Infections virales du système nerveux central chez l'homme

Henri Agut

► To cite this version:

Henri Agut. Infections virales du système nerveux central chez l'homme. Annales de Biologie Clinique, 2016, 74 (1), pp.55-67. 10.1684/abc.2015.1109 . hal-01290001

HAL Id: hal-01290001

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01290001>

Submitted on 17 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Infections virales du système nerveux central chez l'homme

Henri Agut^{1, 2, 3}

¹Sorbonne Universités, UPMC, CIMI-Paris UMRS CR7, Equipe 1 PVI, Paris, France

²INSERM, CIMI-Paris U1135, Paris, France

³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Service
de Virologie, Paris, France

Titre courant : Virus neurotropes

Titre anglais : *Viral infections of human central nervous system*

Correspondance :

Pr Henri Agut

Service de Virologie

Bâtiment CERVI

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

83 bd de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

France

Téléphone :01 42 17 74 00

Fax :01 42 17 74 11

Courriel :henri.agut@aphp.fr

Résumé

Les virus qui sont capables d'infecter le système nerveux central des êtres humains sont nombreux et forment un ensemble hétérogène par leurs propriétés structurales, fonctionnelles et épidémiologiques. Les mécanismes physiopathologiques qui conduisent aux maladies neurologiques associées, principalement les méningites et les encéphalites, sont aussi complexes et souvent intriqués. Globalement, les signes cliniques neurologiques correspondent soit à des maladies aiguës associés à une primo-infection virale soit à des maladies aiguës, subaiguës ou chroniques associées à des infections virales persistantes. La fréquente gravité de la situation clinique impose dans tous les cas la pratique du diagnostic virologique pour lequel les techniques de PCR appliquées aux échantillons de liquide céphalorachien occupent une place de premier plan. La sévérité des manifestations cliniques justifie le recours à la vaccination préventive quand elle est disponible et aux traitements antiviraux dès que le virus causal est identifié ou suspecté.

Mots-clés : encéphalite / méningite / PCR / vaccin / chimiothérapie antivirale

Summary

The viruses that can infect the central nervous system of humans are numerous and form a heterogeneous group with respect to their structural, functional and epidemiological properties. The pathophysiological mechanisms leading to associated neurological diseases, mainly meningitis and encephalitis, also are complex and often intertwined. Overall, neurological clinical symptoms correspond either to acute viral diseases associated with primary infections or to acute, subacute or chronic diseases associated with persistent viral infections. The frequent severity of the clinical situation requires in all cases the practice of virological diagnosis for which the PCR techniques applied to cerebrospinal fluid samples occupy a prominent place. The severity of clinical manifestations justifies the use of prophylactic vaccination when available and antiviral treatment as soon as the causative virus is identified or suspected.

Key-words : encephalitis / meningitis / PCR / vaccine /antiviral chemotherapy

1. Introduction

Les virus neurotropes considérés ici sont ceux qui, à un moment quelconque de leur cycle infectieux dans l'organisme humain, sont capables d'infecter les cellules du système nerveux central (SNC) et d'induire des signes cliniques en relation avec un dysfonctionnement de ces cellules. Cela inclut les virus susceptibles de provoquer de telles infections avant la naissance, durant la vie fœto-embryonnaire. L'inventaire de ces virus et la reconnaissance de leur pouvoir pathogène se heurte à plusieurs obstacles : diversité structurale, génétique et fonctionnelle des virus en cause ; anatomie particulière du SNC ; complexité des mécanismes physiopathologiques ; variations dans l'expression clinique des infections ; difficultés du diagnostic étiologique ; insuffisances des traitements disponibles. Cependant, la sévérité de certains syndromes cliniques imposant une prise en charge médicale urgente, les progrès du diagnostic virologique grâce aux techniques de biologie moléculaire et les avancées en chimiothérapie antivirale redonnent aux infections virales du SNC une certaine unité et une priorité certaine.

2. Diversité des virus infectant le système nerveux central

2.1. Familles virales

Aucune famille virale, selon la classification actuelle des virus qui est fondée essentiellement sur leurs propriétés structurales et génétiques, ne regroupe les virus neurotropes, ni même rassemble la majorité d'entre eux [1]. Ces virus appartiennent de fait à de nombreuses familles différentes et présentent des propriétés fonctionnelles diverses (Tableau 1). Le génome peut être de l'ARN ou de l'ADN, les virus peuvent être nus ou enveloppés. Ces propriétés ont des conséquences importantes concernant notamment la variabilité génétique, l'épidémiologie et les inhibiteurs thérapeutiques de ces virus. Les virus à ARN en général ont des génomes plus courts et plus variables génétiquement que les virus à ADN. Certains virus à ADN et les rétrovirus (virus à ARN codant pour une transcriptase inverse) sont sensibles à des inhibiteurs antiviraux qui sont largement utilisés en médecine mais il existe peu de vaccins efficaces dirigés contre eux. La situation serait inverse pour les virus à ARN dépourvus de transcriptase inverse, bien que les progrès actuels observés pour les inhibiteurs directs du virus de l'hépatite C, un flavivirus génétiquement proche du virus West Nile ou du virus de l'encéphalite japonaise, annoncent peut-être des révolutions dans ce domaine.

2.2. Epidémiologie

En ce qui concerne les réservoirs, on peut opposer les virus strictement humains et les virus infectant également les animaux. Ces derniers sont généralement des agents d'anthropozoonoses, appelées

plus simplement zoonoses, maladies touchant l'homme et les animaux. Parmi ces derniers, ceux infectant la faune sauvage sont particuliers. Ils se caractérisent par l'impossibilité théorique à en éradiquer l'infection naturelle, la complexité fréquente des mécanismes de transmission et leur possible association à des maladies émergentes ou ré-émergentes.

La transmission des virus strictement humains, ou susceptibles de s'adapter spécifiquement à l'homme après franchissement de la barrière d'espèce, est une transmission directe par contact, inhalation ou ingestion mettant en jeu des fluides biologiques infectés. Elle est indirecte si les particules virales ou les cellules infectées sont susceptibles de conserver leur infectiosité sur un support inerte de façon prolongée, auquel cas ce support contaminé peut être le vecteur de l'infection. D'une façon générale, les virus enveloppés sont plus sensibles aux agents inactivateurs chimiques (détergents, alcools, dérivés chlorés ou iodés, pH extrêmes) et physiques (température élevée, radiations ionisantes) que les virus nus. Ces derniers sont donc plus susceptibles d'être transmis de façon indirecte du fait de leur résistance dans le tube digestif, compartiment de l'organisme particulièrement hostile pour les particules virales, sur les mains contaminées et dans l'environnement.

Les voies d'entrée dans l'organisme humain sont multiples et un même virus peut en emprunter plusieurs. La voie respiratoire est souvent le fait de contacts interhumains rapprochés et de virus hautement contagieux ayant une transmission aéroportée tels que les virus grippaux et le virus de la varicelle et du zona (VZV). La voie orale fonctionne avec une transmission rapprochée par les échanges salivaires comme c'est le cas pour le virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) et le virus Epstein-Barr (EBV). La voie oro-digestive est aussi celle utilisée par les virus ayant un mode de transmission de type fécal-oral mettant en jeu les mains ou les aliments contaminés, tels que les poliovirus et les autres entérovirus. Les muqueuses autres que digestive et respiratoire sont tout aussi aisément infectées : les muqueuses oculaires par les adénovirus, le virus de la vaccine et le virus herpes simplex de type 1, les muqueuses génitales par les virus sexuellement transmissibles, en particulier le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les HSV-1 et 2, le cytomégalovirus (CMV), et probablement aussi l'EBV. La peau saine est imperméable aux virus mais une effraction cutanée permet l'entrée du virus de la rage ou de l'herpèsvirus B des singes macaques par morsure, des virus *West Nile* ou de l'encéphalite japonaise par piqûre, du VIH ou du virus de la vaccine par injection percutanée. La transmission materno-infantile se fait par voie transplacentaire *in utero* pour le virus de la rubéole et le CMV, au moment de la naissance pour le VIH et le HSV-2, après la naissance par l'allaitement pour le VIH-1 et le HTLV-1.

Plusieurs des virus en cause, qu'ils soient humains ou d'origine animale, sont transmissibles à l'homme à travers une piqûre par des vecteurs arthropodes chez lesquels ces virus sont aussi capables de se répliquer. Cela correspond à la définition des arbovirus (contraction de *arthropod-*

borne virus) qui ne sont pas une famille virale mais un groupe hétérogène de virus enveloppés à ARN partageant cette propriété épidémiologique (Tableau 1). Les arthropodes en cause sont principalement les moustiques, éventuellement d'autres diptères et les tiques.

La distribution géographique est mondiale pour l'ensemble des virus infectant le SNC. Cependant, si certains virus tels que les herpèsvirus infectent toutes les populations sur tous les continents, d'autres tels que certains arbovirus ont une répartition beaucoup plus limitée, régie par la coexistence sur un même territoire d'animaux réservoirs, d'arthropodes vecteurs et d'êtres humains sensibles à l'infection.

2.3. Mécanismes physiopathologiques

L'entrée des virus dans le SNC, qui fonde le concept de neuro-invasion, implique le plus souvent le franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE), structure complexe qui sépare le SNC du sang au niveau du cerveau et de la moelle épinière, et le liquide céphalorachidien du sang au niveau des plexus choroïdes. La pénétration virale du SNC survient essentiellement après une diffusion systémique de l'infection par voie sanguine, résultant elle-même de la réplication dans d'autres organes cibles que le SNC [2]. C'est le cas de beaucoup d'encéphalites à arbovirus. C'est le cas également des infections neurologiques de l'embryon ou du fœtus survenant au cours des infections virales congénitales. Cependant, l'entrée dans les structures nerveuses peut s'opérer directement dans le système nerveux périphérique après une multiplication locale à la porte d'entrée et le cheminement du virus vers le SNC se poursuit par voie axonale centripète. C'est le cas par exemple du virus de la rage ou des HSV-1 et -2. C'est le cas aussi de certaines infections à point de départ oculaire empruntant la voie de la rétine et du nerf optique, l'œil confirmant ainsi sa position et sa fonction de prolongement périphérique du SNC. L'exemple malheureux des cas d'encéphalite rabique après la greffe de cornées contaminées est là pour le rappeler [3].

La pénétration des virus dans le SNC, quand elle fait suite à une diffusion systémique du virus dans l'organisme humain, est liée à la cinétique globale de l'infection virale qui détermine l'intensité et la durée de la charge virale dans le sang et les tissus périphériques. On distingue d'une part les infections virales aiguës résolutes. Dans ce profil, la phase d'incubation, qui correspond à la réplication du virus à la porte d'entrée, est suivie d'une phase d'état où les signes cliniques sont associés à une multiplication intense du virus dans des organes cibles puis d'une phase de guérison où le virus disparaît sous l'action d'une réponse immunitaire efficace protégeant efficacement contre toute réinfection. L'atteinte du SNC survient au cours de la primo-infection lors de la période relativement courte de la phase d'état, le risque de cette atteinte disparaissant lors de la guérison. Cependant, l'infection du SNC peut être particulièrement sévère et conduire à une issue rapidement fatale ou des séquelles graves, telles qu'on peut les observer au cours de certaines encéphalites

167 aiguës. D'autre part, on observe des infections virales chroniques dans lesquelles l'infection persiste
168 dans l'organisme après la phase de la primo-infection malgré la présence d'une réponse immunitaire
169 antivirale : le virus se réplique soit de façon continue comme l'infection à VIH-1 non traitée, soit de
170 façon intermittente lors de phases de réactivation comme dans le cas de l'infection à CMV ou à HSV.
171 L'atteinte du SNC peut alors survenir chaque fois que la réplication virale redevient suffisamment
172 intense, même si de nombreux autres facteurs contribuent également à la neuro-invasion et à la
173 neurovirulence.

174 Le concept de neurovirulencesse réfère à la capacité des virus à provoquer des maladies par atteinte
175 des cellules du SNC : cette propriété est liée au neurotropisme cellulaire du virus et à la permissivité
176 des cellules cibles vis-à-vis de la réplication du virus. Cette capacité est variable selon les virus : le
177 poliovirus infecte les motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, des noyaux du
178 tronc cérébral ou du cortex cérébral, le VIH-1 les cellules microgliales, l'herpèsvirus humain 6A (HHV-
179 6A) les oligodendrocytes et les astrocytes mais ni le VIH, ni le HHV-6A n'infectent les neurones [4-6].
180 La nature des cellules infectées a ainsi un impact majeur sur l'expression et l'évolution des signes
181 cliniques. Ainsi, lors d'une poliomyélite, les paralysies observées en phase aiguë résultent soit d'une
182 atteinte directe des motoneurones par le poliovirus, soit d'une atteinte indirecte par atteinte des
183 cellules gliales de soutien. Les paralysies séquellaires à long terme seraient la conséquence du
184 premier mécanisme, la destruction directe et irréversible des neurones, alors que les dommages liés
185 à l'atteinte des cellules gliales seraient à un certain degré réversibles et correspondraient aux
186 paralysies spontanément régressives.

187 La neuropathogénicité englobe ainsi des mécanismes variés (Tableau 2). On oppose classiquement
188 les effets délétères liés directement à l'agression virale et ceux liés à l'agressivité de la réponse
189 immune antivirale. Ainsi dans la phase clinique aiguë, certaines situations correspondent à la
190 réplication du virus qui a une action directe sur les cellules nerveuses et est détectable dans le SNC,
191 en particulier au niveau du liquide céphalorachidien (LCR). C'est ce qu'on observe lors des
192 encéphalites dites "aiguës primitives". D'autres présentations correspondent plutôt aux effets de la
193 réponse immune intrathécale et ses effets collatéraux : les lésions histologiques se caractérisent par
194 des phénomènes de démyélinisation et des infiltrats inflammatoires périvasculaires, le virus n'est pas
195 détectable dans le LCR alors que les anticorps spécifiques peuvent l'être à un niveau élevé, mais pas
196 toujours. Les encéphalites qui entrent dans ce cadre sont dites "post-infectieuses". En phase
197 d'infection chronique, on peut retrouver la même dichotomie. Cela dit, les deux mécanismes,
198 agression virale et agression immunitaire, restent intriqués dans de nombreuses infections virales du
199 SNC.

200 L'étude expérimentale des maladies virales du SNC reste complexe. Le SNC humain est d'un accès
201 difficile et se prête mal à des investigations biologiques approfondies, souvent dans un contexte

clinique où le pronostic vital est engagé. L'échelle de temps à l'œuvre dans certaines maladies neurologiques viro-induites est très grande tant pour la durée d'évolution que pour la période séparant la primo-infection de l'apparition des signes cliniques, en particulier dans les maladies démyélinisantes auto-immunes, les encéphalopathies chroniques, les encéphalites progressives. Les modèles animaux sont peu nombreux et leur utilisation est souvent extrêmement restreinte par les réglementations actuelles, en particulier pour les primates simiens [7]. De plus l'infection expérimentale ne reproduit pas toujours la physiopathologie de l'infection humaine : dans de nombreux cas, l'inoculation du virus par les voies naturelles ne conduit pas à l'infection du SNC alors que celle-ci peut être obtenue par injection intrathécale du virus, mais dans des conditions clairement non physiologiques. Des souris transgéniques exprimant les récepteurs spécifiques de virus neurotropes strictement humains, tels que la molécule CD155 pour le poliovirus ou la molécule CD46 pour le HHV-6, constituent des modèles plus accessibles dont la pertinence physiologique reste à valider [5, 7, 8].

2.4. Réponse immunitaire.

L'immense majorité des virus infectant le SNC humain induisent une réponse immunitaire qui s'exprime localement au niveau de la porte d'entrée et de façon systémique dans l'organisme entier. Cette réponse résulte d'abord immédiatement de la mise en œuvre des mécanismes d'immunité innée reposant sur la sécrétion de cytokines, dont les interférons, et l'activation d'effecteurs cellulaires, incluant les polynucléaires, les monocytes-macrophages et les cellules *natural killer* (NK). Le dosage de l'interféron alpha dans le LCR a d'ailleurs été utilisé comme examen d'orientation pour le diagnostic des infections virales du SNC. La réponse innée est complétée ensuite par les effecteurs de l'immunité acquise spécifique que sont les anticorps et les effecteurs lymphocytaires T, incluant les lymphocytes auxiliaires, cytotoxiques et mémoires.

De nombreux facteurs font que l'efficacité de cette réponse immunitaire est limitée dans les infections virales du SNC [9]. Le SNC est considéré comme un site immun privilégié, protégé par la BHE et situé en marge du réseau lymphatique. Les cellules immunitaires peuvent y pénétrer mais y sont détruites par des processus apoptotiques quand elles sont activées. Les molécules de présentation des antigènes viraux y sont faiblement exprimées. Les cellules résidentes du SNC douées de fonctions immunitaires, telles que les cellules microgliales et dans une moindre mesure les astrocytes, sont capables de sécréter des chimiokines en cas d'infection, mais de façon extrêmement régulée. Ces restrictions pourraient limiter l'efficacité de la réponse immunitaire dans le contrôle de la réplication virale au sein du SNC. Elles n'empêchent cependant pas la survenue de dommages tissulaires liés à l'agressivité de la réponse immunitaire tels qu'on peut les observer dans les encéphalites post-infectieuses ou dans les syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire

(IRIS) qui se développent chez les sujets VIH-positifs traités [9]. Par ailleurs, reste posée la question du rôle déclenchant de certaines infections virales du SNC dans la genèse ou l'évolution de maladies auto-immunes démyélinisantes telle que la sclérose en plaques [10].

2.5. Expression clinique

Associée à la fièvre qui accompagne le syndrome infectieux, la symptomatologie neurologique est variable [1]. Les signes cliniques s'associent dans des tableaux d'évolution aiguë, subaiguë ou chronique. En fonction de la localisation dominante de l'atteinte inflammatoire dans le SNC et des signes cliniques qui en découlent, on définit divers syndromes : méningite, encéphalite, myélite, radiculite. Le tableau de méningite aiguë correspondant à une inflammation limitée aux méninges est en général bien circonscrit. Les syndromes encéphalitiques qui associent à des degrés variables des troubles de la conscience, des déficits sensitivo-moteurs, des altérations des fonctions supérieures et des convulsions sont plus complexes et, en général, plus graves. Cependant, ces syndromes ont souvent tendance à s'intriquer, à se succéder ou fluctuer dans le temps. Peu sont spécifiques ou très évocateurs d'un virus donné tels la poliomyélite, l'encéphalite rabique ou la méningo-encéphalite herpétique à prédominance temporale.

3. Diagnostic virologique

3.1. Prélèvements

La règle générale est de pratiquer les prélèvements le plus tôt possible dans l'histoire clinique de la maladie de façon à se trouver dans la fenêtre de réplication maximale du virus en cause et privilégier sa recherche directe [11]. Si la cible des analyses est la réponse immunitaire antivirale, les prélèvements précoces permettront d'avoir une meilleure vision de son apparition et de son évolution dans le temps. Retarder le prélèvement expose donc souvent à des résultats négatifs, ou pour le moins, difficilement interprétables. A l'opposé, la recherche d'un virus dans un prélèvement très précoce, notamment dans le LCR, peut être négative alors que le virus est réellement en cause dans la maladie neurologique observée. Il faut savoir alors refaire le prélèvement quelques jours plus tard pour pratiquer un nouveau diagnostic virologique et confirmer l'étiologie suspectée à partir de la symptomatologie et du contexte cliniques.

Le choix des prélèvements va être orienté par la présomption étiologique et la présentation clinique (Figure 1). Pour les examens sérologiques, le sérum est obtenu facilement à partir d'un prélèvement de sang sans anticoagulants, stocké au laboratoire et utilisable pendant de longues durées. Le prélèvement de sang de cordon, pour le diagnostic de certaines infections congénitales, relève quant

à lui d'une procédure hautement spécialisée menée en service d'obstétrique. Pour la recherche du virus, les prélèvements au niveau de l'organe-cible, ici le SNC, sont les plus pertinents. Le LCR obtenu par ponction lombaire est donc le liquide biologique à considérer en priorité. En revanche, du fait de sa lourdeur, la biopsie cérébrale, qui donne directement accès à l'étude du parenchyme cérébral, ne peut être actuellement qu'une procédure d'exception quand les autres approches diagnostiques ont échoué. Les prélèvements au niveau d'un site de multiplication primaire du virus dans l'organisme tel que l'oropharynx (entérovirus), d'un site d'excrétion tel que les urines (virus des oreillons) ou les selles (entérovirus), ou d'un autre organe cible (le tractus respiratoire pour les virus grippaux) ont évidemment du sens mais les résultats positifs obtenus avec ces prélèvements doivent être interprétés avec prudence quant à la réalité de l'infection du SNC. C'est le cas aussi de la recherche des virus dans le sang total circulant prélevé avec anticoagulants dans tous les cas où la pénétration du virus dans le SNC est supposée être la conséquence d'une virémie. Le prélèvement de liquide amniotique pour le diagnostic direct anténatal de certaines infections congénitales (virus de la rubéole, CMV, VZV) est obtenu par amniocentèse.

3.2. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic d'une infection virale se fonde sur deux approches complémentaires (Figure 1). Le diagnostic direct s'appuie sur la mise en évidence du virus ou de certains de ses composants. Le diagnostic indirect s'appuie sur la mise en évidence de la réponse immunitaire antivirale spécifique : en pratique, la détection et la quantification des anticorps dans le sérum du malade sont actuellement les méthodes les plus accessibles, d'où les termes synonymes de sérologie virale ou de diagnostic sérologique utilisés pour le diagnostic indirect.

Parmi les méthodes directes, la visualisation des particules virales en microscopie électronique est une référence historique et reste une excellente technique en recherche virologique [12]. Elle nécessite un équipement et un savoir-faire spécifiques qui sont actuellement peu répandus ainsi qu'une forte concentration en particules virales dans l'échantillon biologique analysé pour donner des résultats concluants. Elle n'est donc plus une technique diagnostique conventionnelle mais peut constituer l'ultime recours pour détecter un nouveau virus dans un prélèvement particulièrement précieux (biopsie cérébrale par exemple) quand toutes les autres approches ont échoué. L'isolement viral en culture cellulaire reste elle-aussi une méthode de référence mais elle se heurte à de nombreux obstacles : lourdeur de la technique qui est souvent longue et coûteuse, contraintes sécuritaires, faible sensibilité en particulier pour la culture des échantillons de LCR, négativité des résultats pour les virus non ou très difficilement cultivables (et ils sont nombreux !). La détection des antigènes viraux grâce à des anticorps monoclonaux de référence est plus accessible mais limitée par la disponibilité de ces réactifs qui est variable selon les virus et par sa sensibilité qui est souvent

réduite. La détection et la quantification des acides nucléiques viraux par amplification génique, en particulier par PCR (pour *polymerase chain reaction*), ont été la révolution diagnostique des deux dernières décennies [11, 13, 14]. Elles se sont développées parallèlement à l'essor des connaissances sur les séquences nucléotidiques des génomes viraux et au progrès des techniques de synthèse des acides nucléiques. L'avènement récent des techniques de séquençage à haut débit ne peut que consolider cette tendance. Les techniques dérivées de la PCR permettent de détecter aussi bien les virus à ADN que les virus à ARN, en y associant dans ce dernier cas une étape préliminaire de transcription inverse pour constituer la RT-PCR (*reverse transcriptase*-PCR). Elles sont spécifiques, très sensibles et particulièrement performantes pour les liquides biologiques qui ne peuvent être prélevés qu'en petites quantités, comme le LCR ou les liquides oculaires. Le risque de contamination expérimentale au laboratoire aboutissant à des conclusions faussement positives a été en grande partie résolu par les techniques de PCR en temps réel où la mesure de la fluorescence émise en cours de réaction se fait en tubes fermés. Ces dernières évolutions techniques ont permis aussi une quantification fiable des génomes viraux présents dans les échantillons, *i.e.* la mesure de la charge virale, donnée extrêmement utile pour le pronostic et le suivi de nombreuses infections virales traitées ou non [15].

La sérologie virale a connu, comparativement, moins de progrès déterminants au cours des dernières années. Elle est fondée principalement sur des techniques immuno-enzymatiques éprouvées de type ELISA, plus rarement sur des techniques d'immunofluorescence [16]. Elle détecte les immunoglobulines globales et, plus spécifiquement, les immunoglobulines de types IgG et IgM, éventuellement IgA, dans le sérum des malades vis-à-vis d'un très grand nombre de virus. La même technique est applicable au LCR et éventuellement aux liquides oculaires : la comparaison des titres d'anticorps obtenus sur ces liquides par rapport au sérum permet de calculer la "charge immunitaire" qui est un bon reflet de la synthèse intrathécale ou intra-oculaire des anticorps, elle-même révélatrice d'une infection virale active dans les compartiments de l'organisme considérés. Les méthodes sérologiques sont très accessibles, souvent automatisées et la conservation des échantillons biologiques pour leur mise en œuvre est particulièrement facile. Leur valeur diagnostique est incontestable pour connaître le statut d'une personne vis-à-vis d'une infection donnée (séropositivité ou séronégativité) ou affirmer une primo-infection (séroconversion, détection des IgM) dans le cadre d'une infection aiguë résolutive chez une personne immunocompétente : c'est le cas, par exemple, de la rubéole, des oreillons, de l'infection à VIH, d'un grand nombre d'arboviroses. Mais la sérologie connaît aussi des limitations : décalage temporel de la synthèse des anticorps par rapport à la phase aiguë de l'infection, possibles réactions croisées, interférence de la détection des IgM avec le facteur rhumatoïde. Surtout son potentiel diagnostique est émoussé lorsqu'on l'applique aux infections chroniques sujettes aux réactivations ou lorsque la synthèse des

anticorps est notablement altérée du fait d'une immunodépression : c'est le cas notamment des infections par les virus de la famille des *Herpesviridae* chez les sujets immunodéprimés [16].

3.3. Orientation diagnostique et interprétation des résultats

Une orientation du diagnostic virologique est indispensable. Parmi les éléments à prendre en compte, l'argument de fréquence est important : les études épidémiologiques dans les pays occidentaux placent régulièrement en tête des étiologies virales des encéphalites le HSV et le VZV alors que les entérovirus restent la principale cause de méningites [1, 17-19]. Au contraire, la pratique élargie de la vaccination contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole tend à diminuer leur fréquence comme agents étiologiques des infections du SNC. Le contexte épidémique, tel que l'existence d'une épidémie estivale d'entérovirus ou un séjour dans une région d'endémie de l'encéphalite à tiques, est essentiel à connaître de même que la notion de saison de survenue et d'exposition à une piqûre par les arthropodes. Les éléments favorisant que sont l'immunodépression ou le jeune âge des malades orientent vers certaines étiologies virales : on pensera évidemment aux infections opportunistes à CMV, à HHV-6 et à adénovirus chez les sujets ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et à l'infection à VZV chez un jeune enfant non vacciné.

D'une façon générale, la détection du génome viral dans le LCR a une valeur prédictive positive très élevée [14, 20, 21]. En d'autres termes, la présence de ce génome est très évocatrice d'une infection active du SNC, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une réactivation dans le cas d'une infection chronique. Cependant, des diagnostics par excès sont possibles du fait d'une contamination accidentelle du LCR par le sang lors du prélèvement ou du fait d'une erreur d'interprétation liée à une particularité physiologique telle que l'intégration chromosomique de l'ADN du HHV-6 qui touche environ 1% de la population générale [21]. A l'opposé, la valeur prédictive négative de l'examen du LCR est loin d'être à 100% : on sait que les prélèvements très précoces peuvent donner des résultats négatifs, même en cas de réelle infection virale du SNC. Un résultat de PCR positif sur une biopsie cérébrale est évidemment très significatif mais le recours à cet examen est exceptionnel. Jusqu'à présent, la charge virale mesurée par une technique de PCR quantitative a été peu utilisée pour les prélèvements issus du SNC, en particulier le LCR, mais cette approche quantitative pourrait être utile pour des situations diagnostiques ambiguës, notamment pour les infections à HHV-6 [22, 23].

Au contraire, la charge virale au cours des virémies est un important paramètre pris en compte, en particulier pour les réactivations de virus persistant à l'état latent dans l'organisme tels que les virus de la famille des *Herpesviridae* [15]. Globalement, plus la virémie est intense et prolongée, plus la possibilité d'une infection du SNC est élevée. Néanmoins, la réactivation d'un virus neurotrope restreinte au SNC sans qu'il y ait de signe biologique de réactivation systémique paraît possible. La

377 présence du virus dans des prélèvements périphériques ne signifie pas pour autant que ce virus est
378 responsable de l'infection du SNC observée et l'interprétation doit être adaptée en fonction du virus
379 détecté. Si la présence du virus de la rage dans une biopsie cutanée, un frottis conjonctival ou un
380 échantillon salivaire signe sans conteste le diagnostic d'une encéphalite rabique, la présence d'un
381 entérovirus dans les selles ne fait pas obligatoirement de lui la cause de la méningite lymphocytaire
382 aiguë concomitante. En effet, les infections digestives à entérovirus sont très fréquentes et le plus
383 souvent asymptomatiques ou paucisymptomatiques et la pénétration du virus dans le SNC reste un
384 phénomène comparativement rare.

385 Le diagnostic sérologique est contributif pour de nombreuses infections virales. Ainsi, une sérologie
386 positive pour le VIH signe une infection aiguë puis chronique du SNC car elle survient
387 systématiquement à défaut d'être toujours symptomatique. Cependant, si un tableau d'encéphalite
388 subaiguë apparaît chez un sujet séropositif pour le VIH, il faudra envisager, au-delà d'une possible
389 encéphalopathie à VIH, le rôle étiologique de nombreux autres virus opportunistes dont le CMV, le
390 HHV-6, et le virus JC. Cette valeur diagnostique décisive est vérifiée aussi pour la détection d'IgM
391 sériques spécifiques d'un arbovirus habituellement responsable de méningites et d'encéphalites. Elle
392 apparaît beaucoup plus modeste en ce qui concerne la détection d'IgM anti-VZV devant une
393 suspicion de méningite zostérienne. La charge immunitaire du LCR, calculée à partir des titres
394 sériques et intrarachidiens d'anticorps est une approche diagnostique plus pertinente de l'infection
395 intrathécale mais sa contribution diagnostique est souvent retardée par rapport à la phase aiguë ;
396 elle a donc surtout une valeur pour le diagnostic rétrospectif et les formes chroniques d'infections
397 du SNC.

398 Il ne faut pas oublier que dans, plus de la moitié des cas, l'agent étiologique d'une encéphalite
399 infectieuse n'est pas identifié au terme des diverses investigations pratiquées, ce qui fait supposer
400 l'existence de nouveaux virus non encore identifiés ou de nouvelles formes d'encéphalites reliées à
401 une dérégulation de la réponse immunitaire antivirale [17-19, 24].

402 403 404 4. Traitements étiologiques

405 406 4.1. Vaccins

407 Il existe des vaccins humains contre plusieurs virus neurotropes permettant ainsi la prévention des
408 infections du SNC correspondantes (Tableau 1). Certains sont des vaccins inactivés constitués de
409 composés viraux qui ne répliquent pas dans l'organisme humain : par exemple, les vaccins injectables
410 contre la poliomyélite, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tique, la rage, la grippe. Leur pouvoir
411 immunogène est directement lié à la masse d'antigène viral administré, à la répétition des injections

et à la présence éventuelle d'adjuvants. D'autres sont des vaccins atténués contenant un virus mutant vivant qui va induire une authentique infection chez la personne vaccinée sans qu'il y ait de signes cliniques majeurs ni d'atteinte du SNC : par exemple, les vaccins atténués contre la varicelle, la rougeole, les oreillons, la rubéole. La réponse immune ainsi engendrée est robuste et prolongée, comparable mais non absolument équivalente à l'immunité résiduelle persistant après l'infection naturelle. L'utilisation de ces vaccins dépend des législations nationales et internationales, et du risque d'exposition de la population cible au virus neurotrope correspondant. La vaccination antipoliomyélitique est obligatoire et universellement pratiquée. La vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole est seulement recommandée en France mais très largement pratiquée, insuffisamment tout de même puisque des épidémies de rougeole ont été observées ces dernières années [25]. D'autres vaccins ont une distribution plus confidentielle et variable en fonction des pays et des populations concernées : alors que le vaccin contre l'encéphalite à tique est à peine connu de la population française, il est administré à la très grande majorité de la population autrichienne [26]. Dans la liste des vaccins disponibles, deux apparaissent particulièrement emblématiques. Le vaccin antirabique qui a fait la gloire de Louis Pasteur en 1885 est administré avant toute exposition au virus pour les personnes très à risque professionnellement ou socialement (vétérinaires, spécialistes des chiroptères, randonneurs aventuriers). Il est surtout administré très précocement après exposition au virus (morsure, griffure par un animal suspect) associé ou non à l'injection d'immunoglobulines antirabiques. C'est le seul traitement actuellement efficace contre une encéphalite virale constamment mortelle qui provoque encore le décès de plus 50000 personnes par an dans le monde. Le vaccin antipolyomyélitique existe sous deux formes dont la comparaison illustre les classiques différences entre vaccins inactivés et atténués (Tableau 3). L'utilisation combinée de ces deux vaccins devrait aboutir à terme à l'éradication de la maladie, les poliovirus étant des virus strictement humains sans réservoir animal connu mais l'atteinte de cet objectif, prévue initialement en 2000, est actuellement différée du fait d'oppositions politiques, culturelles et religieuses dans certains pays d'Afrique et d'Asie [27].

4.2. Chimiothérapie antivirale

Plusieurs médicaments actuellement commercialisés ont fait la preuve de leur efficacité contre des virus neurotropes humains (Tableau 4). Leur nombre actuel peut être estimé à plusieurs dizaines, le plus gros contingent correspondant aux antirétroviraux actifs contre le VIH-1. Cependant, dans le domaine des *Herpesviridae*, plusieurs médicaments sont déjà utilisés, dont l'aciclovir qu'on peut considérer à juste titre comme l'antiviral de référence et d'autres composés sont en développement, bien qu'en nombre insuffisant [28, 29]. Ces molécules sont des inhibiteurs spécifiques d'enzymes virales impliquées dans le cycle réplcatif viral. Elles sont en général spécifiques d'un virus donné

(certaines molécules comme le foscarnet ou le cidofovir ont cependant un spectre antiviral un peu plus large que les autres) et n'ont pas d'activité par définition contre les formes latentes, non répliquatives, des virus. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques doivent être tri- ou diphosphorylés à l'intérieur de la cellule infectée avant d'inhiber l'enzyme virale impliquée dans la synthèse de l'ADN viral, qu'il s'agisse de la transcriptase inverse du VIH ou de l'ADN polymérase du CMV. Pour des molécules comme l'aciclovir et le ganciclovir, la première étape de phosphorylation intracellulaire est catalysée par une kinase virale, ce qui accroît la sélectivité du médicament : la molécule antivirale est ainsi activée dans les cellules infectées, mais pas dans les cellules saines non infectées, d'où une toxicité cellulaire diminuée. Outre les effets secondaires liés à la toxicité pour les cellules et l'absence d'effet sur les infections latentes, une limitation de la chimiothérapie antivirale est la sélection de virus résistants, processus qui peut conduire à l'échec thérapeutique. La résistance est liée à des mutations des gènes viraux codant les protéines cibles des molécules antivirales, ces protéines étant des enzymes de réplication des acides nucléiques, de phosphorylation des analogues nucléosidiques ou de maturation des particules virales. Des tests fondés sur l'analyse génétique de ces gènes cibles permettent de détecter directement les mutations de résistance dans un contexte d'échec thérapeutique chez les malades traités et ainsi d'effectuer un diagnostic probabiliste de la résistance [30-32].

Un autre obstacle pour le traitement des infections virales du SNC est la capacité limitée de la plupart de ces molécules à franchir la BHE, à pénétrer dans le tissu nerveux et à atteindre des concentrations efficaces dans le LCR (Tableau 4). Ce point, relativement peu exploré dans le processus de développement des nouveaux médicaments antiviraux et difficile à étudier chez les patients traités, est pourtant crucial [33]. On peut penser cependant que l'inflammation du tissu nerveux consécutive à l'infection virale et à l'origine des signes cliniques modifie probablement à la hausse la perméabilité de la BHE et permettrait ainsi une activité plus importante dans le SNC des médicaments administrés. Les indications thérapeutiques sont relativement simples à poser pour les infections aiguës de durée limitée associées à un tableau clinique sévère. Ces indications se révèlent plus compliquées pour les infections chroniques persistantes ou latentes qui peuvent conduire à des réactivations aiguës, telles que les infections par les virus de la famille des *Herpesviridae* [21]. Une stratégie est de ne traiter que les infections actives, diagnostiquées à partir de la mesure de la charge virale, quand elles sont associées à des signes cliniques considérés comme graves. Le risque de cette approche curative est de traiter trop tard une maladie qui a atteint un stade irréversible. A l'opposé, l'administration des antiviraux à titre préventif, avant toute augmentation de la charge virale, a le mérite de bloquer le plus précocement possible l'activation virale mais l'inconvénient de devoir traiter de nombreuses personnes, la majorité d'entre elles sans nécessité, avec au final le risque d'effets indésirables liés aux médicaments. La voie moyenne est celle du traitement anticipé qui est initié dès que les signes

biologiques de la réplication virale apparaissent et avant que ne survienne la symptomatologie clinique. Ces questions sur le mode d'utilisation des antiviraux ne peuvent être résolues que par des études cliniques comparatives et bien standardisées mais elles confirment d'emblée l'intérêt et la pertinence des investigations virologiques dans la décision et le suivi thérapeutiques [15].

5. Conclusion

Les virus neurotropes humains constituent un ensemble hétérogène de virus qui partagent cependant des propriétés communes liées à la gravité potentielle des signes cliniques induits, à la stratégie diagnostique pour les identifier et aux options thérapeutiques pour les contrôler, au moins partiellement. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des infections virales du SNC permettrait probablement un meilleur diagnostic, une meilleure utilisation des traitements existants et la définition de nouvelles options thérapeutiques. Les progrès actuels du diagnostic et de l'analyse moléculaire en virologie permettent d'envisager des progrès déterminants dans les prochaines années tant dans la gestion médicale des infections virales déjà connues que dans la découverte de nouveaux virus pathogènes.

Cet article est dédié à la mémoire du Professeur Jean-Marie Huraux (1938-2015).

Liens d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec l'article publié.

Références

1. Cassady AK, Whitley RJ. Viral central nervous system infections. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. Clinical Virology. Third ed. Washington: ASM Press; 2009. p. 29-44.
2. Stroop WG. Viral Pathogenesis. In: McKendall RR, Stroop WG, editors. Handbook of Neurovirology. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 27-54.
3. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM, Anderson LJ, Winkler WG, Madden DL, Sever JL. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. N Engl J Med. 1979;300:603-4.
4. Nabha L, Duong L, Timpone J. HIV-associated neurocognitive disorders: perspective on management strategies. Drugs. 2013;73:893-905.
5. Racaniello VR. One hundred years of poliovirus pathogenesis. Virology. 2006;344:9-16.
6. Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Human Herpesviruses 6 and 7. In: Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin BE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B, editors. Fields Virology. Sixth Edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 2058-79.
7. Reynaud JM, Horvat B. Animal models for human herpesvirus 6 infection. Frontiers in microbiology. 2013;4:174.

8. Khan S, Toyoda H, Linehan M, Iwasaki A, Nomoto A, Bernhardt G, Cello J, Wimmer E. Poliomyelitis in transgenic mice expressing CD155 under the control of the Tage4 promoter after oral and parenteral poliovirus inoculation. *J Gen Virol.* 2014;95:1668-76.
9. Spatola M, Du Pasquier RA. Immune system's role in viral encephalitis. *Rev Neurol (Paris).* 2014;170:577-83.
10. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014;9C:127-33.
11. Boivin G, Mazzulli T, Petric M, Couillard M. Diagnosis of viral infections. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology.* Third ed. Washington: ASM Press; 2009. p. 265-94.
12. Seigneurin JM. La microscopie électronique en virologie médicale. *Virologie.* 2004;8:337-9.
13. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J Med Virol.* 1993;39:179-86.
14. Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11:235-50.
15. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:703-27.
16. Gautheret-Dejean A, Agut H. Practical Diagnostic Procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In: Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D, editors. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7.* Third Edition ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 9-34.
17. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1838-47.
18. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, Schuster FL, Christie LJ, Tureen JH. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;43:1565-77.
19. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious diseases.* 2010;10:835-44.
20. Du Pasquier R, Meylan P, Kaiser L, Lalive PH. Encéphalites virales. *Rev Med Suisse.* 2009;5:968-73.
21. Agut H, Bonnafe P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:313-35.
22. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clark DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *Journal of clinical microbiology.* 2007;45:1298-304.
23. Schloss L, Falk KI, Skoog E, Brytting M, Linde A, Aurelius E. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol.* 2009;81:1432-7.
24. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology.* 2010;75:924-32.
25. Caseris M, Houhou N, Longuet P, Rioux C, Lepeule R, Choquet C, Yazdanpanah Y, Yeni P, Joly V. French 2010-2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014;20:O242-4.
26. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11:295-300.
27. SteelFisher GK, Blendon RJ, Guirguis S, Brule A, Lasala-Blanco N, Coleman M, Petit V, Ahmed M, Mataruse N, Corkum M, Nisar M, Ben-Porath EN, Gigli S, Sahm C. Threats to polio eradication in

- high-conflict areas in Pakistan and Nigeria: a polling study of caregivers of children younger than 5 years. *The Lancet Infectious diseases*. 2015.
28. Billaud G, Thouvenot D, Morfin F. Drug targets in herpes simplex and Epstein Barr Virus infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9:117-25.
29. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71:154-63.
30. Agut H, Boutolleau D, Deback C, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals. *Future microbiology*. 2009;4:1111-23.
31. Bodaghi B, Mouglin C, Michelson S, Agut H, Dighiero P, Offret H, Frau E. Acyclovir-resistant bilateral keratitis associated with mutations in the HSV-1 thymidine kinase gene. *Experimental eye research*. 2000;71:353-9.
32. Abed Y, Baz M, Boivin G. A novel neuraminidase deletion mutation conferring resistance to oseltamivir in clinical influenza A/H3N2 virus. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199:180-3.
33. Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res*. 2009;82:A99-109.

Tableau 1 : Principaux virus neurotropes infectant l'Homme

Famille ^a	Espèce virale	Acide nucléique	Présence d'une enveloppe (E)	Epidémiologie : zoonose (Z), arbovirose (A)	Principales maladies neurologiques associées	Traitement : antiviraux (A), vaccin humain (V)
<i>Adenoviridae</i>	adénovirus	ADN	-	-	encéphalite	A ^b , V ^b
<i>Herpesviridae</i>	virus herpes simplex type 1	ADN	E	-	méningo-encéphalite	A
	virus herpes simplex type 2	ADN	E	-	méningite, encéphalite, herpès néonatal	A
	virus varicelle-zona	ADN	E	-	méningite, encéphalite, cérébellite, vascularite cérébrale, myélite	A, V
	cytomégalovirus	ADN	E	-	encéphalite subaiguë, encéphalite congénitale, surdité	A
	herpèsvirus humain 6A	ADN	E	-	encéphalite	A
	herpèsvirus humain 6B	ADN	E	-	encéphalite	A
	virus Epstein-Barr	ADN	E	-	méningite, encéphalite, myélite	A ^b
	herpèsvirus B du singe	ADN	E	Z	encéphalite	A
<i>Polyomaviridae</i>	virus JC	ADN	-	-	leucoencéphalopathie multifocale progressive	-
<i>Poxviridae</i>	virus de la vaccine	ADN	E ^c	Z ^b	encéphalite post-vaccinale	AV, V
<i>Picornaviridae</i>	poliovirus	ARN	-	-	méningite, poliomyélite	V
	coxsackievirus et échovirus	ARN	-	-	méningite	-
	entérovirus 71	ARN	-	-	méningite, encéphalite	-
<i>Paramyxoviridae</i>	virus de la rougeole	ARN	E	-	encéphalite, panencéphalite sclérosante subaiguë	V
	virus des oreillons	ARN	E	-	méningite, encéphalite	V
	virus Nipah	ARN	E	Z	méningite, encéphalite	-
	Virus Hendra	ARN	E	Z	méningite, encéphalite	
<i>Orthomyxoviridae</i>	virus grippal A, B	ARN	E	Z ^b	encéphalite	A, V
<i>Rhabdoviridae</i>	virus de la rage	ARN	E	Z	encéphalite	V

<i>Retroviridae</i>	virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	ARN	E	-	méningite, encéphalopathie chronique	A
	<i>human T-lymphotropic virus</i> de type 1 (HTLV-1)	ARN	E	-	myélopathie chronique	-
<i>Arenaviridae</i>	virus de la chorioméningite lymphocytaire	ARN	E	Z	méningite, encéphalite	-
<i>Reoviridae</i>	virus de la fièvre à tique du Colorado	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
<i>Flaviviridae</i>	virus de l'encéphalite à tiques	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	V
	virus <i>West Nile</i>	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
	virus de l'encéphalite japonaise	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	V
	virus de l'encéphalite de Saint-Louis	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
	virus de l'encéphalite de la <i>Murray Valley</i>	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
<i>Bunyaviridae</i>	virus La Crosse	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
	virus Toscana	ARN	E	A	méningite, encéphalite	-
<i>Togaviridae</i>	virus de la rubéole	ARN	E	-	encéphalite aiguë, méningo-encéphalite congénitale, panencéphalite progressive	V
	virus de l'encéphalite équine du Vénézuëla	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	V ^b
	virus de l'encéphalite équine de l'Ouest	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
	virus de l'encéphalite équine de l'Est	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	-
<i>Bornaviridae</i>	virus de la maladie de Borna	ARN	E	Z	syndromes neuro-psychiatriques ?	-

^aDes virus responsables de fièvre hémorragiques au cours desquelles les signes neurologiques éventuels s'inscrivent dans un tableau d'atteinte polyviscérale avec choc hémodynamique, tels que le virus Ebola (*Filoviridae*) ou les virus Lassa et Junin (*Arenaviridae*) n'ont pas été mentionnés.

^bCaractère incomplet, non systématique ou non formellement démontré.

^cLes poxvirus, bien qu'enveloppés, sont particulièrement résistants.

Tableau 2 : Principaux mécanismes pathologiques à l'œuvre dans les maladies virales du système nerveux central

Chronologie de l'infection	Mécanismes de l'atteinte nerveuse induite par le virus ^a	
	Direct	Indirect
Période aiguë et post-infectieuse immédiate	• Inflammation des méninges induite par l'agression virale • Destruction ou dysfonctionnement des neurones (rage, poliomyélite, encéphalite herpétique) • Destruction ou dysfonctionnement des cellules gliales de façon aiguë (poliomyélite, arboviroses) ou subaiguë (encéphalopathie à VIH)	• Réaction inflammatoire exagérée avec élévation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, action délétère des cytokines et des effecteurs cellulaires de l'immunité innée (œdème cérébral de l'encéphalite herpétique) • Agression immunitaire, prédominant sur la substance blanche et les régions périvasculaires (encéphalites de la rougeole, de la rubéole, des oreillons, de la varicelle, de la grippe) • Encéphalite auto-immune avec anticorps anti-neurones
Phase chronique	• Réactivation aiguë du virus latent au niveau périphérique ou dans le système nerveux central, le plus souvent lors d'une immunodépression (encéphalite à CMV, encéphalite à HHV-6) • Réplication prolongée du virus dans le système nerveux central (panencéphalite sclérosante subaiguë de la rougeole, panencéphalite progressive de la rubéole, leucoencéphalite multifocale progressive due au virus JC) • Troubles du développement du SNC de l'embryon et du fœtus (infection congénitale à CMV)	• Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, IRIS (rétinite et encéphalite à CMV, vascularite à VZV) • Transformation maligne (association entre EBV et lymphome primaire du SNC des sujets VIH-positifs) • Atteinte auto-immune (association discutée du virus de la rougeole, du HTLV, du HHV-6 avec la sclérose en plaques)

^aDans les maladies neurologiques induites par les virus, les mécanismes directs et indirects sont souvent intriqués ; dans les exemples mentionnés, le mécanisme décrit est considéré comme le plus important d'après les données publiées mais il n'est probablement pas exclusif.

Tableau 3 : Propriétés comparées des deux types de vaccins antipoliomyélitiques

Propriétés	Poliovaccin oral (atténué)	Poliovaccin injectable (inactivé)
Nature du virus	Virus mutants atténués par passages en série au laboratoire	Virus sauvages inactivés par des agents physicochimiques
Valence antigénique	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)
Mode d'administration	Voie orale	Injection
Multiplication dans l'organisme	Oui	Non
Induction d'une immunité locale digestive	Oui	Non
Induction d'une immunité générale protégeant le système nerveux	Oui	Oui
Diffusion possible à l'entourage	Oui	Non
Risque de paralysies par mutation réverse ou recombinaison avec des virus sauvages	Oui	Non
Risque de paralysies chez les personnes immunodéprimées vaccinées ou leur entourage	Oui	Non
Utilisation chez la femme enceinte	Déconseillée	Recommandée
Coût de production et d'administration	Modéré	Elevé

Tableau 4 : Exemples d'inhibiteurs spécifiques des virus neurotropes humains

Virus cible	Etape ciblée du cycle viral	Classe thérapeutique	Exemple de molécule ^a	Franchissement de la barrière hémato-encéphalique / concentration dans le LCR ^b
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Fixation virale sur corécepteur CCR5	Antagoniste compétiteur du CCR5	Maraviroc	Oui / faible
	Fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire	Peptide de 36 acides aminés	Enfuvirtide	Non / -
	Transcription inverse de l'ARN génomique viral	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	Zidovudine	Oui / faible
	Transcription inverse de l'ARN génomique viral	inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	Ténofovir	Oui / très faible
	Transcription inverse de l'ARN génomique viral	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	Efavirenz	Oui / faible
	Intégration de l'ADN proviral dans le génome cellulaire	Inhibiteur d'intégrase	Raltégravir	Oui / moyenne
	Inhibiteur du clivage des précurseurs GAG et GAG-POL	Inhibiteur de protéase	Lopinavir	Oui / faible
Virus herpes simplex (HSV)	Réplication de l'ADN viral	Inhibiteur nucléosidique de l'ADN polymérase	Aciclovir	Oui / moyenne
Cytomégalovirus (CMV)	Réplication de l'ADN viral	Inhibiteur nucléosidique de l'ADN polymérase	Ganciclovir	Oui / moyenne
	Réplication de l'ADN viral	Inhibiteur nucléotidique de l'ADN polymérase	Cidofovir	Non / -
	Réplication de l'ADN viral	Inhibiteur de l'ADN polymérase compétiteur du pyrophosphate	Foscarnet	Oui / élevée
Virus grippal A et B	Libération des particules virales	Inhibiteur de neuraminidase	Oseltamivir	Oui / très faible

^aDénomination commune internationale

^bEstimation approximative d'après les données partielles publiées

Légende de la figure

Figure 1 : Echantillons biologiques et approches diagnostiques lors des infections virales du système nerveux central (SNC)

Le choix des prélèvements et de l'approche diagnostique s'appuie sur la connaissance de la physiopathologie de l'infection et la capacité des différents examens virologiques à fournir une réponse pertinente aux questions posées, en évitant les redondances dans les prélèvements et les examens.

Figure 1 Agut