

Infections du système nerveux central

DÉFINITIONS

Méningite : inflammation des méninges, le plus souvent d'origine infectieuse (virale ou bactérienne) lorsqu'elle survient sur un mode aigu.

Encéphalite : inflammation de l'encéphale pouvant être associée à une méningite définissant alors une méningo-encéphalite (figure I.1.1).

Myélite : inflammation de la moelle épinière (figure 1.1.1).

Le liquide céphalorachidien (LCR) également appelé liquide cérébrospinal (LCS) est le 3^e milieu intérieur de l'organisme. Le LCR circule dans l'espace sous-arachnoïdien (figure I.1.1).

ÉLÉMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

Le cerveau et l'espace extracellulaire du système nerveux central (SNC) sont séparés de la circulation sanguine par la barrière hémato-encéphalique (BHE) dont l'élément essentiel est l'endothélium. Celui-ci est très jointif au niveau des capillaires cérébraux et rend la BHE particulièrement difficile à franchir et imperméable à un grand nombre de molécules. Le LCR est normalement stérile. Selon l'agent infectieux, l'atteinte du SNC se fera par :

- ▶ franchissement de la BHE ou des plexus choroïdes à l'occasion d'une bactériémie ou virémie (cas le plus fréquent);
- ▶ propagation par contiguïté à partir d'un foyer infectieux ORL (oto-rhino-laryngologique);

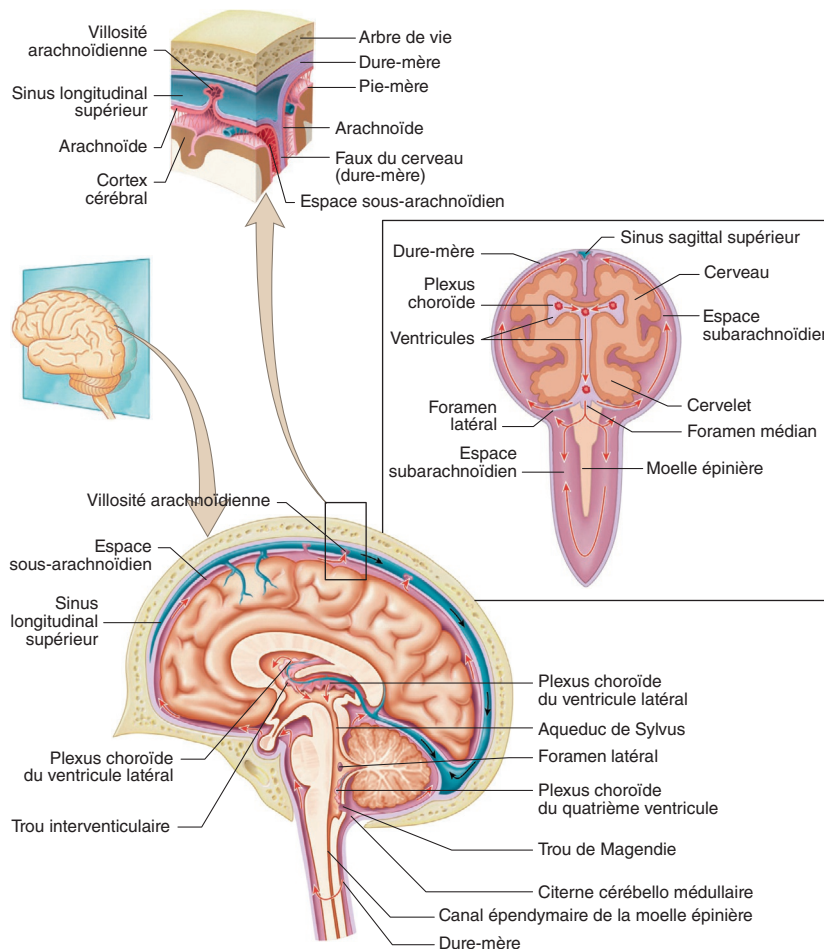


Figure I.1.1 Schéma des structures cérébrales et des méninges présentant la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Source : Thibodeau, et al. *Anatomy & Physiology*. © 2022 Mosby (Elsevier).

► suite à une intervention neurochirurgicale, à la pose d'une dérivation ventriculaire externe..., ou à un traumatisme crânien (brèche ostéoméningée), les barrières naturelles étant rompues, certaines bactéries peuvent envahir les méninges. Le terme de méningites secondaires est alors employé. Selon les circonstances, ce ne sont pas les mêmes bactéries qui sont retrouvées (tableau I.1.1);

► transport neuronal transsynaptique après une infection virale muqueuse.

Le mécanisme physiopathologique d'une encéphalite virale peut être direct avec la multiplication des virus dans les cellules nerveuses provoquant une nécrose d'origine immunologique avec inflammation intense et démyélinisation.

En cas de méningite bactérienne, l'infection déclenche une réaction inflammatoire délétère pour le parenchyme cérébral avec risque de séquelles neurologiques, d'hypacousie, voire de décès.

Tableau I.1.1 Principaux agents infectieux bactériens et viraux responsables de méningite, encéphalite, méningo-encéphalite et myélite.

Type d'atteinte	Nom de l'agent infectieux	Classification	Commentaire
Méningite			
bactérienne	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcaceae</i>	Principal agent de méningite bactérienne purulente (enfants après 3 mois, adultes et personnes âgées surtout)
	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseriaceae</i>	Principal agent de méningite bactérienne purulente (enfants, adolescents et adultes jeunes surtout)
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcaceae</i>	Principal agent de méningite chez le nouveau-né
	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pasteurellaceae</i>	Rare — méningite chez le sujet non vacciné et/ou l'immunodéprimé et/ou suite traumatisme crânien
	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Listeriaceae</i>	Rare — méningite du sujet âgé, de l'immunodéprimé et/ou du nouveau-né
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	Méningite du nouveau-né (sérotype K1 +++)
virale	Entérovirus (entérovirus, échovirus, coxsackievirus), poliovirus	<i>Picornaviridae</i>	Principaux agents de méningite
	Virus de l'herpès simplex de type 2	<i>Herpesviridae</i>	Méningite associée à l'herpès génital surtout lors de la primo-infection
	Virus de l'immunodéficience humain	<i>Retroviridae</i>	Méningite et méningo-encéphalite lors de la primo-infection
	Autres : VZV*, HHV-6*		
Méningo-encéphalite/Encéphalite			
bactérienne	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacteriaceae</i>	Méningo-encéphalite d'évolution progressive
	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Listeriaceae</i>	Rhombencéphalite
virale	Virus de l'herpès simplex de type 1	<i>Herpesviridae</i>	Encéphalite nécosante lors d'une primo-infection ou réactivation
	Virus de l'herpès simplex de type 2	<i>Herpesviridae</i>	Encéphalite néonatale
	Virus de la rubéole	<i>Matonaviridae</i> (anciennement <i>togaviridae</i>)	Encéphalite post-infectieuse, encéphalopathie
	Entérovirus (EV-A71 et autres)	<i>Picornaviridae</i>	EV-A71 : encéphalite du tronc cérébral = rhombencéphalite
	Virus grippaux	<i>Orthomyxoviridae</i>	Encéphalite inflammatoire post-infectieuse
	Virus de l'immunodéficience humain	<i>Retroviridae</i>	Méningo-encéphalite lors de la primo-infection, encéphalopathie
	Cytomégalovirus	<i>Herpesviridae</i>	Encéphalite chez le sujet immunodéprimé
	Autres : EBV*, arbovirus*, HHV-6*, Virus de la rage*, JC virus*		
Myélite			
virale	Poliovirus, certains entérovirus (EV-D68, EV-A71)	<i>Picornaviridae</i>	Paralysie flasque. Poliovirus actuellement seulement type 1 au Pakistan et en Afghanistan
	Virus de l'herpès simplex de type 2	<i>Herpesviridae</i>	

EXPRESSION CLINIQUE DES INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Une méningite se caractérise par l'association inconstante de la triade céphalées, vomissements (classiquement en jet) et raideur méningée (patient « en chien de fusil ») associée à un syndrome infectieux marqué par de la fièvre (fièvre d'intensité variable selon le pathogène). La raideur de la nuque peut être mise en évidence par le signe de Kernig et le signe de Brudzinski. Des troubles de la conscience, une photophobie, une hydrophobie, une hyperesthésie cutanée peuvent être associées. Le tracé de l'électroencéphalogramme est normal. Une encéphalite (isolée ou le plus souvent associée à des signes de méningite) fait apparaître une ou plusieurs des manifestations suivantes : troubles de la conscience (jusqu'au coma), convulsions, troubles du comportement, déficits moteurs, aphasie, tremblements, crises épileptiques, obnubilation. Le tracé de l'électroencéphalogramme est anormal. Une rhombocéphalite (atteinte du tronc cérébral) se caractérise le plus souvent par une ophtalmoplégie (ou paralysie oculomotrice signant une atteinte des nerfs crâniens), une diplopie, une ataxie, un déficit moteur (des troubles de la marche) et des troubles de la conscience.

Des signes cliniques, associés à certaines bactéries ou virus, peuvent être présents : *purpura fulminans* (signe de gravité) particulièrement évocateur d'infection à méningocoque, éruption ± myalgies pour certains entérovirus (échovirus), éruption génitale pour la primo-infection par le virus de l'herpès simplex (HSV) de type 2.

PRINCIPAUX AGENTS INFECTIEUX

Les principaux agents infectieux responsables d'atteinte du SNC vont différer selon l'âge et les circonstances de survenue de l'infection (infection primitive ou communautaire, ou infection secondaire à un traumatisme, ou en lien avec les soins), du terrain (immunodépression...), de la notion de

voyage ± piqûre de tiques ou de moustiques, la saisonnalité (entérovirus en période estivo-automnale)... Les bactéries et virus cités dans le [tableau I.1.1](#) sont principalement responsables d'infections communautaires ([tableau I.1.1](#)).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE INFECTION DU SYSTÈME NERVEUX

Le diagnostic biologique d'une infection du système nerveux repose sur l'analyse macroscopique, cytologique, biochimique et microbiologique du LCR. Une ponction lombaire (PL) au niveau des vertèbres L4-L5, dans le cul-de-sac dural, permet de prélever 2 à 5 mL de LCR. Sauf contre-indication ou situation critique nécessitant une prise en charge urgente car le pronostic vital est engagé, elle doit être réalisée en urgence, avant de débiter un traitement anti-infectieux, et dans des conditions strictes d'asepsie.

En cas de méningite, on note une pléiocytose (> 5 globules blancs/mm³) et une hyperprotéinorachie (> 0,3 g/L) dans le LCR, témoins de la réaction inflammatoire locale. La formule leucocytaire du LCR permet de distinguer différents tableaux ([tableau I.1.2](#)).

Autres analyses essentielles dans le LCR :

- ▶ coloration de Gram après cytocentrifugation;
- ▶ culture sur gélose au sang cuit dite « chocolat » enrichie en facteurs polyvitaminiques (± gélose au sang). Utilisation d'un bouillon d'enrichissement. Identification bactérienne (spectrométrie de masse), antibiogramme (CMI [concentration minimale inhibitrice bêta-lactamines]), ± sérotypage/sérogroupe à partir des colonies selon les bactéries identifiées;
- ▶ détection d'antigène de pneumocoque dans le LCR si contexte fortement évocateur;
- ▶ PCR (*Polymerase Chain Reaction*) spécifique ou multiplexe en cas de culture négative et si forte suspicion;
- ▶ si suspicion de neurosyphilis, détection d'anticorps;

Tableau I.1.2 Principales caractéristiques du LCR pour orienter vers une infection bactérienne ou virale.

Analyses effectuées sur le LCR	LCR normal	Méningite bactérienne purulente	Méningite bactérienne lymphocytaire (<i>M. tuberculosis</i>)	Méningite bactérienne lymphocytaire (<i>Listeria</i>)	Méningite et encéphalite virales
Aspect macroscopique	Limpide = eau de roche	Trouble à purulent	Clair à légèrement trouble	Clair à légèrement trouble	Clair à légèrement trouble
Cytologie					
Numération cellulaire (/mm ³)	< 5 cellules	Souvent > 500 cellules	Habituellement 100-500	Habituellement 100-500	Habituellement 100-500
Formule		Prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN)	Lymphocytes prédominants	Formule panachée	Lymphocytes prédominants (si prélèvement précoce possibilité de prédominance de PNN)
Biochimie					
Glycorachie (mmol/L)	2,5-3,5 (environ 2/3 de la glycémie)	Hypoglycorachie	Hypoglycorachie	Hypoglycorachie	≈ Normale
Protéiorachie (g/L)	0,15-0,30	Habituellement très élevée > 1	Modérément élevée < 1	Hyperprotéiorachie	Habituellement modérément élevée < 1

(Suite)

Tableau I.1.2 Suite.

Analyses effectuées sur le LCR	LCR normal	Méningite bactérienne purulente	Méningite bactérienne lymphocytaire (<i>M. tuberculosis</i>)	Méningite bactérienne lymphocytaire (<i>Listeria</i>)	Méningite et encéphalite virales
Microbiologie					
Présence de bactéries	Absence d'agent infectieux	Examen direct (Gram) positif si quantité suffisante de bactéries dans le LCR Culture	Examen direct (Ziehl-Neelsen/auramine) souvent négatif Culture spécifique	Examen direct (Gram) positif si quantité suffisante de bactéries dans le LCR Culture	
Recherche du génome par amplification génique sur LCR		PCR simplex, ou multiplex	PCR <i>M. tuberculosis</i>	PCR simplex, ou multiplex	PCR simplex, ou multiplex
Recherche du génome par amplification génique sur autre prélèvement		Pour le méningocoque (PCR sur sang/sérum ou biopsie cutanée, si lésion purpurique)			Entérovirus (gorge et selles) HSV-1 et HSV-2 (lésions cutanéomuqueuses) Virus grippaux (nasopharynx)

► si suspicion de cryptococcose, recherche d'antigène cryptococcique, immunochromatographie, examen direct à l'encre de Chine et culture.

Autres examens :

- hémocultures (au moins une paire) systématiquement réalisées, avant toute antibiothérapie;
- hémogramme (hyperleucocytose à PNN [polynucléaires neutrophiles] en cas de méningite bactérienne);
- dosage de procalcitonine (PCT) sanguine (élévation dans les méningites bactériennes);
- bilan de coagulation si purpura;
- scanner cérébral : en urgence si contre-indication neurologique à la PL ou dans un second temps pour rechercher une brèche ostéoméningée ou une complication.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES (INDICATIONS ET OBJECTIFS DE TRAITEMENT)

Antibiothérapie pour les méningites bactériennes aiguës communautaires :

- doit être administrée en urgence (idéalement dans l'heure qui suit l'arrivée à l'hôpital);
- après la PL (sauf si PL contre-indiquée, *purpura fulminans* ou prise en charge hospitalière impossible dans les 90 minutes);
- après prélèvement d'une paire d'hémocultures;
- sans attendre les résultats de l'examen direct (ED) ou de la PCR, si le liquide céphalorachidien (LCR) est trouble ou si purpura;
- associée à une corticothérapie IV (dexaméthasone) débutée immédiatement avant ou de façon concomitante, sauf si suspicion de listériose ou immunodépression;
- l'antibiothérapie probabiliste est basée sur l'utilisation d'une céphalosporine de 3^e génération injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) éventuellement associée à l'amoxicilline si suspicion de listériose. Un aminoside est souvent ajouté au début de la prise en charge;
- l'antibiothérapie spécifique tiendra compte du résultat de l'ED, de la culture, de l'antibiogramme et/ou des tests molé-

culaires. La durée dépendra de la bactérie impliquée et de l'évolution clinique (voir chapitres spécifiques).

Prise en charge des infections virales :

- surtout symptomatique (antalgiques, antipyrétiques);
- après prélèvement, traitement par aciclovir IV jusqu'au résultat de la PCR, si arguments pour méningo-encéphalite à HSV.

PRÉVENTION DES INFECTIONS MÉNINGÉES

Dépistage des femmes enceintes pour la prévention des méningites néonatales :

- prélèvement vaginal à 34-38 semaines d'aménorrhée (SA) pour dépister un portage de *S. agalactiae* (antibioprophylaxie *per partum* en cas de dépistage positif);
- sérologies HIV (virus de l'immunodéficience humaine) et syphilis (prise en charge adaptée pour éviter la transmission en cas de positivité);
- selon le contexte clinique :
 - prélèvement de lésions génitales (HSV), si antécédent d'infection chez mère ou père,
 - hémocultures en cas de fièvre maternelle (*Listeria*).

Antibioprophylaxie :

chez sujets contacts, en cas de méningite à méningocoque (rifampicine).

Vaccination :

- obligatoire chez le nourrisson : *N. meningitidis* sérogroupes B et C pour les nourrissons et ACWY (possible nourrissons et 11-14 ans), *S. pneumoniae*, *H. influenzae* sérotype b, poliovirus et oreillons*; recommandée pour l'ensemble des nourrissons pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B;
- enfants à risque : *M. tuberculosis*;
- prévention des cas secondaires des infections invasives à méningocoque selon le séro groupe (voir [Item II.11](#)).

Hygiène alimentaire (*Listeria*).

Déclaration obligatoire à l'ARS (agence régionale de santé) (méningocoque, *Listeria*).

Points clés

- Les infections virales du SNC à entérovirus sont fréquentes et peu graves.
- Les infections bactériennes du SNC sont plus rares que les infections virales mais sont graves.
- La prise en charge des infections du SNC constitue une urgence médicale.
- La prise en charge au laboratoire des LCR est urgente.

QCM**QCM 1**

Parmi les propositions suivantes concernant le diagnostic biologique d'une méningite, laquelle ou lesquelles est (sont) exacte(s) ?

- A** La PCR permet de rechercher les principaux agents infectieux responsables de méningite dans un prélèvement de LCR
- B** Des hémocultures doivent être systématiquement prélevées
- C** Une glycorachie abaissée dans le sang oriente le diagnostic vers une méningite bactérienne
- D** En cas de méningite bactérienne une hypoprotéinorachie est habituellement observée
- E** La prédominance de lymphocytes dans un LCR est en faveur d'une méningite virale

QCM 2

Parmi les propositions suivantes concernant les principales espèces bactériennes responsables de méningites néonatales, laquelle ou lesquelles est (sont) exacte(s) ?

- A** *Streptococcus pyogenes*
- B** *Legionella pneumophila*
- C** *Escherichia coli*
- D** *Streptococcus agalactiae*
- E** *Listeria monocytogenes*

QCM 3

Parmi les propositions suivantes concernant les encéphalites dues au virus herpès simplex de type 1, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Elles correspondent à la multiplication virale dans les neurones
- B** Elles se traitent par ganciclovir intraveineux
- C** Elles sont prévenues par un vaccin vivant atténué
- D** Leur diagnostic se fait par amplification génique de transcrits viraux dans le liquide céphalorachidien
- E** Elles touchent les personnes immunocompétentes ou immunodéprimées

Cas clinique

Le médecin est appelé en urgence pour l'enfant Léa E., 18 mois, qui présente de la fièvre à 39,5 °C et des vomissements. Sa maman la trouve assez endormie. Ce tableau est d'apparition très récente. À l'examen clinique, le médecin constate la présence de taches purpuriques cutanées dont une est nécrotique, une photophobie et une raideur de la nuque (Signes de Kernig et Brudzinski positifs). Il décide de faire hospitaliser Léa.

Aux urgences, une ponction lombaire est effectuée.

Les résultats de l'examen cyto bactériologique du liquide céphalorachidien (LCR) sont les suivants :

- LCR légèrement trouble.
- Cytologie : 220 leucocytes/mm³ et 90 % de neutrophiles.
- Protéïnorachie = 1,2 g/L
- Glycorachie = 0,5 mmol/L (glycémie à 5,2 mmol/L).
- Examen microscopique : présence de rares diplocoques Gram négatif.

Questions

- A** Quel est le motif le plus probable de l'hospitalisation de Léa ? Justifiez votre réponse ?
- B** Commentez les résultats de l'analyse cyto bactériologique du liquide céphalorachidien.
- C** Quel micro-organisme est vraisemblablement en cause ? Quelles sont ses caractéristiques principales ?
- D** Dans ce contexte quel traitement antibiotique sera utilisé ? Quelle(s) molécule(s) sera(ont) utilisée(s) ? Quelle sera la durée de l'antibiothérapie ?
- E** Des démarches administratives sont-elles nécessaires ? Dans quel but ?
- F** Comment prévenir des cas secondaires dans l'entourage de Léa ? Cette stratégie de prévention peut être influencée par un paramètre microbiologique. Lequel et quelles en seront les conséquences ?