

## QUE DOIT SAVOIR LE RADIOLOGUE QUAND LA FAMILLE DES ENCEPHALITES AIGUES S'AGGRANDIT ?

Husson B, Deiva K, Adamsbaum C (Paris)

<sup>1</sup>AP-HP, CHU Bicêtre, Service d'Imagerie Pédiatrique, 78 rue du Gal Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex – France

<sup>2</sup>AP-HP, CHU Bicêtre, Service de Neuropédiatrie, 78 rue du Gal Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex – France

<sup>3</sup>Université Paris Sud, Faculté de Médecine, France

Une encéphalite se définit par la survenue aigue d'un trouble de la conscience associé à au moins un autre déficit neurologique (déficit moteur, ataxie, convulsion...), de la fièvre et une méningite à l'étude du liquide céphalo-spinal (LCS) c'est-à-dire > 10 cellules et/ou protéinorachie > 0,5 G/L.

Les étiologies sont multiples dominées par les causes infectieuses.

L'imagerie, en particulier l'IRM cérébrale, est indispensable pour préciser la localisation, l'aspect et l'étendue des lésions cérébrales. Elle peut jouer un rôle important dans la recherche étiologique, comme dans l'encéphalite herpétique, montrant des lésions rapidement nécrosantes caractéristiques.

Les progrès en immunologie et en génétique ont récemment modifié l'approche diagnostique des encéphalites. Le but de cet exposé est de faire une synthèse de ces nouvelles connaissances en particulier dans le domaine de l'imagerie.

### 1. Encéphalomyélite aigue disséminée (EMAD)

Depuis 2007, la définition de l'EMAD par le groupe « international pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders » a permis de faire des études cliniques et radiologiques sur des populations plus homogènes d'enfants. Les résultats de ces travaux ont amené à réviser et préciser les critères du diagnostic de l'EMAD. La définition publiée en 2012 correspond à un premier épisode neurologique multifocal d'origine supposée inflammatoire comportant une encéphalopathie (altération de la conscience ou troubles du comportement) non expliquée par la fièvre avec en IRM des lésions diffuses et étendues (> 1-2 cm), à contours flous et prédominant en substance blanche (SB). Les hypointensités T1 dans la SB sont rares. Une atteinte des noyaux gris est possible. L'évolution est caractérisée par l'absence de nouveaux signes cliniques ou en IRM après 3 mois d'évolution.

Les autres caractéristiques d'imagerie sont des prises de Gadolinium uniques ou multiples rapportées dans 14-30% des cas, des lésions périventriculaires moins fréquentes qu'en cas de sclérose en plaque et de possibles lésions médullaires extensives.

La notion d'EMAD récidivante a disparu, remplacée par une évolution dite « multiphasique » correspondant à un nouvel épisode survenant après 3 mois d'évolution et pouvant comporter des signes cliniques et d'imagerie identiques ou nouveaux par rapport à l'épisode initial.

## **2. Encéphalite herpétique**

Cette encéphalite est caractérisée par sa rareté alors que l'infection par le virus herpès simplex de type 1 (HSV1) est fréquente et habituellement bénigne et par sa gravité extrême malgré un traitement antiviral rapidement institué. Une réplication intense du virus a lieu dans les cellules cérébrales responsable de la nécrose tissulaire. L'hypothèse d'une anomalie génétique empêchant une réponse immune antivirale efficace est à présent démontrée. Le virus de l'herpes est responsable d'encéphalite uniquement chez des enfants ayant des anomalies dominantes ou récessives sur des gènes impliqués dans l'immunité TLR (Toll-Like-Receptor) 3 qui permet aux cellules hématopoïétiques (microglie) et non hématopoïétiques (neurones, astrocytes et oligodendrocytes) de produire de l'interféron  $\beta$  et  $\gamma$ .

Une autre particularité de l'encéphalite herpétique est la possibilité d'une aggravation secondaire dans 20-35% cas. Une extension des lésions de nécrose parenchymateuse est souvent importante lors de cette seconde phase de la maladie. Pourtant chez plus de 75% des patients, la réplication virale est absente suggérant une cause immunologique à l'origine de la réaggravation. La présence d'auto anticorps antirécepteur NMDA a été identifiée chez des enfants et adultes qui présentaient des mouvements anormaux lors de la récurrence neurologique. Cette découverte doit faire ajouter à la reprise du traitement par antiviral, un traitement immunosuppresseur pour tenter de limiter les séquelles neurologiques souvent graves.

## **3. Encéphalite à anticorps anti-récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate)**

Leur reconnaissance date de 2007. Ces encéphalites ont une présentation particulière par la fréquence des troubles du comportement voire des signes psychiatriques, des troubles du langage et des mouvements anormaux avec dystonies

et dyskinésies fréquemment bucco-faciales. Un syndrome dysautonomique peut être présent avec hypoventilation ou troubles de la tension artérielle sévères. Initialement décrites chez les femmes jeunes, elles paraissent également fréquentes chez l'enfant et seraient numériquement plus importante que les encéphalites virales. Elles s'accompagnent d'anomalie en IRM dans 50 % des cas. Une dédifférenciation cortico sous corticale discrète et transitoire au mieux visible en FLAIR serait fréquente. Des hypersignaux en T2 et FLAIR des hippocampes sont décrites dans 22% des cas (encéphalite limbique). Ils peuvent également se localiser dans la substance blanche profonde. La discordance entre la sévérité clinique et les lésions modestes en IRM doivent faire évoquer ce diagnostic.

Alors que chez l'adulte cette encéphalite est souvent un syndrome paranéoplasique révélant une tumeur en particulier ovarienne, la recherche d'une tumeur primitive est le plus souvent négative chez l'enfant.

Un traitement immunosuppresseur est indiqué le plus rapidement possible pour espérer une évolution neurologique favorable.

#### **4. Encéphalite d'Hashimoto à anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)**

C'est une entité rare dont la présentation clinique est proche de l'encéphalite à anticorps anti NMDA. La plupart des enfants sont des filles sans trouble thyroïdien. Des anomalies non spécifiques avec hypersignaux de la substance blanche ou grise sont présentes dans environ la moitié des cas. Le diagnostic repose sur le dosage des anticorps anti thyroperoxydase qui doit au moins être supérieur à 800 UI/ml. Le traitement repose sur des corticoïdes à forte dose. Les récurrences sont possibles à l'arrêt du traitement.

#### **5. Encéphalite aiguë nécrosante avec anomalie sur le gène RANBP2**

C'est une pathologie autosomique dominante avec pénétration variable survenant typiquement avant l'âge de 4 ans. L'encéphalite est déclenchée par un épisode infectieux viral (*influenza et para*) fébrile.

L'IRM montre une atteinte symétrique des capsules externes, des thalami, des hippocampes. L'atteinte du tronc cérébral peut être étendue. Les lésions sont en hyposignal T1-hypersignal T2 franc avec en diffusion et sur la carte d'ADC un aspect hétérogène. Cet aspect tout à fait original doit faire rechercher une mutation sur le gène RAN BP2 et une histoire familiale d'épisodes encéphalitiques.

## **6. La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LPH)**

Elle correspond au syndrome primaire d'activation du macrophage et regroupe plusieurs entités génétiques, la plus fréquente étant la LPH familiale

Ses principales caractéristiques sont une atteinte du sujet jeune (en moyenne 2 ans et 6 mois) et une consanguinité fréquente chez les parents.

Elle se révèle ou se complique de tableaux neurologiques aigus dans 63 % des cas. Ils peuvent être isolés dans 7% cas. Le plus souvent s'associent une hépatomégalie (72% cas) et/ou une - splénomégalie (62% cas). Des signes biologiques orientent rapidement le diagnostic : une pancytopénie, une élévation des ASAT/ALAT, une élévation de la ferritinémie et des trigycérides.

L'IRM est pathologique dans 45% cas, montrant des hypersignaux T2 périventriculaires étendus et symétriques respectant le tronc cérébral et les noyaux gris centraux.

L'Intérêt du diagnostic précoce est de proposer une greffe de moelle pour éviter les récurrences et limiter les séquelles neurologiques

### **Quelques références bibliographiques pour en savoir plus :**

- Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1050-6.
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P et al. N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Movement disorders* 2013, en cours de publication
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions. *Multiple sclerosis Journal* 2013;19:1261-7.
- Lafaille FG, Pessach IM, Zhang S-Y et al. Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature* 2012;491:769-73
- Mamoudjy N, Korff C, Maurey H et al. Hashimoto's encephalopathy : identification and long-term outcome in children. *EJPN* 2013;17:280-7