolution monophasique de l'ADEM. Certaines souches de vaccins contre la rage ou contre l'encéphalite japonaise, cultivées à partir de tissu cérébral animal, sont associées avec des incidences élevées d'ADEM.

Un des mécanismes permettant d'expliquer les lésions d'ADEM est lié à l'homologie de structure entre facteur déclenchant (agent infectieux, vaccin) et antigènes myéliniques de l'hôte. On parle de mimétisme moléculaire : l'antigène viral ou vaccinal, pris en charge par les cellules présentant l'antigène au site d'inoculation, induit la formation de lymphocytes T autoréactifs contre certains antigènes myéliniques qui activent à leur tour des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Après avoir traversé la barrière hématoencéphalique, les lymphocytes activés rencontrent l'antigène myélinique présumé étranger à l'organisme et induisent une réaction inflammatoire contre celui-ci. La réponse immune, anormalement dirigée contre certaines protéines myéliniques (*myelin basic protein* [MBP] et *myelin oligodendrocyte protein* [MOG]), conduit à des lésions inflammatoires et de démyélinisation du SNC.

Une autre hypothèse implique une infection du SNC par un pathogène neurotrope, entraînant des lésions cérébrales, une rupture de la barrière hématoencéphalique et le passage dans la circulation d'antigènes du SNC. Ces autoantigènes libérés conduisent à une activation des lymphocytes T qui envahissent le SNC et produisent la réaction inflammatoire. Il est possible que toutes les ADEM ne relèvent pas du même mécanisme ou que les deux mécanismes puissent s'associer [23]. L'ADEM est caractérisée cliniquement par un

tableau d'encéphalopathie aiguë avec signes neurologiques multifocaux. Les patients peuvent nécessiter une admission en réanimation du fait de troubles de conscience, de crises convulsives ou d'une tétraplégie [9].

L'analyse du LCR peut montrer une méningite lymphocytaire, mais on ne retrouve pas d'infection évolutive du SNC. Il n'existe pas de marqueur spécifique de la maladie et l'IRM cérébrale est essentielle au diagnostic, permettant de mettre en évidence des lésions multifocales de la substance blanche du SNC sur les séquences T2 et FLAIR. Le traitement de l'ADEM est basé sur les corticoïdes à fortes doses, éventuellement associés aux immunoglobulines polyvalentes ou aux échanges plasmatiques. Le pronostic est généralement favorable sous traitement, des récurrences peuvent néanmoins survenir dans l'évolution.

Stratégie diagnostique

Lors de l'enquête nationale, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a proposé une stratégie de demande de PCR/dosages d'anticorps en trois étapes [3]. La première étape comporte les agents les plus fréquents, HSV1, HSV2 et VZV pour les virus, *M. pneumoniae* pour les bactéries. La prévalence importante de *M. pneumoniae*, observée en Californie, ne l'est cependant pas en France. Par ailleurs, certaines trousse de PCR comportent aussi les entérovirus. En cas de négativité, une deuxième étape consisterait à rechercher les agents suivants :

- pour les virus : entérovirus, CMV, EBV, adénovirus, HHV6. Il faut remarquer qu'il s'agit de causes très rares de ME graves chez les sujets immunocompétents [24] ;
- pour les bactéries : *Chlamydia* sp, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella hensellae*. Là encore, il s'agit d'infections bien rares, du moins dans leur expression encéphalitique.

Enfin, dans une troisième étape, seraient recherchés, selon le contexte, les micro-organismes suivants :

- virus : *M. influenzae*, Para-influenzae, virus West Nile [25], Toscana [26], virus de l'encéphalite à tiques, rage [27], arbovirus divers, Nipah [28], Hendra... ;
- bactéries : Rickettsies, *Tropheryma whipplei*, *Ehrlichia shaffeensis*.

Outre les PCR et les recherches d'anticorps dans le sérum et le LCR, il pourra être utile, selon le contexte, d'effectuer d'autres recherches : cultures virales à partir de prélèvements respiratoires, pharyngés ou de selles, PCR sur ces mêmes prélèvements ou sur des biopsies cutanées ou à partir du sang total. Une stratégie comparable est recommandée dans l'étude anglaise [6]. L'apport de la protéomique dans le diagnostic des ME est encore très peu évalué.

Conclusion

Les ME correspondent à des entités très diverses avec une prédominance d'infections virales mais bien d'autres causes sont possibles, dans le cadre notamment de syndromes paraneoplasiques ou de maladies dites de « systèmes ». La recherche étiologique est souvent frustrante, et il est clair que des progrès en matière de diagnostic sont attendus (PCR, protéomique).

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Jmor F, Emsley HCA, Fischer M, et al (2008) The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Vir J* 5:134
2. Glaser CA, Honamand S, Anderson DJ, et al (2006) Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 43:1565–77
3. Mailles A, Stahl JP, Steering Committee and Investigators Group (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49:1838–47
4. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al (2002) Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 35:254–60
5. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al (2009) Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 15:560–4
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentation in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–44
7. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47:303–27
8. McCabe K, Tyler K, Tanabe J (2003) Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 61:1015–6
9. Sonnevile R, Demeret S, Klein I, et al (2008) Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 34:528–32
10. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B (2007) Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity and mortality. *Clin Infect Dis* 45:875–80
11. Bradford RD, Pettit AC, Wright PV, et al (2009) Herpes simplex encephalitis during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Infect Dis* 49:924–7
12. Livorsi D, Anderson E, Qureshi S, et al (2010) Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection. *J Neurol* 257:1432–37
13. Lakeman FD, Whitley RJ (1995) Diagnosis of Herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 17:857–63
14. De Tiege X, Heron B, Lebon P, et al (2003) Limits of early diagnosis of Herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis* 36:1335–9

15. Tyler KL (2004) Herpes simplex infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis including Mollaret's. *Herpes Suppl* 2: 57A–64A
16. Kamei S, Sekizawa T, Shiota A, et al (2005) Evaluation of combination therapy using acyclovir and corticosteroids in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1544–9
17. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al (2008) The varicella zoster virus vasculopathies. *Neurology* 70:853–60
18. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, et al (2008) Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1988–2005. *Clin Infect Dis* 198:685–91
19. Archimbaud C, Chambon C, Bailly JL, et al (2009) Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol* 81:42–8
20. Mc Minn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S (2001) Neurological manifestations of enterovirus 71 in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis* 32:236–42
21. Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, et al (2009) Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 373:383–9
22. Tyler KL (2009) Emerging viral infections of the central nervous system: part 2. *Arch Neurol* 66:1065–74
23. Sonnevile R, Klein IF, Wolff M (2010) Update on investigation and management of post-infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 23:300–4
24. Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, et al (2005) Evidence of human herpesvirus 6 in 4 immunocompetent patients with encephalitis. *Clin Infect Dis* 40:890–3
25. Tyler KL, Pape J, Goody RJ, et al (2006) CSF findings in 250 patients with serologically-confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis. *Neurology* 66:361–5
26. Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, et al (2004) Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 38:515–20
27. Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, et al (2005) Rabies encephalomyelitis: clinical, neurodiological and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch Neurol* 62:873–82
28. Hossain MJ, Gurley ES, Montgomery JM, et al (2008) Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis* 46:977–84