

XXVI^e RÉUNION NEUROLOGIQUE INTERNATIONALE

Paris, 11-12 juin 1963

Encéphalite nécrosante aiguë à inclusions avec isolement du virus de l'herpès simplex dans le tissu cérébral,

par MM. **F. Seitelberger, K. Jellinger, F. Gerstenbrand et F. Poetsch** (Vienne)

L'encéphalite nécrosante aiguë (van Bogaert, Radermecker et Devos) ou encéphalite nécrosante à inclusions (Krücke), dont les observations se sont multipliées durant les dernières années, occupe, par la nature et la topographie du processus histopathologique ainsi que par la présence d'inclusions intranucléaires du type Y (Cowdry), une position particulière dans le groupe des encéphalites dites atypiques. Considérée comme un type caractérisé d'encéphalite d'une pathogénie uniforme, sa position nosologique et son étiologie cependant restent encore incertaines. Sa similitude, sinon identité anatomo-clinique avec l'encéphalite herpétique, évoque l'hypothèse du même agent pathogène — le virus herpétique — mais n'est pas suffisante pour en déduire une étiologie commune en raison de plusieurs faits restrictifs :

1° D'après Jochheim et Stammier les éléments indispensables du diagnostic de certitude d'une encéphalite herpétique sont l'identification de l'agent pathogène viral et l'élévation significative du taux des anticorps dans le sérum pendant le cours de la maladie. Dans les cas mortels, en plus de l'isolement du virus, l'anatomo-pathologie typique avec présence d'inclusions nettes est demandée à la place de la confirmation immunologique.

2° Les observations d'encéphalite herpétique, vérifiées virologiquement pour la première fois par Smith, Lennette et Reames en 1941, sont souvent des maladies des nourrissons ou des enfants ou il s'agit des encéphalites au cours de la maladie herpétique fulminante du prématuré ou du nouveau-né. Le cas d'encéphalite nécrosante aiguë, où Herzberg a retrouvé le virus herpétique dans le gyrus cinguli, concerne également un enfant.

3° Les observations d'encéphalite herpétique chez l'adulte confirmées par les arguments virologiques et anatomo-pathologiques restent peu nombreuses. Nous n'en avons

trouvé dans la littérature qu'un total de 10 cas : l'observation de Zarafonitis et coll. (1944) et les deux cas de Whitman et coll. (1946), sur lesquelles Haymaker (1949) rédigea une étude d'ensemble pathologique, celle de Draheim et Rodaniche (1952) et les quatre observations décrites par Haymaker et coll. en 1958. L'été passé, Bloedhorn et coll. publièrent un cas de la clinique du Pr Scheid et une observation déjà vérifiée par biopsie fut montrée par Spaar. L'âge des malades est entre 16 et 56 ans. Dans aucun cas il n'est mentionné d'éruption herpétique cutanée ou muqueuse. La mort survient du sixième jusqu'au douzième jour après le début clinique, dans le cas de Spaar après 35 jours. Un seul cas confirmé par des données microbiologiques, mais à évolution favorable, est décrit par Armstrong (1953), tandis qu'une observation mortelle de Brihaye (1958) n'apporte pas la preuve virologique de l'étiologie.

4^o Dans une encéphalite hémorragique nécrosante avec soupçon d'inclusions, de Scheid et coll. (1956), c'est le virus de la chorioméningite lymphocytaire qui fut vérifié, tandis que plusieurs cas d'encéphalite herpétique confirmée n'avaient présenté aucune inclusion piquée.

Vu la rareté des observations d'encéphalite nécrosante aiguë chez l'adulte, où le diagnostic étiologique a pu être posé grâce à l'isolement du virus herpétique, nous croyons intéressant de rapporter sur une observation personnelle.

Une jeune femme de 19 ans sans antécédents pathologiques notables souffre, 18 jours avant sa mort, d'un état grippal et de céphalées. Une semaine plus tard, les céphalées persistent avec vomissements, pendant que la température monte à 40°. Deux jours plus tard, elle est hospitalisée pour un syndrome méningé discret et des troubles de conscience. Très rapidement, l'évolution clinique se fait vers un état alarmant : confusion mentale et somnolence croissante jusqu'au coma profond, entrecoupé par des crises convulsives généralisées en extension. L'examen neurologique met en évidence une hémiparésie gauche discrète. Le L. C.-R. contient 9 lymphocytes/cm³ et 200 mg p. 100 d'albumine. Malgré l'hibernation, trachéotomie et un traitement antibiotique, l'état s'aggrave. Le sixième jour, elle fait une série de crises convulsives, qui débutent par l'hémiface droite, alternées avec des secousses cloniques isolées et quelques myoclonies. Une deuxième ponction lombaire ramène des cellules dont 90 p. 100 de lymphocytes/cm³ pour 212 mg p. 100 d'albumine, 64 mg p. 100 de chlore et 76 mg p. 100 de chlorure. A l'examen hématologique, on trouve 36 000 globules blancs dont p. 100 de leucocytes polynucléaires. L'E.E.G. du huitième jour présente une polyrythmie très lente et diffuse avec des bouffées de complexes ondes delta-thêta, se situant dans les régions fronto-temporales gauches, séparées par des aplatissements extrêmes du tracé durant quelques secondes. Apparition des attaques bravais-jacksoniennes se caractérise par une augmentation des complexes delta et de leur fréquence (toutes les 2 ou 3 minutes) comportant des points répétitifs. Ces données sont en rapport avec l'expression électroencéphalographique de l'encéphalite nécrosante aiguë décrite par Radermecker. Le décès survient dans le coma profond au cours d'un collapsus cardio-vasculaire, 14 jours après le début clinique de l'affection nerveuse.

L'examen virologique des fèces, du sang et du L. C.-R. est négatif.

L'autopsie met en évidence une trachéite pseudomembraneuse, une bronchopneumonie à foyers séminés, une dégénérescence parenchymateuse des viscères et une tumeur aiguë de la rate. L'examen histologique des organes ne montre aucune inclusion typique.

A l'examen macroscopique du cerveau on note un aspect congestif et un gonflement cérébral avec importantes lésions corticales décolorées et crémeuses bilatérales, mais prédominant nettement dans l'hémisphère droit. Ces nécroses intéressent les formations basales de la région rhinencéphalique et de l'insula, le gyrus cinguli et les lobes temporaux, dont les parties basales et hippocampiques apparaissent liquéfiées avec des piquetés hémorragiques.

La topographie des lésions s'observe sur de grandes coupes hémisphériques : les circonvolutions temporales inférieures, insulaires et frontales voisines, les circonvolutions orbitales et calloso-marginales sont occupées avec une remarquable exclusivité, leur intensité et leur extension étant maximales dans les circonvolutions temporo-hippocampiques et fusiformes. On y voit une nécrose « en nid » de l'écorce et une démyélinisation de la substance blanche directement sous-corticale, l'axe médullaire profond et le corps calleux ne montrant qu'une pâleur œdémateuse. Des foyers analogues se trouvent au niveau thalamique. Le corps strié et le tronc cérébral sont intacts.

Le substratum histologique est une méningo-encéphalite lympho-plasmo-histiocytaire avec prédilection nette dans les formations grises, le maximum des nécroses inflammatoires siégeant le plus

souvent au niveau du cortex. Les lésions corticales, variables d'une région à l'autre, vont de la simple infiltration gliomésodermale avec dégénérescence discrète des cellules nerveuses à l'inflammation nécrosante massive de toute l'épaisseur de l'écorce avec destruction spongieuse tissulaire, infiltration lymphocytaire et gliale diffuse et perte complète des neurones. La nécrose s'étend plus ou moins profondément dans le ruban cortical, parfois même dans le sous-cortex, tandis que la substance blanche profonde n'est le siège que des lésions inflammatoires minimes.

L'atteinte des cellules nerveuses est caractérisée par un aspect nécrobiotique avec homogénéisation, rétraction et pâleur, précédant leur dissolution. A un stade peu avancé, elles montrent un cytoplasme homogène et rougeâtre, pendant que dans le nucleus excentrique et gonflé s'observent des inclusions homogènes singulières ou multiples. La dissolution homogène ou granuleuse du cytoplasme mène à l'aspect de la « dégénérescence éosinophile » (Hurst, Greenfield) ou à « l'altération pseudo-ischémique » de la cellule nerveuse (Seitelberger et Jellinger). Cet aspect uniforme est trouvé, par exemple, dans la fascia dentata de la corne d'Ammon. Le stade initial de cette « maladie à inclusions » des neurones, se trouvant dans les zones corticales atteintes moins gravement, consiste en chromatolyse et gonflement du nucleus. Les inclusions intranucléaires éosinophiles se situent non seulement dans les cellules nerveuses, mais aussi dans les cellules gliales et adventitielles.

Des foyers de désintégration inflammatoire avec des inclusions s'observent également dans la couche optique, tandis que le corps strié, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle ne montrent que des périvasculites limitées et une raréfaction neuronale discrète avec un petit nombre d'inclusions intranucléaires.

L'isolement d'un agent viral réussit sans difficultés par inoculation de la suspension du tissu cérébral provenant de l'autopsie aux cultures tissulaires de la glande thyroïde humaine, en primoculture, mais ni aux cultures des reins du singe ni sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Cette réaction fut reproduite régulièrement par plusieurs essais de réisolement du matériel original. L'exploitation quantitative donne un titre moyen de 10^{1,75} / 0,1 ml du tissu cérébral. Le virus isolé fut adapté simplement aux cultures tissulaires suivantes : reins de singe, cellules humaines en culture continue (souche HeLa, HeP II), mais ces sous-couches adaptées sont également caractérisées par une propagation meilleure sur les cultures tissulaires thyroïdiennes humaines et par cela se différencient des souches laboratoires du virus herpétique. L'agent isolé pouvait être identifié comme le virus de l'herpès hominis par son spectre d'hôte, par l'aspect de son pouvoir pathogène et par la présence d'inclusions intranucléaires du type A dans les cultures tissulaires et dans les cerveaux des souris inoculés ainsi que par l'immunisation croisée avec des souches connues du virus herpétique dans la déviation du complément et dans les réactions de séro-neutralisation.

Le tableau clinique et histopathologique de cette observation a tous les caractères de l'encéphalite nécrosante aiguë à inclusions. La présence d'inclusions nettes du type A et la manifestation de la « maladie à inclusions » des cellules nerveuses, en effet, parlent en faveur d'une maladie à virus, mais il n'est pas possible d'en tirer une conclusion étiologique. Celle-ci est faite par l'identification de l'agent causal dans le cerveau, ayant les caractères du virus herpétique. Ainsi, toutes les conditions indispensables au diagnostic de certitude d'une encéphalite herpétique sont réalisées. Notre observation, chez laquelle, comme chez tous les autres cas d'encéphalite herpétique de l'adulte, n'existaient aucune affection cutanée ou cutanéomuqueuse herpétiques, est un nouvel argument très important de l'identité étiologique de l'encéphalite nécrosante aiguë à inclusions et de l'encéphalite herpétique, soupçonnée d'abord par les faits anatomo-cliniques, le processus lésionnel cérébral paraissant bien être le résultat d'une interaction directe du virus si répandu avec le parenchyme nerveux. Vu le titre élevé dans le tissu cérébral, interprété comme manifestation de la virémie, on peut admettre que dans notre observation il s'agit plutôt d'une infection herpétique généralisée avec atteinte primaire du névraxe que d'une encéphalite herpétique isolée. Sans preuves biologiques, il n'est actuellement pas possible d'appliquer cette notion étiologique aux formes subaiguës et chroniques de l'encéphalite à inclusions, très voisines par la présence d'inclusions cellulaires en apparence identiques ainsi que par l'aspect anatomique des lésions.

(Institut Neurologique de l'Université de Vienne,
Schwarzspanierstrasse 17, Vienne IX^e, Autriche.)

BIBLIOGRAPHIE

- ARMSTRONG (Ch.). Herpès simplex virus recovered from the spinal fluid of a suspected case of lymphocytic choriomeningitis. *Publ. Hlth Rep.* (Wash.), 1943, **58**, 5, 16-21.
- BLOEDHORN (A.), STAMMLER (A.), ACKERMANN (R.) et SCHEID (W.). Herpes-simplex-Encephalitis des Erwachsenen mit tödlichem Ausgang. *Dtsch. med. Wschr.*, 1962, **87**, 24, 1247-1249.
- BOGAERT (L. van), RADERMECKER (J.) et DEVOS (J.). Sur une observation mortelle d'encéphalite aiguë nécrosante (sa position vis-à-vis du groupe des encéphalites transmises par arthropodes et de l'encéphalite herpétique). *Rev. Neurol.*, 1955, **92**, 5, 329-356.
- BRIHAYE (J.). Étude des encéphalites herpétiques et des encéphalites nécrosantes aiguës. Bruxelles : Ed. *Acta medica belgica*, 1958, 1-118.
- COWDRY (E. V.). The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. *Arch. Pathol.*, 1934, **18**, 3, 527-542.
- DRAHEIM (J.) et RODANICHE (E. DE). Herpes simplex encephalitis. *Amer. J. clin. Path.*, 1952, **22**, 5, 1077-1080.
- GREENFIELD (J. G.). Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade. *Brain*, 1950, **73**, 2, 141-166.
- HAYMAKER (W.). Herpes simplex encephalitis in man. With a report of three cases. *J. Neuropath. exper. Neurol.*, 1949, **8**, 2, 132-154.
- HAYMAKER (W.), SMITH (M. G.), BOGAERT (L. van) et CHENAR (C. de). Pathology of viral disease in man characterized by nuclear inclusions. With emphasis on herpes simplex and subacute inclusion encephalitis. In : *Viral Encephalitis*. Springfield : Ch. C. Thomas, 1958, 95-204.
- HERZBERG (K.). Herpesvirusnachweis im Cytus cinguli einer Einschlusskörperchen-Encephalitis. *Zbl. Bakt. I. Orig.*, 1959, **174**, 1, 38-43.
- HURST (E. W.). Acute haemorrhagic leucoencephalitis ; previously undefined entity. *Med. J. Austral.*, 1941, **2**, 1, 1-6.
- JOCHHEIM (K. A.) et KOCH (M.). Das Virus des Herpes simplex und das Nervensystem. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1956, **24**, 11, 574-609.
- KRÜCKE (W.). Ueber eine besondere Form der spontanen Encephalitis. Akute, subakute und chronisch-rezidivierende Encephalitis mit Einschlusskörperchen. *Nervenarzt*, 1957, **28**, 7, 289-301.
- RADERMECKER (J.). Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies. *E.E.G. et Clin. Neurophysiol.*, 1956, suppl. **5**, 106-146.
- SCHEID (W. K.), JOCHHEIM (A.) et STAMMLER (A.). Tödlicher Verlauf einer Infektion mit dem Virus der lymphocytären Choriomeningitis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1956, **174**, 2, 123-139.
- SEITELBERGER (F.) et JELLINGER (K.). Akute nekrotisierende (Einschlusskörperchen). Encephalitis. *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1958, **15**, I-IV, 262-275.
- SMITH (M. G.), LENNETTE (E. H.) et REAMES (H. R.). Isolation of the virus of herpes simplex and demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. *Amer. J. Path.*, 1941, **17**, 1, 55-68.
- SPAAR (F. W.). Zur Atiologie und Anatomie nekrotisierender Encephalitiden bei Erwachsenen. *Tgg dtsch. Neuropath. u. Neuroanat.*, Würzburg, 1962.
- WHITMAN (L.), WALL (M. J.) et WARREN (J.). Herpes simplex encephalitis. A report of two fatal cases. *J.A.M.A.*, 1946, **131**, 17, 1408-1411.
- ZARAFONETIS (C. J. D.), SMADEL (J. E.), ADAMS (J. W.) et HAYMAKER (W.). Fatal herpes simplex encephalitis in man. *Amer. J. Path.*, 1944, **20**, 4, 429-455.