



**HAL**  
open science

## **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-01290001v1>**

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.



HAL Authorization

1 Infections virales du système nerveux central chez l'homme

2

3 Henri Agut<sup>1, 2, 3</sup>

4

5 <sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC, CIMI-Paris UMRS CR7, Equipe 1 PVI, Paris, France

6 <sup>2</sup>INSERM, CIMI-Paris U1135, Paris, France

7 <sup>3</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Service  
8 de Virologie, Paris, France

9

10 Titre courant : Virus neurotropes

11

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

13

14 Correspondance :

15 Pr Henri Agut

16 Service de Virologie

17 Bâtiment CERVI

18 Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

19 83 bd de l'Hôpital

20 75651 Paris Cedex 13

21 France

22 Téléphone :01 42 17 74 00

23 Fax :01 42 17 74 11

24 Courriel :henri.agut@aphp.fr

25

26

27

28 Résumé

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

40

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

42

43

44

45 Summary

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

56

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

58

59

60

61

## 62 1. Introduction

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

75

76

## 77 2. Diversité des virus infectant le système nerveux central

78

### 79 2.1. Familles virales

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

93

### 94 2.2. Epidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

140

### 141 2.3. Mécanismes physiopathologiques

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

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

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

215

#### 216 2.4. Réponse immunitaire.

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

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

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

240

## 241 2.5. Expression clinique

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

253

254

## 255 3. Diagnostic virologique

256

### 257 3.1. Prélèvements

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

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

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

286

### 287 3.2. Méthodes diagnostiques

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

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

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

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

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

344

### 345 3.3. Orientation diagnostique et interprétation des résultats

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

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

372 Au contraire, la charge virale au cours des virémies est un important paramètre pris en compte, en  
373 particulier pour les réactivations de virus persistant à l'état latent dans l'organisme tels que les virus  
374 de la famille des *Herpesviridae* [15]. Globalement, plus la virémie est intense et prolongée, plus la  
375 possibilité d'une infection du SNC est élevée. Néanmoins, la réactivation d'un virus neurotrope  
376 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

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

438

#### 439 4.2. Chimiothérapie antivirale

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

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

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

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

486

487

## 488 5. Conclusion

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

498

499

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

501

502

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

504

## 505 Références

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

- 521 8. Khan S, Toyoda H, Linehan M, Iwasaki A, Nomoto A, Bernhardt G, Cello J, Wimmer E. Poliomyelitis  
522 in transgenic mice expressing CD155 under the control of the Tage4 promoter after oral and  
523 parenteral poliovirus inoculation. *J Gen Virol.* 2014;95:1668-76.
- 524 9. Spatola M, Du Pasquier RA. Immune system's role in viral encephalitis. *Rev Neurol (Paris).*  
525 2014;170:577-83.
- 526 10. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin*  
527 *Virol.* 2014;9C:127-33.
- 528 11. Boivin G, Mazzulli T, Petric M, Couillard M. Diagnosis of viral infections. In: Richman DD, Whitley  
529 RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology.* Third ed. Washington: ASM Press; 2009. p. 265-94.
- 530 12. Seigneurin JM. La microscopie électronique en virologie médicale. *Virologie.* 2004;8:337-9.
- 531 13. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Forsgren M. Encephalitis in immunocompetent patients  
532 due to herpes simplex virus type 1 or 2 as determined by type-specific polymerase chain reaction  
533 and antibody assays of cerebrospinal fluid. *J Med Virol.* 1993;39:179-86.
- 534 14. Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infect Disord*  
535 *Drug Targets.* 2011;11:235-50.
- 536 15. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection  
537 after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:703-27.
- 538 16. Gautheret-Dejean A, Agut H. Practical Diagnostic Procedures for HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. In:  
539 Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D, editors. *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B*  
540 *& HHV-7.* Third Edition ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 9-34.
- 541 17. Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. *Clin*  
542 *Infect Dis.* 2009;49:1838-47.
- 543 18. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, Schuster FL, Christie LJ,  
544 Tureen JH. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clinical*  
545 *infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.*  
546 2006;43:1565-77.
- 547 19. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman  
548 M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS.  
549 Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre,  
550 population-based prospective study. *The Lancet Infectious diseases.* 2010;10:835-44.
- 551 20. Du Pasquier R, Meylan P, Kaiser L, Lalive PH. Encéphalites virales. *Rev Med Suisse.* 2009;5:968-73.
- 552 21. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus  
553 6 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:313-35.
- 554 22. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clark DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in  
555 cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral  
556 integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *Journal of clinical microbiology.*  
557 2007;45:1298-304.
- 558 23. Schloss L, Falk KI, Skoog E, Brytting M, Linde A, Aurelius E. Monitoring of herpes simplex virus DNA  
559 types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex  
560 encephalitis. *J Med Virol.* 2009;81:1432-7.
- 561 24. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS, Davies NW, Borchert M, Thomas SL. Challenge of the  
562 unknown. A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology.*  
563 2010;75:924-32.
- 564 25. Caseris M, Houhou N, Longuet P, Rioux C, Lepeule R, Choquet C, Yazdanpanah Y, Yeni P, Joly V.  
565 French 2010-2011 measles outbreak in adults: report from a Parisian teaching hospital. *Clinical*  
566 *microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical*  
567 *Microbiology and Infectious Diseases.* 2014;20:O242-4.
- 568 26. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med*  
569 *Infect Dis.* 2013;11:295-300.
- 570 27. SteelFisher GK, Blendon RJ, Guirguis S, Brule A, Lasala-Blanco N, Coleman M, Petit V, Ahmed M,  
571 Mataruse N, Corkum M, Nisar M, Ben-Porath EN, Gigli S, Sahm C. Threats to polio eradication in

572 high-conflict areas in Pakistan and Nigeria: a polling study of caregivers of children younger than 5  
573 years. *The Lancet Infectious diseases*. 2015.

574 28. Billaud G, Thouvenot D, Morfin F. Drug targets in herpes simplex and Epstein Barr Virus infections.  
575 *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9:117-25.

576 29. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71:154-63.

577 30. Agut H, Boutolleau D, Deback C, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Testing the susceptibility of  
578 human herpesviruses to antivirals. *Future microbiology*. 2009;4:1111-23.

579 31. Bodaghi B, Mouglin C, Michelson S, Agut H, Dighiero P, Offret H, Frau E. Acyclovir-resistant  
580 bilateral keratitis associated with mutations in the HSV-1 thymidine kinase gene. *Experimental  
581 eye research*. 2000;71:353-9.

582 32. Abed Y, Baz M, Boivin G. A novel neuraminidase deletion mutation conferring resistance to  
583 oseltamivir in clinical influenza A/H3N2 virus. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199:180-3.

584 33. Varatharajan L, Thomas SA. The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: summary  
585 of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res*. 2009;82:A99-109.

586

587

**Tableau 1** : Principaux virus neurotropes infectant l'Homme

Famille <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> , V <sup>b</sup>
<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 <sup>b</sup>
	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 <sup>c</sup>	Z <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 Vénézuéla	ARN	E	Z, A	méningite, encéphalite	V <sup>b</sup>
	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 ?	-

<sup>a</sup>Des 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.

<sup>b</sup>Caractère incomplet, non systématique ou non formellement démontré.

<sup>c</sup>Les 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 <sup>a</sup>	
	Direct	Indirect
Période aiguë et post-infectieuse immédiate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammation des méninges induite par l'agression virale</li> <li>• Destruction ou dysfonctionnement des neurones (rage, poliomyélite, encéphalite herpétique)</li> <li>• Destruction ou dysfonctionnement des cellules gliales de façon aiguë (poliomyélite, arboviroses) ou subaiguë (encéphalopathie à VIH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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)</li> <li>• Encéphalite auto-immune avec anticorps anti-neurones</li> </ul>
Phase chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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)</li> <li>• Troubles du développement du SNC de l'embryon et du fœtus (infection congénitale à CMV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, IRIS (rétinite et encéphalite à CMV, vascularite à VZV)</li> <li>• Transformation maligne (association entre EBV et lymphome primaire du SNC des sujets VIH-positifs)</li> <li>• Atteinte auto-immune (association discutée du virus de la rougeole, du HTLV, du HHV-6 avec la sclérose en plaques)</li> </ul>

<sup>a</sup>Dans 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 <sup>a</sup>	Franchissement de la barrière hémato-encéphalique / concentration dans le LCR <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup>Dénomination commune internationale

<sup>b</sup>Estimation 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.

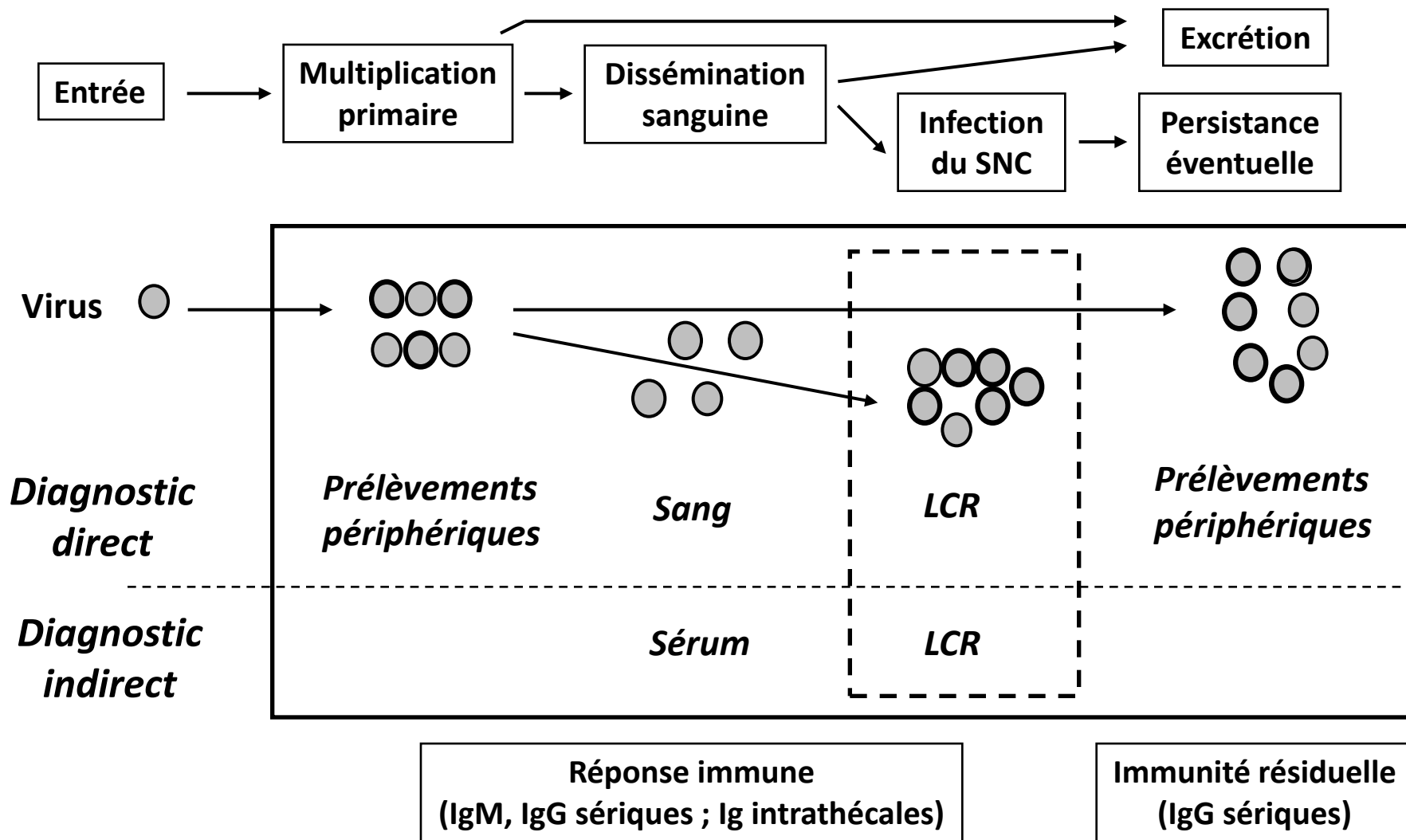


Figure 1 Agut